

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 864**

51 Int. Cl.:

C07D 213/79 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2014 PCT/EP2014/053674**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14131777**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2014 E 14706607 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2961736**

54 Título: **Inhibidores de histonas desmetilasas**

30 Prioridad:

27.02.2013 DK 201370113

27.02.2013 DK 201370114

27.02.2013 DK 201370115

27.02.2013 US 201361770058 P

27.02.2013 US 201361770065 P

27.02.2013 US 201361770067 P

24.01.2014 US 201461931126 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.06.2018

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

LABELLE, MARC;

BOESEN, THOMAS;

KHAN, QASIM;

VAKITI, RAMKRISHNA REDDY;

SHARMA, UTPAL;

YANG, YING;

MEHROTRA, MUKUND;

SARASWAT, NEERJA y

ULLAH, FARMAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 670 864 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 histonas desmetilasas**Descripción**

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos capaces de modular la actividad de las histonas desmetilasas (HDME), compuestos que 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.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

El ADN de las células eucariotas se empaqueta en cromatina enrollando el ADN alrededor de las proteínas histonas para formar nucleosomas, la unidad básica de la cromatina. Una de las funciones importantes de la cromatina es determinar las regiones de transcripción activa y silenciada cambiando la estructura de cromatina ordenada. Tales cambios tienen efectos profundos en la función celular ya que afectan a procesos fundamentales como la diferenciación, la proliferación y la apoptosis, y a menudo se denominan colectivamente "epigenéticos" ya que pueden llevar a cambios heredables que no implican cambios en las secuencias genéticas (Quina, A.S. et al. (2006), *Biochem. Pharmacol.* 72; 1563-1569).

20

25

Estos cambios de cromatina altamente controlados están mediados por alteraciones de proteínas histonas asociadas con el ADN en el nucleosoma. Más notablemente, la cola de 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 histonas está mediada por enzimas específicos, por ejemplo, histonas metil transferasas e histonas desmetilasas para grupos metilo, histonas acetiltransferasas e histonas desacetilasas para grupos acetilo, etc. En el caso de que la actividad o expresión de estas enzimas "epigenéticos" no estén controlados y regulados correctamente puede llevar a enfermedad. El cáncer, en particular, es un área de gran importancia en relación con la actividad enzimática epigenética desregulada debido al papel de la epigenética en la diferenciación, la proliferación y la apoptosis celular, pero la epigenética también puede desempeñar un papel en otras enfermedades como enfermedades metabólicas, inflamatorias, neurodegenerativas y cardiovasculares. Por lo tanto la modulación selectiva de la acción aberrante de los enzimas epigenéticos puede ser muy prometedora para el tratamiento de enfermedades humanas (Kelly, T.K. et al. (2010), *Nat. Biotechnol.* 28; 1069-1078, y Cloos, P.a.C. et al. (2008), *Genes. Dev.* 22; 115-1140).

30

35

La metilación y desmetilación de residuos de lisina en la cola de la histona H3 constituyen marcas epigenéticas importantes que delimitan transcripcionalmente la cromatina activa e inactiva. Por ejemplo, la metilación de la lisina 9 en la histona H3 (H3K9) se asocia habitualmente con la cromatina silenciada epigenéticamente (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 la lisina 4 en la histona 3 está asociada con la cromatina transcripcionalmente activa. De manera similar, la marca de lisina 27 histona H3 (H3K27) es represiva en sus estados di- y tri- metilados mientras que la marca lisina 36 histona H3 se encuentra en asociación con activación génica (Barski, A. et al. (2007), *Cell*, 129, 823-37; Vakoc, C. et al. (2006) *Mol. Cell. Biol.* 26, 9185-95; Wagner, E.J. & Carpenter, P.B. (2012) *Nature Mol. Cell Biol* 13, 115-26). Hay, sin embargo, muchas excepciones a estas reglas generales de asociación entre los estados de metilación de las marcas epigenéticas y el efecto que tienen sobre la transcripción.

40

45

50

Como se documenta por los estudios de ratón knockout SUV39H1, la pérdida de la variante tri-metilo de la marca H3K9 da como resultado aberraciones cromosómicas y predispone al cáncer (P Peters, A.H. et al., *Cell* 107, 323-37, 2001). La proteína JMJD2C (KDM4C, GASC1) se ha identificado como un borrador de la marca H3K9 (una histona desmetilasa) y puede por lo tanto promover el cáncer si su expresión y actividad no están estrechamente controladas (Cloos, P. et al. (2006), *Nature* 442, 307-11; Klose, R.J. et al. (2006), *Nature* 442, 312-16; Liu, G. et al. (2009), *Oncogene* 28, 4491-500). Por ejemplo, se ha demostrado que la JMJD2C induce fenotipos transformados como crecimiento independiente de factores de crecimiento, crecimiento independiente del anclaje y formación de mammosfera, si se sobreexpresa en células (Liu, G. et al. (2009), *Oncogene* 28, 4491-500). Estos descubrimientos 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, Z.Q. et al. (2000) *Cancer Res.* 60, 4735-39; Yang, Z.Q. et al. (2001) *Jpn. J. Cancer Res.* 92, 423-28; Hu, N. et al. (2005) *Cancer Res.* 65, 2542-46; Liu, G. et al. (2009) *Oncogene* 28, 4491-500; Wissmann, M. et al. (2007) *Nat. Cell Biol.* 9, 347-53.), lo que indica la importancia potencial de la JMJD2C como un oncogen.

55

60

65

La proteína JMJD2A (KDM4A, JHDM3A) muestra propiedades similares a la JMJD2C. La JMJD2A muestra alta identidad de secuencia para JMJD2C en su dominio catalítico JmJc, es un borrador de la marca H3K9 y también se ha demostrado que se sobreexpresa en el cáncer de próstata (Cloos, P. Et al., *Nature* 442, 307-11, 2006). Se ha demostrado que la JMJD2A interactúa con el receptor de estrógenos alfa (ER-alfa) y la sobreexpresión de JMJD2A mejora la transcripción dependiente de estrógenos y la regulación por disminución de la transcripción reducida de

JMJD2A de un gen objetivo de ER-alfa seminal, ciclina D1 (Kawazu et al., (2011) PLoS One 6; Berry et al., (2012) Int J Oncol 41) Adicionalmente, 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).

De igual manera, un borrador de la variante tri-metilo de la marca H3K4, el JARI D1 B (KDM5B, PLU1) también se ha identificado como oncogén potencial. En el cáncer el JARID1B muy probablemente actúa como un represor de genes represores de tumores mediante de la eliminación de la tri-metilación H3K4 llevando a la activación transcripcional disminuida en las regiones de cromatina afectadas. El potencial oncogénico de JARID1B se demuestra por su estimulación de la proliferación en líneas celulares y está validado por estudios de silenciamiento de shARN de la expresión de JARID1B que muestra inhibición de la proliferación en las 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 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 et al. (2011), Int. J. Oncol. 38, 1267-77). Finalmente, el JARID1B está sobreexpresado en el cáncer de próstata y está asociado con la malignidad y pronóstico pobre (Xiang Y. et al. (2007) PNAS 104).

El JARID1A (KDM5A, RBP2) es también un borrador de la variante tri- y di-metilo de la marca H3K4. El JARID1A está sobreexpresado en el cáncer gástrico (Zeng et al., (2010) Gastroenterology 138) y su gen se amplifica en el carcinoma de cuello uterino (Hidalgo et al, (2005) BMC Cancer 5). Se ha sugerido que el JARID1A ajusta con precisión el control de la expresión del receptor de progesterona por los estrógenos (Stratmann y Haendler (2011) FEBS J 278). Junto con JARID1B, el JARID1A se ha implicado en el mantenimiento de una población de crecimiento lento de células cancerosas que se requieren para el crecimiento tumoral continuo y que son resistentes a la terapia citotóxica y dirigida (Roesch, et al, (2010) Cell 141; Sharma, et al., (2010) Cell 141). El JARID1A se requiere para la iniciación y progresión tumoral en ratones Rb+/- y Men1-defectuosos (Lin, et al., (2011) PNAS 108). Los datos de Pasini muestran que el JARID1A se une a los genes objetivo de proteínas del grupo Polycomb que están implicadas en la regulación de procesos celulares importantes como embriogénesis, proliferación celular y autorrenovación de células madre mediante la represión transcripcional de los genes que determinan las decisiones del destino celular (Pasini et al. (2008) Genes & Dev 22). Adicionalmente, también se ha demostrado que el JARID1A se une al complejo PRC2 y es regulador de los genes objetivo PRC2 (Pasini et al., (2008) Genes & Dev 22).

Otro oncogén potencial, un borrador de la variante di-metilo de la marca H3K36, el JHDM1B (KDM2B, FBXL10) ha demostrado estar altamente expresado en cánceres humanos (Tzatsos A et al. (2009), PNAS 106 (8), 2641-6; He, J. et al. (2011), Blood 117 (14), 3869-80). El derribo de FBXL10 provoca senescencia en fibroblastos embrionarios de ratón (MEF), que pueden ser rescatados mediante la expresión de JHDM1B activo catalítico (pero no inactivo catalítico) ((Pfau Ret al. (2008), PNAS 105(6), 1907-12; He J et al. (2008), Nat Struct Mol Biol 15, 1169-75). El JHDM1B desmetila H3K36me2 en el gen supresor tumoral Ink4b (p15^{Ink4b}), y de esta manera silencia la expresión de este gen mediador de la senescencia en MEF y en células leucémicas (He, J. et al. (2008), Nat Struct Mol Biol 15, 1169-75; He, J. et al. (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 desarrollo de leucemia en un modelo AML de ratón.

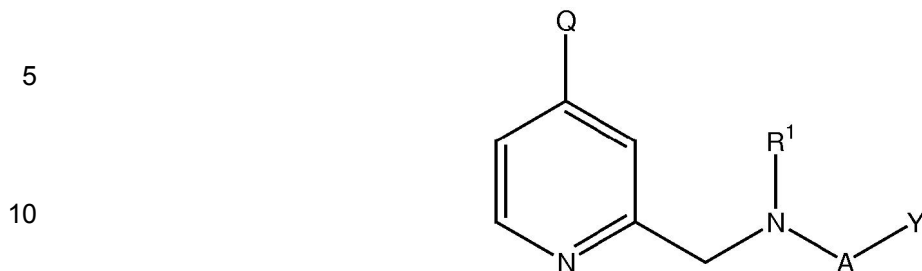
Los inhibidores de la clase histona desmetilasa de enzimas epigenéticos, y en particular los oncogenes potenciales JARID1B, JARID1A, JMJD2C, JMJD2A y JHDM1B, presentarían un nuevo enfoque para la intervención en cánceres y otras enfermedades proliferativas. Siendo una de las enfermedades más devastadoras que afecta a millones de personas en todo el mundo, sigue habiendo una gran necesidad de compuestos eficaces y específicos contra el cáncer. Los inhibidores de Histonas Demetiladas se han divulgado en Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19, 2011, 3625-3636, en ChemMedChem, 2011, 6, 759-764 y en la WO2013/025805.

La WO2014053491 A1 (publicada después de la fecha de presentación de la presente patente) divulga inhibidores o moduladores de la actividad de la histona desmetilasa (HDME).

Las realizaciones de la invención proporcionan nuevas series de compuestos capaces de modular la actividad de las histonas desmetilasas, por lo menos algunos de los cuales 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 .

Los inventores han descubierto sorprendentemente que los nuevos compuestos de Fórmula (I) como se definen en la presente pueden usarse en el tratamiento de enfermedades dependientes de HDME inhibiendo las HDME. La inhibición de las HDME proporcionaría un nuevo enfoque para la prevención y el tratamiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas. Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que cuando se administran solos u opcionalmente en combinación con compuestos antineoplásicos, aumentan la eficacia del tratamiento de enfermedades dependientes de HDME.

Por consiguiente, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I)

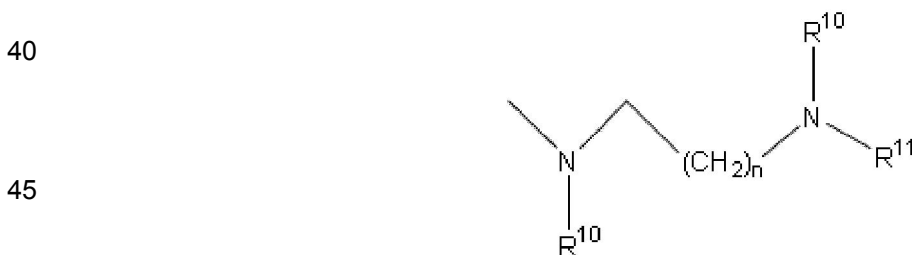


15 en la que
Q se selecciona de -CH=NR¹², -W, -CH₂NHR¹³, -CH=O, -CH(OR¹⁷)₂ y la fórmula



30 en la que R¹⁸ y R¹⁹ son hidrógeno, o forman juntos un grupo 1,3-diaza-C₅₋₇-cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R¹⁶ y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R³, y que opcionalmente contiene uno o dos grupos oxo; un grupo 1,3-thiaza-C₅₋₇-cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R¹⁶ y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R³ y que opcionalmente contiene uno o dos grupos oxo; un grupo 1,3-oxaza-C₅₋₇-cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R¹⁶ y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R³, y que contiene opcionalmente uno o dos grupos oxo, en donde en los tres casos dos R³ en el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo espiro;

35 A se selecciona de -CHR²C(O)-, alquilenilo C₁₋₈, alquenileno C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈, cicloalquileno C₃₋₁₀, heterociclileno, heteroarileno y arileno, dichos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, heterociclileno, heteroarileno y arileno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R³; con la condición de que cuando Q es -CH=O, A no es alquinileno; o cuando A se selecciona de -CHR²C(O)- y alquilenilo C₁₋₈, Y puede ser alternativamente



50 donde n es de 1 a 3;

Y se selecciona de -H, -NR⁶R⁷, -OR⁷, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, heteroarilo y arilo, tales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R³ y pueden formar una estructura cíclica con R²; con la condición de que cuando Q es -CH=O, Y no es alquinilo;

55 R¹ se selecciona de -H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, tales alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de -OH, arilo, alcoxi C₁₋₆, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, F y cicloalquilo C₃₋₆; o más preferiblemente se selecciona de -H y alquilo C₁₋₄; o con -A-Y forma un nitrógeno que contiene un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido donde la sustitución opcional puede ser alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, o cicloalquilo C₃₋₁₀, tales alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de -OH, arilo, alcoxi C₁₋₆, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, F y cicloalquilo C₃₋₆;

60 R² se selecciona de -H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, y cicloalquilo C₃₋₁₀, tales alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de -OH, arilo, alcoxi C₁₋₆, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, F, y cicloalquilo C₃₋₆, y puede formar una estructura cíclica con y;

65 cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z-arilo, -Z-heteroarilo, -Z-NR⁶R⁷, -Z-C(=O)-NR⁶R⁷, -Z-NR⁶-C(=O)-R⁷,

-Z-C(=O)-R⁷, -Z-OR⁷, halógeno, -Z-SR⁷, -Z-SOR⁷, -Z-SO₂R⁷, -Z-SO₂NR⁶R⁷ y -Z-COOR⁷, en donde cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴, y en donde cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵;

Z se selecciona de un enlace simple, 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 alquilo C₁₋₈, fluoroalquilo C₁₋₄, perfluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z- heterociclilo, -Z-heteroarilo y -Z-arilo, tales alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹ independientemente seleccionados; o, alternativamente, R⁶ y R⁷ pueden junto con el átomo N al que están unidos formar un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R⁸ independientemente seleccionados;

15 cada R⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z-heteroarilo, -Z-NR¹⁰R¹¹, -Z-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -Z-OR⁹, halógeno, -CN, -Z-SR⁹, -Z-SOR⁹, -Z-SO₂R⁹ y -Z-COOR⁹, tales alquilo, alqueno, alquinilo, 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 donde cualquier heterociclilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más R⁴ como se ha definido anteriormente, y en donde cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más R⁵ como se ha definido anteriormente, y

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

25 cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴ como se ha definido anteriormente, y en donde cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵ como se ha definido anteriormente, o, alternativamente, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de N al que están unidos forman opcionalmente un anillo N-heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁴ como se ha definido anteriormente;

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

35 cuando Q es -CH=NR¹², R¹² se selecciona de alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z-arilo, -Z- heteroarilo, -Z-NR⁶R⁷, -Z-C(=O)-NR⁶R⁷, -Z-NR⁶-C(=O)-R⁷, -Z-C(=O)-R⁷, -Z-OR⁷, halógeno, -Z-SR⁷, -Z-SOR⁷, -Z-SO₂R⁷ y -Z-COOR⁷, en los que el alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R³;

40 cuando Q es -CH₂NHR¹³, R¹³ se selecciona de hidrógeno, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)OR⁷, alquilo C₁₋₈, fluoroalquilo C₁₋₄, perfluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo y -Z-monocíclico-heteroarilo, tales alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo y monocíclico-heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R⁸ independientemente seleccionados, o es -CR¹⁴R¹⁵-NR⁶R⁷, -CR¹⁴R¹⁵CN, o -CR¹⁴R¹⁵O⁷, en el que cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, heteroarilo y arilo, y en donde R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de carbono que interviene pueden designar un cicloalquilo C₃₋₁₀ o C₅₋₁₀ anillo cicloalqueno C₅₋₁₀, en los que el alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo (anillo), anillo de cicloalqueno, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R³;

45 cuando Q es W, W se selecciona de un grupo 1,3-diaza-C₅₋₇-cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R¹⁶ y está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R³, y contiene opcionalmente uno o dos grupos oxo; un grupo 1,3-thiaza-C₅₋₇-cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R¹⁶ y opcionalmente sustituido además con uno o más R³ y que contiene opcionalmente uno o dos grupos oxo; en donde en los tres casos dos R³ en el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo espiro;

50 R¹⁶ se selecciona entre hidrógeno, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷ y -C(O)C(O)OR⁷;

55 cuando Q es -CH(OR¹⁷)₂, cada R¹⁷ es independientemente R³, o en donde dos sustituyentes R¹⁷ junto con el -O-CH(-)O- que interviene pueden formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R³ y que contiene hasta dos grupos oxo;

o un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

60	N-[4-(dietilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-({4-[(trifluoroacetamido)metil]piridin-2-il}metil)acetamida
	2-({[4-(aminometil)piridin-2-il]metil}amino)-N-{1-[(2-metoxifenil)metil]piperidin-4-il}acetamida
	2-({[4-[(ciclopropilamino)metil]piridin-2-il}metil]amino)-N-{1-[(2-metoxifenil)metil]piperidin-4-il} acetamida

65

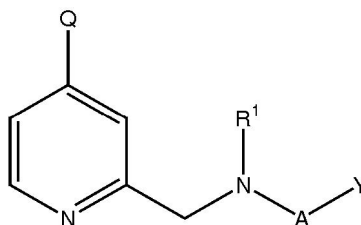
5	N-[(2-[[N-([2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil)metil]-2,2,2-trifluoroacetamido]metil]piridin-4-il) metil]-2,2,2-trifluoroacetamida
	ácido ([2-([4-(dietilamino)butil]amino)metil]piridin-4-il)metil]carbamoil]fórmico
	2-([2-([2-([2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil)metil]amino)metil] piridin-4-il)metil]carbamoil] oxi]benzoato de etilo
10	2-([4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il]metil) amino]-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]acetamida
	2-([4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il]metil) amino]-N-metil-N-[3-(1H-pirazol-1-il)propil]acetamida
	N-(1-benzilpirrolidin-3-il)-2-([4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il]metil) amino]acetamida
15	4-[2-([2-([4-(dietilamino)butil]amino)metil]piridin-4-il)metilidano]hidrazin-1-il]benzonitrilo
	(1-([2-([2-([4-(dietilamino)butil]amino)metil]piridin-4-il)metilidano]amino)metil]ciclopropil)metanol
20	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-([4-([1-(hidroximetil)ciclopropil]metil]imino)metil]piridin-2-il)metil]amino]acetamida

25	N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-2-([4-formilpiridin-2-il)metil]amino]acetamida
	N-(1-benzilpirrolidin-3-il)-2-([4-formilpiridin-2-il)metil]amino]acetamida
	N-[4-(dietilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-([4-formilpiridin-2-il)metil]amino]acetamida

o un isómero, estereoisómero, diastereómero o tautómero geométrico del mismo o una mezcla de isómeros, estereoisómeros, diastereómeros o tautómeros geométricos de los mismos, o una sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

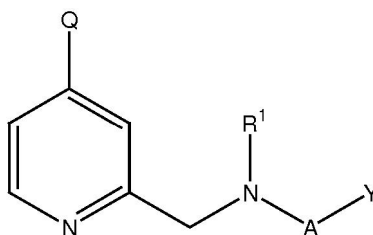
Se considera que es probable que cada uno de los grupos Q se convierta *in vivo* para producir el ácido correspondiente (Q = -C(O)OH) mediante procesos que posiblemente incluyen o consisten de procesamiento enzimático. Por consiguiente, muchos o todos los compuestos de esta invención pueden actuar *in vivo* por lo menos principalmente en forma de los derivados de ácido correspondientes descritos en la WO2014053491 A1 (publicada después de la fecha de presentación de la presente patente). Se cree que es probable que el procesamiento enzimático tenga lugar parcial o completamente dentro de las células en las que ha penetrado el compuesto respectivo de la invención. A la vista de esto, es probable que las diferencias en la actividad *in vitro* observada en los compuestos de la invención que tienen el mismo sustituyente -A-Y pero difieren en el grupo Q se deban a la influencia de los diferentes grupos Q en la penetración celular y/o la eficiencia de conversión a la forma de ácido dentro de la célula. Esta conclusión conjetural se basa en la detección del ácido correspondiente dentro de las células tras la administración de ciertos compuestos de acuerdo con la invención y el modelado molecular de la interacción de los ácidos con los enzimas relevantes.

Por consiguiente, en un aspecto alternativo, la divulgación proporciona un compuesto de la Fórmula general



en la que R¹, A, e Y son como se ha definido anteriormente o a continuación en la presente y Q es un grupo que se convierte en -COOH o COO⁻ tras la administración de dicho compuesto a un humano, siempre que Q no sea una amida o un éster de dicho grupo -COOH.

También se divulga un compuesto de la Fórmula (I)



- 5
- 10 en la que
- 15 Q se selecciona de $-\text{CH} = \text{NR}^{12}$ y $-\text{W}$;
- 20 A se selecciona de $-\text{CHR}^2\text{C}(\text{O})-$, alquileo C_{1-8} , alquenileno C_{2-8} , alquinileno C_{2-8} , cicloalquileno C_{3-10} , heterociclileno, heteroarileno y arileno, tales alquileo, alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, heterociclileno, heteroarileno y arileno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^3 ;
- 25 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, tales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;
- 30 R^1 se selecciona de $-\text{H}$ y alquilo C_{1-4} ;
- 35 R^2 se selecciona de $-\text{H}$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , tales 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} ;
- 40 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 donde cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R^4 , y en donde cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R^5 ;
- 45 Z se selecciona de un enlace sencillo, alquileo C_{1-} , heterociclileno y cicloalquileno C_{3-6} ;
- 50 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} , $-\text{N}(\text{R}^1)_2$, carbamoilo, y $-\text{OH}$;
- 55 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} , $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, carbamoilo y $-\text{OH}$;
- 60 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, tales 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 forman un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R^8 seleccionados independientemente;
- 65 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 $-\text{Z}-\text{COOR}^9$, tales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocíclicos, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de 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 donde cualquier heterociclilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más R^4 como se ha definido anteriormente, y en donde cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más R^5 como se ha definido anteriormente, y
- 60 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 cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R^4 como se ha definido anteriormente, y en el que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R^5 como se ha definido anteriormente;
- 65 cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente de $-\text{H}$, alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo

C₁₋₄, alquenido C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴ como se ha definido anteriormente, y en donde cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵ como se ha definido anteriormente, o, alternativamente, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R⁴ como se ha definido anteriormente;

R¹² se selecciona de alquilo C₁₋₁₀, alquenido C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z-arilo, -Z-heteroarilo, -Z-NR⁶R⁷, -Z-C(=O)-NR⁶R⁷, -Z-NR⁶-C(=O)-R⁷, -Z-C(=O)-R⁷, -Z-OR⁷, halógeno, -Z-SR⁷, -Z-SOR⁷, -Z-SO₂R⁷ y -Z-COOR⁷, tales alquilo, alquenido, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R³;

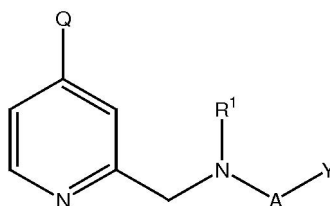
W se selecciona de un grupo 1,3-diaza-C₅₋₇-cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R¹⁶ y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R³ y un grupo 1,3-oxaza-C₅₋₇-cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R¹⁶ y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R³, en donde en ambos casos dos R³ en el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo espiro;

R¹⁶ se selecciona de hidrógeno, -C(O)R⁷, y -C(O)C(O)R⁷;

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

o un isómero o una mezcla de sus isómeros de la misma, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.

También se divulga un compuesto de la Fórmula (I)



en la que

Q es -CH₂NHR¹³;

A se selecciona de -CHR²C(O)-, alquilenilo C₁₋₈, alquilenilo C₂₋₈, alquinilenilo C₂₋₈, cicloalquilenilo C₃₋₁₀, heterociclilenilo, heteroarilenilo y arilenilo, tales alquilenilo, alquilenilo, alquinilenilo, cicloalquilenilo, heterociclilenilo, heteroarilenilo y arilenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R³;

Y se selecciona de -H, -NR⁶R⁷, -OR⁷, alquilo C₁₋₈, alquenido C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, heteroarilo y arilo, tales alquilo, alquenido, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R³;

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

R² se selecciona de -H, alquilo C₁₋₈, alquenido C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, tales alquilo, alquenido, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de -OH, arilo, alcoxi C₁₋₆, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, F y cicloalquilo C₃₋₆;

cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z-arilo, -Z-heteroarilo, -Z-NR⁶R⁷, -Z-C(=O)-NR⁶R⁷, -Z-NR⁶-C(=O)-R⁷, -Z-C(=O)-R⁷, -Z-OR⁷, halógeno, -Z-SR⁷, -Z-SOR⁷, -Z-SO₂R⁷, -Z-SO₂NR⁶R⁷ y -Z-COOR⁷, en donde cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴, y en donde cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵;

Z se selecciona de un enlace sencillo, alquilenilo C₁₋₄, heterociclilenilo y cicloalquilenilo C₃₋₆;

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;

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

10 cada R⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquenilo 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, tales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocíclicos, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituido 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 donde cualquier heterociclilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más R⁴ como se ha definido anteriormente, y en donde cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más R⁵ como se ha definido anteriormente, y

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

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

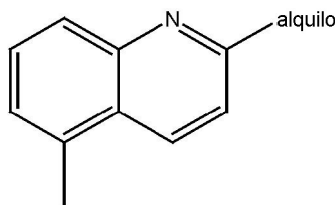
30 R³ se selecciona de hidrógeno, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -R⁷, -CR¹⁴R¹⁵-NR⁶R⁷, -CR¹⁴R¹⁵CN, -CR¹⁴R¹⁵O⁷, en donde cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, heteroarilo y arilo, y en donde R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de carbono que interviene puede designar un cicloalquilo C₃₋₁₀ o anillo de cicloalquenilo C₅₋₁₀, tales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (anillo), anillo de cicloalquenilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R³;

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

40 o un isómero o una mezcla de sus isómeros de la misma, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.

45 Opcionalmente, se requiere que Q sea diferente de -A-Y. Opcionalmente, por lo menos uno de Q y -A-Y no es de la forma -alquilen-NH-alquilen-arilo, o más específicamente no es de la forma -alquilen-NH-alquilen-fenilo. Por ejemplo, uno o ambos de Q y -A-Y puede no ser de la forma -CH₂-NH-(CH₂)_x-fenilo, en donde x es 1-6 y puede ser en particular 4.

Opcionalmente, Q no comprende un grupo heteroarilo policíclico y, en particular, Q puede no comprender



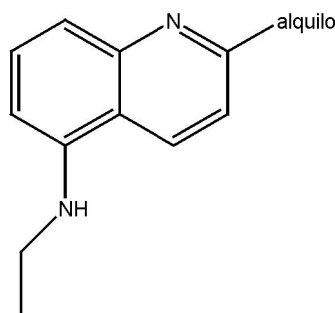
y opcionalmente puede no ser

60

65

5

10



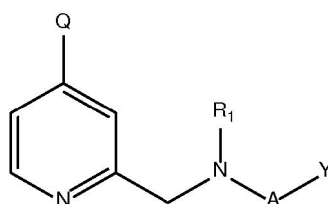
15

donde 'alquilo' puede ser metilo.

También se divulga un compuesto de la Fórmula (I)

20

25



en la que

30

Q se selecciona de $-\text{CH}=\text{O}$ y $-\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$;

A se selecciona de $-\text{CHR}^2\text{C}(\text{O})-$, alquilenilo C_{1-8} , alquenileno C_{2-8} , alquinileno C_{2-8} , cicloalquileno C_{3-10} , heterocicileno, heteroarileno y arileno, tales alquileno, alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, heterocicileno, heteroarileno y arileno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^3 ;

35

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, tales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^3 ;

40

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

45

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 donde cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R^4 , y en donde cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R^5 ;

50

Z se selecciona de un enlace sencillo, alquileno C_{1-4} , heterocicileno y cicloalquileno 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} , $-\text{N}(\text{R}^1)_2$, carbamoilo, y $-\text{OH}$;

55

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} , $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, carbamoilo y $-\text{OH}$;

60

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, tales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^8 independientemente seleccionados; o, alternativamente, R^6 y R^7 pueden junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R^8 independientemente seleccionados;

65

5 cada R⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquenilo 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, tales alquilo, alquenilo, alquinilo, 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 donde cualquier heterociclilo puede estar adicionalmente sustituido con uno o más R⁴ como se ha definido anteriormente, y en donde cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más R⁵ como se ha definido anteriormente, y

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

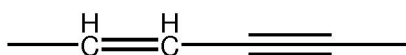
15 cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴ como se ha definido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

20 cada R¹⁷ es independientemente R³, o en donde dos sustituyentes R¹⁷ junto con el -O-CH(-)-O- que interviene pueden formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R³ y que contiene hasta dos grupos oxo;

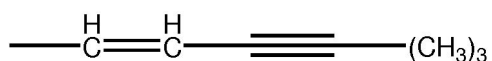
25 con la condición de que Y no sea H cuando A es -CH₂ -;

30 o un isómero o una mezcla de isómeros de la misma, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.

En este conjunto de realizaciones de la invención, -A-Y opcionalmente no incluye una fracción de alquilileno. Opcionalmente, -A-Y no comprende una fracción de la fórmula



o más particularmente una fracción de la fórmula

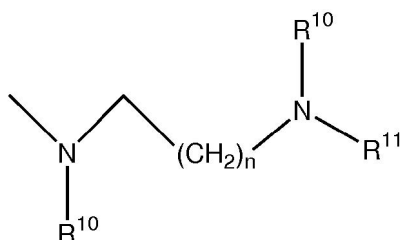


45 A en cualquiera de los compuestos definidos por la fórmula general en la presente puede seleccionarse de -CHR²C(O)-, o alquileno C₁₋₈, o heterociclileno.

Y en cualquiera de los compuestos definidos por la fórmula general en la presente puede ser -NR⁶R⁷.

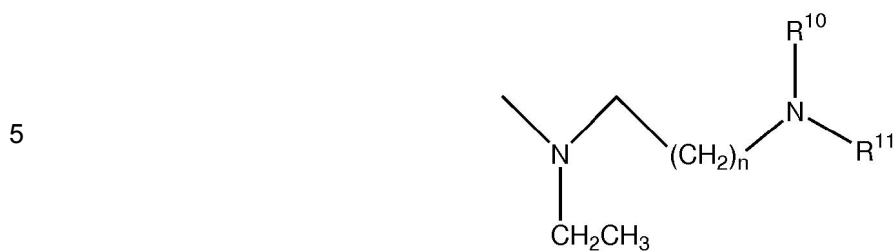
A en cualquiera de los compuestos definidos por la fórmula general en la presente puede ser -CHR²C(O) -.

50 A en cualquiera de los compuestos definidos por la fórmula general en la presente puede ser -CH₂C(O)-. Y en cualquiera de los compuestos definidos por la fórmula general en la presente puede ser

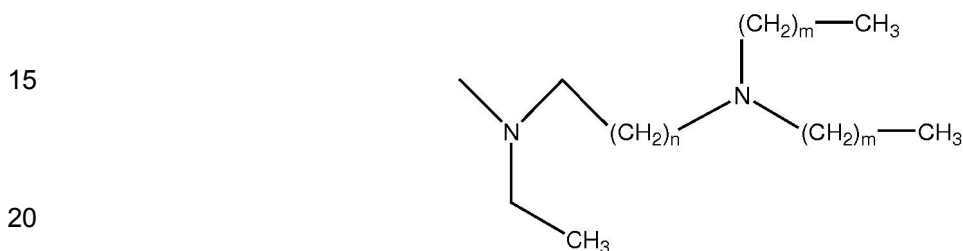


60 en donde n es de 1 a 3 y cada uno de R¹⁰ y R¹¹ independientemente es como se define en la reivindicación 1.

65 Y en cualquiera de los compuestos definidos por la fórmula general en la presente puede ser



10 por ejemplo



en donde n es de 1 a 3 y cada m es independientemente de 0 a 2.

25 Y en cualquiera de los compuestos definidos por la fórmula general en la presente puede seleccionarse de heterociclilo, heteroarilo y arilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^3 . R^{13} puede ser H en cualquiera de los compuestos definidos por la fórmula general en la presente. Q puede ser de la fórmula:



40 en la que R^{18} y R^{19} son hidrógeno, o juntos forman un grupo 1,3-diaza- C_{5-7} -cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R^{16} y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^3 , y que contiene opcionalmente uno o dos grupos oxo; un grupo 1,3-thiaza- C_{5-7} -cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R^{16} y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^3 y que contiene opcionalmente uno o dos grupos oxo; un grupo 1,3-oxaza- C_{5-7} -cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R^{16} y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^3 , y que contiene opcionalmente uno o dos grupos oxo, en donde en los tres casos dos R^3 en el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo espiro.

45

En algunos casos preferidos, el compuesto puede ser uno en el que la fracción -A-Y incluye 1-3 fracciones cíclicas seleccionadas entre cicloalquilo monocíclico, heterociclilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heteroarilo dicíclico y arilo monocíclico.

50

En aspectos preferidos de la invención, el compuesto puede ser como se muestra en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos siguiente. Un compuesto de acuerdo con la invención puede tener un peso molecular de 130-1.000 g/mol, como 180-800 g/mol, por ejemplo 225-600 g/mol o 250-500 g/mol.

55 La invención incluye una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de Fórmula (I) como se define en cualquier párrafo de la presente que contenga tal definición y opcionalmente uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

60 La invención incluye dicha composición farmacéutica, que comprende una o más sustancias activas adicionales.

La invención incluye un compuesto o un isómero, estereoisómero, diastereómero o tautómero geométrico del mismo o una mezcla de isómeros, estereoisómeros, diastereómeros o tautómeros geométricos del mismo, o una sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de la invención para uso como un medicamento.

65

La invención incluye un compuesto de la invención o un isómero, estereoisómero, diastereómero o tautómero geométrico del mismo o una mezcla de isómeros, estereoisómeros, diastereómeros o tautómeros geométricos del mismo, o una sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de HDME.

La invención incluye el uso de un compuesto de la invención o un isómero, estereoisómero, diastereómero o tautómero geométrico del mismo o una mezcla de isómeros, estereoisómeros, diastereómeros o tautómeros geométricos del mismo, o una sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad dependiente de HDME.

Las afecciones tratables usando compuestos o formulaciones o composiciones de acuerdo con la invención incluyen cáncer en el sentido más amplio, incluyendo tumores sólidos y no sólidos. Detalles adicionales de las afecciones tratables aparecen a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las definiciones anteriores de los compuestos de Fórmula (I) son referidas en la presente mediante las expresiones "compuestos de Fórmula (I)" como se define en la presente, "compuesto de Fórmula (I) como se define aquí", o simplemente "compuestos de Fórmula (I)", etc. Debe entenderse que tales referencias pretenden abarcar no sólo la fórmula general anterior en sus aspectos indicados, sino también todas y cada una de las realizaciones, etc. tratadas anteriormente o a continuación. También debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario, tales referencias también abarcan isómeros, estereoisómeros, diastereómeros o tautómeros geométricos, o mezclas de isómeros, estereoisómeros, diastereómeros o tautómeros geométricos, variantes isotópicas, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I).

Sin estar sujetos a ninguna teoría en particular, los resultados actuales dan razones para creer que cada uno de los valores de Q juegan un papel importante cuando se diseñan compuestos capaces de modular la actividad *in vivo* de las histonas desmetilasas (HDME), mientras que en cada caso el grupo Q se transforma *in vivo* a -COOH. Adicionalmente, se cree que la combinación sustituyente -A-Y desempeña un papel en el establecimiento de la afinidad para dichas histonas desmetilasas. Además, se cree que el nitrógeno de piridina y el átomo de nitrógeno de la Fórmula (I) también desempeñan un papel en la unión de una cavidad particular de las histonas desmetilasas donde se encuentra el átomo de hierro. También se cree que la propia cadena A-Y, y a través de sus sustituyentes, interactúa con el área de la desmetilasa que se sabe acomoda la cadena de lisina del sustrato.

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 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R³ (ver más adelante).

A puede seleccionarse de -CHR²C(O)-, alquileo C₁₋₈, cicloalquileo C₃₋₁₀, heterociclileno, heteroarileno y arileno, en particular de -CHR²C(O)-, alquileo C₁₋₈ y heterociclileno, como -CHR²C(O)- o alquileo C₁₋₈ o heterociclileno.

Y se selecciona típicamente de -H, -NR⁶R⁷, -OR⁷, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, heteroarilo y arilo. R⁶ y R⁷ se ejemplifican más adelante.

El alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo como Y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R³ (ver más adelante);

En algunas realizaciones, Y es -NR⁶R⁷. En un tipo de variante, A es -CHR²C(O) - e Y es -NR⁶R⁷. En otro tipo de variante, A es alquilo C₁₋₈ e Y es -NR⁶R⁷. En un escenario dentro de estas realizaciones y estas variantes, -NR⁶R⁷ representa un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R⁸ independientemente seleccionados, preferiblemente sustituido con uno a dos R⁸ independientemente seleccionados. En otro escenario dentro de estas realizaciones y estas variantes en las que Y es -NR⁶R⁷, uno de R⁶ y R⁷ representa -H o alquilo C₁₋₆. En otro escenario más dentro de estos tipos de realización y estas variantes en las que Y es -NR⁶R⁷, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₈, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈, por ejemplo, de tal manera que R⁶ y R⁷ son los mismos. En otro escenario más dentro de estos tipos de realización y estas variantes en las que Y es -NR⁶R⁷, uno de R⁶ y R⁷ se selecciona de heterociclilo, heteroarilo y arilo.

Y puede ser -H. En tales compuestos, y en otros, A puede seleccionarse de alquileo C₁₋₈, alquenileno C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈, y cicloalquileo C₃₋₁₀. En tales compuestos y en otros, A también puede seleccionarse de heterociclilo.

Y puede seleccionarse de heterociclilo, heteroarilo y arilo. En tales compuestos y otros, A puede

seleccionarse de alquileo C₁₋₈, alquilenilo C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈, en particular de alquileo C₁₋₈, como de alquileo C₁₋₆, en particular de alquileo C₁₋₄.

5 R¹ se selecciona típicamente de -H y alquilo C₁₋₄ (como metilo, etilo, propilo y butilo), en particular de -H y metilo.

10 R² se selecciona típicamente de -H, alquilo C₁₋₈, alquilenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, tales alquilo, alqueniilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de -OH, arilo, alcoxi C₁₋₆, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, F y cicloalquilo C₃₋₆. En algunas realizaciones, R² se selecciona de -H, alquilo C₁₋₄ (como metilo, etilo, propilo y butilo) e hidroxialquilo C₁₋₄ (como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo), en particular de -H, metilo e hidroximetilo.

15 El R³ (posibles sustituyentes para algunos de los significados de A e Y) típicamente 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-NR⁶-C(=O)-R⁷, -Z-C(=O)-R⁷, -Z-OR⁷, halógeno, -Z-SR⁷, -Z-SOR⁷, -Z-SO₂R⁷, -Z-SO₂NR⁶R⁷ y -Z-COOR⁷, en donde cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴, y en donde cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵.

20 Z se selecciona típicamente de un enlace sencillo, alquileo C₁₋₄, heterociclileno y cicloalquileo C₃₋₆. En una realización, Z se selecciona de alquileo C₁₋₄. En otra realización, Z se selecciona de un enlace sencillo. Debe entenderse que el grupo Z puede aparecer varias veces en la Fórmula (I) y que tales Z se seleccionan independientemente.

25 Cada R⁴ (posibles sustituyentes de heterociclilo) puede seleccionarse independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, -N(R¹)₂, carbamoilo y -OH,

30 Cada R⁵ (posibles sustituyentes de heteroarilo y arilo) puede seleccionarse independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -CN, -F, -Cl, -Br, carbamoilo y -OH.

35 Cada uno de R⁶ y R⁷ (por ejemplo, de la fracción -NR⁶R⁷) puede seleccionarse independientemente de -H (en ciertos aspectos), 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, tales alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R⁸ independientemente seleccionados; o, alternativamente, R⁶ y R⁷ pueden junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R⁸ independientemente seleccionados.

40 Cada R⁸ puede seleccionarse 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-NR¹⁰R¹¹, -Z-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -Z-OR⁹, halógeno, -CN, -Z-SR⁹, -Z-SOR⁹, -Z-SO₂R⁹ y -Z-COOR⁹, tales alquilo, alqueniilo, alquinilo, 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 donde cualquier heterociclilo puede estar adicionalmente sustituido con uno o más R⁴ como se ha definido anteriormente, y en donde cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más R⁵ como se ha definido anteriormente.

50 Cada R⁹ puede seleccionarse 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 cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴ como se ha definido anteriormente, y en donde cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵ como se ha definido anteriormente.

55 Cada uno de R¹⁰ y R¹¹ (de la fracción -NR¹⁰R¹¹) puede seleccionarse 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 donde cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴ como se ha definido anteriormente, y en el que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵ como se ha definido anteriormente, o, alternativamente, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de N al que están unidos, pueden formar un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R⁴ como se ha definido anteriormente.

60 En algunas realizaciones, Q es -CH=NR¹². Si es así, R¹² puede seleccionarse de alquilo C₁₋₁₀, alqueniilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z-arilo, -Z-heteroarilo, -Z-NR⁶R⁷, -Z-C(=O)-NR⁶R⁷, -Z-NR⁶-C(=O)-R⁷, -Z-C(=O)-R⁷, -Z-OR⁷, halógeno, -Z-SR⁷, -Z-SOR⁷, -Z-SO₂R⁷ y -Z-COOR⁷, tales alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R³. En algunas realizaciones de la presente, R¹² es alquilo C₁₋₈, fluoroalquilo C₁₋₄, perfluoroalquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, -Z-heterociclilo, -Z-arilo, -Z-heteroarilo, -Z-NR⁶R⁷, y -Z-OR⁷, en donde -Z- es un enlace sencillo o

65

alquileo C_{1-4} , tales alquilo, alquenido, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^3 .

En otras realizaciones, Q es -W, en donde -W puede ser un grupo 1,3-azo- C_{5-7} -cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R^{16} y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^3 . W puede ser 1,3-diazaciclopent-2-ilo (imidazolidin-2-ilo), 1,3-diazaciclohex-2-ilo (hexahidropirimidin-2-ilo) o 1,3-diazaciclohept-2-ilo, por ejemplo. El sustituyente N puede seleccionarse entre los definidos para R^{16} (ver más arriba). W puede estar sustituido adicionalmente con uno o más R^3 , en donde dos R^3 en el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo espiro.

En otras realizaciones más, Q es -W, en donde -W puede ser un grupo 1,3-oxaza- C_{5-7} -cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R^{16} y opcionalmente sustituido además con uno o más R^3 . W puede ser 1,3-oxazaciclopent-2-ilo, 1,3-oxazaciclohex-2-ilo, 1,3-oxazaciclohept-2-ilo, o 7-oxa-9-azaespiro[4,5]decan-8-ilo, por ejemplo. El sustituyente N se puede seleccionar entre los definidos para R^{16} (ver más arriba). W puede estar sustituido adicionalmente con uno o más R^3 , en donde dos R^3 en el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo espiro.

En algunas realizaciones de lo anterior, W puede estar sustituido adicionalmente con uno o más R^3 , pero típicamente no está sustituido adicionalmente.

R^{16} puede seleccionarse de hidrógeno, $-C(O)R^7$, $-C(O)C(O)R^7$, y $-C(O)C(O)OR^7$, en particular de hidrógeno y $-C(O)R^7$.

En algunas realizaciones Q es $-CH_2NHR^{13}$, y R^{13} puede seleccionarse de hidrógeno, $-C(O)R^7$, $-C(O)C(O)R^7$, $-R^7$ (en algunos aspectos), $-CR^{14}R^{15}-NR^6R^7$, $-CR^{14}R^{15}CN$, $-CR^{14}R^{15}OR^7$, en donde cada uno de R^{14} y R^{15} se selecciona independientemente de -H, alquilo C_{1-8} , alquenido C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, heteroarilo y arilo, y en donde R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono que interviene pueden designar un cicloalquilo C_{3-10} o anillo cicloalquenido C_{5-10} , tales alquilo, alquenido, alquinilo, cicloalquilo (anillo), anillo cicloalquenido, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^3 . En algunos aspectos, en lugar de $-R^7$, R^{13} puede ser alquilo C_{1-8} , fluoroalquilo C_{1-4} , perfluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquenido C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , -Z-heterociclilo, y -Z-monocíclico-heteroarilo, tales alquilo, alquenido, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados independientemente R^8 .

En algunas realizaciones Q es $-CH(OR^{17})_2$ y cada R^{17} independientemente puede ser R^3 , o los dos sustituyentes R^{17} junto con el $-O-CH(-)O-$ que interviene pueden formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

Debe entenderse que en la fórmula (I), Y no es H cuando A es $-CH_2-$. Hablando en general, se cree que es ventajoso si la fracción -A-Y tiene un cierto "tamaño" con respecto al número de átomos (sin tener en cuenta los átomos de hidrógeno) y/o el peso molecular. También una flexibilidad limitada de la fracción -A-Y parece jugar un cierto papel.

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

Además, se cree que los compuestos de Fórmula (I) deberían tener preferiblemente un peso molecular de por lo menos 130, o por lo menos 150, o por lo menos 180, o por lo menos 250, pero no más de 1000, o no más de 800, o no más de 500, o no más de 400 y pueden estar dentro de cualquier intervalo construible de estos límites superiores e inferiores preferidos, como 130-1.000 g/mol o 150-1.000 g/mol, como 180-800 g/mol, por ejemplo 225-600 g/mol o 250-500 g/mol, o 250 a 400.

En algunas realizaciones, y para introducir una flexibilidad limitada de la fracción -A-Y, el resto incluye 1-4 anillos, es decir, anillos derivados de cicloalquilo, cicloalquenido, heterociclilo, heteroarilo y/o arilo. En algunas variantes, la fracción -A-Y incluye 1-3 fracciones cíclicas seleccionadas de cicloalquilo monocíclico, heterociclilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heteroarilo dicíclico y arilo monocíclico. Los sustituyentes pequeños como los grupos alquilo o las cadenas de hidroxilo sobre alquilo también reducen la flexibilidad y favorecen ciertas conformaciones.

Puede ser preferible que si -A-Y no incluye un anillo, incluya por lo menos una, por ejemplo de 1 a 3, ramas,

cada una de las cuales puede ser independientemente 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 contenga por lo menos un heteroátomo, preferiblemente por lo menos un átomo de nitrógeno o por lo menos un oxígeno.

5 Definiciones

El término "alquilo" como se usa en la presente se refiere a una cadena de hidrocarburos saturada, lineal o ramificada. La cadena de hidrocarburos contiene preferiblemente 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 realización preferida "alquilo" representa un grupo alquilo C₁₋₄, que puede incluir en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, y butilo terciario. Correspondientemente, el término "alquileno" significa el birradical correspondiente (-alquilo-).

El término "cicloalquilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo cíclico, que contiene preferiblemente de tres a diez átomos de carbono (cicloalquilo C₃₋₁₀), 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. Además, el término "cicloalquilo" como se usa en la presente también puede incluir grupos policíclicos como, por ejemplo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, decalinilo y adamantilo. Correspondientemente, el término "cicloalquileno" significa el birradical correspondiente (-cicloalquilo-).

El término "alquenilo" como se usa en la presente se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada o hidrocarburos cíclicos que contienen uno o más enlaces dobles, que incluyen di-enos, tri-enos y poli-enos. Típicamente, el grupo alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono (alquenilo C₂₋₈), como de dos a seis átomos de carbono (alquenilo C₂₋₆), en particular de dos a cuatro átomos de carbono (alquenilo C₂₋₄), que incluye por lo menos un enlace doble. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo; 1- o 2-propenilo; 1-, 2- o 3-butenilo o 1,3-but-dienilo; 1-, 2-, 3-, 4- o 5-hexenilo, o 1,3-hex-dienilo, o 1,3,5-hex-trienilo; 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. De forma correspondiente, el término "alquilenilo" significa el birradical correspondiente (-alquenilo-).

El término "alquinilo", como se usa en la presente, se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces triples, que incluyen di-inos, tri-inos y polienos. Típicamente, el grupo alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono (alquinilo C₂₋₈), como de dos a seis átomos de carbono (alquinilo C₂₋₆), en particular de dos a cuatro átomos de carbono (alquinilo C₂₋₄), que incluye por lo menos un enlace triple. Los ejemplos de los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo; 1- o 2-propinilo; 1-, 2- o 3-butinilo o 1,3-but-diinilo; 1-, 2-, 3-, 4- o 5-hexinilo, o 1,3-hex-diinilo, o 1,3,5-hex-triinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-octinilo, o 1,3-oct-diinilo, o 1,3,5-octatriinilo, o 1,3,5,7-oct-tetrainilo. Correspondientemente, el término "alquinileno" significa el birradical correspondiente (-alquinilo-).

Los términos "halo" y "halógeno" como se usan en la presente se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo. Por tanto, un grupo trihalometilo representa, por ejemplo, un grupo trifluorometilo o un grupo triclorometilo. Preferiblemente, los términos "halo" y "halógeno" designan flúor o cloro.

El término "fluoroalquilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo como se define en la presente que está sustituido una o más veces con uno o más fluorohalo, preferiblemente perfluorado. El término "perfluoroalquilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo como se define en la presente en el que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. Los grupos fluoroalquilo preferidos incluyen trifluorometilo, pentafluoroetilo, etc.

El término "alcoxi", como se usa en la presente, se refiere a un grupo "alquil-O-", en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente.

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

El término "oxi" como se usa en la presente se refiere a un grupo "-O-".

El término "oxo" como se usa en la presente se refiere a un grupo "=O".

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

El término "carbamoilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo " $\text{H}_2\text{N}(\text{C}=\text{O})$ ".

El término "arilo", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, incluye sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos derivados de un hidrocarburo aromático mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno. Arilo incluye además sistemas de anillos bi-, tri- y policíclicos. Los ejemplos de las fracciones arilo preferidas incluyen fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, fluorenilo, bifenilo, indenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, pentaleno, azuleno y bifenileno. El "arilo" preferido es fenilo, naftilo o indanilo, en particular fenilo, a menos que se afirme lo contrario. Cualquier arilo usado puede estar opcionalmente sustituido. Correspondientemente, el término "arileno" significa el birradical correspondiente (-arilo-).

El término "heteroarilo", como se usa en la presente, 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. El heteroarilo incluye además grupos bi-, tri- y policíclicos, en los que por lo menos un anillo del grupo es aromático, y por lo menos uno de los anillos contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y N. El heteroarilo también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más fracciones oxo. Los ejemplos de fracciones heteroarilo preferidas incluyen N-hidroxitetrazolilo, N-hidroxitriazolilo, N-hidroxiimidazolilo, furanilo, triazolilo, piranilo, tiadiazinilo, benzotiofenilo, dihidro-benzo[b]tiofenilo, xantenilo, isoindanilo, acridinilo, bencisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, fteridinilo, azepinilo, diazepinilo, imidazolilo, tiazolilo, carbazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, 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, tetrahydroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzofurilo, fupiridinilo, pirrolpirimidinilo, azaindolilo, pirazolinilo y pirazolidinilo. Ejemplos no limitativos de derivados parcialmente hidrogenados son 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo y 1-octalina. Correspondientemente, el término "heteroarileno" significa el birradical correspondiente (-heteroarilo-).

El término "heterociclilo" como se usa en la presente, se refiere a grupos cíclicos no 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. El heterociclilo incluye además grupos no aromáticos bi-, tri- y policíclicos, y por lo menos uno de los anillos contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N. Los heterociclilos también incluyen sistemas de anillos sustituidos con uno o más fracciones oxo. 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-oxatinilo, 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 en la presente, se refiere a un heterociclilo o un heteroarilo como se ha definido anteriormente en la presente que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno, y que está 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, como diastereómeros, así como tautómeros. Por consiguiente, debe entenderse que la definición de compuestos de Fórmula (I) incluye todos y cada uno de los isómeros individuales correspondientes a la fórmula estructural: Fórmula (I), que incluye isómeros, estereoisómeros y tautómeros cis-trans, así como mezclas racémicas de estos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por 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 proporción, por ejemplo, con enriquecimiento (es decir, exceso enantiomérico o exceso diastereomérico) de uno de los isómeros posibles y proporciones más pequeñas correspondientes de otros isómeros.

Los diastereoisómeros, es decir, los isómeros estereoquímicos no superponibles, se pueden separar por medios convencionales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo mediante la formación de sales diastereoisoméricas por tratamiento con un ácido o base ópticamente activo. Los ejemplos de ácidos apropiados incluyen, sin limitación, ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoltartárico,

ditoluoltartárico y canforsulfónico. La mezcla de diastereómeros puede separarse mediante 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. Otro método disponible más implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas 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 como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y luego hidrolizarse para obtener el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de Fórmula (I) pueden obtenerse de igual manera utilizando materiales de partida ópticamente activos y/o utilizando un catalizador quiral. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal. Ejemplos de técnicas de separación quiral se proporcionan en *Chiral Separation Techniques, A Practical Approach*, 2ª ed. por 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 farmacéuticamente aceptables del compuesto de Fórmula (I).

Las sales farmacéuticamente aceptables se refieren a sales de los compuestos de Fórmula (I), que se consideran aceptables para uso clínico y/o veterinario. Las sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen aquellas 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 ácidos y sales de adición de bases, respectivamente. Se reconocerá que el contraión particular o los contraiones múltiples que forman parte de cualquier sal no son de naturaleza crítica, siempre que la sal como un todo sea farmacéuticamente aceptable y siempre que el contraión no contribuya a cualidades no deseadas para la sal en su conjunto. Estas sales pueden prepararse mediante métodos conocidos por la persona experta. Las sales farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, las descritas y tratadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mack Publishing Company, Easton, PA, U.S.A., 1985 y ediciones más recientes y en la *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*.

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

Solvatos

El compuesto de Fórmula (I) puede proporcionarse en formas solubles o insolubles junto con un solvente farmacéuticamente aceptable como agua, etanol y similares. Las formas disueltas también pueden incluir formas hidratadas como el monohidrato, el dihidrato, el hemihidrato, el trihidrato, el tetrahidrato y similares.

Variaciones isotópicas

Los símbolos de elementos y los nombres de elementos se usan en la presente para incluir isótopos de los elementos nombrados. En particular, uno, algunos o todos los hidrógenos pueden ser deuterio. Pueden usarse isótopos radiactivos, por ejemplo, para facilitar el seguimiento del destino de los compuestos o sus productos metabólicos tras la administración.

Profármacos

El compuesto de Fórmula (I) puede proporcionarse como un profármaco. El término "profármaco" usado en la presente se pretende que signifique un compuesto que, tras la exposición a ciertas condiciones fisiológicas, liberará el compuesto de Fórmula (I) que luego podrá mostrar la acción biológica deseada. Un ejemplo típico es un carbamato lábil de una amina y un ejemplo adicional sería un éter de trialkilsililo de un alcohol o un éster de trialkilsililo de un ácido, siendo cada uno opcionalmente trimetilsililo.

Efecto inhibidor

Los inventores han descubierto sorprendentemente que los compuestos de Fórmula (I) como se definen en la presente tienen un efecto inhibidor sobre la actividad de una o más HDME. A este respecto, dichas una o más

HDME pueden ser cualquier HDME, sin embargo, preferiblemente la una o más HDME se seleccionan de la familia JmjC (Jumonji), más preferiblemente dichas uno o más HDME son HDME de la familia humana JmjC y aún más preferiblemente son HDME que pertenecen a las familias KDM6, KDM5, KDM4 o KDM2. La presente invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para su uso en un método para inhibir las HDME. El método incluye poner en contacto una célula con un compuesto de Fórmula (I). En una realización relacionada, el método proporciona además que el compuesto esté presente en una cantidad eficaz para producir una concentración suficiente para inhibir la desmetilación de una histona en la célula.

Por tanto, preferiblemente en un ensayo para la desmetilación de un sustrato de histona por dicha HDME, los compuestos preferidos de Fórmula (I) son compuestos capaces de reducir o preferiblemente inhibir dicha desmetilación por dicha HDME. Dicho sustrato de histona puede ser cualquier histona, pero preferiblemente es la histona H3 o un fragmento de la misma, incluso más preferido: un fragmento que comprende K4, K9, K27 o K36 de H3. Preferiblemente, dicha inhibición se determina como el IC₅₀ de dicho compuesto de Fórmula (I) con respecto al mencionado ensayo de desmetilación.

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

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

Los compuestos particularmente preferidos de Fórmula (I) son compuestos que llevan a un tamaño tumoral disminuido y/o un número reducido de metástasis cuando se prueban en un modelo de xenoinjerto (Morton y Houghton, Nature Protocols, 2 (2) 247-250, 2007).

Composiciones farmacéuticas

En un aspecto de esta invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, por lo menos un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente y opcionalmente uno o más excipientes, diluyentes y/o portadores farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse solos o en combinación con portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis individuales o múltiples. Los portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y varios solventes orgánicos.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como con cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales como las divulgadas 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 la presente con portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables pueden administrarse fácilmente en una variedad de formas de dosificación como comprimidos, polvos, pastillas, jarabes, supositorios, soluciones inyectables y similares. En polvos, el portador es un sólido finamente dividido como talco o almidón que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse específicamente para administración por cualquier vía adecuada como vía oral y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica). Se apreciará que la vía preferida dependerá de la condición 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 sólida como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, se pueden preparar con recubrimientos como recubrimientos entéricos o pueden prepararse para proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo como una 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 en la presente se puede combinar adecuadamente con un portador oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable como etanol, glicerol, agua o similares. Además, se pueden añadir a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, agentes aromatizantes y colorantes adecuados, como 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 xantana, glicolato de almidón de sodio, croscopolidona, croscarmelosa de sodio o similares. Los excipientes adicionales para cápsulas incluyen macrogols o lípidos.

Para la preparación de composiciones sólidas como comprimidos, el compuesto activo de Fórmula (I) se mezcla con uno o más excipientes, como los descritos anteriormente, y otros diluyentes farmacéuticos como agua para elaborar una composición de pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de Fórmula (I). El término "homogéneo" se entiende que significa que el compuesto de Fórmula (I) está dispersado uniformemente en toda la composición de manera que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces 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 como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas o naturales como tragacanto, alginato, acacia, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, metilcelulosa o polivinilpirrolidona.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas estériles así como polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes del uso. Para administración parenteral, se pueden emplear soluciones que contienen un compuesto de Fórmula (I) en aceite de sésamo o de cacahuete, propilenglicol acuoso o en solución acuosa estéril. Dichas soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido volverse primero isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Las soluciones oleosas son adecuadas para propósitos de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea.

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

Las composiciones inyectables de depósito también se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

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

Una dosificación adecuada del compuesto de Fórmula (I) dependerá de la edad y el estado del paciente, la gravedad de la enfermedad a ser tratada y otros factores bien conocidos por el médico practicante. El compuesto puede administrarse, por ejemplo, u oral, parenteral o tópicamente de acuerdo con diferentes programas de dosificación, por ejemplo, diariamente o con intervalos, como intervalos semanales. En general, una dosis individual 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 y 50 mg/kg de peso corporal, y lo más preferible entre 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. El compuesto se puede administrar como un bolo (es decir, la dosis diaria completa se administra una vez) o en dosis divididas dos o más veces al día. Las variaciones basadas en los intervalos de dosificación anteriormente mencionados pueden hacerse por un médico experto en la técnica teniendo en cuenta consideraciones como peso, edad, y estado de la persona que se está tratando, la gravedad de la afección, y la vía particular de administración.

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse en una composición farmacéutica que comprende una o más sustancias activas adicionales solas, o en combinación con portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables en dosis individuales o múltiples. Los portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados son como se ha descrito en la presente anteriormente, y la una o más sustancias activas adicionales pueden ser cualquier sustancia activa, o preferiblemente una sustancia activa como se describe en la sección "tratamiento de combinación" a continuación.

Condiciones clínicas y otros usos de los compuestos

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

Dicha HDME puede ser cualquier HDME, sin embargo, preferiblemente, la HDME se selecciona de la familia JmjC (Jumonji), como se describe en Cloos et. al., Genes & Development 22, 1115-1140, 2008. Más preferiblemente, dicha HDME es una HDME de la familia humana JmjC.

La presente invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para su uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de HDME, como para el tratamiento de cáncer.

Por el término "enfermedad dependiente de HDME" se entiende cualquier enfermedad caracterizada por expresión y/o actividad de HDME elevada en por lo menos en algunos casos de la enfermedad, o una enfermedad que se mejora disminuyendo la actividad de HDME. Por tanto, la enfermedad a tratar con los inhibidores de HDME, es decir, los compuestos de 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 de un carcinoma de cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, 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 colorrectal, o un tumor de cuello y cabeza, una hiperproliferación epidérmica, por ejemplo, psoriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, incluyendo una neoplasia de carácter epitelial, que incluye carcinoma de mama y una leucemia.

En una realización, los compuestos de Fórmula (I) como se definen en la presente son útiles en el tratamiento de uno o más cánceres. El término "cáncer" se refiere a cualquier cáncer provocado por la proliferación de células neoplásicas, como tumores sólidos, neoplasmas, carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas y similares. En particular, los cánceres que pueden tratarse mediante los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no están limitados a: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico, (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), 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, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomyoma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilms, nefroblastoma, linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, 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, cordoma tumoral de células gigantes maligno, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cervix (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario, cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado, tumores de células granulosa-tecales, 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 botrioides (rhabdomyosarcoma embrionario), trompas de falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevus displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis y glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

En una realización, los compuestos de Fórmula (I) como se definen en la presente son útiles en el tratamiento de uno o más cánceres seleccionados del grupo que consiste de: leucemias que incluyen leucemias agudas y leucemias crónicas como leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML) y leucemia de células pilosas; linfomas como linfomas de células T cutáneos (CTCL), linfomas de células T periféricos no cutáneos, linfomas asociados con el virus

linfotrófico de células T humano (HTLV) como leucemia/linfoma de células T adultas (ATLL), enfermedad de Hodgkin y linfomas no de Hodgkin, linfomas de células grandes, linfoma de células B grandes difuso (DLBCL); linfoma de Burkitt; mesotelioma, linfoma del sistema nervioso central (CNS) primario; mieloma múltiple; tumores sólidos de la infancia como tumores cerebrales, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de Wilm, tumores óseos, y sarcomas de tejidos blandos, tumores sólidos comunes de adultos como cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, oral, laríngeo y esofágico), cánceres genitourinarios (por ejemplo, próstata, vejiga, renal, uterino, ovárico, testicular, rectal y de colon), cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas, melanoma y otros cánceres de piel, cáncer de estómago, tumores cerebrales, cáncer de hígado y cáncer de tiroides

En otra realización muy preferida, el compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente es útil para el tratamiento de carcinomas de células escamosas. Preferiblemente, dichos carcinomas de células escamosas son cánceres del tipo de carcinoma de epitelio escamoso que pueden presentarse en muchos órganos diferentes, incluyendo la piel, los labios, la boca, el esófago, la vejiga urinaria, la próstata, los pulmones, la vagina y el cuello uterino; cáncer cerebral, es decir 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 definen en la presente son útiles para el tratamiento de cáncer de cerebro, tumores de adultos como cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, oral, laríngeo y esofágico), cánceres genitourinarios (por ejemplo, próstata, vejiga, renal, uterino, ovárico, testicular, rectal y de colon) y cáncer de mama.

Otras formas de cáncer para las cuales los compuestos de Fórmula (I) son útiles como tratamiento se pueden encontrar en el Diccionario Médico de Stedman (Lippincott Williams & Wilkins, 28ª Edición, 2005). En otra realización relacionada más, la enfermedad a ser tratada por los compuestos de Fórmula (I) como se define en la presente se selecciona de afecciones proliferativas o hiperproliferativas persistentes como angiogénesis, como psoriasis; Sarcoma de Kaposi; reestenosis, por ejemplo, reestenosis inducida por stent; endometriosis; enfermedad de Hodgkin; leucemia; hemangioma; angiofibroma; enfermedades oculares, como glaucoma neovascular; enfermedades renales, como glomerulonefritis; nefroesclerosis maligna; síndromes microangiopáticos trombóticos; rechazos de trasplantes y glomerulopatía; enfermedades fibróticas, como cirrosis del hígado; enfermedades proliferativas de células mesangiales; lesiones del tejido nervioso; e inhibir la re-oclusión de los vasos después del tratamiento con catéter con balón, para uso en prótesis vasculares o después de insertar dispositivos mecánicos para sostener vasos abiertos, como por ejemplo, stents, como inmuno-supresores, como una ayuda en curación de heridas sin cicatrices, y tratar manchas de la edad y dermatitis de contacto.

Los compuestos de Fórmula (I) son adecuados como agentes activos en composiciones farmacéuticas que son eficaces particularmente para tratar dolencias proliferativas o hiperproliferativas celulares y/o dolencias asociadas con expresión génica desregulada. Dichas composiciones farmacéuticas tienen una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) junto con otros excipientes, portadores y diluyentes farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente indica una cantidad necesaria para administrar a un huésped, o a una célula, tejido u órgano de un huésped, para lograr un efecto terapéutico, como mejorar o alternativamente un efecto curativo, por ejemplo, un efecto antitumoral, por ejemplo, reducción o preferiblemente inhibición de la proliferación de células cancerosas malignas, células de tumores benignos u otras células proliferativas, o de cualquier otra dependiente de HDME. Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con por lo menos un compuesto anti-neoplásico adicional, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Uso en tratamiento

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método para tratar una enfermedad en un sujeto, dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente. La enfermedad puede ser cualquier enfermedad o trastorno como se menciona en la presente, como por ejemplo se menciona en la sección "enfermedades dependientes de HDME", y el compuesto puede administrarse solo o en una composición farmacéutica, como por ejemplo se menciona en la sección "Composiciones farmacéuticas".

Por tanto, la invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para su uso como un medicamento.

El término "tratar" y "tratamiento", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a revertir, aliviar, inhibir el proceso de, o prevenir la enfermedad, trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicha 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 Fórmula (I) es para su uso en un método para tratar una enfermedad dependiente de HDME en un sujeto, dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento. La enfermedad dependiente de HDME puede ser cualquier enfermedad dependiente de HDME como se ha descrito en la presente anteriormente. Preferiblemente, la enfermedad dependiente de HDME es carcinoma de células escamosas o cualquier otra de las afecciones cancerosas mencionadas anteriormente.

Por tanto, la invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para su uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de HDME, como para el tratamiento del cáncer.

Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad dependiente de HDME.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente para su uso en un método para tratar una enfermedad dependiente de HDME se administra en combinación con una o más sustancias activas adicionales. Las sustancias activas pueden ser cualquier sustancia activa, y preferiblemente una sustancia activa como se describe en la presente anteriormente en la sección "tratamiento de combinación". Más preferiblemente, la una o más sustancias activas adicionales se seleccionan del grupo que consiste de agentes antiproliferativos o antineoplásicos.

Tratamiento de combinación

Un compuesto de Fórmula (I) también se puede usar ventajosamente en combinación con uno o más agentes antiproliferativos o antineoplásicos distintos. Dichos agentes antiproliferativos incluyen, pero no están limitados a otros inhibidores de HDME, inhibidores de proteasoma, incluyendo bortezomib (Valcade) y Carfilzomib, inhibidores de aromatasas; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; agentes activos de microtúbulos; agentes alquilantes; inhibidores de histonas deacetilasas; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que se dirigen/disminuyen una actividad de proteína tirosina o serina o treonina quinasa; compuestos que se dirigen/disminuyen una actividad de lípido quinasa; compuestos que se dirigen/disminuyen una actividad carbohidrato quinasa y compuestos antiangiogénicos adicionales; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa lípida; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; esteroides angiostáticos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasomas; agentes usados en el tratamiento de tumores malignos hematológicos; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90; temozolomida (TEMOD AL(R)); leucovorin; agentes estimulantes del sistema inmune, como anticuerpos BCG, IL-2 o IFN- α , como el anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 ipilimumab (Yervoy), rituximab o herceptin y vacunas contra el cáncer; inhibidores/moduladores de la actividad mitocondrial como metformina.

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

Un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente también se puede usar como un radiosensibilizador, incluyendo, por ejemplo, el tratamiento de tumores que muestran poca sensibilidad a la radioterapia.

Por el término "combinación", se entiende una combinación fija en una forma unitaria de dosificación, o un kit de partes para la administración combinada donde un compuesto de Fórmula (I) y un compañero de combinación se pueden administrar de forma independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que los compañeros de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.

La frase "inhibidor de aromatasas" como se usa en la presente se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, es decir, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no está limitado a, esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca AROMASIN. El formestano puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca

LENTARON. El fadrozol puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca AFEMA. El anastrozol puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca ARIMIDEX. El letrozol puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca FEMARA o FEMAR. La aminoglutetimida puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de aromatasas es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores de hormonas, por ejemplo, tumores de mama.

El término "antiestrógeno", como se usa en la presente se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos a nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero no está limitado a tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca NOLVADEX. El clorhidrato de raloxifeno puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca EVISTA. El fulvestrant puede formularse como se describe en la US 4.659.516 o puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca FASLODEX. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores de estrógenos, por ejemplo, tumores de mama.

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

La frase "agonista de gonadorelina" como se usa en la presente incluye, pero no está limitada a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se divulga en la US 4.100.274 y puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca ZOLADEX. El abarelix puede formularse, por ejemplo, como se divulga en la US 5.843.901.

La frase "inhibidor de topoisomerasa I" como se usa en la presente incluye, pero no está limitada a, topotecan, gimotecan, irinotecan, camptotecan y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto AI en la WO99/17804). El irinotecan puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca CAMPTOSAR. El topotecan puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca HYCAMTIN.

La frase "inhibidor de topoisomerasa II" como se usa en la presente incluye, pero no está limitada a las antracilinas como doxorubicina (incluyendo formulación liposómica, por ejemplo, CAELYX), daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas. etopósido y tenipósido. El etopósido puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca ETOPOPHOS. El tenipósido puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca VM 26-BRISTOL. La doxorubicina puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. La epirubicina puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca FARMORUBICIN. La idarrubicina puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca ZAVEDOS. La mitoxantrona puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca NOVANTRON.

La frase "agente activo de microtúbulos" se refiere a agentes estabilizadores de microtúbulos desestabilizadores de microtúbulos e inhibidores de la polimerización de microtubulina incluyendo, pero no limitados a, taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, alcaloides de vinca, por ejemplo, vinblastina, incluyendo sulfato de vinblastina, vincristina incluyendo sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolida, coquicina y epotilona y derivados de los mismos, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de los mismos. El paclitaxel puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca TAXOL. El docetaxel puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca TAXOTERE. El sulfato de vinblastina puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca VINBLASTIN R.P. El sulfato de vincristina puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca FARMISTIN. La discodermolida puede obtenerse, por ejemplo, como se divulga en la US 5.010.099. También se incluyen derivados de epotilona que se divulgan en la 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 EpotilonaA y/o B.

La frase "agente alquilante" como se usa en la presente incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca CYCLOSTIN. La ifosfamida puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca HOLOXAN.

La frase "inhibidores de histonas deacetilasas" o "inhibidores de HDAC" se refiere a compuestos que inhiben por lo menos un ejemplo de la clase de enzimas conocida como histonas desacetilasas, y cuyos compuestos

poseen generalmente actividad antiproliferativa. Los inhibidores de HDAC descritos anteriormente incluyen compuestos divulgados en, por ejemplo, la WO 02/22577, incluyendo N-hidroxi-3-[4-[[[(2-hidroxi-etil)]2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Incluye además ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA). Otros inhibidores de HDAC divulgados públicamente incluyen ácido butírico y sus derivados, incluyendo fenilbutirato de sodio, talidomida, tricotostatina A y trapoxina.

El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, agentes desmetilantes de ADN, como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas de ácido fólico como pemetrexed. La capecitabina puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca XELODA. La gemcitabina puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca GEMZAR. También se incluye el anticuerpo monoclonal trastuzumab que puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca HERCEPTIN.

La frase "compuesto de platino" como se usa en la presente incluye, pero no está limitada a, carboplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca CARBOPLAT. El oxaliplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca ELOXATIN.

La frase "compuestos dirigidos/que disminuyen una actividad de proteína tirosina o serina o treonina quinasa" como se usa en la presente incluye, pero no está limitada a, gefinitib, erlotinib, lapatinib, foretinib, cabozantinib, vemurafenib o selumetinib (AZD6244). El gefinitib puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca IRESSA. El erlotinib puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca TARCEVA. El lapatinib puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con las marcas TYKERB y TYVERB. El cabozantinib puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca COMETRIQ. El vemurafenib puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca CELBORAF. El foretinib puede formularse, por ejemplo, como se divulga en la US 20.120.282.179. El selumetinib (AZD6244) puede formularse, por ejemplo, como se divulga en la US 20.080.177.082 y la US 20.090.246.274. Otros inhibidores de proteína quinasas adecuados incluyen, sin limitación, Afatinib (Gilotrif, Boeringer Ingelheim), Axitinib (Inlyta, Pfizer), Bosutinib (Bosulif, Wyeth), Crizotinib (Xalkori, Pfizer), Dabrafenib (Tafinlar, GSK), Dasatinib (Sprycel, Bristol-Myers Squibb), Elotinib (Tarceva, OSI), Everolimus (Afinitor, Novartis), Gefitinib (Iressa, Astrazeneca), Ibrutinib (Imbruvica, Pharmacyclics and J&J), Imatinib (Gleevec, Novartis), Nilotinib (Tasigna, Novartis), Pazopanib (Votrient, GlaxoSmithKline), Ponatinib (Iclusig, Ariad), Regorafenib (Stivarga, Bayer), Ruxolitinib (Jakafi, Incyte), Sirolimus (Rapamune, Wyeth), Sorafenib (Nexavar, Bayer), Sunitinib (Sutent, Pfizer), Tofacitinib (Xeljanz, Pfizer), Temsirolimus (Torisel, Wyeth), Trametinib (Mekinist, GSK), Vandetanib (Caprelsa, IPR Pharms) así como otros inhibidores de proteínas quinasas propuestos que pueden encontrarse en la bibliografía.

Los enfoques que dañan las células tumorales se refieren a enfoques como la radiación ionizante. La frase, "radiación ionizante" mencionada anteriormente y en lo sucesivo significa radiación ionizante que tiene lugar ya sea como rayos electromagnéticos (como rayos X y rayos gamma) o partículas (como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no está limitada a, terapia de radiación y es conocida en la técnica. Ver, por ejemplo, Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4ª Edición, Vol. 1, pp. 248 - 275 (1993).

La frase "esteroides angiostáticos" como se usa en la presente se refiere a agentes que bloquean o inhiben la angiogénesis, 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 están limitados a, alcaloides vegetales, agentes y antagonistas hormonales; modificadores de la respuesta biológica, preferiblemente linfoquinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos o agentes varios o agentes con mecanismo de acción distintos o desconocidos.

La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

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

Además, los compuestos de la invención pueden usarse en un método para perfilar la similitud funcional y estructural de las histonas desmetilasas que comprende tomar un panel de por lo menos dos histonas desmetilasas

y un panel de por lo menos dos compuestos de fórmula 1 y determinar la extensión a la que cada uno de dichos compuestos de fórmula 1 inhibe la actividad de cada una de dichas histonas desmetilasas, y generar un índice de similitud que refleja el grado de similitud entre las histonas desmetilasas con respecto a su inhibición por dichos compuestos.

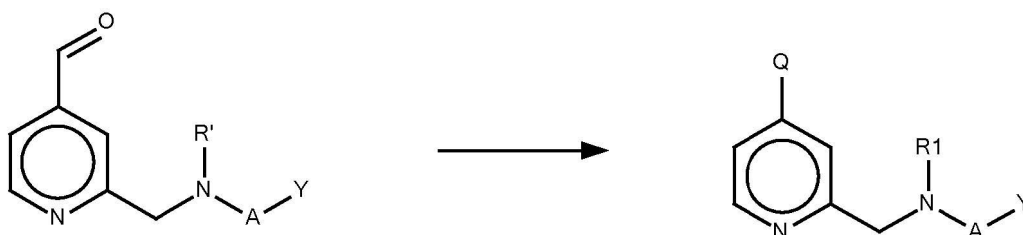
5

Preparación de compuestos de fórmula (I): Q es $\text{CH}_2\text{NHR}^{13}$

Esquema 1

10

15



20

Método A - Aminación reductora

25

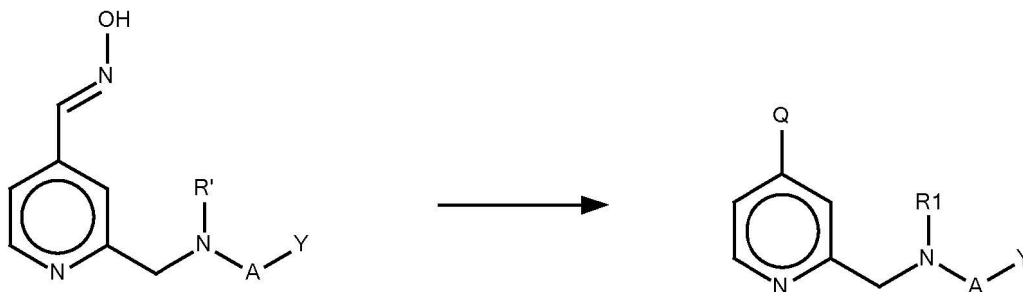
Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a partir de 4-formil piridinas de acuerdo con el Esquema 1, donde R' es un grupo protector adecuado o R¹, en un solo recipiente o por un procedimiento por pasos mezclando con una amina, que contiene opcionalmente sitios reactivos protegidos ortogonales, y un agente reductor como NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaCNBH_3 , o Et_3SiH , ya sea a temperatura ambiente o por calentamiento durante hasta varias horas mediante el uso de un solvente como un alcohol, DCE, DCM, agua, o tolueno, opcionalmente añadiendo un catalizador como un ácido o un ácido de Lewis. Opcionalmente, se pueden eliminar los grupos protectores y emplearse un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

30

Esquema 2 - Reducción de hidroxilamina a amina primaria

35

40



45

Método B

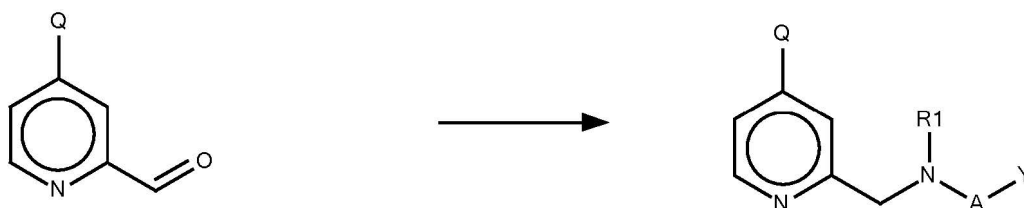
50

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a partir de hidroxilaminas, que contiene opcionalmente sitios reactivos ortogonalmente protegidos, de acuerdo con el Esquema 2, donde R' es un grupo protector adecuado o R¹, mediante el uso de agentes reductores, como una atmósfera de hidrógeno sobre un catalizador adecuado, como paladio sobre carbón vegetal, en un solvente adecuado, como un alcohol. Opcionalmente, se pueden eliminar los grupos protectores y emplearse un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

Esquema 3 - Aminación reductora

55

60



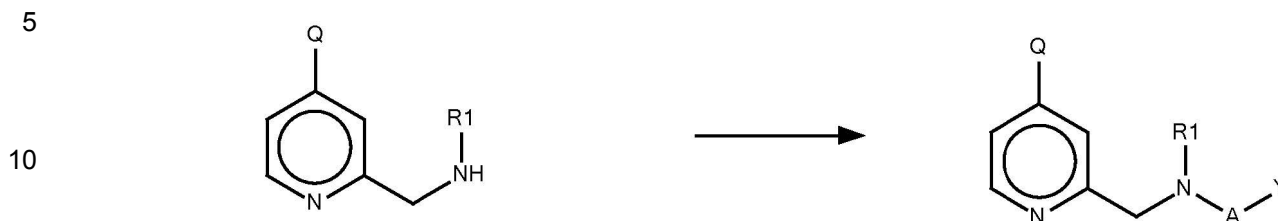
Método C

65

Los compuestos de Fórmula (I) pueden preparar a partir de 2-formil piridinas de acuerdo con el Esquema 3

análogamente al Método A.

Esquema 4



Método D - Acoplamiento de Buchwald a arilos

15

20

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 4 usando un solvente adecuado como tolueno o tetrahidrofurano, una base como carbonato de cesio o t-butóxido de potasio, un catalizador adecuado como Pd₂(dba)₃, opcionalmente una sal adecuada como cloruro de litio y el electrófilo deseado como arilbromuro o heteroarilbromuro. Los compuestos de Fórmula I se generan a temperatura ambiente o por calentamiento durante varias horas, como durante de 2 a 5 horas. Opcionalmente, se pueden eliminar los grupos protectores y emplearse un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

Método E: Aminación reductora

25

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a partir de aminas de acuerdo con el Esquema 4 de acuerdo con el método A.

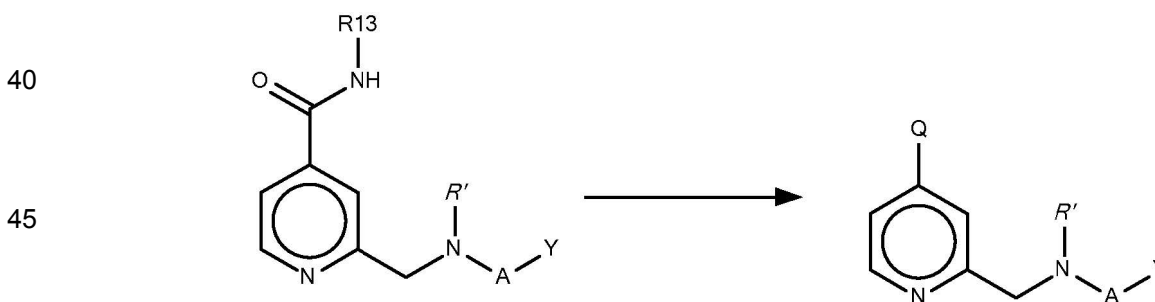
Método F - Alquilación/Acilación

30

35

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el esquema 4 mediante el uso de un solvente como DMF o THF, una base como hidruro de sodio o carbonato de cesio y una especie electrófila adecuada como un epóxido, un cloruro heteroaromático, un alifático, bromuro, cloruro o sulfonato alílico o bencílico, o un cloruro de carbonilo. Opcionalmente, se pueden eliminar los grupos protectores y emplearse un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

Esquema 5- Reducción de amida



Método G

50

55

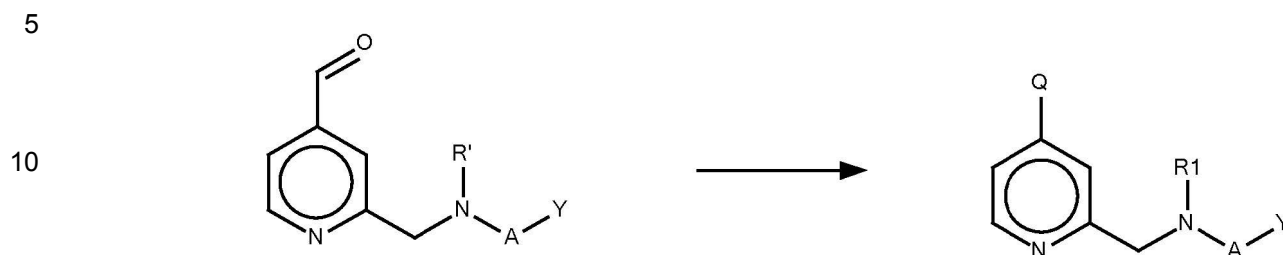
Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a partir de amidas, conteniendo opcionalmente sitios reactivos protegidos ortogonales, de acuerdo con el Esquema 5, donde R' es un grupo protector adecuado o R₁, mediante el uso de agentes reductores, como hidruro de litio y aluminio o complejos de borano, en un solvente adecuado, como un éter o tetrahidrofurano. Opcionalmente, se pueden eliminar los grupos protectores y emplearse un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

Preparación de compuestos de fórmula (I): Q es CH=NR¹²

60

65

Esquema 6



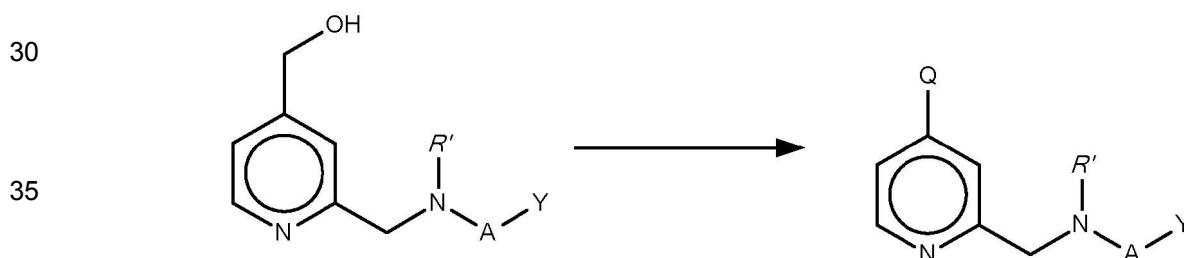
15

Método H

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a partir de 4-formilpiridinas de acuerdo con el Esquema 6, donde R' es un grupo protector adecuado o R1, mezclando con una amina, conteniendo opcionalmente sitios reactivos ortogonalmente protegidos, a temperatura ambiente o mediante calentamiento durante hasta varias horas mediante el uso de un solvente como un alcohol, DCE, DCM, agua o tolueno, añadiendo opcionalmente un catalizador como un ácido de Lewis. Opcionalmente, se pueden eliminar los grupos protectores y emplearse un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

25 Preparación de compuestos de fórmula (I): Q es CH=O

Esquema 7

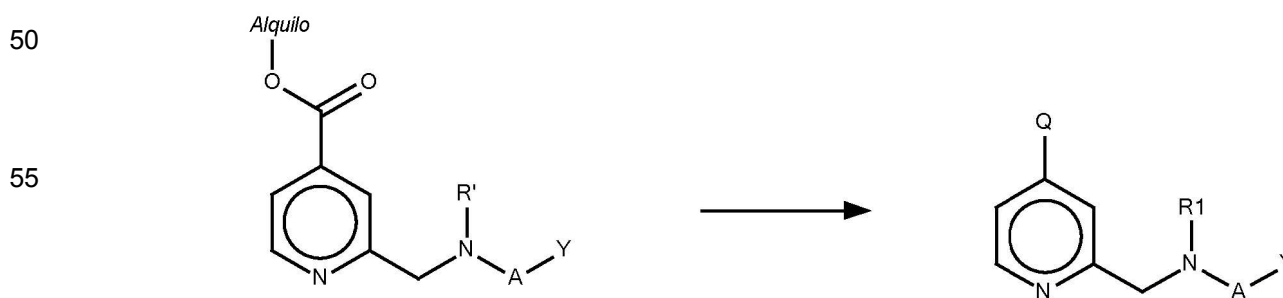


40

Método I

Los compuestos de la Fórmula General (I) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 7, donde R' es un grupo protector adecuado o R1, mediante una oxidación de Swern o alternativamente de Dess-Martin de alcohol a aldehído. Opcionalmente, se pueden eliminar los grupos protectores y emplearse un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

Esquema 8



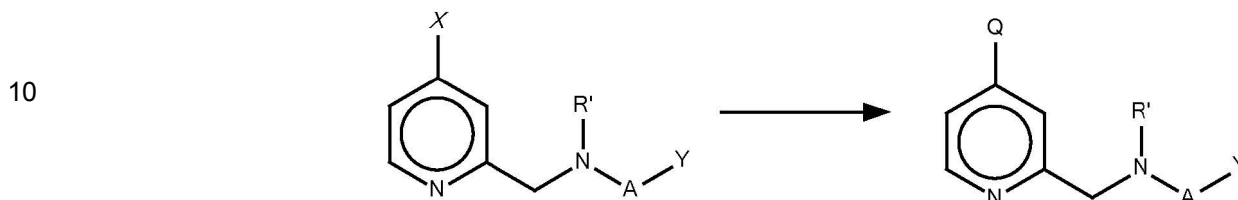
65

Método J

Los compuestos de Fórmula General (I) pueden prepararse a partir de ésteres, donde R' es un grupo protector adecuado o R1, conteniendo opcionalmente sitios reactivos protegidos ortogonales, de acuerdo con el

Esquema 8, mediante el uso de agentes reductores, como DIBAL-H, en un solvente adecuado, como tolueno. Opcionalmente, se pueden eliminar los grupos protectores y emplearse un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

5 Esquema 9

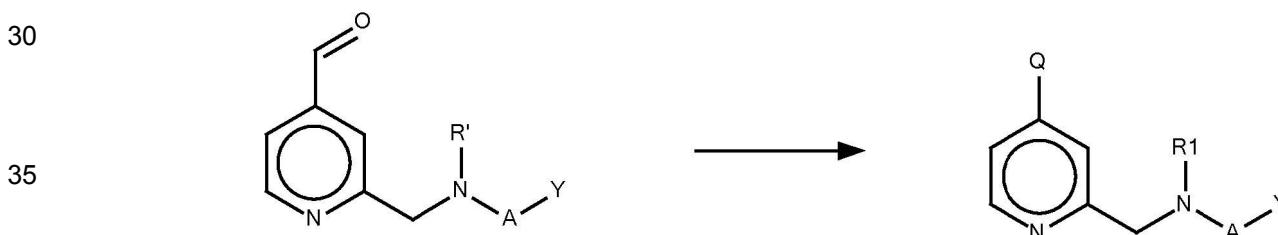


Método K

20 Los compuestos de Fórmula General (I) pueden prepararse a baja temperatura, por ejemplo a -78°C , a partir de haluros, donde R' es un grupo protector adecuado o R1, conteniendo opcionalmente sitios reactivos protegidos ortogonales de acuerdo con el esquema 9 (X designa un átomo de halógeno) mediante intercambio metálico de halógeno, por ejemplo mediante tratamiento con un reactivo de alquilo litio, seguido por la adición de DMF en un solvente, como diclorometano. Opcionalmente, se pueden eliminar los grupos protectores y emplearse un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

25 Preparación de compuestos de fórmula (I): Q es $\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$

Esquema 10



Método L

45 Los compuestos de Fórmula General (I) pueden prepararse a partir de 4-formil piridinas de acuerdo con el Esquema 10 mediante agitación en un alcohol en presencia de un ácido de Lewis o un ácido, como HCL o tolueno-4-sulfonato de piridinio, opcionalmente por reacción con trialquil ortoformiato o en presencia de un agente de secado como una sal seca inorgánica, o con eliminación azeotrópica de agua, a temperatura ambiente o calentando durante varias horas dependiendo del método. Opcionalmente, se pueden eliminar los grupos protectores y emplearse un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

50 Preparación de compuestos de fórmula (I): Q es W y R^{16} es H

Método M

55 Los compuestos de Fórmula General (I) pueden prepararse a partir de 4-formil piridinas de acuerdo con el Esquema 10 mediante agitación en una diamina, un aminoalcohol o un aminotiol, opcionalmente en presencia de un ácido como HCL o tolueno-4-sulfonato de piridinio, opcionalmente en presencia de un agente de secado como una sal seca inorgánica o tamices moleculares, o con eliminación azeotrópica de agua, a temperatura ambiente o calentando durante varias horas dependiendo del método. Opcionalmente, se pueden eliminar los grupos protectores y emplearse un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

60 Preparación de compuestos de fórmula (I): Q es W y R^3 no es H

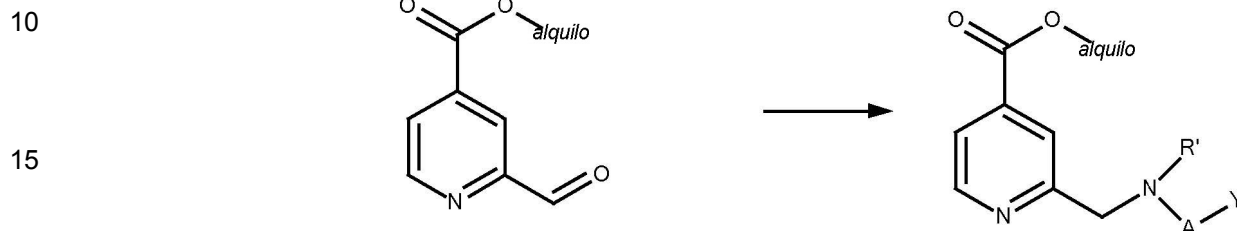
Método N

65 Los compuestos de Fórmula General (I) pueden prepararse a partir del compuesto mencionado anteriormente donde Q es W y R^{16} es H, reaccionando con un grupo acilo adecuadamente activado como un haluro

de acilo o anhídrido de acilo a temperatura ambiente o calentando durante varias horas es un solvente como dicloroetano o THF. Opcionalmente, se pueden eliminar los grupos protectores y emplearse un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

5 Preparación de Productos intermedios para Compuestos de Fórmula (I)

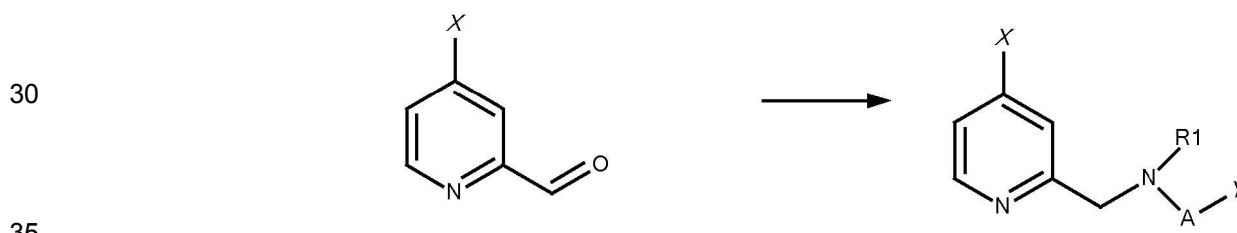
Esquema 11



20 Método AA

Los productos intermedios pueden prepararse a partir de 2-formil piridinas de acuerdo con el Esquema 11 análogamente al Método A.

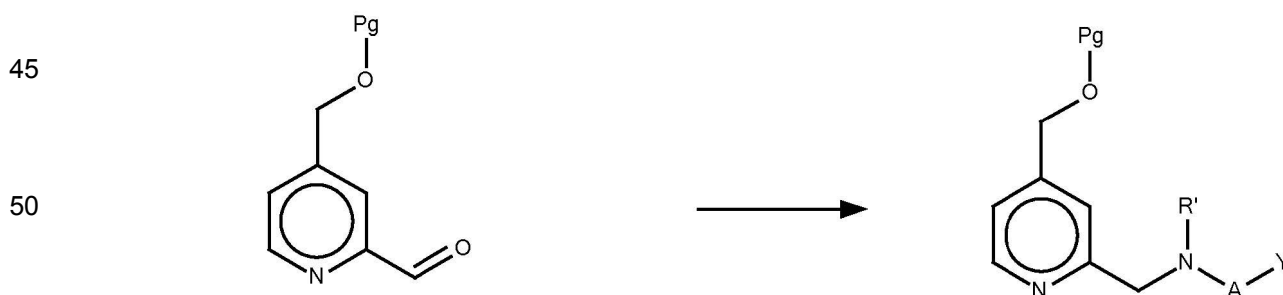
25 Esquema 12



40 Método AB

Los productos intermedios, donde X designa haluros u OTf, pueden prepararse a partir de 2-formil piridinas de acuerdo con el Esquema 12 análogamente al Método A.

45 Esquema 13



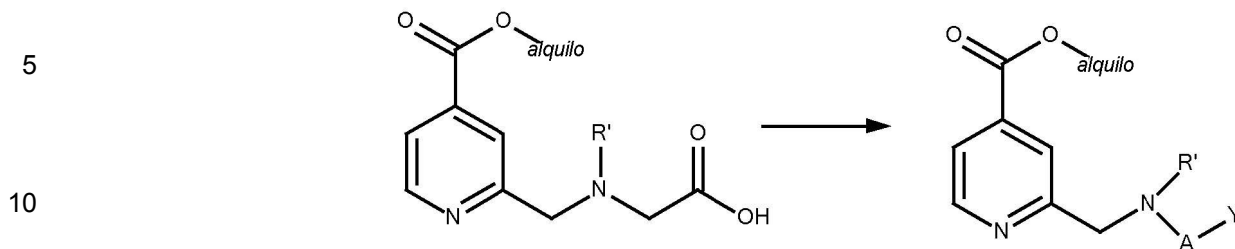
60 Método AC

Los productos intermedios, donde Pg designa un grupo protector adecuado, como TBMDs o TIPS, pueden prepararse a partir de 2-formil piridinas de acuerdo con el Esquema 13 análogamente al Método A.

60

65

Esquema 14



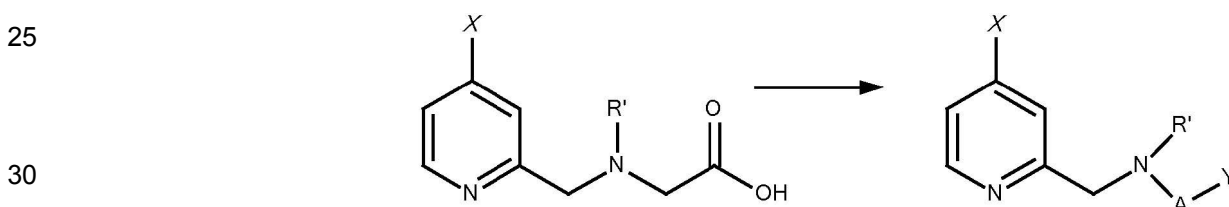
Método AD

15

Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 14, donde R' es un grupo protector adecuado o R₁, mediante el uso de un solvente como DMF o THF, una base como una amina terciaria impedida, un agente deshidratante como EDCI o DCC y una amina, y mezclando a temperatura ambiente o más durante un periodo de hasta varias horas. Opcionalmente, dicho grupo protector puede eliminarse y emplearse un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

20

Esquema 15

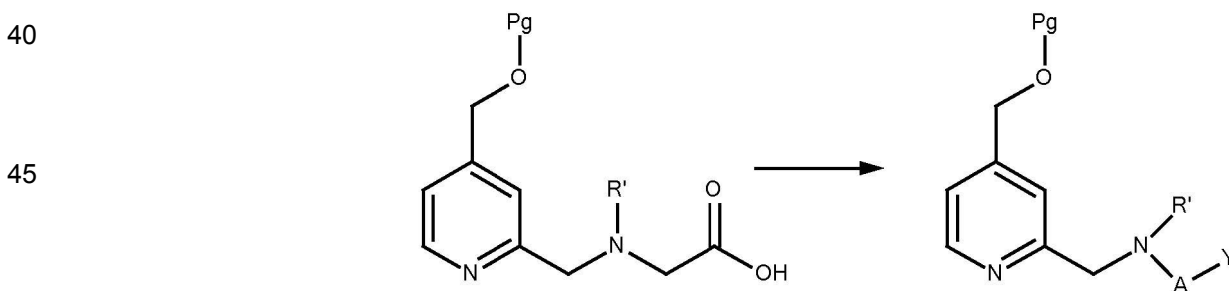


Método AE

35

Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 15 análogamente al Método AD.

Esquema 16

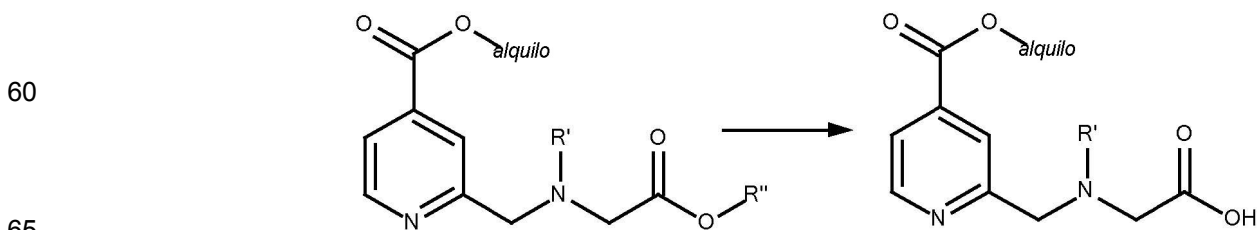


Método AF

55

Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 16 análogamente al Método AD.

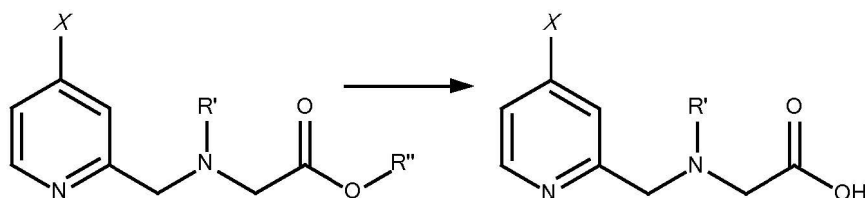
Esquema 17



Método AG

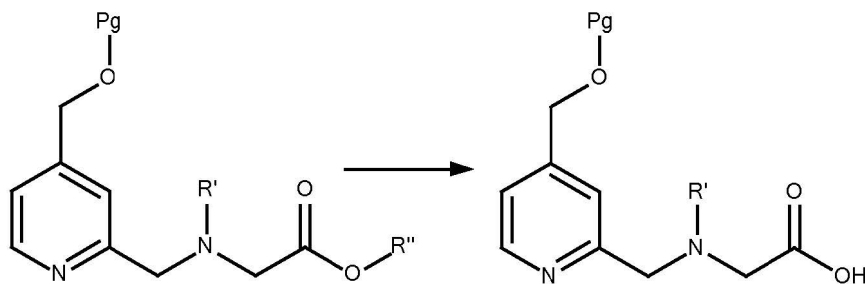
Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el esquema 17 de, dónde R' es un grupo protector adecuado o R' y R'' es un grupo protector ortogonal, que puede eliminarse selectivamente, como la eliminación de R'' : 'Bu en presencia de R' : CF₃CO por tratamiento con ácido trifluoroacético en un solvente como diclorometano a temperatura ambiente durante varias horas. Se emplea un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

Esquema 18

Método AH

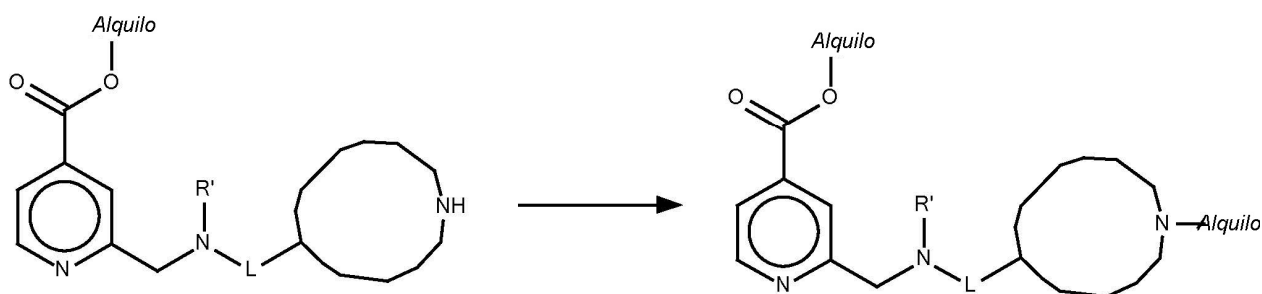
Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 18 análogamente al Método AG.

Esquema 19

Método AI

Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 19 análogamente al Método AG.

Esquema 20

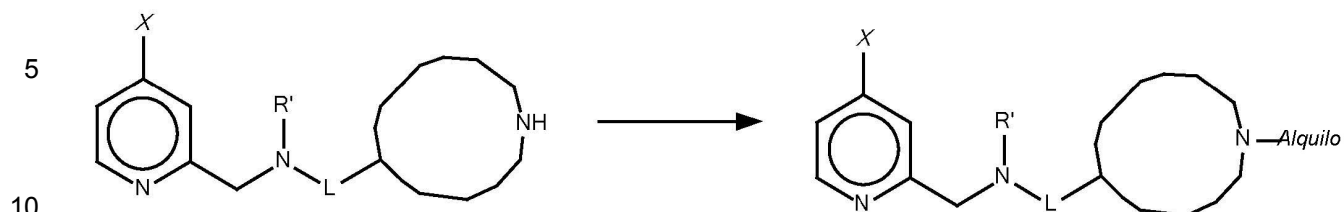
Método AJ

Los productos intermedios pueden prepararse a partir de aldehídos y productos intermedios, donde L designa un enlace o un conector alifático, que puede comprender un enlace amida, unido a un heterociclo alifático, de acuerdo con el Esquema 20 análogamente al Método A

Método AK

Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 20 análogamente al Método F.

Esquema 21

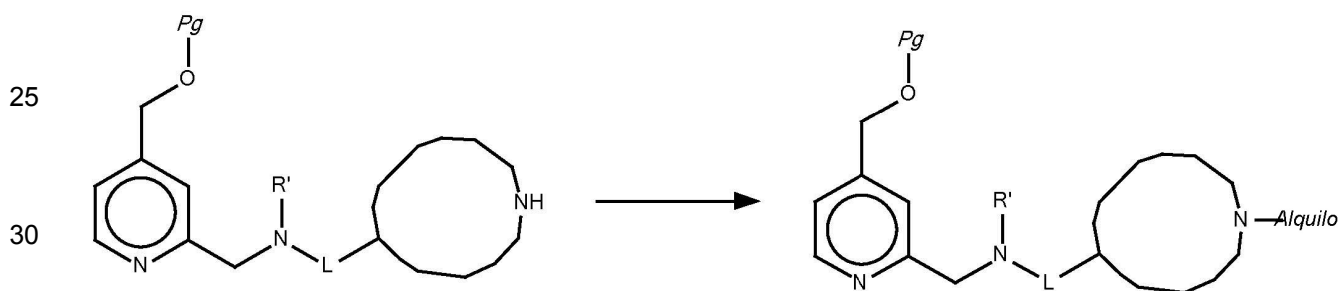
Método AL

15 Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 21 análogamente al Método AJ.

Método AM

20 Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 21 análogamente al Método F.

Esquema 22

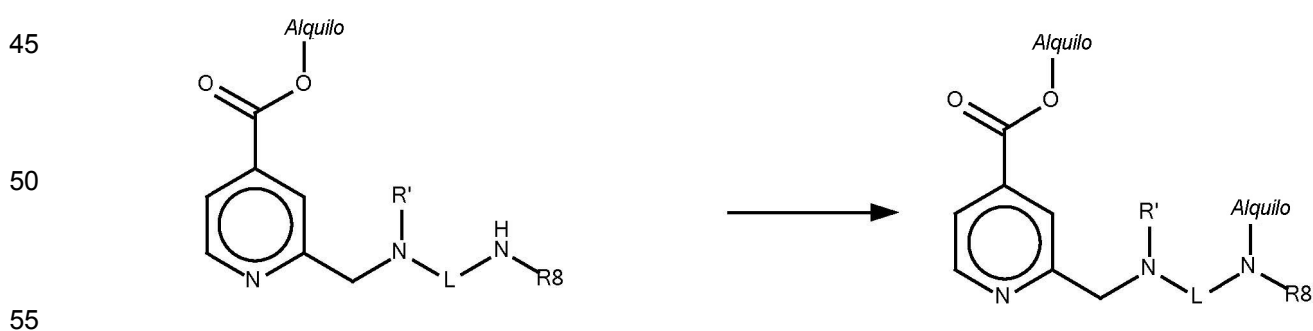
Método AN

35 Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 22 análogamente al Método AJ.

Método AO

40 Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 22 análogamente al Método F.

Esquema 23

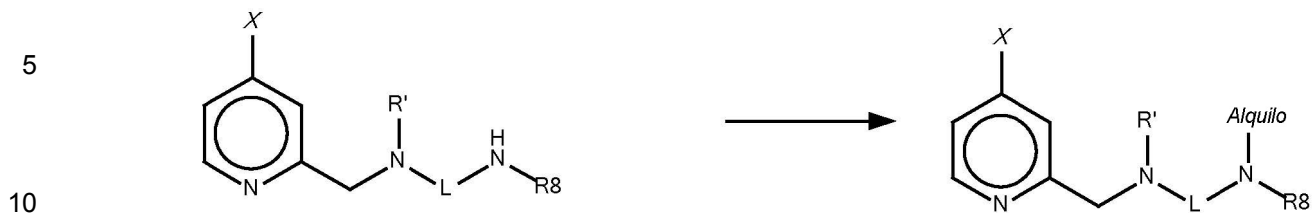
Método AP

60 Los productos intermedios, donde L designa un conector alifático, que puede comprender un enlace amida, pueden prepararse a partir de aldehídos de acuerdo con el Esquema 23 análogamente al Método E.

Método AQ

65 Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 23 análogamente al Método F.

Esquema 24



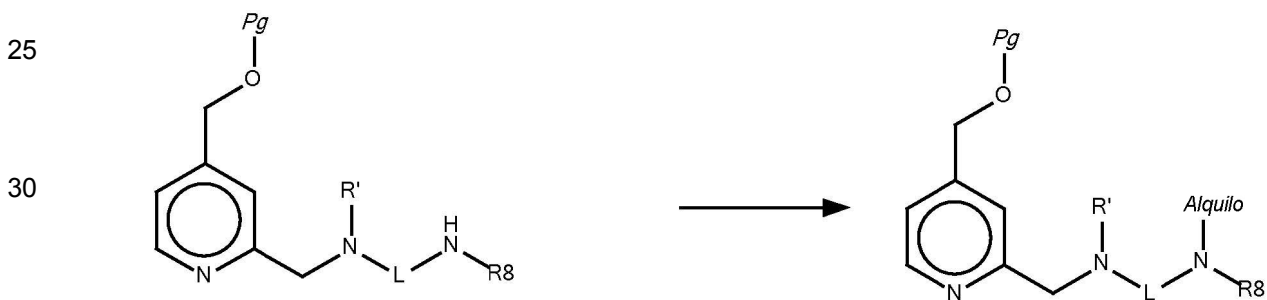
Método AR

15 Los productos intermedios, donde L designa un conector alifático, que puede comprender un enlace amida, pueden prepararse a partir de aldehídos de acuerdo con el Esquema 24 análogamente al Método E.

Método AS

20 Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 24 análogamente al Método F.

Esquema 25



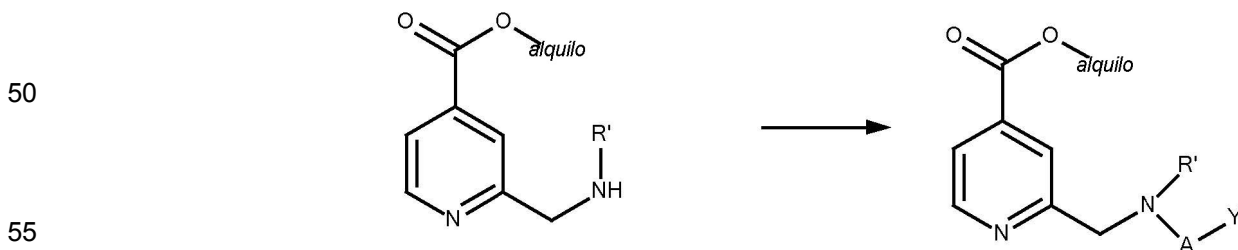
Método AT

40 Los productos intermedios, donde L designa un conector alifático, que puede comprender un enlace amida, pueden prepararse a partir de aldehídos de acuerdo con el Esquema 25 análogamente al Método E.

Método AU

45 Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 25 análogamente al Método F.

Esquema 26

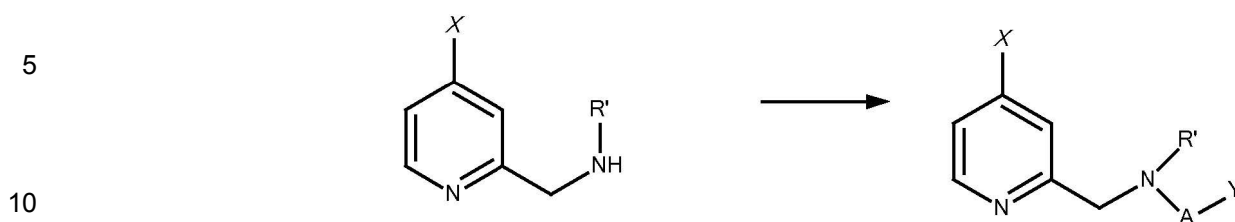


Método AV

60 Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 26 análogamente al Método A.

65

Esquema 27

Método AW

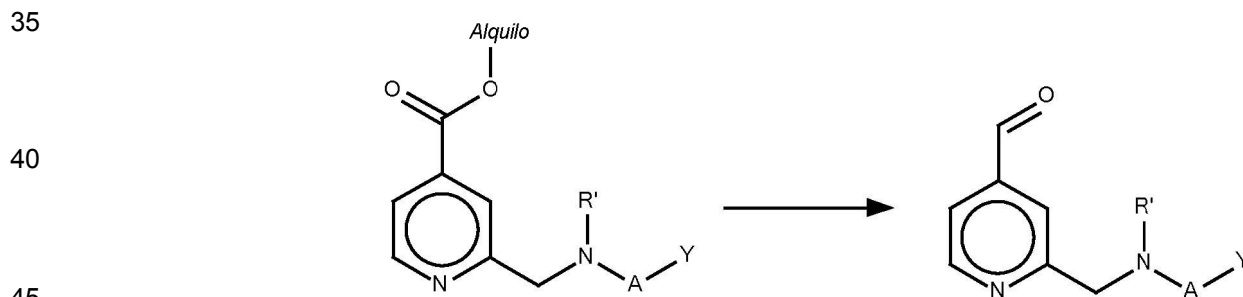
15 Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 27 análogamente al Método A.

Esquema 28

Método AX

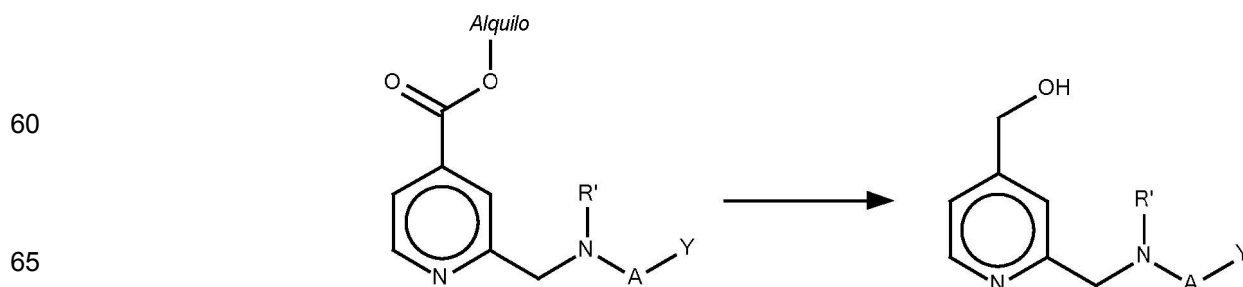
30 Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 28 análogamente al Método A.

Esquema 29

Método AZ

50 Los productos intermedios pueden prepararse a partir de ésteres, que contienen opcionalmente sitios reactivos protegidos ortogonales, de acuerdo con el Esquema 29, mediante el uso de agentes reductores, como DIBAL-H, en un solvente adecuado, como tolueno. Opcionalmente, se pueden eliminar los grupos protectores y emplearse un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

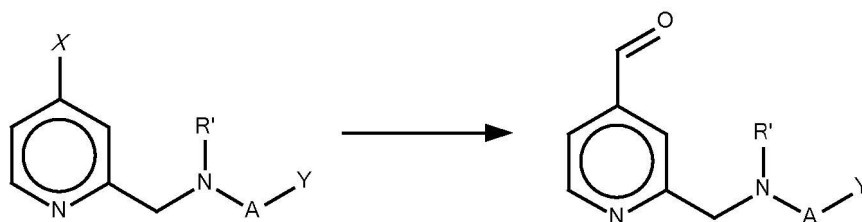
Esquema 30



Método BA

Los productos intermedios pueden prepararse a partir de ésteres, que contienen opcionalmente sitios reactivos protegidos ortogonales, de acuerdo con el Esquema 30, mediante el uso de agentes reductores, como hidruro de aluminio y litio o complejos de borano, en un solvente adecuado, como un éter o tetrahidrofurano. Opcionalmente, se pueden eliminar los grupos protectores y emplearse un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

Esquema 31

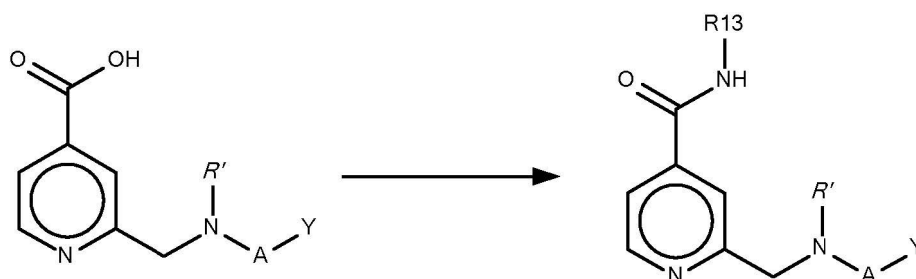
Método BB

Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 31 usando el método K

Método BC

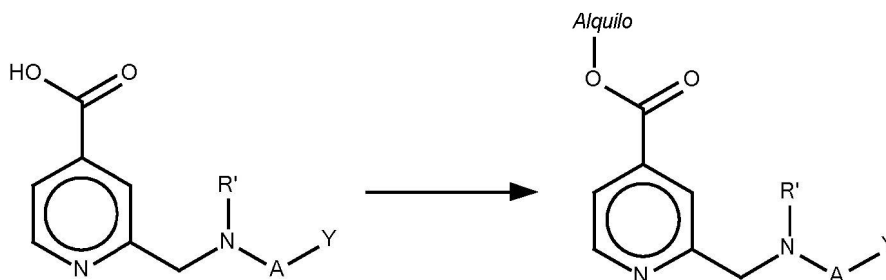
Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el esquema 31 ya sea a temperatura ambiente o por calentamiento durante varias horas mediante el uso de un solvente como tolueno o tetrahidrofurano, una base como carbonato de cesio o de t-butoxido de potasio, un catalizador como Pd₂(dba)₃, opcionalmente una sal como cloruro de litio y el nucleófilo deseado como monóxido de carbono. Se emplea un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

Esquema 32

Método BD

Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el esquema 32 análogamente al Método AD.

Esquema 33

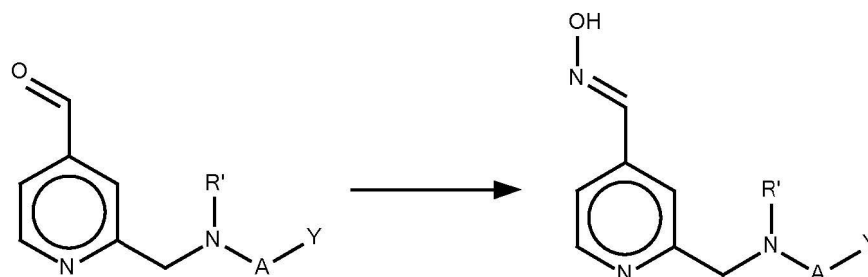
Método BE

Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 33 mediante el uso de un disolvente como DMF o THF, una base como carbonato de cesio y un electrófilo como un haluro de alquilo, haluro heteroaromático, haluro de alqueno, etc., y mezclando a o por encima de la temperatura ambiente durante varias horas. Se emplea un método de purificación como cromatografía en gel de sílice o trituración si es necesario.

Método BF

Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 33 mediante el uso de catálisis acética en un alcohol a temperatura ambiente o a reflujo. Se emplea un método de purificación como cromatografía en gel de sílice o trituración si es necesario.

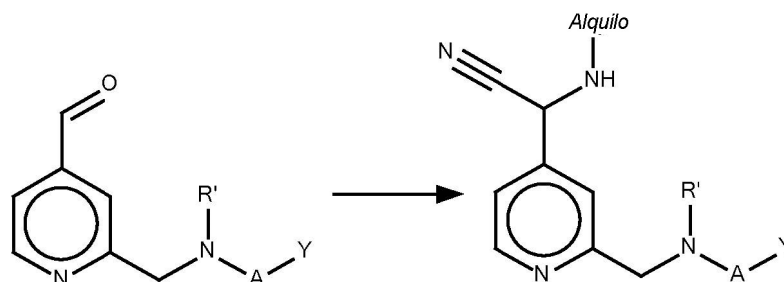
Esquema 34



Método BG

Los productos intermedios pueden prepararse según el Esquema 34 a partir de 4-formil piridinas mediante reacción con hidroxilamina en un solvente como un alcohol o agua.

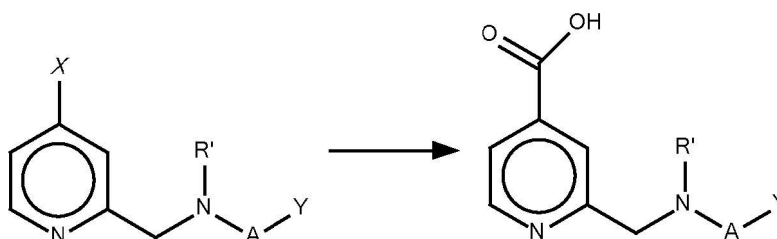
Esquema 35



Método BH

Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 35 a partir de 4-formil piridinas mediante reacción con una amina, que contiene opcionalmente sitios reactivos ortogonalmente protegidos, ya sea a temperatura ambiente o mediante calentamiento durante varias horas usando un disolvente como un alcohol, DCE, DCM, THF agua o tolueno, opcionalmente añadiendo un catalizador como un ácido de Lewis. Posteriormente reaccionando con TMSCN en un solvente como acetonitrilo. Opcionalmente, se pueden eliminar los grupos protectores y emplearse un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

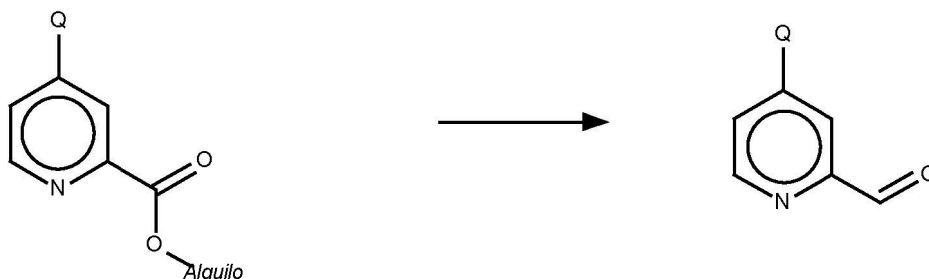
Esquema 36



Método BI

Los productos intermedios pueden prepararse según el Esquema 36 ya sea a temperatura ambiente o por calentamiento durante varias horas mediante el uso de un solvente como tolueno o tetrahidrofurano húmedo, una base como carbonato de cesio o t-butoxido de potasio, un catalizador como Pd₂(dba)₃, opcionalmente una sal como cloruro de litio y el nucleófilo deseado como monóxido de carbono. Se emplea un método de purificación como cromatografía en gel de sílice si es necesario.

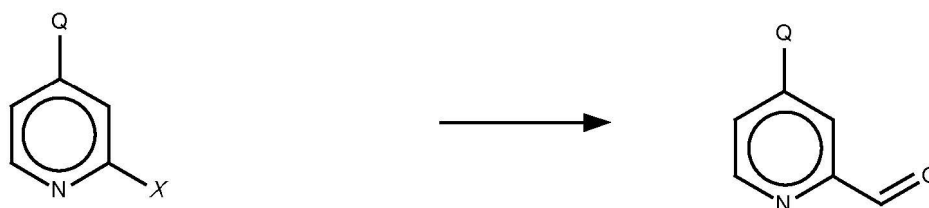
Esquema 37



Método BJ

Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 37 a partir de 2-carboxilatos de piridina análogamente al Método J.

Esquema 38



Método BK

Los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 38 a partir de 2-haluros de piridina análogamente al Método K.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Preparación de compuestos de la invención

Métodos y Materiales Generales

Todos los productos químicos se adquirieron de Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Matrix, Comblock, Oakwood y Chembridge. Los solventes anhidros eran la marca Aldrich Sure/Seal™. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno seco usando solventes secos. Las reacciones se monitorizaron mediante cromatografía en capa fina llevada a cabo sobre placas de gel de sílice Sigma-Aldrich de 0,25 mm (60 Å, indicador fluorescente). Los puntos se visualizaron bajo luz UV (254 nm). Se realizó cromatografía en columna flash en un Biotage SNAP Flash System, o gel de sílice 60 (tamaño de partícula 0,032-0,063 mm) obtenido de Silicycle, Inc. Se obtuvieron espectros de masas ES (electrospray) de baja resolución usando un espectrómetro de masas Micromass Quattro Ultima en el modo de ion positivo (ES+) o negativo (ES-) de electrospray. Los espectros de 1H-RMN se registraron en un espectrómetro Bruker AM-300 y se calibraron usando solvente no-deuterado residual como referencia interna. Los espectros se procesaron utilizando Spinworks versión 2.5 (desarrollado por el Dr. Kirk Marat, Departamento de Química, Universidad de Manitoba). La HPLC preparatoria se realizó en un Waters 2996 con Detector de Matriz de Fotodiodos, Waters 600

Controlador, bomba Waters 100 y muestreador automático Waters 717, con detección UV a 254 y 280 nm. Caudal: 15 ml/minuto, tiempo de ejecución de 30 minutos. Solventes: 0-100% (H₂O-MeOH), con y sin TFA añadido (0,1%). La columna utilizada fue la Supelco C18, de 25 cm x 21,2 mm, con un tamaño de partícula de 10 micrómetros.

Se preparó etil 2-formilpiridina-4-carboxilato de etilo de manera análoga a Queguiner, G. y Pastour, P.

(Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C: Sciences Chimiques (1969), 268(2), 182-5).

Ejemplos de compuestos de fórmula (I)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

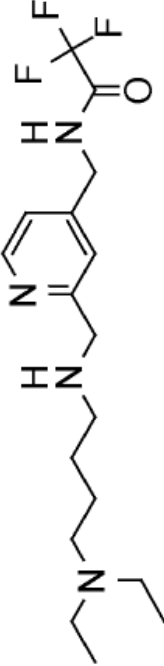
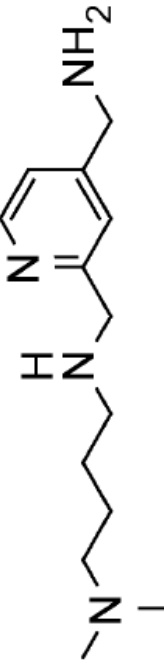
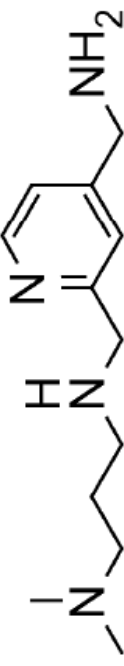
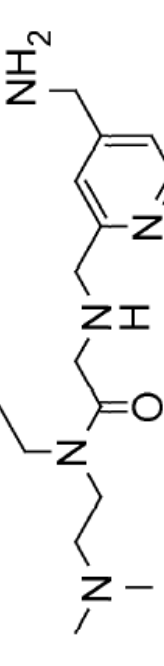
50

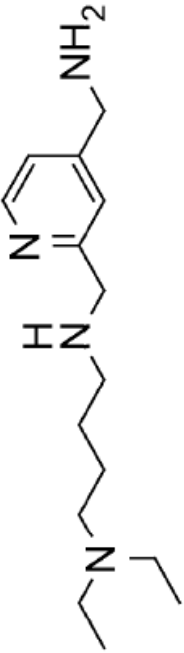
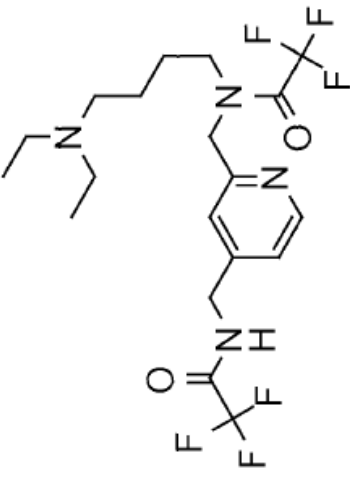
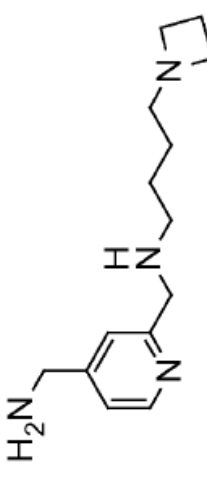
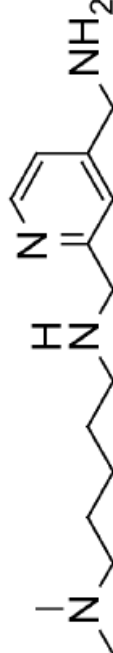
55

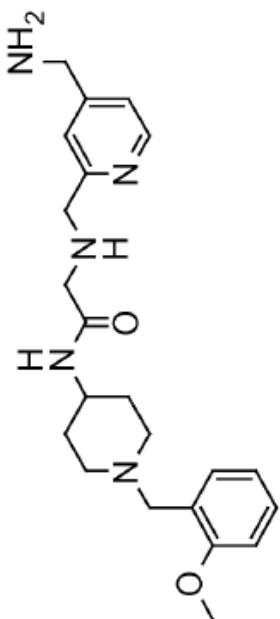
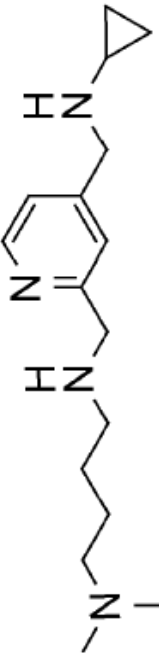
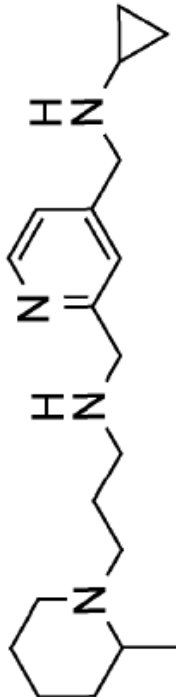
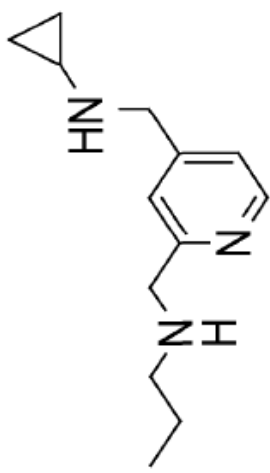
60

65

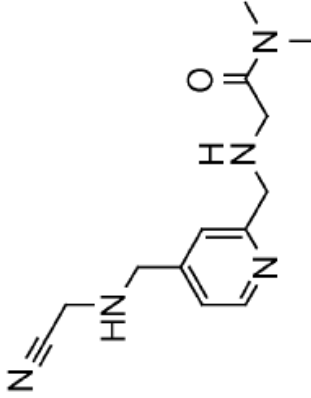
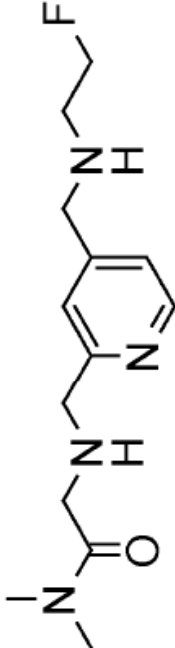
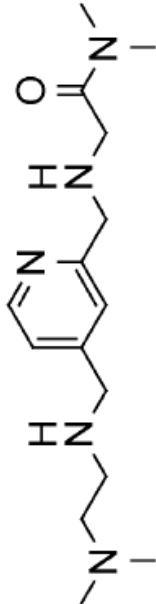
TABLA 1

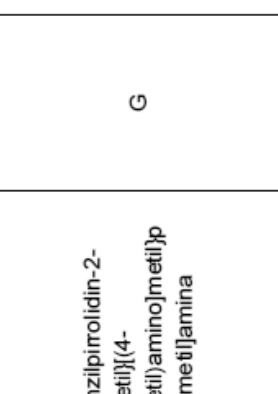
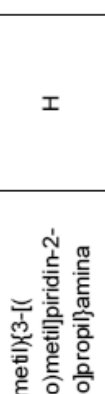
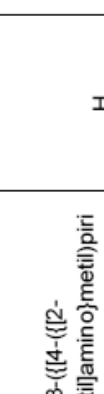

Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	1	N-[2-({4-(diethylamino)butilamino}metil)piridin-4-il]metil-2,2,2-trifluoroacetamida	A	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Metanol- d_4), δ ppm: 8.57 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.25 (t, 6H).
	2	[2-({4-(dimetilamino)butilamino}metil)piridin-4-il]metanoamina	B	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, MeOD), δ ppm: 8.80 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.95 (s, 6H), 1.95 (m, 4H).
	3	[2-({3-(dimetilamino)propilamino}metil)piridin-4-il]metanoamina	B	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Metanol- d_4), δ ppm: 8.71 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.25 (m, 2H).
	4	2-({[4-(aminometil)piridin-2-il]metil}amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	B	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ ppm: 8.74 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.99 (s, 6H), 1.27 (t, 3H).

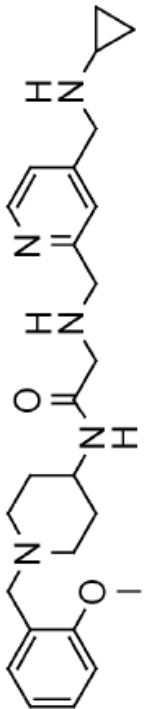
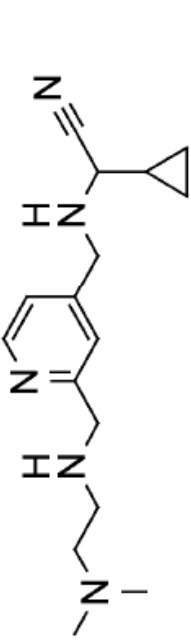
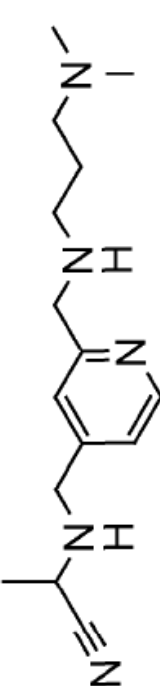
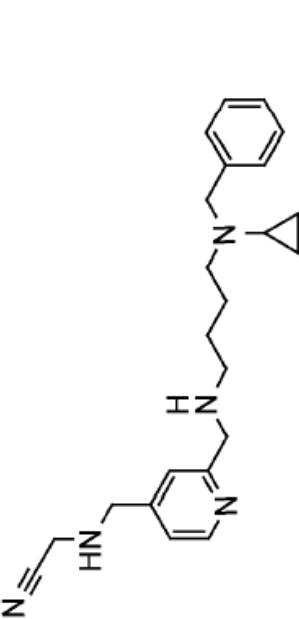
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	5	[2-({4-(diethylamino)butil}amino)metil]piridin-4-il]metanamina	B	¹ H-NMR (300MHz, MeOD), δ ppm: 8.82 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.20 (m, 9H), 1.30 (t, 6H).
	6	N-[4-(diethylamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-({4-[(trifluoroacetamido)metil]piridin-2-il}metil)acetamida	C	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃), δ ppm: 11.60, 11.45 (d, 1H), 4.70 (d, 2H), 3.10 (m, 4H), 1.50 (t, 6H).
	7	[2-({4-(azetidín-1-il)butil}amino)metil]piridin-4-il]metanamina	D	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.70 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.20 (m, 4H).
	8	[2-({5-(dimetilamino)pentil}amino)metil]piridin-4-il]metanamina	B	¹ H-NMR (300MHz, MeOD), δ ppm: 8.88 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.85 (s, 6H), 1.85 (m, 4H).

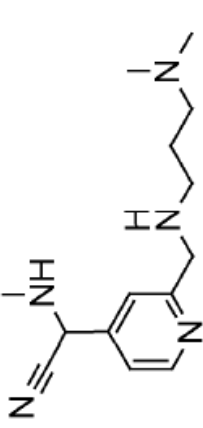
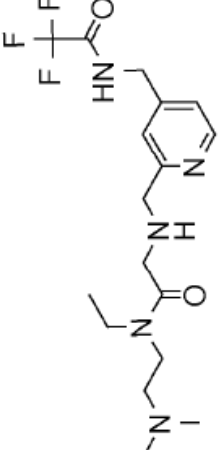
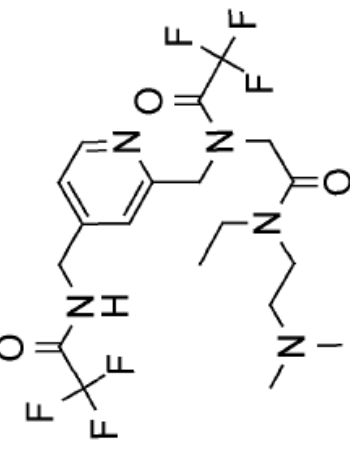
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>NMR</p>	<p>Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética</p>	<p>Nombre</p>	<p>#</p>	<p>Estructura</p>
<p>¹H-NMR (300MHz, Metanol-d₄), δ ppm: 8.74 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 4.45 (d, 2H), 2.25 - 1.80 (m; 4H).</p>	<p>B</p>	<p>2-({[4-(aminometil)piridin-2-il]metil}amino)-N-1-[(2-metoxifenil)metil]piperidin-4-il}acetamida</p>	<p>9</p>		
<p>1H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8.42 (d, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.15 (m, 1H), 0.5-0.38 (m, 4H).</p>	<p>E</p>	<p>N-{{2-({[4-(dimetilamino)butil]amino)metil}piridin-4-il)metil}ciclopropanoamina</p>	<p>10</p>		
<p>¹H-NMR (300MHz, Metanol-d₄), δ ppm: 8.80 (d, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.02-0.9 (m, 4H).</p>	<p>E</p>	<p>N-{{2-({[3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]amino)metil}piridin-4-il)metil}ciclopropanoamina</p>	<p>11</p>		
<p>¹H NMR (300 MHz, Metanol-d₄), δ ppm: 8.70 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.06 (m, 1H), 1.03 (t, 3H).</p>	<p>E</p>	<p>N-{{2-([propilamino)metil]piridin-4-il)metil}ciclopropanoamina</p>	<p>12</p>		

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

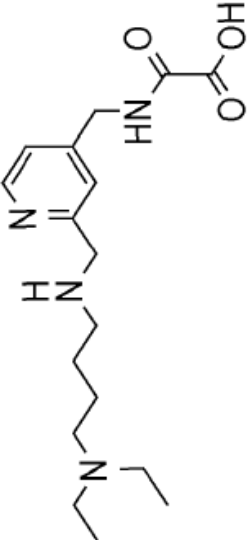
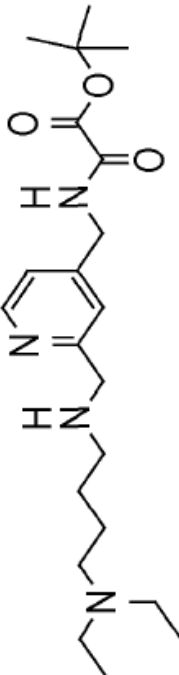
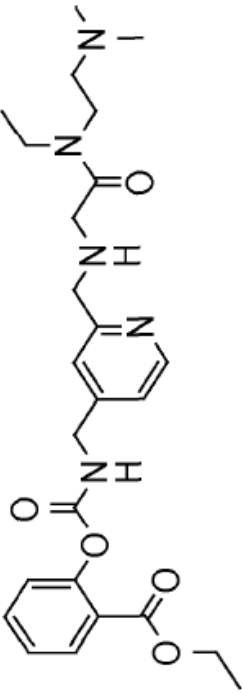
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	13	2-((4-((cianometil)amino)metil)piridin-2-il)metilamino)-N,N-dimetilacetamida	F	¹ H NMR (300 MHz, Metanol-d ₄), δ ppm: 8.72 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.00 (s, 6H).
	14	2-((4-((2-fluoroetil)amino)metil)piridin-2-il)metilamino)-N,N-dimetilacetamida	G	¹ H NMR (300 MHz, Metanol-d ₄), δ ppm: 8.49 (d, 1H), 4.65 (t, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.96 (d, 6H).
	15	2-((4-((2-(dimetilamino)etil)amino)metil)piridin-2-il)metilamino)-N,N-dimetilacetamida	G	¹ H NMR (300 MHz, Metanol-d ₄), δ ppm: 8.44 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.96 (d, 6H), 2.25 (s, 6H).

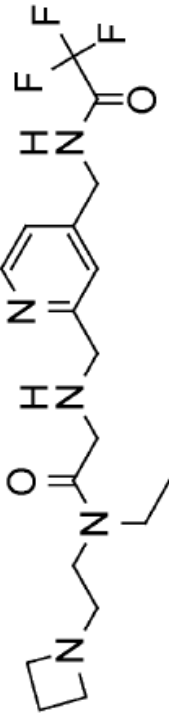
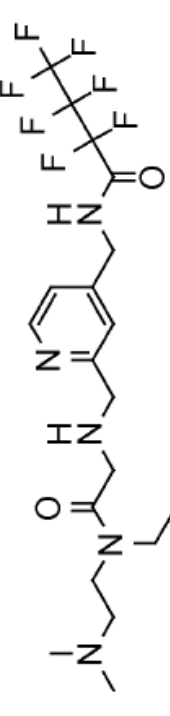
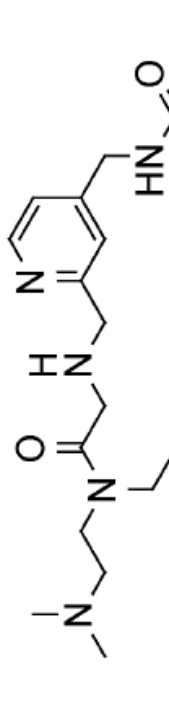
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	16	<p>2-(2-benzyl-4-(propylamino)pyridin-3-yl)propan-1-amine</p>	G	<p>¹H NMR (300 MHz, Metanol-d₄), δ ppm: 8.70 (dd, 1H), 7.59-7.44 (m, 7H), 2.25-2.04 (m, 3H), 1.20-1.08 (m, 1H).</p>
	17	<p>2-(2-benzyl-4-(propylamino)pyridin-3-yl)propan-1-amine</p>	H	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8.8(d, 1H), 7.8-7.4 (m, 7H), 2.8(d, 6H), 2.5-2.2 (m, 2H).</p>
	18	<p>2-(2-benzyl-4-(propylamino)pyridin-3-yl)propan-1-amine</p>	H	<p>¹H NMR (300 MHz, Metanol-d₄), δ ppm: 8.8(d, 1H), 7.6-7.4 (m, 5H), 3.05 (s, 6H), 2.8 (s, 3H).</p>
	19	<p>2-(2-benzyl-4-(propylamino)pyridin-3-yl)propan-1-amine</p>	H	<p>¹H NMR (300 MHz, Metanol-d₄), δ ppm: 8.9(d, 1H), 7.6-7.4 (m, 5H), 3.8-3.2(m, 11H), 2.9 (s, 3H).</p>

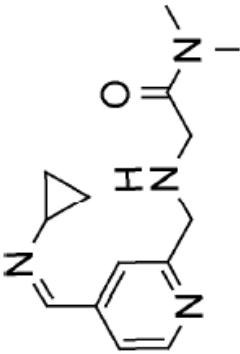
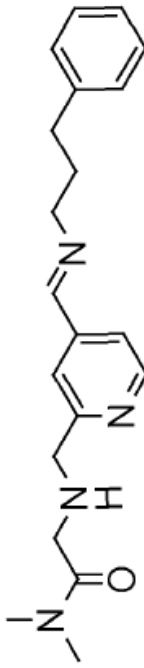
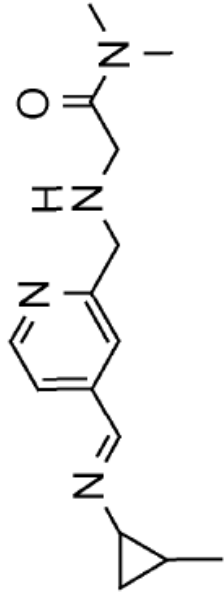
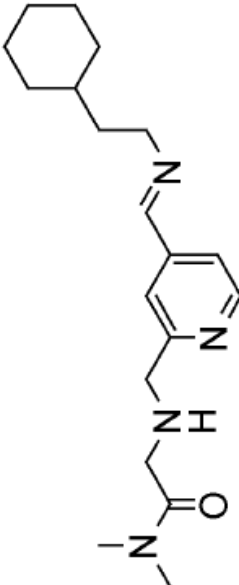
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	20	2-((4-((ciclopropilamino)metil)piridin-2-il)metil)amino)-N-(1-(2-metoxifenil)metil)piperidin-4-il)acetamida	I	1H-NMR (300 MHz, Metanol-d ₄), δ ppm: 8.78 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 0.9-0.8 (m, 4H).
	21	2-ciclopropil-2-((2-((dimetilamino)etil)aminometil)piridin-4-il)metil)amino)acetonitrilo	J	1H NMR (300 MHz, Metanol-d ₄), δ ppm: 8.68 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.00 (s, 6H), 0.61 (m, 2H).
	22	2-((2-((3-(dimetilamino)propil)amino)metil)piridin-4-il)metil)amino)propanonitrilo	J	1H NMR (300 MHz, Metanol-d ₄), δ ppm: 8.61 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.94 (s, 6H), 1.54 (d, 3H).
	23	2-((2-((4-(benzil(ciclopropil)amino)butil)amino)metil)piridin-4-il)metil)amino)acetonitrilo	K	1H-NMR (300MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.45 (d, 1H), 7.20-7.00 (m, 7H), 1.40 (m, 12H) 0.40 (m, 4H), ppm.

Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	24	2-[[2-[[3-(dimetilamino)propilamino]metil]piridin-4-il]-2-(metilamino)acetamido]piridin-4-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida	J	¹ H NMR (300 MHz, Metanol-d ₄), δ ppm: 8.83 (d, 1H), 4.54 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 2.25 (m, 2H).
	25	N-[[2-[[2-[[2-((2-((3-(dimetilamino)etil)etil)carbamoil)metil)amino]metil]piridin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida	L	¹ H NMR (300 MHz, Metanol-d ₄), δ ppm: 8.61 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 2.98 (s, 6H), 1.24 (t, 3H).
	26	N-[[2-[[N-[[2-((2-((3-(dimetilamino)etil)etil)carbamoil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamido]metil]piridin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida	C	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.50 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 4.53 (m, 6H), 3.33 (m, 4H), 2.44 (m, 2H), 2.23 (m, 6H), 1.14 (m, 3H).

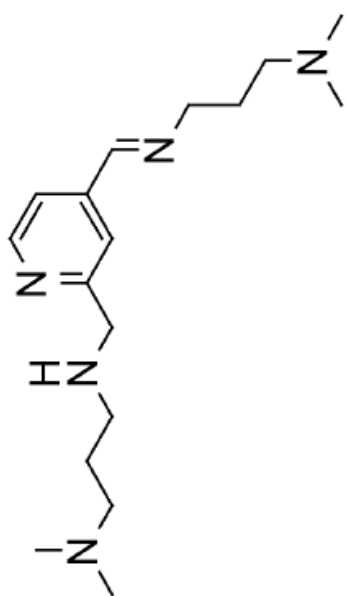
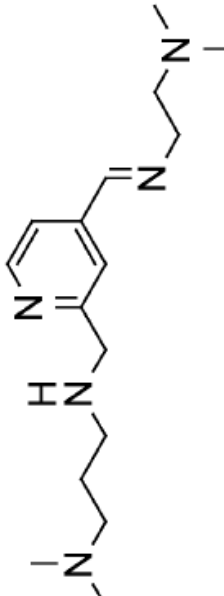
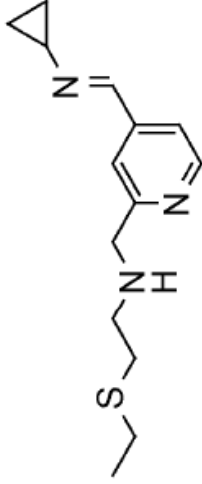
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

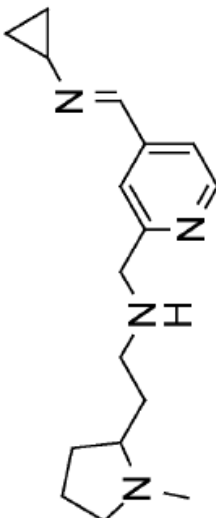
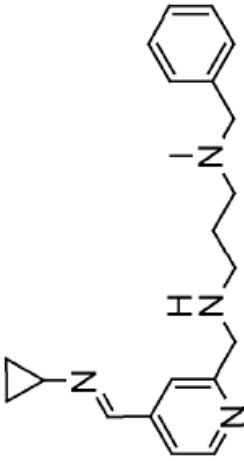
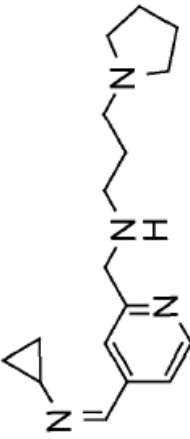
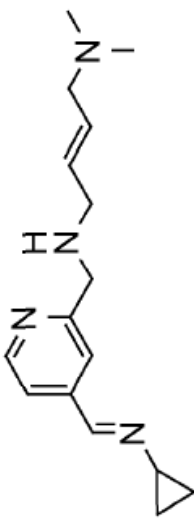
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	27	ácido (2-(4-(diethylamino)butylamino)metil)piridin-4-il]metil]carbamoil]formico	M	¹ H-NMR (300 MHz, Metanol-d ₄), δ ppm: 8.40 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.70 - 2.40 (m, 8H), 1.00 (m, 6H).
	28	terc-butil(2-(4-(diethylamino)butylamino)metil)piridin-4-il]metil]carbamoil]formato	M	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.50 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 13H), 1.20 (m, 6H).
	29	etil2-(2-(2-(2-(diethylamino)etil](etil)carbamoil]metil)amino)metil]piridin-4-il]metil]carbamoil]oxi]benzoato	L	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.50 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 4.50 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.50 (s, 6H), 1.38 (t, 3H).

Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	30	N-[(2-[[[2-(azetidin-1- il)etil]etil]carbamoil]metil]amino] metil]piridin-4-il)metil]-2,2,2- trifluoroacetamida	A	1H NMR (300 MHz, Metanol- d4), δ 8.50(d, 1H), 7.40(m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.30 (m, 2H) 2.40 (m, 2H), 1.10 (t, 3H)
	31	N-[(2-[[[2- (dimetilamino)etil]etil]carbamoil] metil]amino]metil]piridin-4- il)metil]-2,2,3,3,4,4,4- heptafluorobutanamida	L	1H NMR (300 MHz, Metanol- d4), δ 8.70, (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.98 (s, 6H), 1.22 (m, 3H).
	32	N-[(2-[[[2- (dimetilamino)etil]etil]carbamoil] metil]amino]metil]piridin-4- il)metil]-2,2-difluorobutanamida	L	1H NMR (300 MHz, Metanol- d4), δ 8.60(d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.48 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.38 (m, 4H), 2.98 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 1.24 (t, 3H), 1.02 (t, 3H).

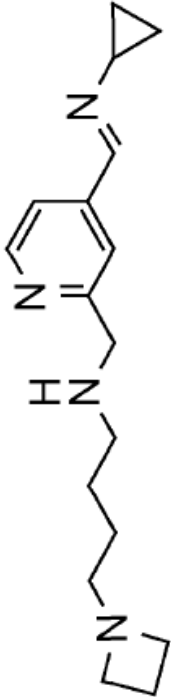
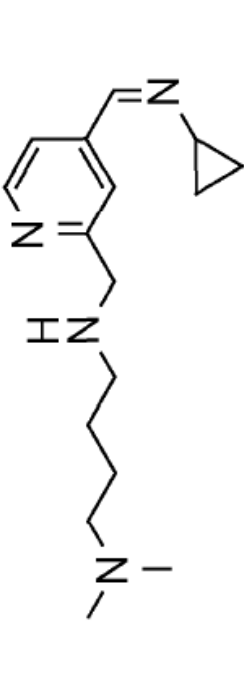
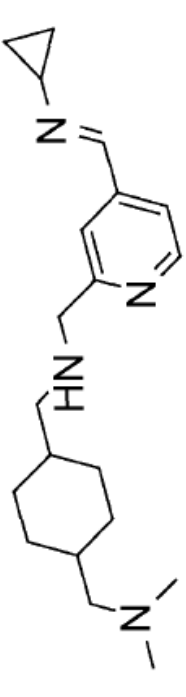
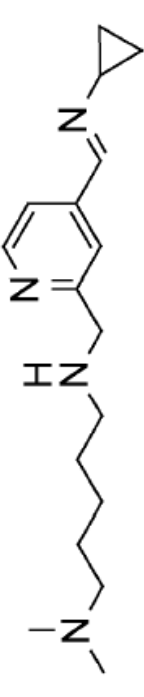
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	33	2-[(4-[(N-ciclopropilcarboximidil)piridin-2-il]metil)amino]-N,N-dimetilacetamida	N	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.55 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.96 (d, 6H).
	34	N,N-dimetil-2-[(4-[(3-fenilpropil)imino]metil]piridin-2-il]metil)amino]acetamida	N	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.62 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.25 (m, 5H), 2.96 (d, 6H).
	35	N,N-dimetil-2-[(4-[N-(2-metilciclopropil)carboximidil]piridin-2-il]metil)amino]acetamida	O	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.57 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 2.96 (d, 6H), 0.81 (m, 1H).
	36	2-[(4-[(2-ciclohexil)imino]metil]piridin-2-il]metil)amino]-N,N-dimetilacetamida	O	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.61 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 2.95 (d, 6H), 1.78-0.88 (m, 13H).

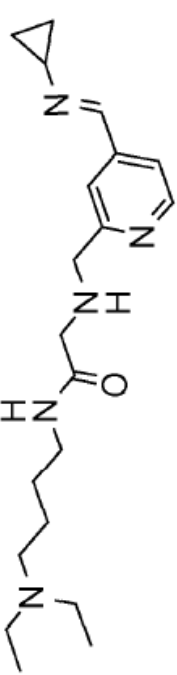
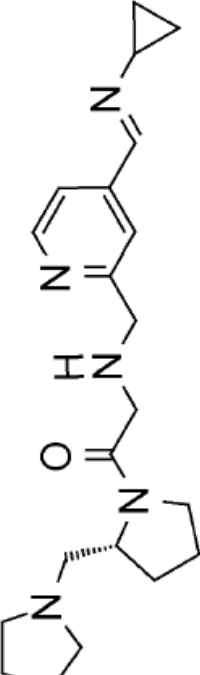
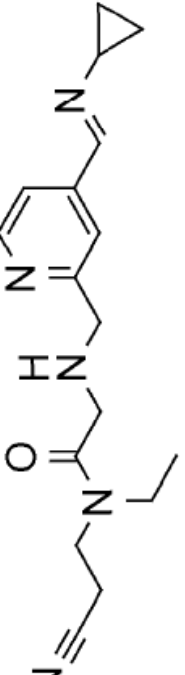
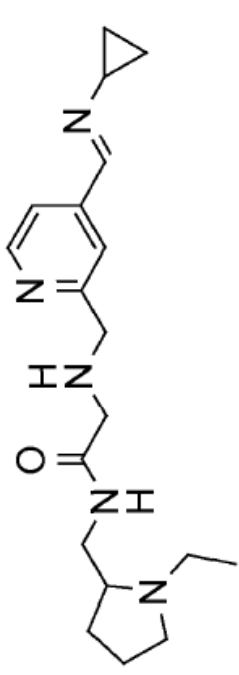
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	37	[3-(dimetilamino)propil]({4-[[3-(dimetilamino)propil]imino]metil]piridin-2-il]metil)amina	N	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.59 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.19 (s, 6H).
	38	({4-[[2-(dimetilamino)etil]imino]metil]piridin-2-il]metil}[3-(dimetilamino)propil]amina	N	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.60 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.25 (s, 6H).
	39	N-{{2-(etil sulfanil)etil]amino}metil]piridin-4-il]metilideno}ciclopropanoamina	P	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.5 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 1.2 (t, 3H), 1.0 (m, 4H).

Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	40	N-{{2-{{(2-(1-metilpirrolidin-2-ilyl)amino)metil)piridin-4-ilyl}metilideno}ciclopropanoamina	P	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.5(d, 1H), 8.4(s, 1H), 2.8(s, 3H), 1.0(m, 4H).
	41	N-{{2-{{(3-(benzil(metil)amino)propil)amino)metil}piridin-4-ilyl}metilideno}ciclopropanoamina	Q	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), h ppm: 8.55(d, 1H), 8.50(s, 1H), 7.28-7.22(m, 5H), 1.04-0.97(m, 4H).
	42	N-{{2-{{(3-(pirrolidin-1-ilyl)propil)amino)metil}piridin-4-ilyl}metilideno}ciclopropanoamina	P	¹ H-NMR (300 MHz, Metanol-d ₄), δ ppm: 8.58(m, 1H), 8.40(s, 1H), 2.78-2.60(m, 6H), 1.90-1.75(m, 6H).
	43	N-{{2-{{(2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ilyl)amino)metil}piridin-4-ilyl}metilideno}ciclopropanoamina	R	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.59(d, 1H), 8.41(s, 1H), 2.23(s, 6H), 0.94(m, 4H).

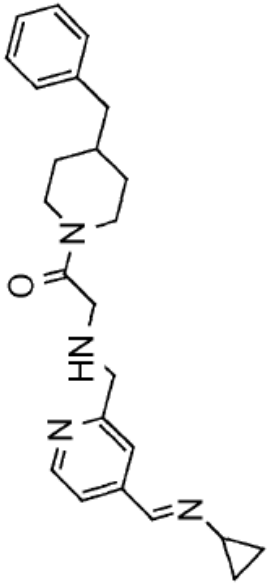
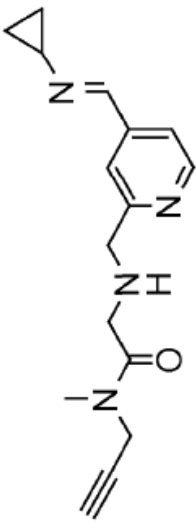
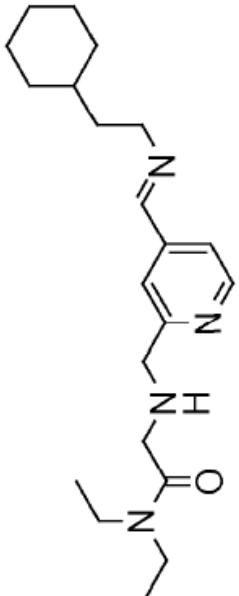
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

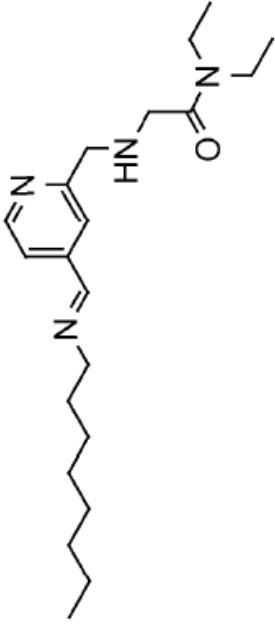
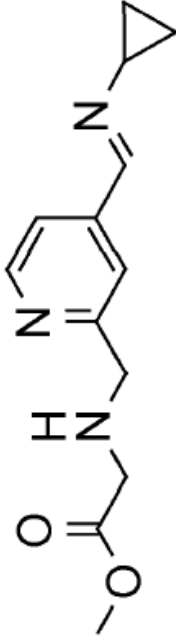
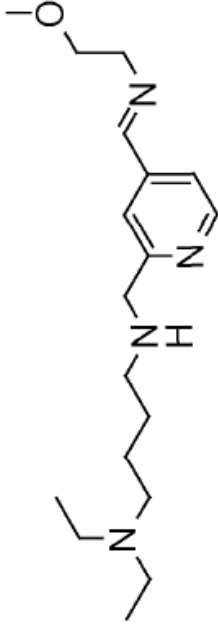
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	44	N-[[2-((4-(azetidino-1-il)butilamino)metil)piridin-4-il)metilideno]ciclopropanoamina ^a	S	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.50 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 1.50 (m, 6H), 1.00 (m, 4H).
	45	N-[[2-((4-(dimetilamino)butilamino)metil)piridin-4-il)metilideno]ciclopropanoamina ^a	T	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.00 (m, 4H)
	46	N-[[2-((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)metil)amino]metil]piridin-4-il)metilideno]ciclopropanoamina	N	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.57 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 2.20 (s, 6H), 0.98 (m, 8H).
	47	N-[[2-((5-(dimetilamino)pentil)amino)metil)piridin-4-il)metilideno]ciclopropanoamina	U	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.50 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.50-1.30 (m, 6H).

Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	48	2-((4-(N-cyclopropylcarboximidoyl)pyridin-2-yl)amino)N-[4-(diethylamino)butyl]acetamida	V	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.61 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 1.09 (t, 6H), 1.03 (m, 4H).
	49	2-((4-(N-cyclopropylcarboximidoyl)pyridin-2-yl)amino)-1-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]jetan-1-ona	V	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.57 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.07 (m, 4H).
	50	N-(2-((4-(N-cyclopropylcarboximidoyl)pyridin-2-yl)amino)N-etilacetamida	V	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.56 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 1.17 (t, 3H), 1.04-0.95 (m, 4H).
	51	2-((4-(N-cyclopropylcarboximidoyl)pyridin-2-yl)amino)N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]acetamida	V	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.50 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.10 (m, 6H).

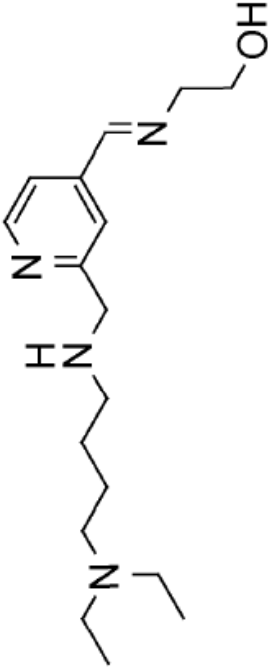
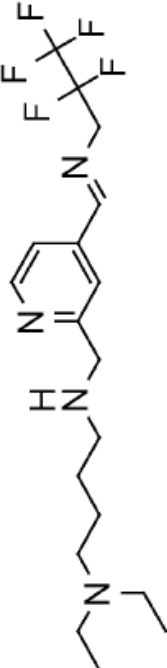
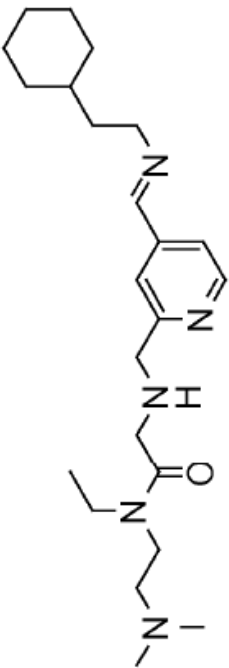
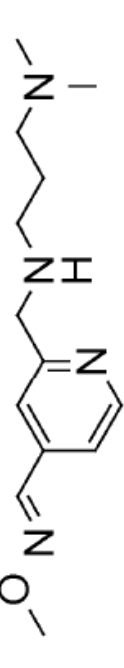
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

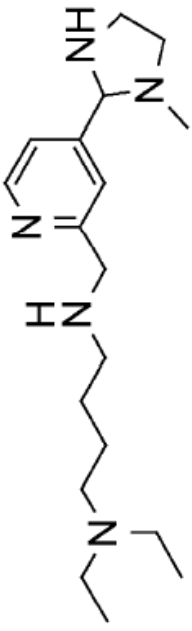
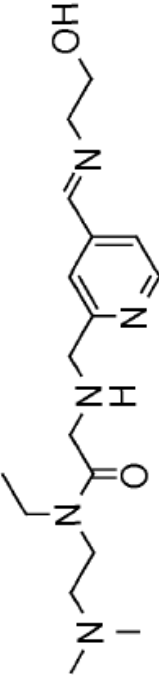
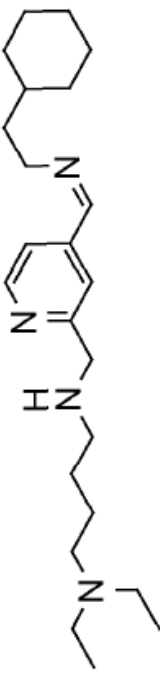
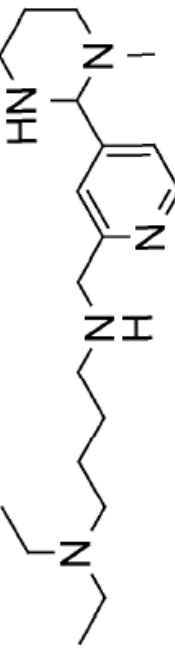
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	52	2-((4-[N-ciclopropilcarboximidol]piridin-2-il)metil)amino]-N-metil-N-[3-(1H-pirazol-1-il)propil]acetamida	V	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.57 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 6.22 (m, 1H), 1.01 (m, 4H).
	53	N-(1-benzilpirrolidin-3-il)-2-((4-[N-ciclopropilcarboximidol]piridin-2-il)metil)amino]acetamida	V	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.50 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.20 (m, 6H), 1.60 (m, 1H).
	54	2-((4-[N-ciclopropilcarboximidol]piridin-2-il)metil)amino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-one	V	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.56 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 0.99 (m, 4H).

Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	55	1-(4-benzilpiperidin-1-yl)-2-((4-[N-ciclopropilcarboximidol]piridin-2-yl)metil)amino]etan-1-ona	V	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.59 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.32-7.12 (m, 5H), 0.99 (m, 4H).
	56	2-((4-[N-ciclopropilcarboximidol]piridin-2-yl)metil)amino]-N-metil-N-(prop-2-in-1-yl)acetamida	V	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.58 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 3.01 (m, 3H), 1.02 (m, 4H).
	57	2-((4-((2-ciclohexil)imino)metil)piridin-2-yl)metil)amino]-N,N-dietilacetamida	V	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.6 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 1.6 (m, 6H), 1.4-1.1 (m, 11H)

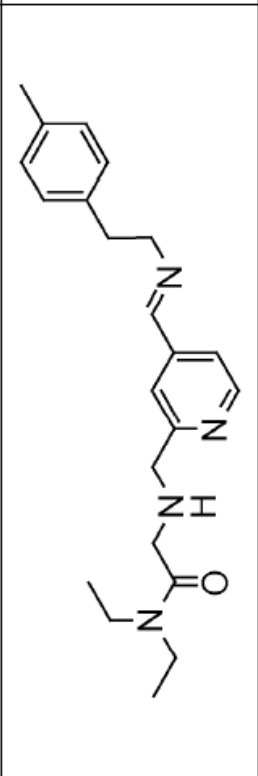
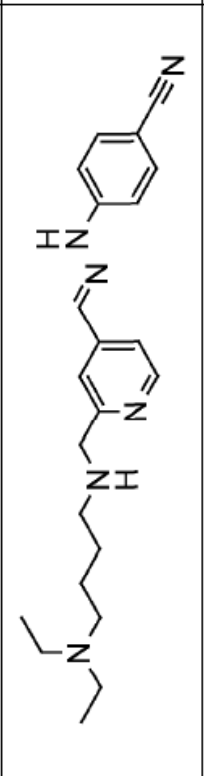
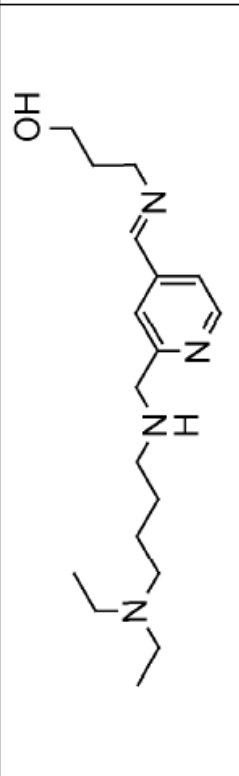
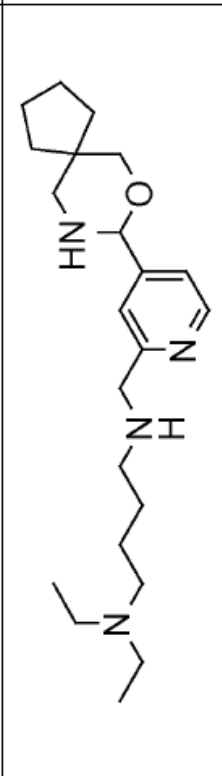
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	58	N,N-diethyl-2-((4-((octilimino)metil)piridin-2-il)metil)amino]acetamida	V	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.6 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 1.4 (m, 10H), 0.9 (t, 3H)
	59	metil-2-((4-[N-ciclopropilcarbóximidol]piridin-2-il)metil)amino]acetato	P	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.6 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.1 (m, 1H)
	60	[4-(diethylamino)butil]({4-[[2-(metoxietil)imino]metil]piridin-2-il}metil)amina	X	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.61 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 2.51 (q, 4H), 1.01 (t, 6H).

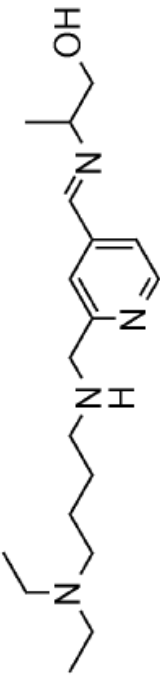
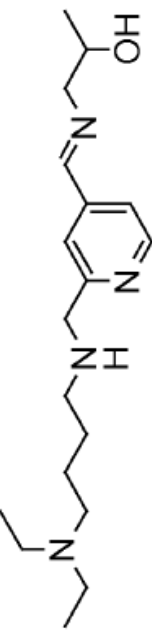
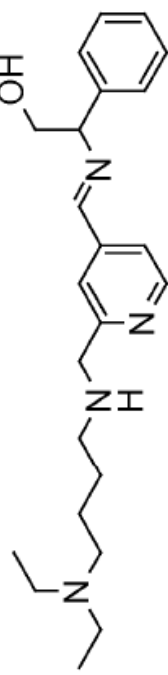
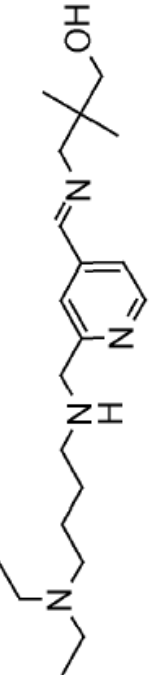
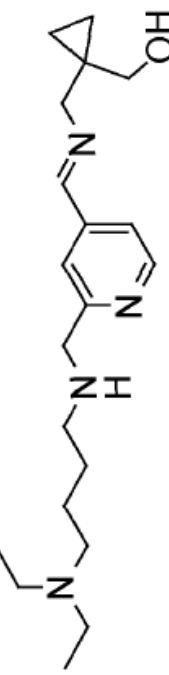
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

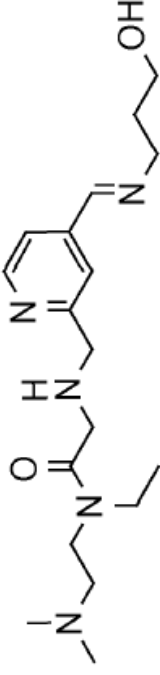
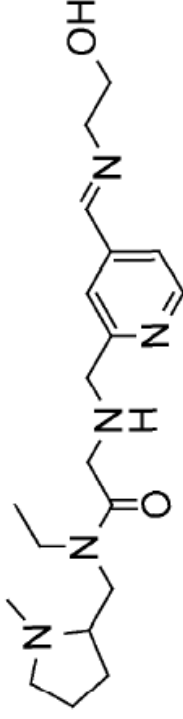
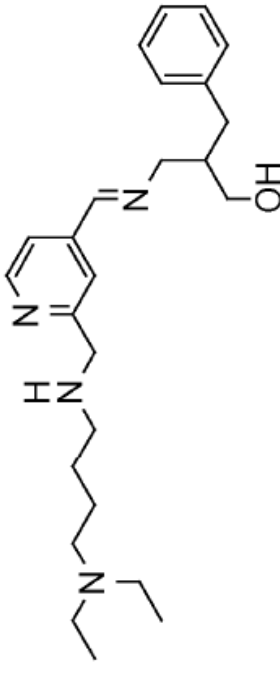
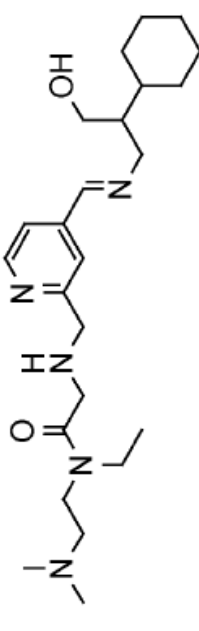
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	61	2-[[2-[[4-(diethylamino)butyl]amino]metil]piridin-4-yl]metilideno]amino]etan-1-ol	N	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.6 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 1.5 (m, 4H), 1.0 (t, 6H)
	62	[[2-[[4-(diethylamino)butyl]amino]metil]piridin-4-yl]metilideno}(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amina	N	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.53 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.30 (t, 6H).
	63	2-[[4-[[2-ciclohexil]imino]metil]piridin-2-yl]metil]amino]-N,N'-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	X	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.56 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 1.76-1.51 (m, 7H), 1.22-1.07 (m, 6H)
	64	[3-(dimetilamino)propil](((metoxi)imino)metil]piridin-2-yl]metil]amina	N	¹ H NMR (300 MHz, Metanol-d ₄), δ ppm: 8.66 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.93 (s, 6H).

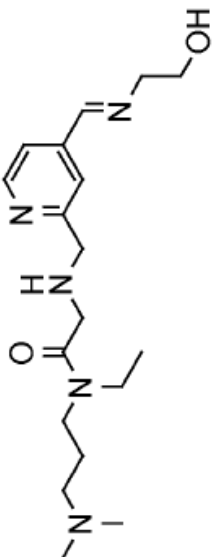
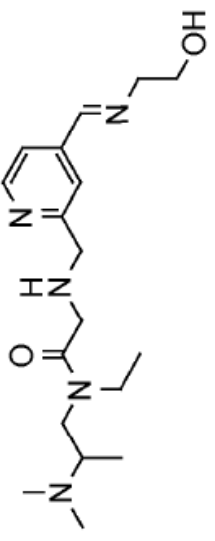
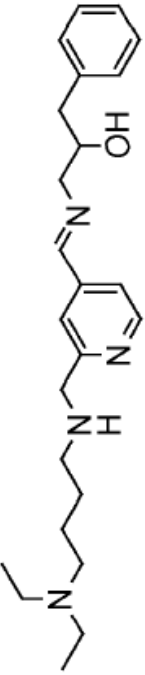
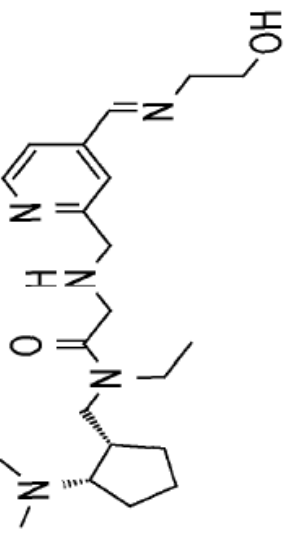
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	65	[4-(diethylamino)butyl]({[4-(1-metilimidazolidin-2-il)piridin-2-il]metil})amina	N	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.5(d, 1H), 7.4 (s, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.0 (t, 6H)
	66	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[[4-[[[(2-hidroxi)imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	X	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8.54 (d, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), , 2.21 and 2.16 (two singlets, 6H, rotamers).
	67	(2-ciclohexiletil)({[2-([4-(diethylamino)butil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno})amina	X	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.56 (d, 1H), , 3.93 (s, 2H), , 2.65 (q, 4H), 2.56 (t, 2H), 1.05 (t, 6H).
	68	[4-(diethylamino)butil]({[1,3-diazinan-2-il]piridin-2-il]metil})amina	N	¹ H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm 8.49 (d, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.51 (q, 4H), 2.36 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 0.99 (t, 6H).

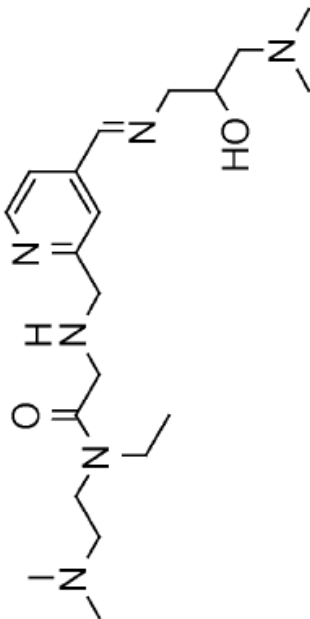
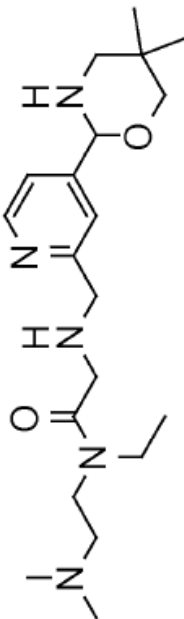
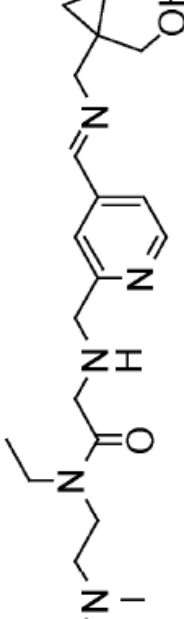
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Via Sintética	NMR
	69	N,N-diethyl-2-((4-((2-(4-metilfenil)etil)imino)metil)piridin-2-il)metil)amino]acetamida	O	1H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.6 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 4.1 (s, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.6 (s, 2H), 1.1 (m, 6H).
	70	4-((2-((4-(diethylamino)butil)amino)metil)piridin-4-il)metilideno)hidrazin-1-il]benzotrilo	N	1H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm 8.63 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.32 (m, 4H), 1.34 (t, 6H).
	71	3-((2-((4-(diethylamino)butil)amino)metil)piridin-4-il)metilideno)amino]propan-1-ol	X	1H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm 8.61 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.51 (q, 4H), 1.00 (t, 6H).
	72	[4-(diethylamino)butil]((4-{7-oxa-9-azaspiro[4.5]decan-8-il}piridin-2-il)metil)amina	X	1H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm 8.53 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 2.53 (q, 4H), 1.57 (m, 8H), 1.02 (t, 6H).

Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Via Sintética	NMR
	73	2-{{2-{{4-(diethylamino)butylamino)methyl}piridin-4-il}metilideno}amino}propan-1-ol	X	1H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm 8.60 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.51 (q, 4H), 1.24 (d, 3H), 1.02 (t, 6H).
	74	1-{{2-{{4-(diethylamino)butylamino)methyl}piridin-4-il}metilideno}amino}propan-2-ol	X	1H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm 8.62 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.52 (q, 4H), 1.01 (t, 6H).
	75	2-{{2-{{4-(diethylamino)butylamino)methyl}piridin-4-il}metilideno}amino}feniletan-1-ol	X	1H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm 8.57 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.37 (m, 6H), 4.51 (m, 1H), 2.51 (q, 4H), 1.00 (t, 6H).
	76	3-{{2-{{4-(diethylamino)butylamino)methyl}piridin-4-il}metilideno}amino}dimetilpropan-1-ol	X	1H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm 8.54 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.52 (q, 4H), 1.00 (t, 6H), 0.96 (s, 6H).
	77	(1-{{2-{{4-(diethylamino)butylamino)methyl}piridin-4-il}metilideno}amino}metil)ciclopropil)metanol	X	1H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm 8.64 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.53 (q, 4H), 1.02 (t, 6H), 0.52 (m, 4H).

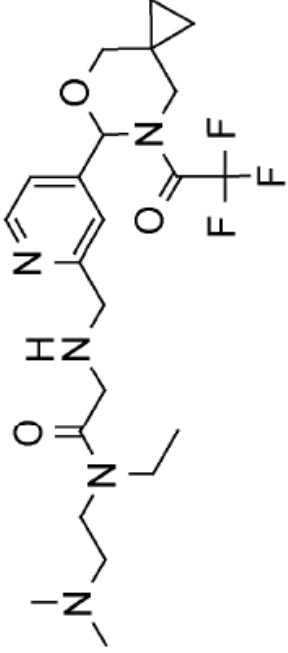
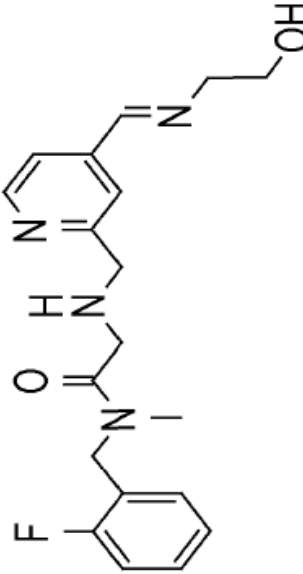
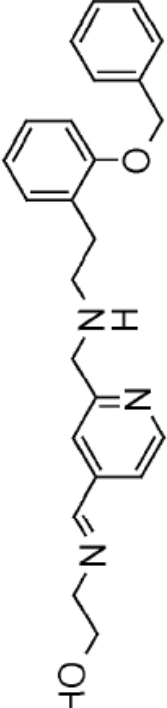
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	78	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[[4-[[3-hidroxi-propil]imino]metil]pindin-2-il]metil]acetamida	X	1H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ: 8.6 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 3.5 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.1 (m, 3H).
	79	N-etil-2-[[4-[[2-hidroxi-etil]imino]metil]pindin-2-il]metil]acetamida-N-[[1-metil-pirrolidin-2-il]metil]acetamida	X	1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ ppm 8.59 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.37 and 2.28 (two singlets, 3H), 1.16-1.10 (m, 3H).
	80	2-[[2-[[4-(diethylamino)butil]amino]metil]piridin-4-il]metilideno]amino]metil]-3-fenilpropan-1-ol	X	1H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm 8.51 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (m, 6H), 3.94 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.61 (q, 4H), 2.49 (m, 4H), 1.57 (m, 4H), 1.06 (t, 6H).
	81	2-[[4-[[2-ciclohexil-3-hidroxi-propil]imino]metil]piridin-2-il]metil]acetamida-N-[[2-(dimetilamino)etil]-N-etil]acetamida	X	1H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm: 8.6 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 4.0-3.8 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.8-1.6 (m, 12H), 1.1 (m, 3H).

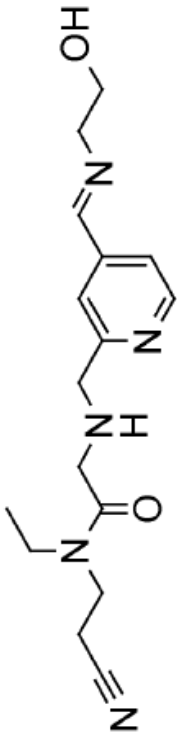
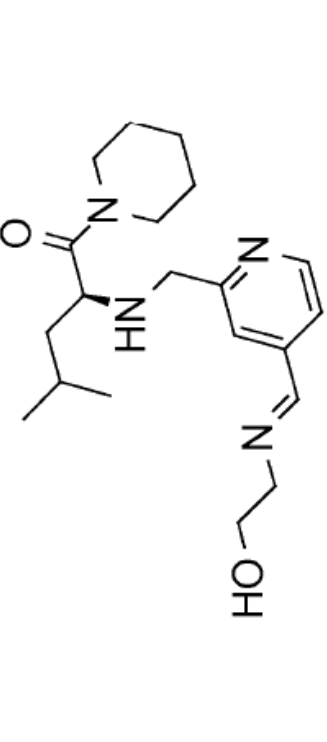
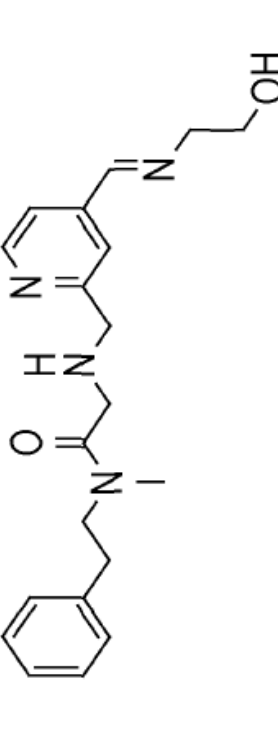
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	82	N-[3-(dimetilamino)propil]-N-etil-2-[(4-[(2-hidroxi-etil)imino]metil]piridin-2-il)metil]amino]acetamida	X	1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ ppm 8.55 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.18 and 2.13 (two singlets, 6H), 1.13-1.07 (m, 3H).
	83	N-[2-(dimetilamino)propil]-N-etil-2-[(4-[(2-hidroxi-etil)imino]metil]piridin-2-il)metil]amino]acetamida	O	1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ ppm 8.59 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.43 (m, 1H), 2.25 and 2.19 (two singlets, 6H), 0.91 (d, 3H).
	84	1-[(2-[(4-(diethylamino)butil)amino]metil]piridin-4-il)metilideno]amino]-3-fenilpropan-2-ol	N	1H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm 8.63 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.27 (m, 5H), 4.19 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.51 (q, 4H), 1.01 (t, 6H).
	85	N-[(1S,2S)-2-(dimetilamino)ciclopentil]metil]-N-etil-2-[(4-[(2-hidroxi-etil)imino]metil]piridin-2-il)metil]amino]acetamida	N	1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ ppm 8.55 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.23 and 2.16 (two singlets, 6H), 1.65-1.41 (m, 5H), 1.12-1.07 (m, 3H).

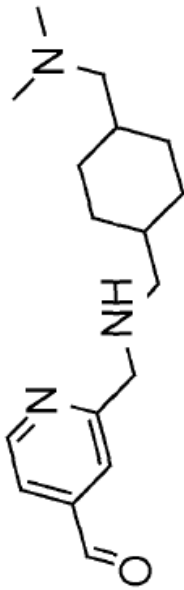
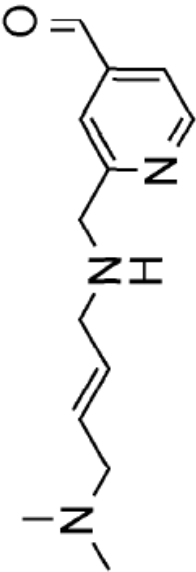
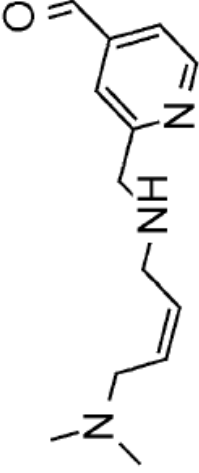
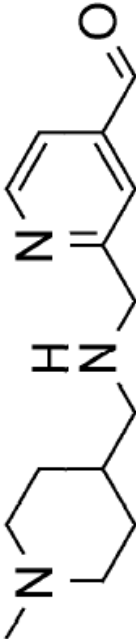
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	86	2-[[4-[[3-(dimetilamino)-2-hidroxiopropil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	N	1H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm: 8.6 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 4.0-3.8 (m, 4H), 3.3 (m, 6H), 2.3-2.1 (m, 12H), (m, 3H).
	87	2-[4-(5,5-dimetil-1,3-oxazinan-2-il)piridin-2-il]metil]amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	N	NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm 8.50 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.20 (d, 6H), 1.10 (m, 6H).
	88	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[[4-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]metil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	N	1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 8.9 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.9 (s, 1H), 4.6 (s, 2H), 4.3, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.3 (m, 8H), 1.2 (m, 3H), 0.9 (m, 3H), 0.6 (m, 2H), 0.4 (m, 2H).

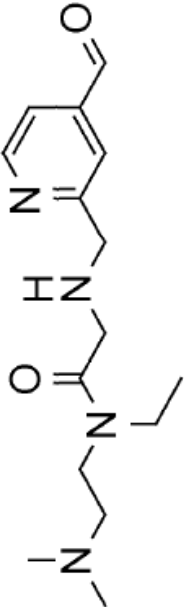
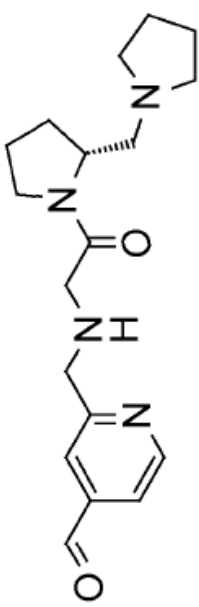
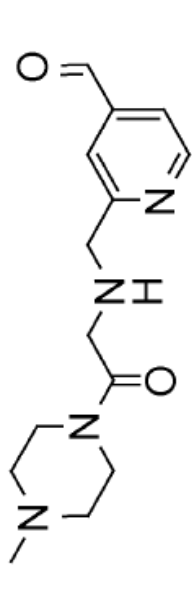
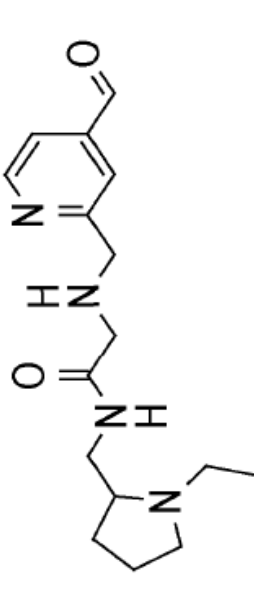
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	89	2-[[[4-[[[2-benzil-3-hidroxiopropil]imino]metil]piridin-2-amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	N	1H-NMR(300 MHz, CD ₃ OD), δ 8.75 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.30 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 3.00 (s, 6H), 2.60 (m, 4H), 1.20 (t, 3H)
	90	2-[[[4-[5-benzil-3-(trifluoroacetil)-1,3-oxazinan-2-il]piridin-2-amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	Y	1H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD), δ 8.70 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25 (m, 5H), 4.50 (s, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.80 (m, 3H), 3.05 (s, 6H), 2.60 (m, 4H), 1.20 (t, 3H).

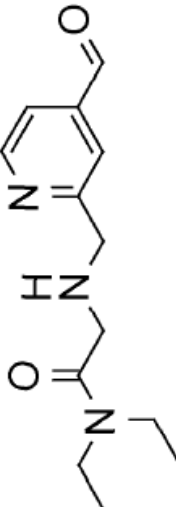
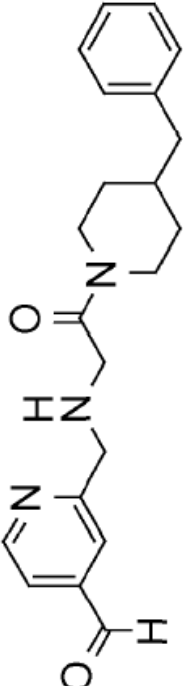
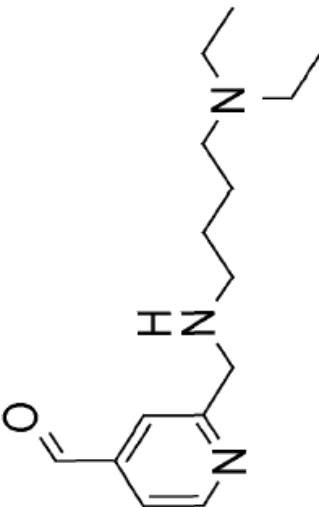
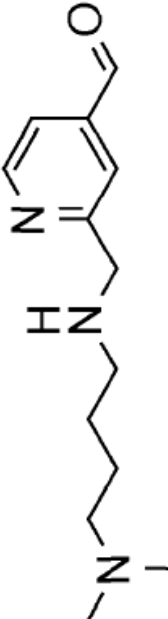
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	91	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-((4-[7-(trifluoroacetyl)-5-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-6-yl]piridin-2-yl)methyl)amino]acetamida	Y	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 8.8 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 6.7 (m, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.4 (m, 6H), 3.0 (m, 8H), 1.2 (m, 3H), 0.6 (m, 2H), 0.4 (m, 2H).
	92	N-[(2-fluorofenil)metil]-2-[[4-[(2-hidroxi)etil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]-N-metilacetamida	O	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 8.55 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.00 (m, 6H), 2.60 (m, 4H).
	93	2-[[2-[(2-(benziloxi)fenil)etil]amino]metil]piridin-4-il]metilideno]amino]etanol	N	¹ H-NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm 8.60 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.90 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 2.96 (m, 4H).

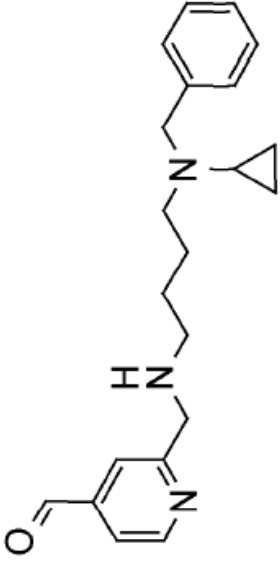
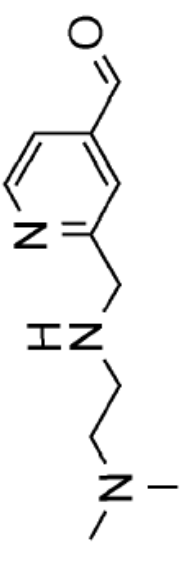
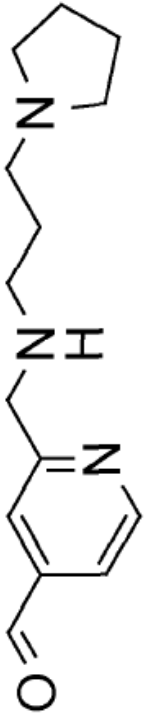
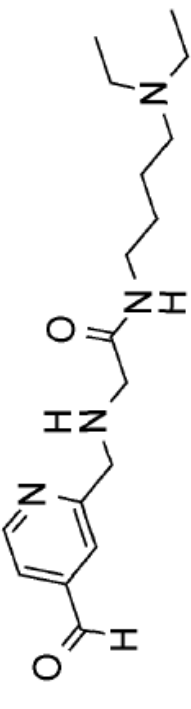
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	94	N-(2-cianoetil)-N-etil-2-[(2-{4-[(2-hidroxiethyl)imino]metil}piridin-2-il)metil]amino]acetamida	O	<p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm 8.58 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.36 (q, 2H), 2.68 (m, 4H), 1.17 (t, 3H).</p>
	95	(2S)-2-[(2-{4-[(2-hidroxiethyl)imino]metil}piridin-2-il)metil]amino]-4-metil-1-(piperidin-1-il)pentan-1-ona	O	<p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm: 8.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.1-3.3 (m, 1H), 1.7-1.4 (m, 8H), 0.9 (d, 6H).</p>
	96	2-[(2-{4-[(2-hidroxiethyl)imino]metil}piridin-2-il)metil]amino]-N-metil-N-(2-feniletil)acetamida	O	<p>¹H NMR (300 MHz, chloroform-d): δ ppm: 8.6 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.3-7.1 (m, 5H), 4.0-3.8 (m, 11H), 2.1 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.0 (s, 2H), 2.9 (m, 5H).</p>

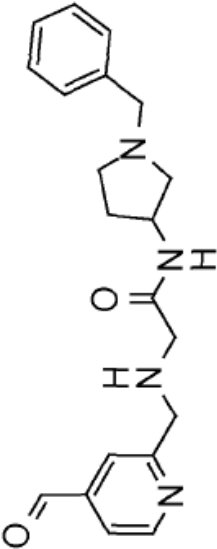
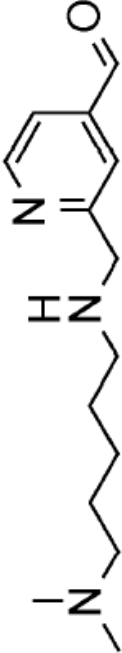
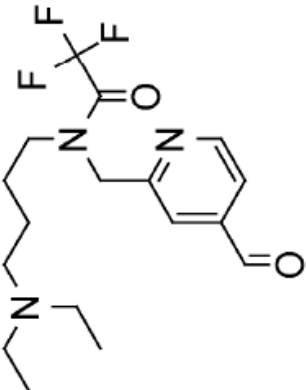
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	97	2-((4-(dimetilamino)metil)ciclohexil)metilpiridina-4-carbaldehído	Z	1H NMR (300 MHz, Metanol-d4), δ ppm: 8.89 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 2.91 (s, 6H), 1.95 (m, 6H).
	98	2-((2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il)amino)metilpiridina-4-carbaldehído	Z	1H NMR (300 MHz, Metanol-d4), δ ppm: 8.91 (d, 1H), 6.25 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 2.93 (s, 6H).
	99	2-((2Z)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il)amino)metilpiridina-4-carbaldehído	AA	1H-NMR (300 MHz, Metanol-d4), δ ppm: 8.8 (d, 1H), 6.2 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 2.9 (s, 6H)
	100	2-((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)metilpiridina-4-carbaldehído	Z	1H NMR (300 MHz, Metanol-d4), δ ppm: 8.97 (d, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.69 (m, 2H)

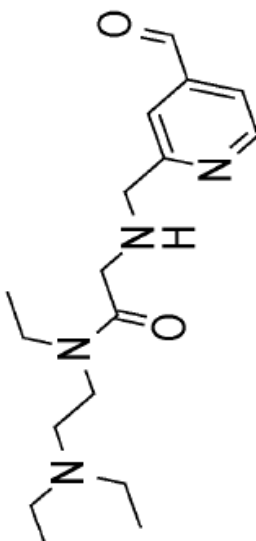
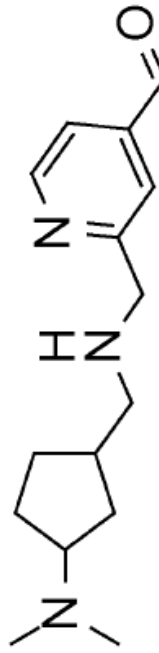
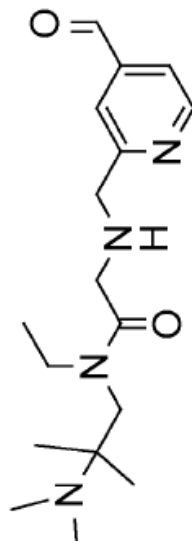
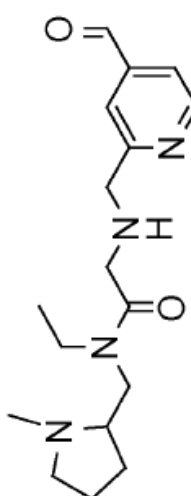
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	101	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[[4-formilpiridin-2-ii]metil]amino}acetamida	AA	1H-NMR (300 MHz, CD3OD), δ ppm: 8.94 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 2.99 (s, 6H), 1.29 (t, 3H).
	102	2-[[2-oxo-2-[(2R)-2-(pirolidin-1-ilmetil)pirolidin-1-il]etil]amino]metil]piridina-4-carbaldehido	AB	1H-NMR (300 MHz, CD3OD), δ ppm: 8.91 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 2.27-2.00 (m, 7H), 1.85 (m, 1H)
	103	2-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]amino]metil]piridina-4-carbaldehido	AB	1H-NMR (300 MHz, Metanol-d4), δ ppm: 8.89 (d, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.51 (m, 4H), 2.97 (s, 3H).
	104	N-[(1-etilpirolidin-2-il)metil]-2-[[4-formilpiridin-2-ii]metil]amino}acetamida	AB	1H-NMR (300MHz, MeOD), δ ppm: 8.50 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.40 (t, 3H)

Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	105	N,N-diethyl-2-((4-formilpiridin-2-yl)methylamino)acetamida	AB	¹ H-NMR (300MHz, MeOD), δ ppm: 8.90 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 3.20 (q, 2H), 1.20 (t, 3H)
	106	2-((2-(4-benzilpiperidin-1-il)-2-oxoetilamino)methyl)piridina-4-carbaldehido	AB	¹ H NMR (300 MHz, Metanol-d4), δ ppm: 8.95 (d, 1H), 7.22 (m, 5H), 5.79 (s, 1H), 1.86 (m, 1H).
	107	2-((4-(diethylamino)butilamino)methyl)piridina-4-carbaldehido	Z	¹ H-NMR (300MHz, MeOD), δ ppm: δ 8.90 (d, 1H), 8.48 (s, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.40 (t 6H)
	108	2-((4-(dimetilamino)butilamino)methyl)piridina-4-carbaldehido	Z	¹ H-NMR (300MHz, MeOD), δ ppm: 8.85 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 2.90 (s, 6H), 1.90 (m, 4H)

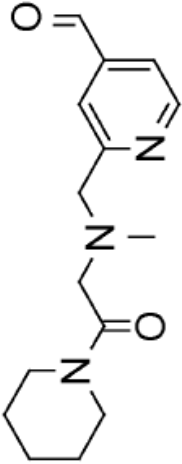
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	109	2-((4-[benzil(ciclopropil)amino]butil)amino)metil)piridina-4-carbaldehido	AC	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.90 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.50 (m, 5H), 0.90 (m, 4H)
	110	2-((2-(dimetilamino)etil)amino)metil)piridina-4-carbaldehido	Z	¹ H NMR (300 MHz, Metanol-d4), δ ppm: 8.94 (d, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.05 (m, 6H)
	111	2-((3-(pirolidin-1-il)propil)amino)metil)piridina-4-carbaldehido	Z	¹ H-NMR (300MHz, Metanol-d4), δ ppm: 8.80 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.10-3.40 (m, 6H), 2.98-2.40 (m, 2H).
	112	N-[4-(dietilamino)butil]-2-((4-formilpiridin-2-il)metil)amino)acetamida	AB	¹ H NMR (300 MHz, Metanol-d4), δ ppm: 8.84 (d, 0.5H), 5.71 (s, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.35 (m, 6H).

Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	113	N-(1-benzilpirrolidin-3-il)-2-((4-formilpiridin-2-il)methylamino)acetamida	AB	¹ H-NMR (300MHz, MeOD), δ ppm: 8.90(m, 2H), 8.30(m, 1H), 7.40 (m, 5H), 2.00 (m, 2H)
	114	2-((5-(dimetilamino)pentilamino)methyl)piridina-4-carbaldehido	Z	¹ H-NMR (300MHz, MeOD), δ ppm: 8.80 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 2.90 (s, 6H), 1.80 (m, 4H)
	115	N-(4-(diethylamino)butil)-2,2,2-trifluoro-N-(4-formilpiridin-2-il)methylacetamida	AD	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ ppm: 10.09 (d, 1H), 8.83 (dd, 1H), 1.76 (m, 4H), 1.33 (m, 6H)

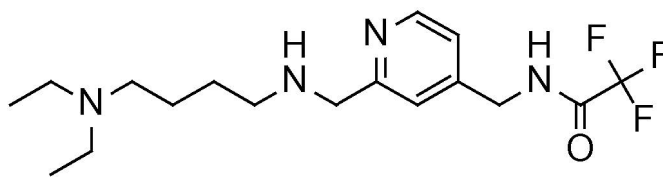
Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Via Sintética	NMR
	116	N-[2-(diethylamino)etil]-N-etil-2-[[4-formilpiridin-2-yl]metil]amino}acetamida	AA	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 8.87 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.49-3.28 (m, 8H), 1.38 (t, 6H), 1.29 (t, 3H).
	117	2-[[3-(dimetilamino)ciclopentil]metil]amino}metil]piridina-4-carbaldehido	Z	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃), δ ppm: 8.90 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.50-2.00 (m, 6H).
	118	N-[2-(dimetilamino)-2-metilpropil]-N-etil-2-[[4-formilpiridin-2-yl]metil]amino}acetamida	AA	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.1 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.72 (s, 6H), 1.34 (s, 6H), 1.12 (t, 3H).
	119	N-etil-2-[[4-formilpiridin-2-yl]metil]amino}-N-[[1-metilpirrolidin-2-yl]metil]acetamida	AA	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 8.26 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.29 (t, 3H).

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Estructura	#	Nombre	Puede prepararse de manera análoga a la Vía Sintética	NMR
	120	2-((methyl(2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)methyl)piridina-4-carbaldehido	Z	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ 10.08 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (d, 1H).

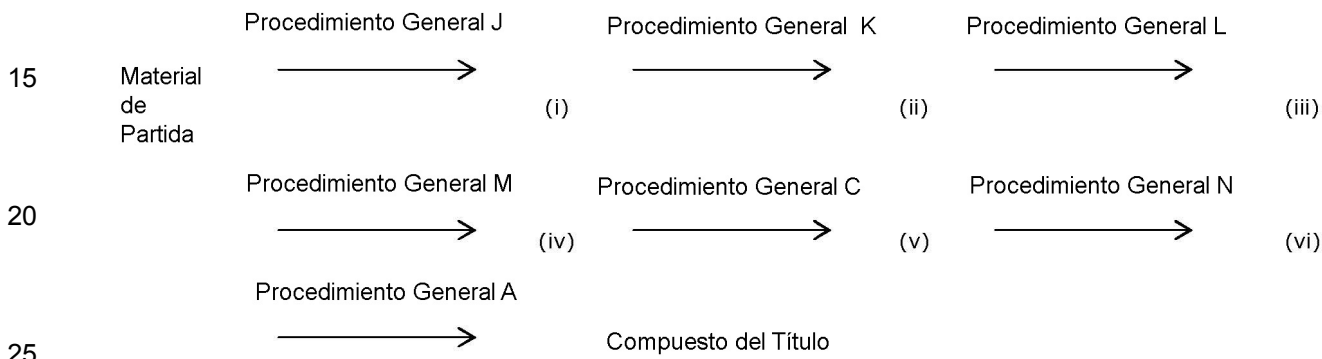
N-[[2-([4-(diethylamino)butil]amino)metil]piridin-4-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (N° 1)

5



10

Vía Sintética A



Procedimiento General A (Aminación reductora)

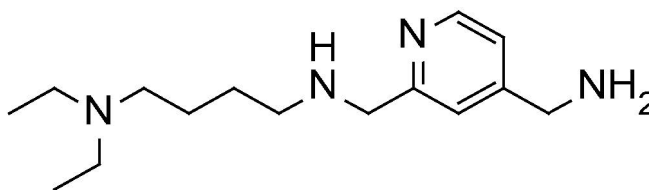
30

Se agitó una solución de aldehído (2,2,2-trifluoro-N-[(2-formilpiridin-4-il)metil]acetamida) y amina ((4-aminobutil)diethylamina) (1,3 equiv.) en 1,2-dicloroetano durante 2 h a temperatura ambiente, antes se añadió NaBH(AcO)₃ (2 eq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por TLC preparatoria (40% de MeOH en DCM). El producto del título se aisló como un aceite incoloro como la sal de acetato. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.57 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.13 (q, 4H), 3.04 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.77 (m, 4H), 1.25 (t, 6H). ES-MS: 361 [M+H].

35

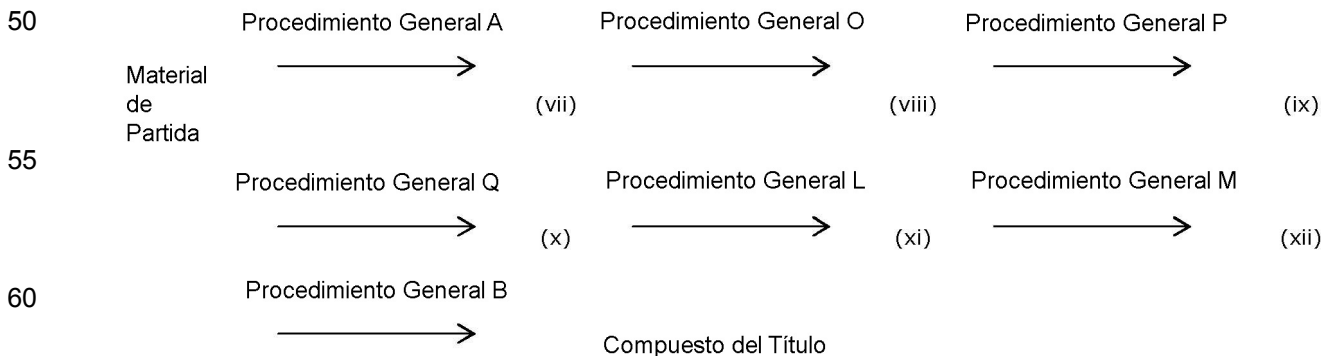
[2-([4-(diethylamino)butil]amino)metil]piridin-4-il]metanamina (N° 5)

40



45

Vía Sintética B

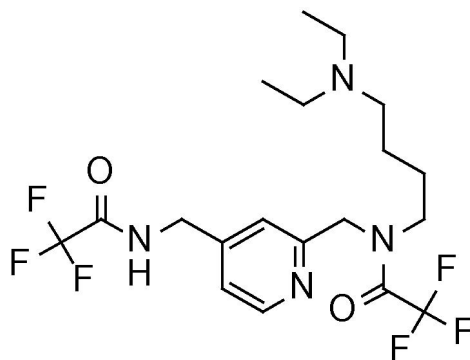


Procedimiento general B (Aminas de carbamatos de terc-butilo)

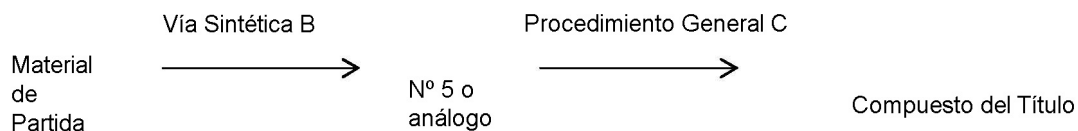
65

Se añadió ácido clorhídrico concentrado gota a gota al carbamato de terc-butilo (N-{{4-(aminometil)piridin-2-il}metil}-N-[4-(dietilamino)butil]carbamato de terc-butilo (I)) a 0° C. La solución resultante se redujo hasta la sequedad al vacío para producir el producto del título como un sólido incoloro como la sal de ácido clorhídrico. ¹H-NMR (300MHz, MeOD): δ 8.82 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.20 (m, 9H), 1.85 (m, 4H), 1.30 (t, 6H) ppm. ES-MS: 265 [M+H+].

N-[4-(dietilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-{{4-{{(trifluoroacetamido)metil}piridin-2-il}metil}acetamida (N° 6)



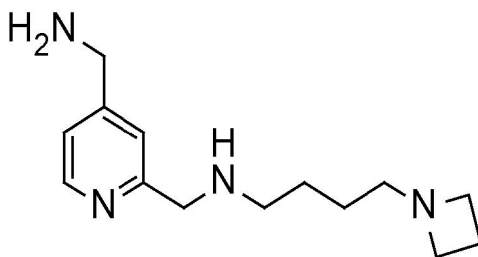
Vía Sintética C



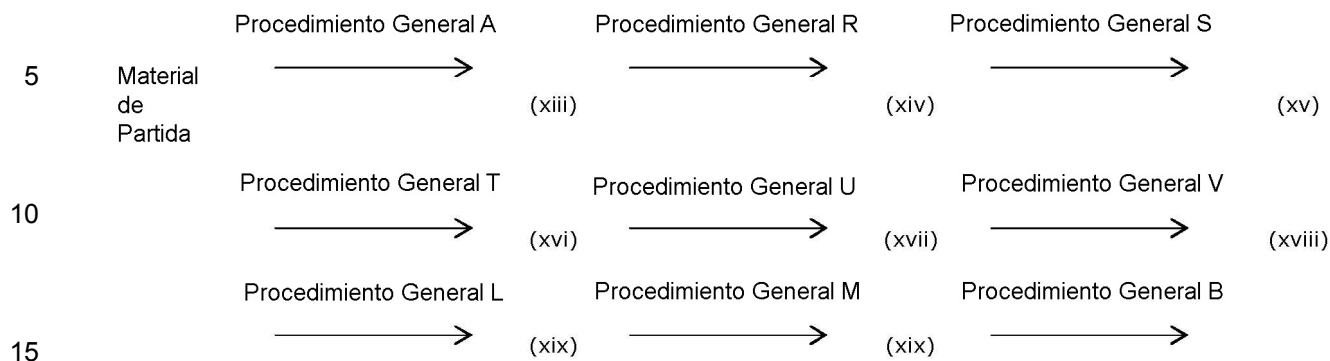
Procedimiento General C (Formación de trifluoroacetamida o trifluoroacetato)

Se añadió anhídrido trifluoroacético (2,2 equivalentes) gota a gota a una solución de la amina ([2-{{4-(dietilamino)butil}amino}metil]piridin-4-il]metanamina) (1 equiv.) Y DIPEA (2,5 equiv.) En DCM anhidro a 0° C. Se dejó que la mezcla calentase a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se neutralizó con NaHCO₃ saturado (acuoso). El tratamiento acuoso dio el compuesto del título. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 11.60, 11.45 (d, 1H), 9.10, 8.70 (d, 1H), 8.45, 8.40 (s, 1H), 7.20, 7.10 (d, 1H), 4.70 (d, 2H), 4.50 (t, 2H), 3.10 (m, 4H), 1.50 (t, 6H) ppm. ES-MS: 457 [M+1].

[2-{{4-(azetidín-1-il)butil}amino}metil]piridin-4-il]metanamina (N° 7)



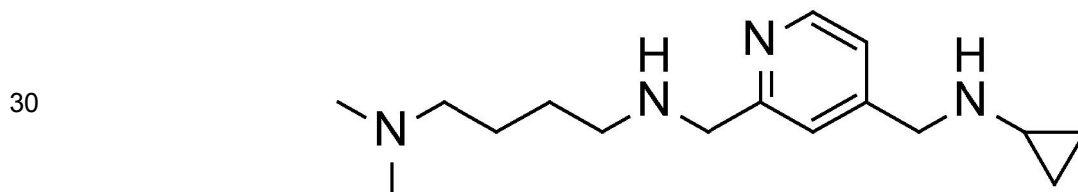
Vía Sintética D



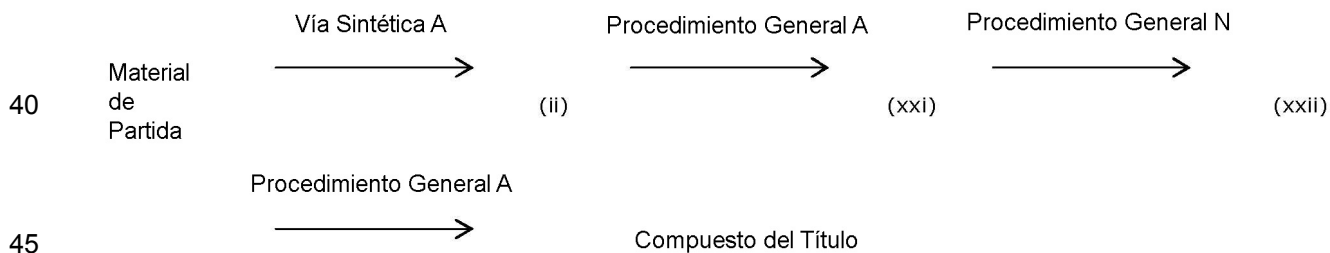
Compuesto del Título

20 El Procedimiento general B de N-[[4-(aminometil)piridin-2-il]metil]-N-[4-(azetidín-1-il)butil]carbamato de terc-butilo produjo la sal de ácido clorhídrico del producto del título como sólido incoloro ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.70 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.20 (s, 4H), 2.20 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.20 (m 4H) ppm. ES-MS: 249 [M+1].

25 N-[[2-((4-(dimetilamino)butil)amino)metil)piridin-4-il]metil]ciclopropanamina (N° 10)



35 Vía Sintética E

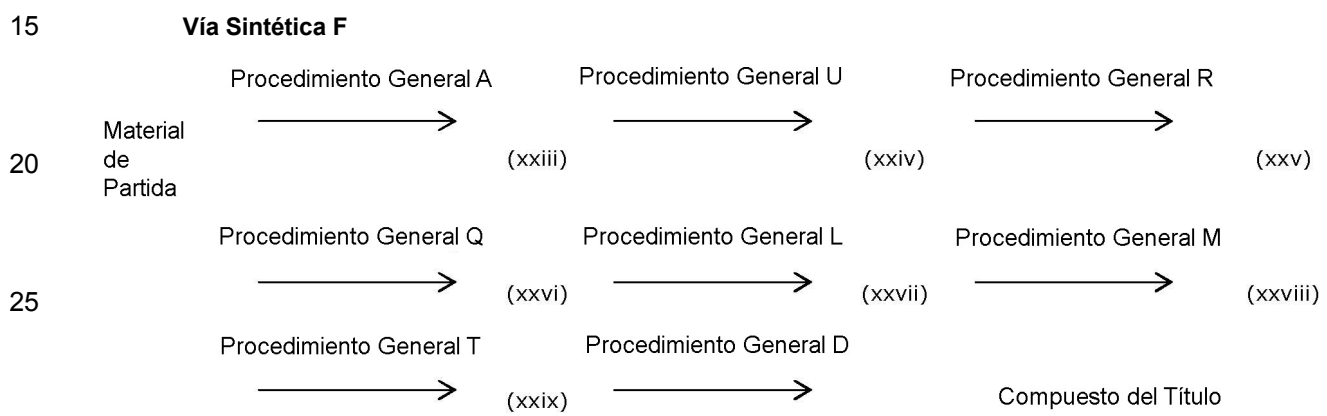
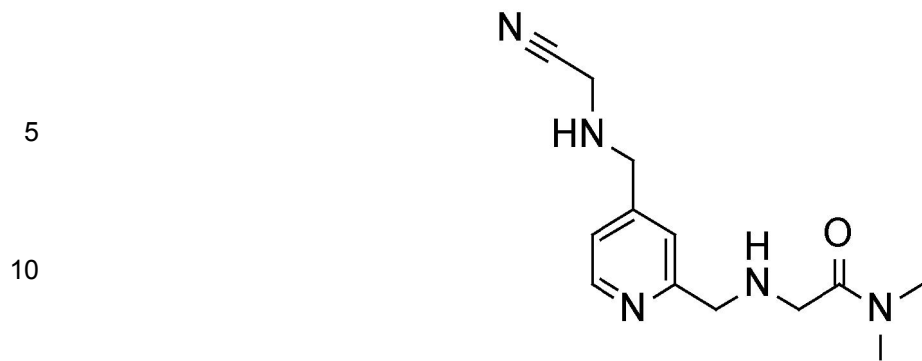


50 Mediante el Procedimiento General A a partir de 4-[(ciclopropilamino)metil]piridin-2-carbaldehído y (4-aminobutil)dimetilamina (1,0 equiv.). La purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 90:10:1) produjo el compuesto del título como un pegamento incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.42 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.15 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 4H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 0.5 - 0.38 (m, 4H).

55 2-[[4-((4-(cianometil)amino)metil)piridin-2-il)metil]amino]-N,N-dimetilacetamida (N° 13)

60

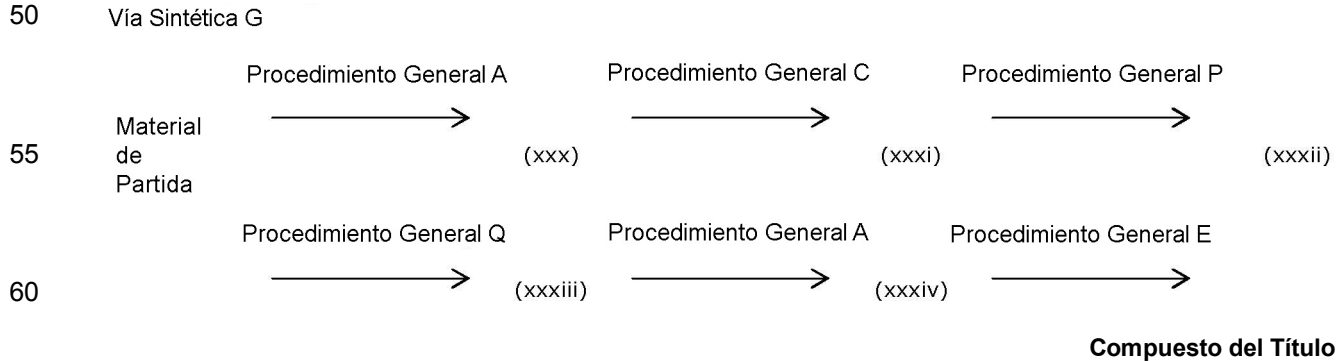
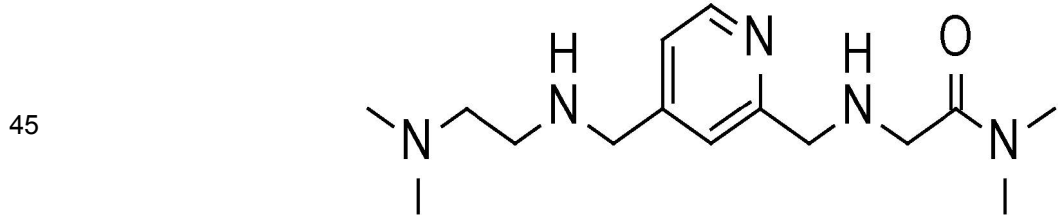
65



Procedimiento general D (Ácidos de ésteres de terc-butilo o aminas de carbamatos de terc-butilo)

35 Se añadió ácido trifluoroacético (100 equiv.) a una solución del carbamato de terc-butilo (o éster de terc-butilo) (N-[(4-((cianometil)amino)methyl)piridin-2-il]metil]-N-[(dimetilcarbamoil)metil]carbamato de terc-butilo) (1 equiv.) en DCM a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó hasta la sequedad para dar el producto del título como sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (300 MHz, metanol-d₄): δ ppm 8.72 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.00 (s, 6H). ES-MS: 262 [M+1].

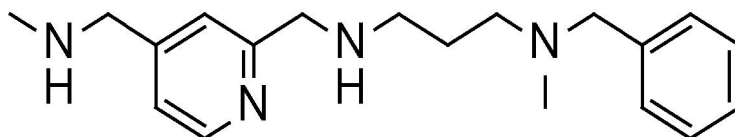
40 2-((4-((2-(dimetilamino)etil)amino)methyl)piridin-2-il]metil)amino)-N,N-dimetilacetamida (N° 15)



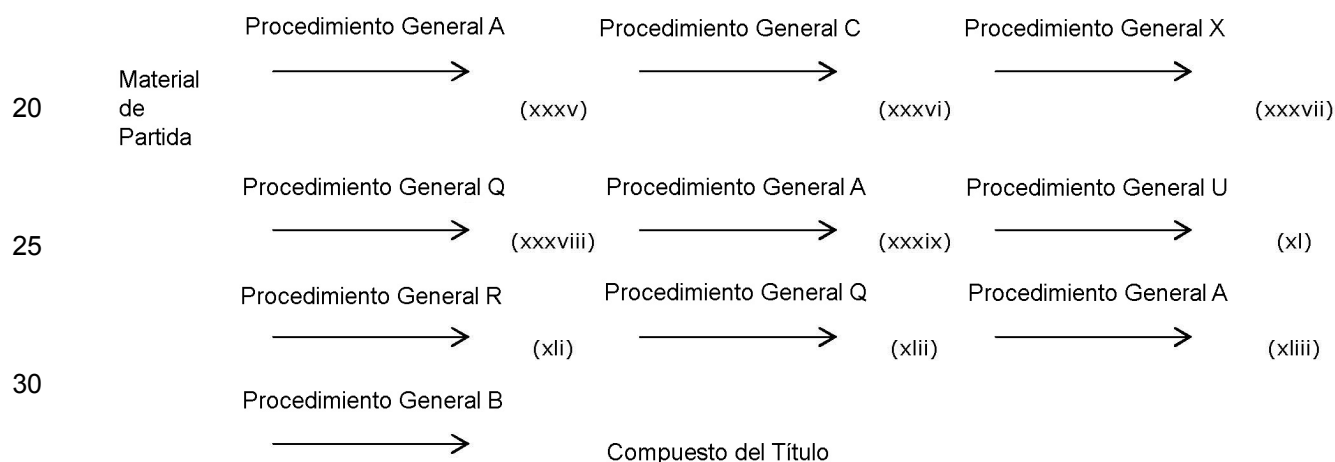
Procedimiento General E (Hidrólisis de trifluoroacetamida)

Se añadió KOH (1.0 M en H₂O, 2.0 equiv.) a una solución de la trifluoroacetamida (N-{{4-{{2-(Dimetilamino)etil}amino}metil}piridin-2-il}metil}-N-{{dimetilcarbamoil}metil}2,2,2-trifluoroacetamida) MeOH/H₂O (1: 1 vol). Se agitó a 60° C durante aproximadamente 1 hora. Se evaporó hasta la sequedad. El preparado acuoso dio el producto del título como aceite. ¹H NMR (300 MHz, metanol-d₄): δ ppm 8.44 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.96 (d, 6H), 2.71 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.25 (s, 6H). ES-MS: 294 [M+1].

Bencil(metil){3-{{4-{{(metilamino)metil}piridin-2-il}metil}amino}propil}amina (N° 17)

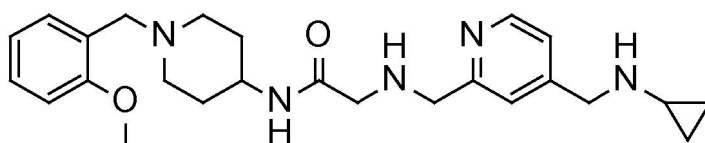


Vía Sintética H

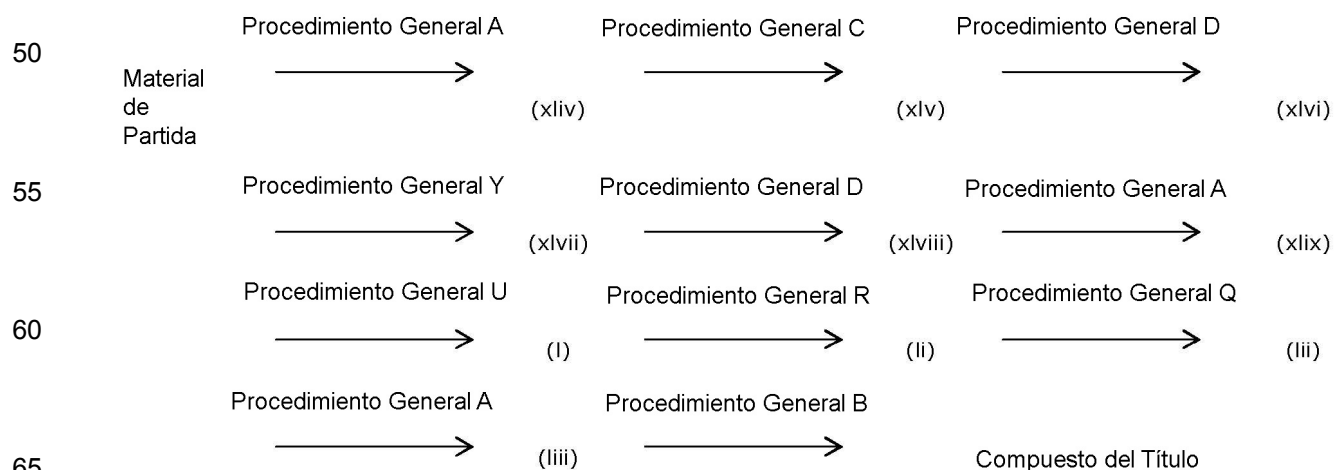


El Procedimiento General B de N-{{3-[[bencil(metil)amino]propil]-N-{{4-{{(metilamino)metil}piridin-2-il}metil}carbamoil}metil}2,2,2-trifluoroacetamida) de terc-butilo dio la sal de ácido clorhídrico del título compuesto. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8.8(d, 1H), 8.0 - 7.4 (m, 7H), 4.6 - 4.2 (m, 6H), 3.9 (s, 2H), 3.5 - 3.2 (m, 4H), 3.0 - 2.7 (m, 4H), 2.4 - 2.2 (m, 2H), 1.2 - 0.9 (m, 4H).

2-{{4-{{(ciclopropilamino)metil}piridin-2-il}metil}amino}-N-{{1-{{(2-etoxifenil)metil}piperidin-4-il}acetamida (N° 20)

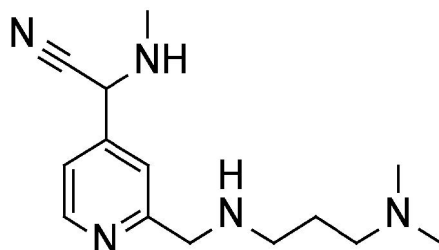


Vía Sintética I

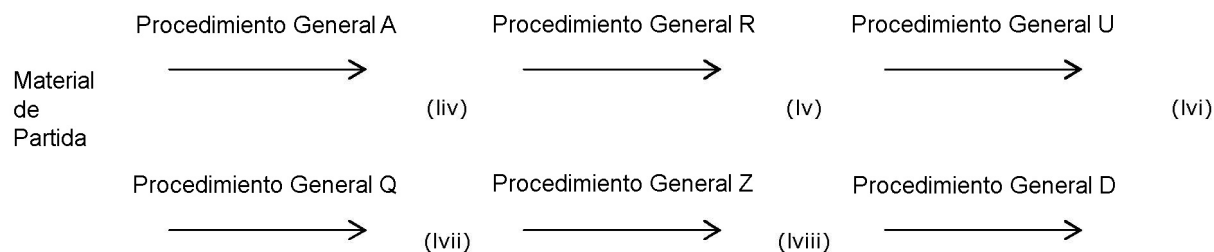


Mediante el Procedimiento general B a partir del N-({4-[(ciclopropilamino)metil]piridin-2-il}metil)-N-({1-[(2-metoxifenil)metil]piperidin-4-il}carbamoil)metil]carbamato de terc-butilo para dar el producto del título como goma pegajosa incolora. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.78 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 4.58 & 4.50 (2s, 2H, rotámero), 4.40 & 4.30 (2s, 2H; rotámero), 4.10 (m, 1H), 3.90 (m, 5H), 3.60 - 3.65 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 0.9 - 0.8 (m, 4H).

2-[2-({3-(dimetilamino)propil}amino)metil]piridin-4-il]-2-(metilamino)acetonitrilo (N° 24)



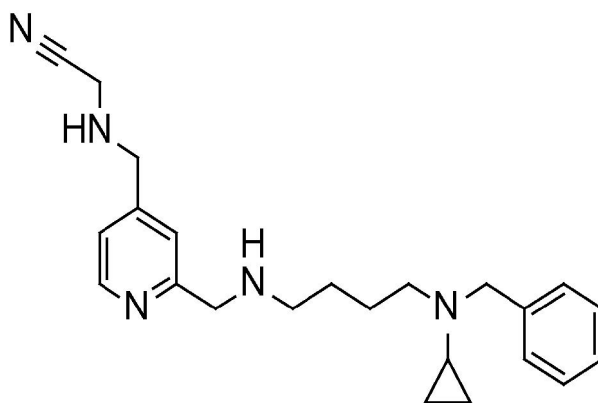
Vía Sintética J



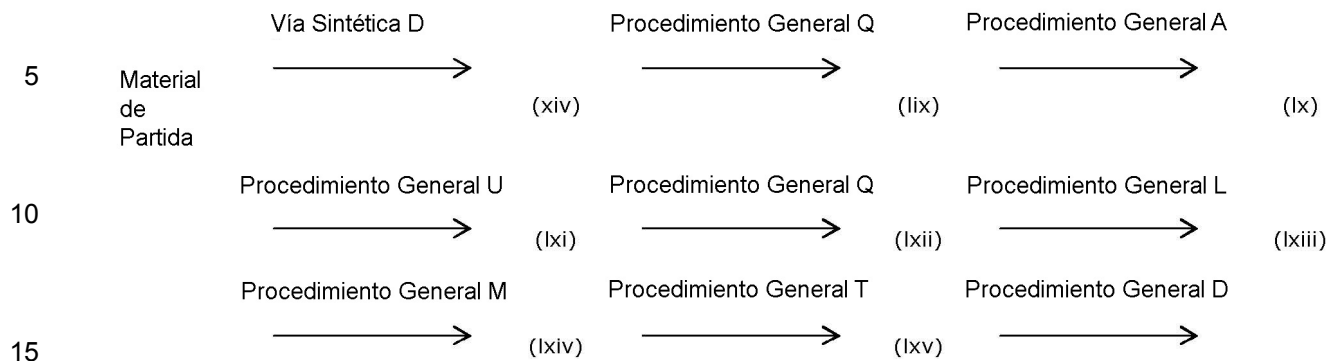
Compuesto del Título

Mediante el Procedimiento general D a partir de N-({4-[ciano(metilamino)metil]piridin-2-il}metil)-N-[3-(dimetilamino)propil]carbamato de terc-butilo. La evaporación dio el producto del título como sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.83 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 4.54 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 2.93 (s, 6H), 2.83 (s, 3H), 2.25 (m, 2H). ESMS: 262 [M+1].

2-[({2-({4-[bencil(ciclopropil)amino]butil}amino)metil]piridin-4-il}metil)amino]acetonitrilo (N° 23)



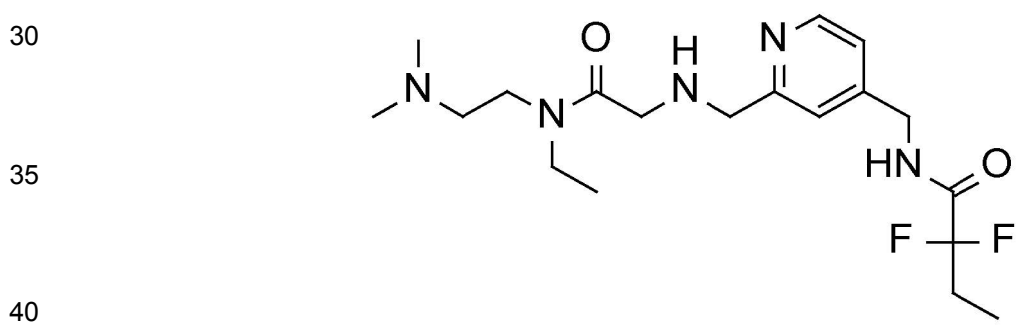
Vía Sintética K



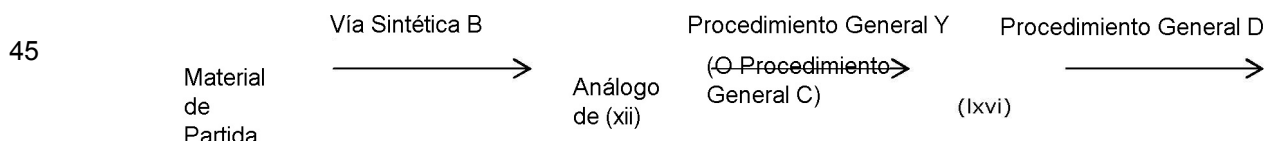
Compuesto del Título

20
25
Mediante el Procedimiento general D a partir de N-{4-[bencil(ciclopropil)amino]butil}-N-[[4-((cianometil)amino)metil]piridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo. La purificación por TLC preparatoria (10% de MeOH, 1% de NH₄OH en DCM) dio el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.45 (d, 1H), 7.20-7.00 (m, 7H), 4.50 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.40 (m, 12H) 0.40 (m, 4H), ppm. ES-MS: 378 [M+1].

N-[(2-[[[2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil]metil]amino]metil]piridin-4-il]metil]-2,2-difluorobutanamida (N° 32)



Vía Sintética L



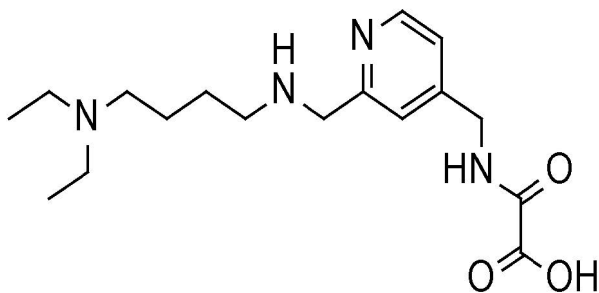
Compuesto del Título

55
Mediante el procedimiento general D de N-{4-[[2,2-difluorobutanamido]metil]piridin-2-il]metil}-N-[[2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil]metil]carbamato de terc-butilo para obtener el compuesto del título como su sal de ácido trifluoroacético en forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.48 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.38 (m, 4H), 2.98 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 1.24 (t, 3H), 1.02 (t, 3H). ES-MS: 400.61 [M+1]

60 ácido (([2-[[[4-(diethylamino)butil]amino]metil]piridin-4-il]metil]carbamoil)fórmico (N° 27)

65

5

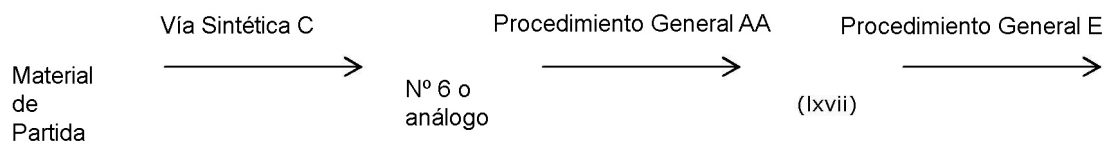


10

Vía Sintética M

15

20



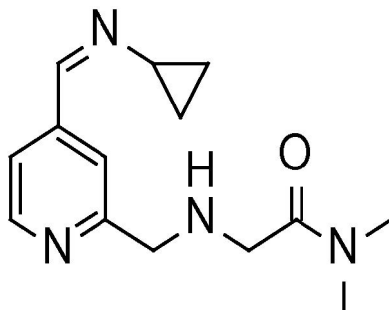
25

Mediante el Procedimiento general E a partir de ([2-((N-[4-(diethylamino)butyl]-2,2,2-trifluoroacetamido)methyl)pyridin-4-yl)methyl]carbamoyl)formate de terc-butilo. La hidrólisis concurrente del éster de terc-butilo y la trifluoroacetamida dio el producto del título como una goma pegajosa amarilla. ¹H NMR (300 MHz, metanol-d): δ ppm 8.40 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.70 - 2.40 (m, 8H), 1.60 - 1.42 (m, 4H), 1.00 (m, 6H). ES-MS: 337.58 [M+1]

30

2-((4-((N-ciclopropilcarboximidoil)piridin-2-il)metil)amino)-N,N-dimetilacetamida (N° 33)

35

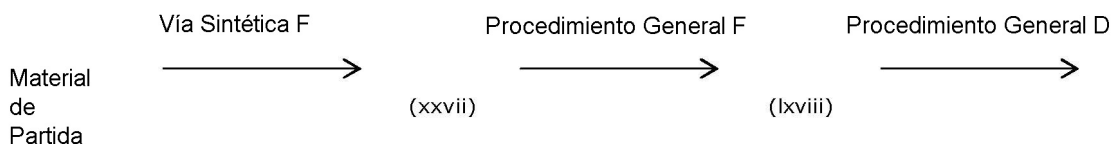


40

45

Vía Sintética N

50



55

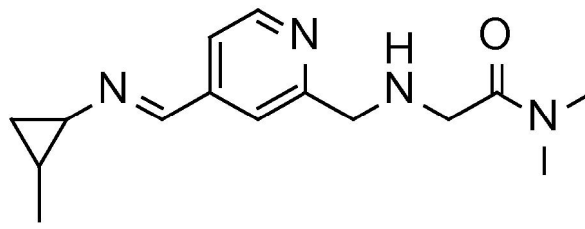
Compuesto del Título

60

El Procedimiento general D de terc-butyl-N-((4-((E)-N-ciclopropilcarboximidoil)piridin-2-il)metil)-N-((dimetilcarbamoyl)metil)carbamato dio el producto del título como su sal de ácido trifluoroacético como aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.55 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.96 (d, 6H), 1.00 (m, 4H). ES-MS: 261 [M+1].

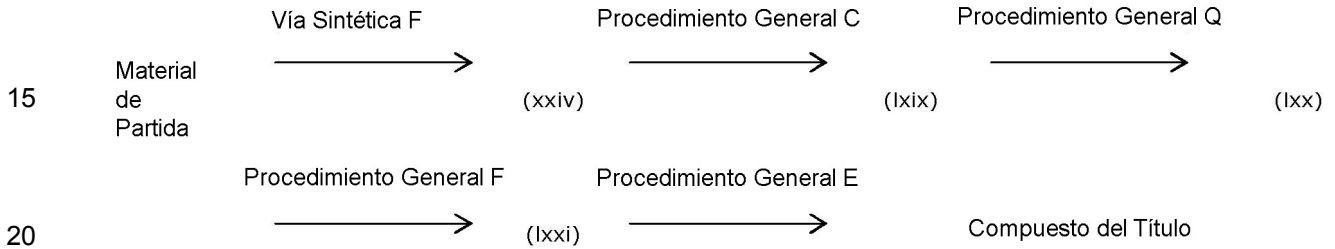
N,N-dimetil-2-((4-[[N-(2-metilciclopropil)carboximidoil]piridin-2-il]metil)amino)acetamida (N° 35)

65



5

10 Vía Sintética O

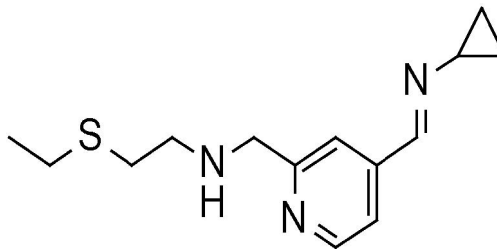


25 El Procedimiento general E de N-[(dimetilcarbamoil)metil]-2,2,2-trifluoro-N-({4-[N-(2-metilciclopropil)carboximidoil]piridin-2-il}metil)acetamida dio el producto del título como aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.57 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.96 (d, 6H), 2.77 (m, 1H), 1.29 (m, 2H), 1.15 (d, 3H), 0.81 (m, 1H). ES-MS: 275 [M+1].

25

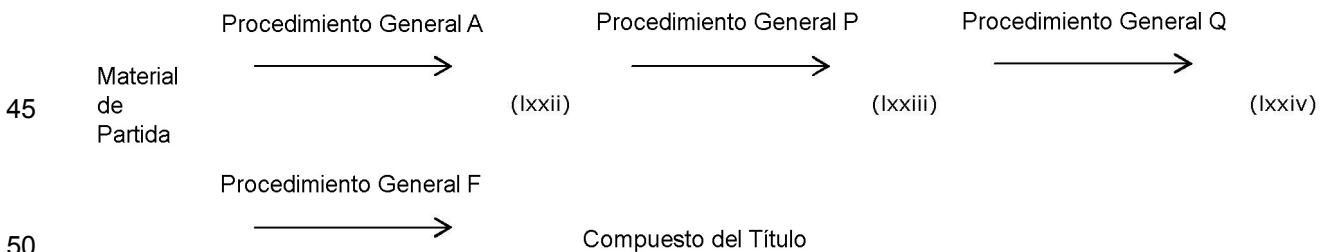
N-({2-({2-(etil sulfanil)etil}amino)metil}piridin-4-il}metilideno)ciclopropanamina (N° 39)

30



35

40 **Vía Sintética P**



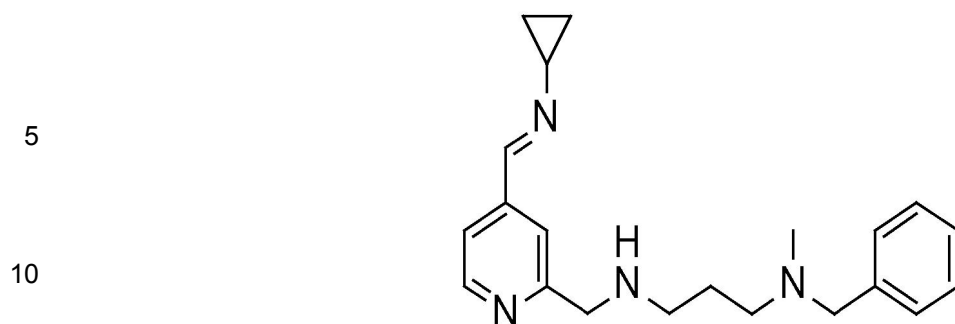
50

Procedimiento general F (formación de imina)

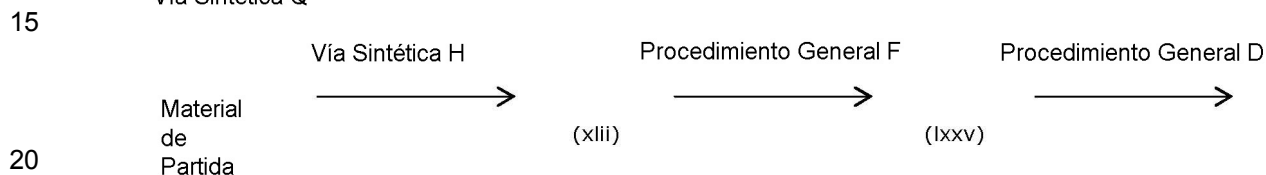
55 Se añadió amina (ciclopropilamina) (10 equiv.) a una solución de aldehído (2-({2-(metilsulfanil)etil}amino)metil}piridin-4-carbaldehído) (1 equiv.) en DCE. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó hasta la sequedad. La purificación por TLC preparatoria (DCM/MeOH/NH₄OH (95/5/1)) dio el producto del título como un aceite amarillo pálido. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.5 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 3.9 (s, 2H), 3.0 (s, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 1.0 (m, 4H).

60 N-({2-({3-bencil(metil)amino}propil}amino)metil}piridin-4-il}metilideno)ciclopropanamina (N° 41)

65



Vía Sintética Q



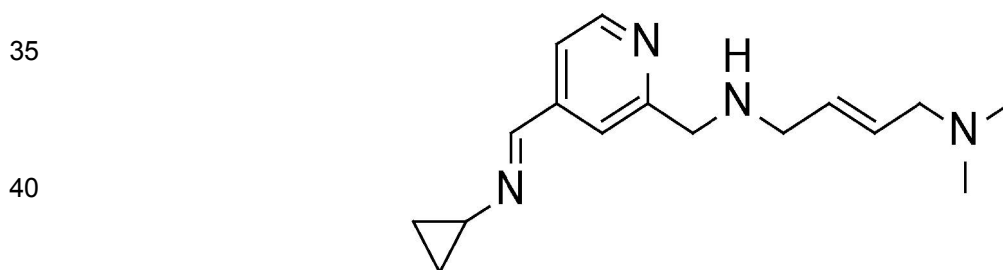
Compuesto del Título

25

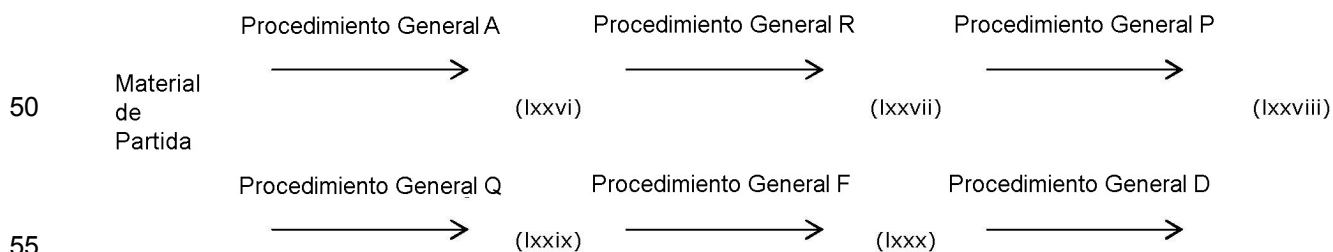
30

Procedimiento general D de N-{3-[bencil(metil)amino]propil}-N-{4-[(N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il}metil)carbamato de terc-butilo. Se evaporó hasta la sequedad para dar el producto del título como sal del ácido trifluoroacético sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8.55 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.28-7.22 (m, 5H), 3.89 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.04-0.97 (m, 4H).

N-({2-[(3-bencil(metil)amino)propil]amino)metil}piridin-4-il)metilideno)ciclopropanamina (N° 43)



45 Vía Sintética R



Compuesto del Título

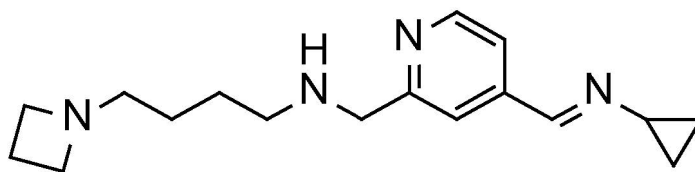
60

65

Mediante el Procedimiento general D a partir de N-({4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il}metil)-N-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]carbamato de terc-butilo. Se purificó por TLC preparatoria con 1% de NH₄OH y 10% de MeOH en DCM para dar el producto del título como aceite amarillo claro. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.59 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 5.71 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.31 (d, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.92 (d, 2H), 2.23 (s, 6H), 0.94 (m, 4H). ES-MS: 273 [M+1]

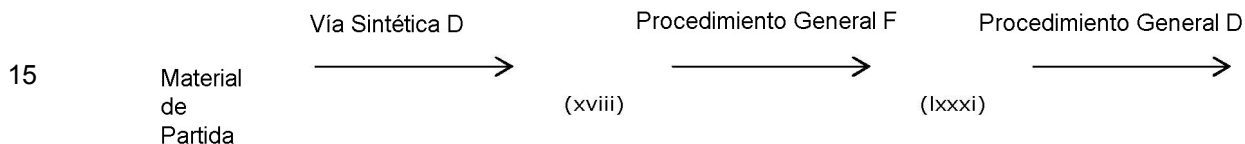
N-([2-([4-(azetidín-1-il)butil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno)ciclopropanamina (N° 44)

5



10

Vía Sintética S



20

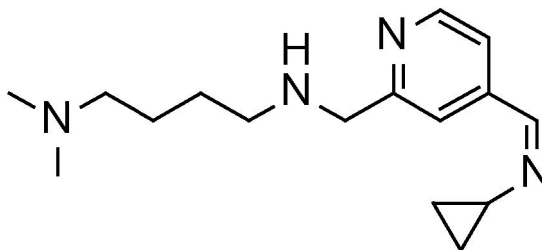
Compuesto del Título

25

Procedimiento general D a partir de N-[4-(azetidín-1-il)butil]-N-([4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il]metil)carbamato de terc-butilo. La evaporación dio el producto del título como su sal de ácido trifluoroacético sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.50 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (m 6H), 1.00 (m, 4H) ppm. ES-MS: 287 [M+1].

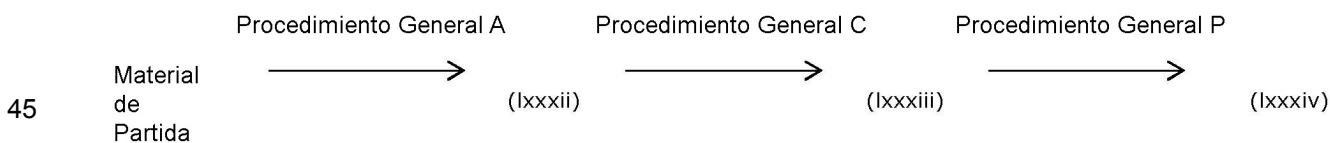
N-([2-([4-(dimetilamino)butil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno)ciclopropanamina (N° 45)

30

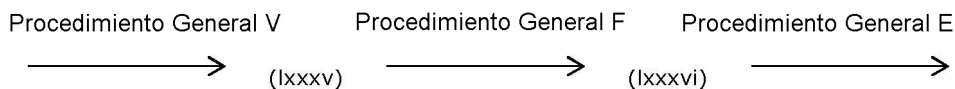


35

40 Vía Sintética T



50



55

Compuesto del Título

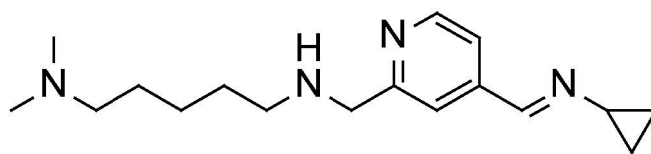
60

Mediante el Procedimiento general E a partir de N-([4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il]metil)-N-[4-(dimetilamino)butil]-2,2,2-trifluoroacetamida. Se evaporó a y el residuo se neutralizó con ciclopropilamina. Se añadió solución de KOH 1M y el preparado dio el producto del título como un aceite viscoso incoloro sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.50 (m, 4H), 1.00 (m, 4H), ppm.

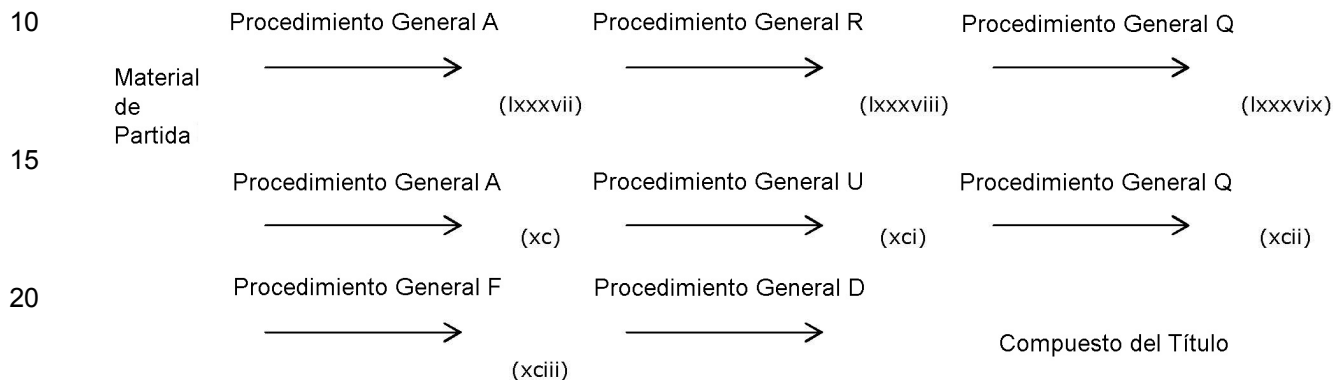
N-([2-([5-(dimetilamino)pentil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno)ciclopropanamina (N° 47)

65

5



Vía Sintética U

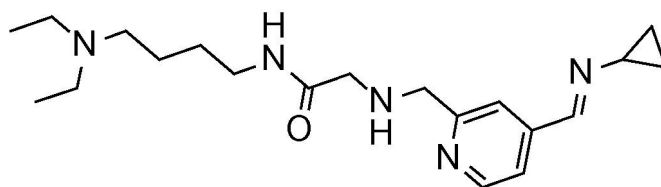


Mediante el Procedimiento general D a partir de N-((4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil)-N-[5-(dimetilamino)pentil]carbomato de terc-butilo. Se evaporó a y el residuo se neutralizó con ciclopropilamina. Se añadió solución de KOH 1M y el tratamiento dio el producto del título como un aceite viscoso incoloro sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.50 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.50-1.30 (m, 6H), 0.88 (m, 4H) ppm. ES-MS: 289 [M+1].

30

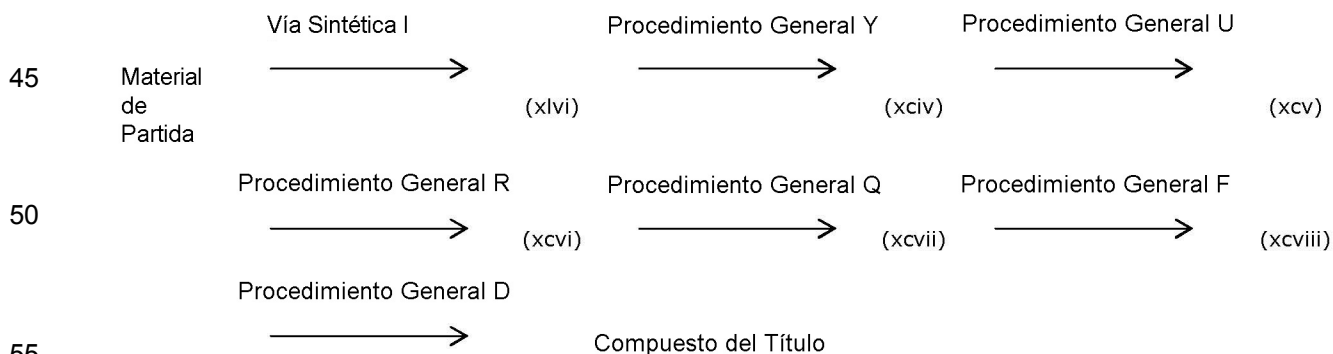
2-(((4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil)amino)-N-[4-(diethylamino)butil]acetamida (N° 48)

35



40

Vía Sintética V



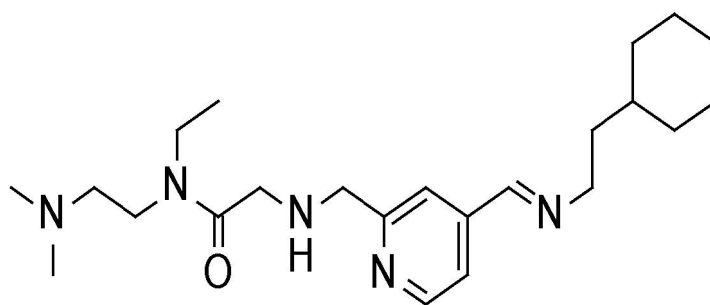
Mediante el Procedimiento general D a partir de terc-butil-N-((4-[(E)-N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil)-N-((4-(diethylamino)butil)carbamoil)metil)carbomato. Se purificó por TLC preparatoria (10% de MeOH y 1% de NH₄OH en DCM) para dar el producto del título como un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.61 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.67 (q, 4H), 2.60 (m, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.09 (t, 6H), 1.03 (m, 4H). ES-MS: 360 [M+1].

2-(((4-(((2-ciclohexiletil)imino)metil)piridin-2-il)metil)amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida (N° 63)

65

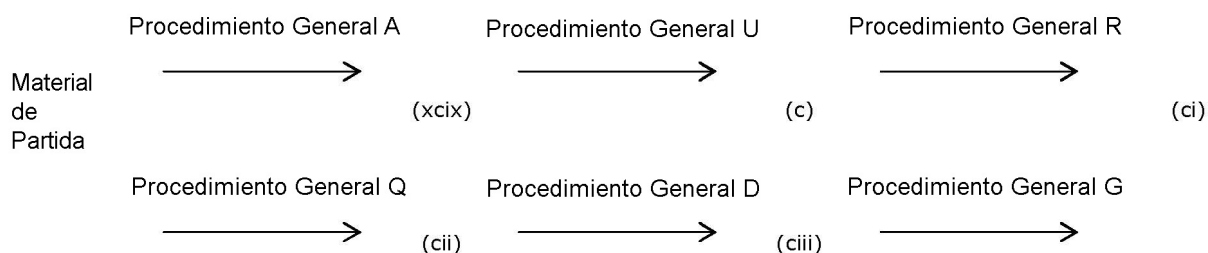
5

10



Via Sintética X

15



20

25

Compuesto del Título

30

Procedimiento general G (Formación de imina)

35

A una solución agitada de aldehído (N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[[4-(2-ciclohexyletil)imino]metil]amino]acetamida) (1 equiv.) en 1,2 -DCE y H₂O se añadieron amina (2-ciclohexiletilamina) (1,01 equiv.) y Na₂CO₃ (2 equiv.) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se evaporó hasta la sequedad. Se suspendió en DCM, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de aceite marrón. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.56 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.23 y 2.17 (2 singletes, 6H), 1.76-1.51 (m, 7H), 1.38-1.25 (m, 1H), 1.22-1.07 (m, 6H), 0.98-0.89 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 402 [M+1]..

40

2-[[4-[5-bencil-3-(trifluoroacetil)-1,3-oxazinan-2-il]piridin-2-il]metil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etilo]-N-etilacetamida (N° 90)

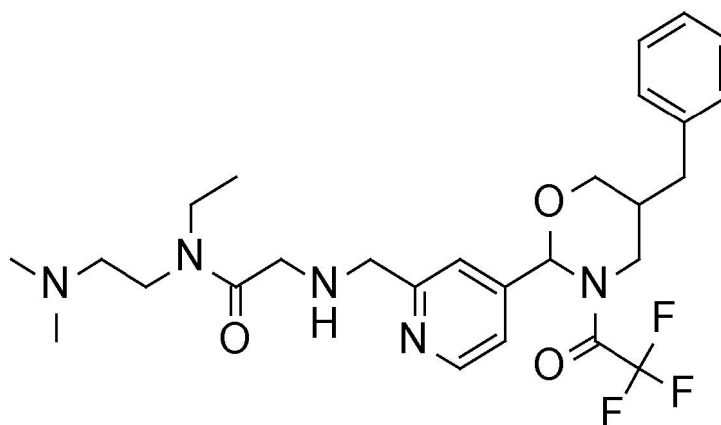
45

50

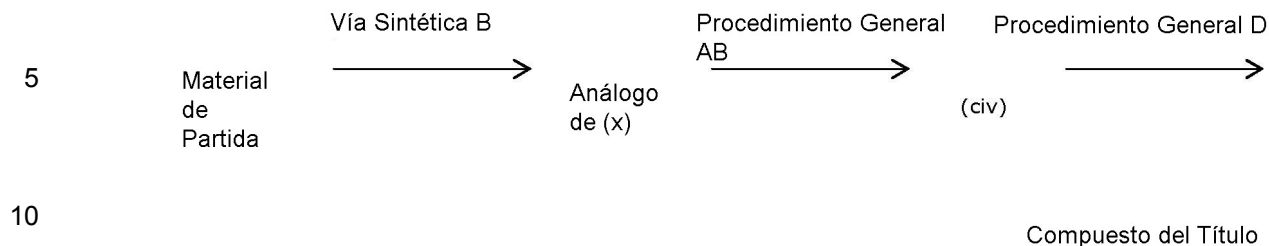
55

60

65



Vía Sintética Y

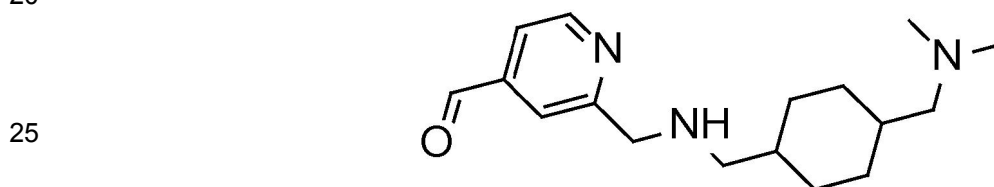


15

Mediante el Procedimiento general D a partir de N-({4-[5-bencil-3-(trifluoroacetil)-1,3-oxazinan-2-il]piridin-2-il}metil)-N-({[2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil]metil)carbamato de terc-butilo sin ninguna purificación dio la sal del ácido trifluoroacético del producto del título como aceite amarillo ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.70 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25 (m, 5H), 4.50 (s, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.80 (m, 3H), 3.05 (s, 6H), 2.60 (m, 4H), 1.20 (t, 3H). ES-MS: 536 [M+1].

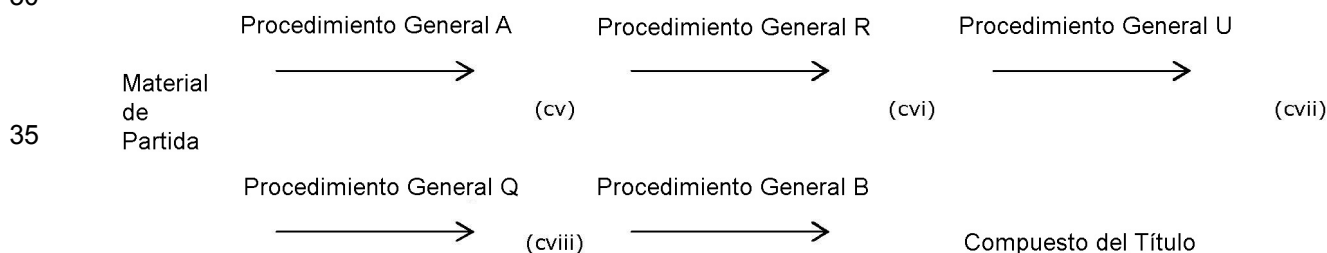
20

2-{{[4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil]metil}amino}metil}piridin-4-carbaldehído (N° 97)



30

Vía Sintética Z

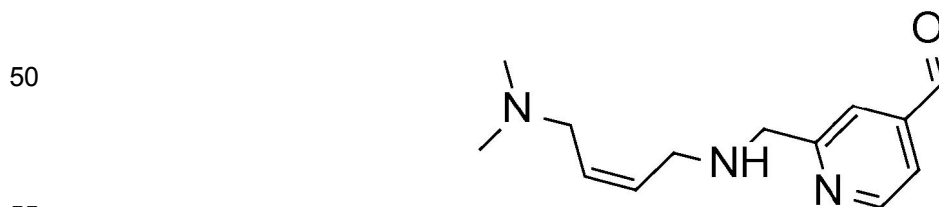


45

Mediante el Procedimiento general B a partir de N-({4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil}metil)-N-[(4-formilpiridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo para producir el producto del título como un sólido incoloro como sal de ácido clorhídrico. ¹H NMR (300 MHz, metanol-d₄): δ ppm 8.89 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.12 (d, 2H), 3.04 (d, 2H), 2.91 (s, 6H), 1.95 (m, 6H), 1.20 (m, 4H). ES-MS: 290 [M+1].

50

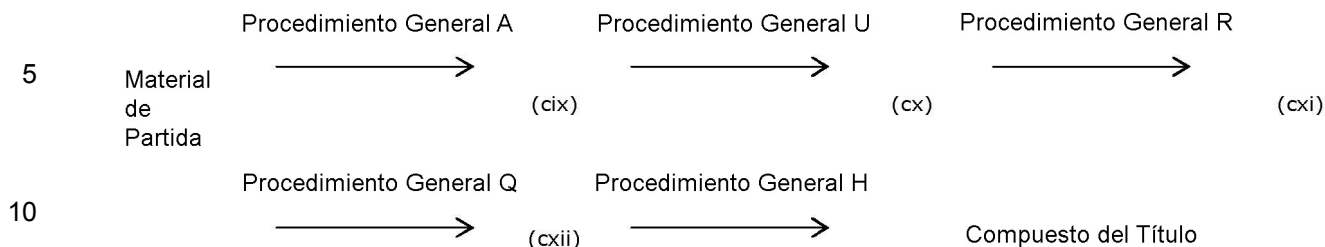
2-{{[(2Z)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino}metil}piridin-4-carbaldehído (N° 99)



60

65

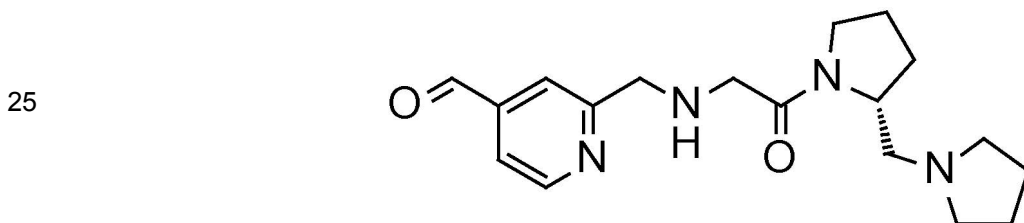
Vía Sintética AA



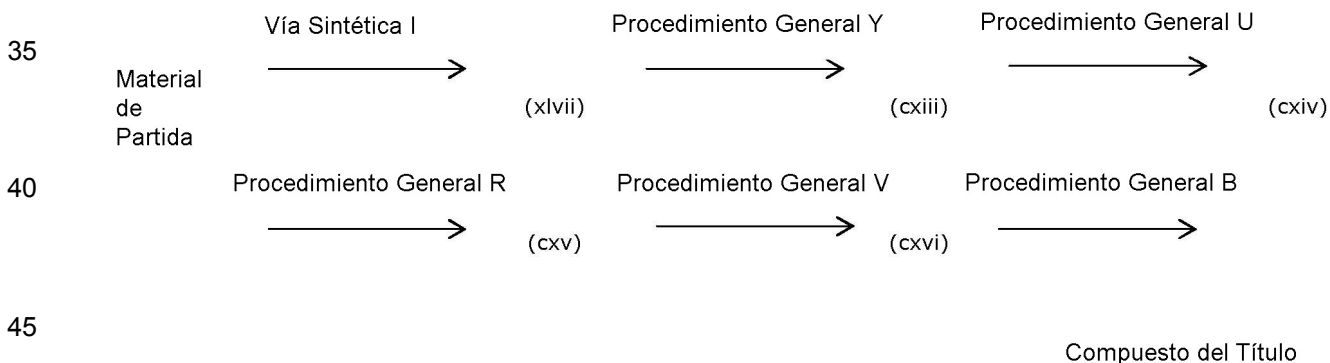
Procedimiento general H (Aminas de carbamatos de terc-butilo)

15 Se añadió HCl en dioxano (4M) a una solución de carbamato de terc-butilo ((4-(dimetilamino)but-2-enil((4-formilpiridin-2-il)metil)carbamato de Z)-terc-butilo) en DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó para dar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, MeOH - d₄): (δ 8.8(d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 6.2 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 2.9 (s, 6H), 2.2 (s, 6H).

20 2-[(2-Oxo-2-[(2R)-2-(pirrolidin-1-il)etil]amino)metil]piridina-4-carbaldehído (N° 102)



Vía Sintética AB



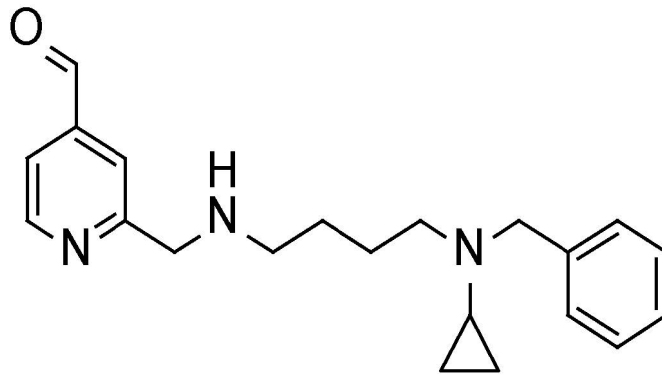
50 Mediante el Procedimiento general B a partir de N-[(4-formilpiridin-2-il)metil]-N-{2-oxo-2-[(2R)-2-(pirrolidin-1-il)etil]amino}butil]carbamato de terc-butilo. La evaporación dio el producto del título como un sólido marrón. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), δ ppm: 8.91 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.38-4.23 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 3H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.27-2.00 (m, 7H), 1.85 (m, 1H).

55 2-[(4-[bencil(ciclopropil)amino]butil)amino)metil]piridin-4-carbaldehído (N° 109)

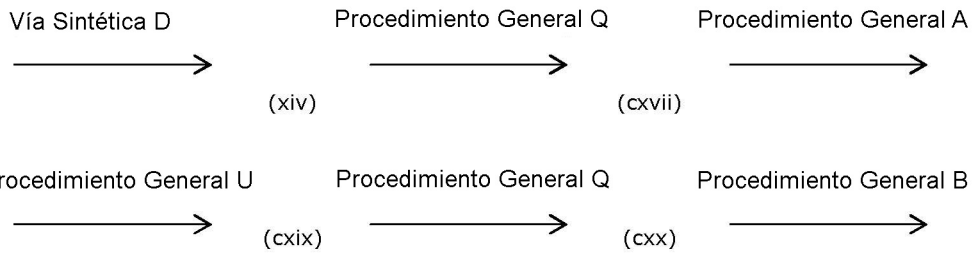
60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



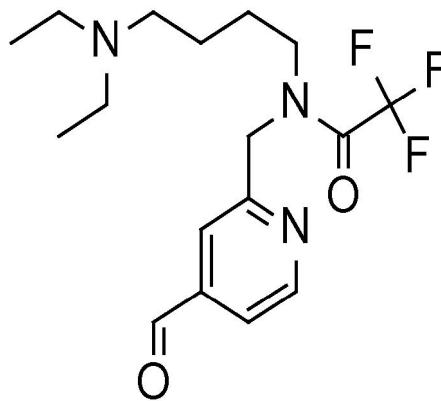
Vía Sintética AC



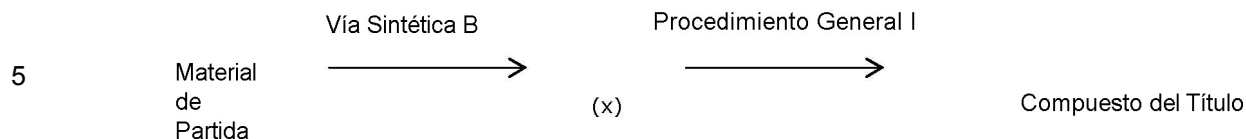
Compuesto del Título

Mediante el Procedimiento general B a partir de N-{4-[bencil(ciclopropil)amino]butil}-N-[(4-formilpiridin-2-il)metil]carbarnato de terc-butilo. La evaporación dio el producto del título como un aceite amarillo. ¹H-NMR (300MHz, MeOD): δ 8.90 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.50 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.00 (m, 5H), 0.90 (m, 4H) ppm.

N-[4-(diethylamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-[(4-formilpiridin-2-il)metil]acetamida (N° 115)



Vía Sintética AD

Procedimiento general I (Trifluoroacetamidas de carbamatos de terc-butilo)

10 Se añadió H₂SO₄ concentrado (2 gotas) al carbamato de terc-butilo (N-[4-(diethylamino)butil]-N-[(4-formilpiridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo) (1 equiv.) en anhídrido trifluoroacético a 0° C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0° C. Se añadió NaHCO₃ sólido. Se diluyó con DCM antes de evaporar hasta la sequedad. La purificación por TLC preparatoria (10% de MeOH en DCM) dio el compuesto del título como un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 10.09 (d, 1H), 8.83 (dd, 1H), 7.68 (m, 2H), 4.85 (d, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.10 (m, 6H), 1.76 (m, 4H), 1.33 (m, 6H). ES-MS: 360 [M+1].

Productos intermedios20 2-(dimetoximetil)piridin-4-carboxilato de etilo (i) - Procedimiento General J (Formación de acetal metílico)

25 Se añadió piridinio tolueno-4-sulfonato (0,1 equiv) a una solución de aldehído (2-formilpiridin-4-carboxilato de etilo) (1,0 equiv.) y ortoformiato de trimetilo (6,5 equiv.) en metanol. Calentado a 60° C durante la noche. El tratamiento acuoso (EtOAc/NaHCO₃) dio el compuesto del título como un aceite. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8.77 (dd, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.41 (q, 2H), 3.42 (s, 6H), 1.41 (t, 3H).

2-(Dimetoximetil)piridina-4-carbaldehído(ii) - Procedimiento general K (Reducción de éster a aldehído)

30 Se añadió lentamente DIBAL-H (1,5 equiv., 1,0 M en tolueno) a una solución del éster (2-(dimetoximetil)piridin-4-carboxilato de etilo) (1,0 equiv.) en tolueno a -78° C. La agitación continuó durante 1,5 horas antes de que la reacción se neutralizase mediante adición gota a gota de solución de NH₄Cl saturada. Se permitió que calentase a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc y una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (exceso) y se continuó agitando durante la noche. El tratamiento acuoso dio el producto del título, que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 10.10 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.42 (s, 6H).

N-[[2-(dimetoximetil)piridin-4-il]metilideno]-hidroxilamina (iii) - Procedimiento general L (formación de Hidroxilamina)

40 Se disolvió aldehído (2-(dimetoximetil)piridin-4-carbaldehído) (1,0 equiv.) en una mezcla de etanol y agua (3:1) y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,5 equiv.) seguido de la adición de Na₂CO₃ (1,7 equiv.) La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante tres horas después de que el disolvente se eliminase al vacío. Se añadió EtOH al residuo, se filtró y se lavó con EtOH. Los filtrados combinados se evaporaron. Se trituró con H₂O y se filtró para dar el producto del título como un sólido incoloro, que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 9.95 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.43 (s, 6H).

[2-(dimetoximetil)piridin-4-il]metanamina (iv) - Procedimiento general M (Hidrogenación para formar aminas)

50 Se cargó una solución de hidroxilamina (N-[[2-(dimetoximetil)-4-ilpiridin]metilideno]hidroxilamina) (1,0 equiv.) en MeOH durante 10 Pd/C (0,2 equiv p/p) con H₂ (45 psi). La reacción fue seguida por TLC. Filtrado y evaporado para dar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8.54 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (dt, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.40 (s, 6H).

N-[[2-(dimetoximetil)piridin-4-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (v)

55 Mediante el Procedimiento general C a partir de 2-(dimetoximetil)piridin-4-il]metanamina. Se evaporó para dar el compuesto del título. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.6 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 5.4 (s, 2H), 4.6 (d, 2H), 3.4 (s, 6H). ES-MS: 277 [M+1] and 321 [M+23]

60 2,2,2-trifluoro-N-[(2-formilpiridin-4-il)metil]acetamida (vi) - Procedimiento general N (Hidrólisis de acetal)

65 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (3,5 equivalentes) a una solución del acetal (N-[[2-(dimetoximetil)piridin-4-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida) (1 equiv.) en THF. La mezcla se agitó durante 2 horas a 60° C. Se añadió NaHCO₃ sólido (5 eq) a 0° C y la suspensión se filtró para eliminar los sólidos, que se lavaron con diclorometano. Los filtrados combinados se evaporaron hasta la sequedad y el residuo se purificó por cromatografía

en columna (0-20% de MeOH/DCM) para producir el producto del título. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10.05 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.44 (bs, 1H), 4.65 (d, 2H). ES-MS: 233 [M+H].

[(4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)metil][4-(dietilamino)butil]amina (vii)

Mediante el Procedimiento general A a partir de 4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-carbaldehído y 4-(dietilamino)butil]amina. La purificación por cromatografía en columna (5% de MeOH/DCM) dio el compuesto objetivo como un aceite verdoso. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.46 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.50 (m, 8H), 1.50 (m, 4H), 1.00 (t, 6H), 0.9 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm.

N-[(4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)metil]-N-[4-(dietilamino)butil]carbamato de terc-butilo (viii) - Procedimiento general O (protección Boc)

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1.2 equiv.) a una solución de la amina ([[(4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)metil][4-(dietilamino)-butilo]amina) (1.0 equiv.) y trietilamina (1.3 equiv.) en DCM anhidro a 0° C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió Na₂CO₃ y la mezcla se agitó durante 30 min. Se evaporó hasta la sequedad y el residuo se extrajo con DCM. La evaporación del extracto dio el compuesto del título, que se usó sin ninguna purificación adicional.

N-[4-(dietilamino)butil]-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (ix) - Procedimiento general P (Eliminación del grupo protector del alcohol silílico)

Se añadió TBAF (2 equiv.) a temperatura ambiente a una solución del éter de sililo N-[(4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)metil]-N-[4-(dietilamino)butil]carbamato de terc-butilo (1 equiv.) en THF y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió NaHCO₃ saturado (acuoso). Se agitó durante 30 minutos, antes de tratamiento con DCM. La purificación por cromatografía en columna (DCM, MeOH y NH₄ (acuoso) dio el producto del título como un aceite incoloro. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.40 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.40 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.40 (m, 6H), 1.40 (m, 9H), 1.00 (t, 6H) ppm.

N-[4-(dietilamino)butil]-N-[4-formilpiridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (x) - Procedimiento General Q (Oxidación de Swern)

Se enfrió DMSO (4 equiv.) en DCM anhidro a -78°C y se añadió cloruro de oxalilo (2 equiv.) gota a gota y se agitó durante 30 minutos a -78° C. El alcohol (N-[4-(dietilamino)butil]-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (1,0 equiv.) se disolvió en DCM y se añadió lentamente a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. Se añadió trietilamina (5,0 equiv.) Y la mezcla de reacción se agitó durante la noche en el mismo baño de enfriamiento. Se extinguió con agua y se trató mediante extracción con DCM. La purificación por cromatografía en columna usando acetato de etilo/hexano al 20-50% proporcionó el producto del título. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 10.05 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 4.50 (d, 2H), 3.30 (d, 2H), 2.50 (m, 6H), 1.4-1.5 (br d, 16H) 1.00 (t, 6H) ppm. ES-MS: 364 [M+1].

N-[4-(dietilamino)butil]-N-([4-(hidroxiimino)metil]piridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (xi)

Mediante el Procedimiento general L a partir de N-[4-(dietilamino)butil]-N-[4-formilpiridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo. Se evaporó hasta la sequedad. El residuo se suspendió en diclorometano, se filtró y el filtrado se evaporó para dar el producto del título bruto, que se usó sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.40 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.60 (m, 8H), 1.60-1.20 (m, 18H) ppm.

N-([4-(aminometil)piridin-2-il]metil)-N-[4-(dietilamino)butil]carbamato de terc-butilo(xii)

Mediante el Procedimiento General M a partir de N-[4-(dietilamino)butil]-N-([4-(hidroxiimino)metil]-piridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo para dar el producto del título que se usó sin purificación adicional.

2-([4-hidroxibutil]carbamoil]piridina-4-carboxilato de etilo (xiii)

Mediante el Procedimiento general A a partir de 2-formilpiridin-4-carboxilato de etilo y 4-aminobutan-1-ol. La purificación por cromatografía en columna (5% de MeOH/DCM) dio el compuesto objetivo como un aceite verdoso. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.60 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 4.40 (q, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.40 (t, 3H) ppm.

2-([[(terc-butoxi)carbonil][4-hidroxibutil]amino}carbonil]piridina-4-carboxilato de etilo (xiv) - Procedimiento General R (protección Boc de la amina)

Se añadió solución acuosa de NaHCO₃ (5,0 equiv) a una solución de la amina (2-([4-hidroxibutil]carbamoil]piridina-4-carboxilato de etilo) (1,0 equiv) en THF. Se agitó durante 5 minutos, antes de que se

añadiera una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (1,2 equiv.) en THF. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó hasta la sequedad y se extrajo con acetato de etilo para dar el producto del título como un sólido blanco. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.60 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.70-1.35 (m, 17H) ppm.

5 2-[[4-(bromobutil)[(terc-butoxi) carbonil] amino] carbonil] piridin-4-carboxilato de etilo (xv) - Procedimiento general S (del alcohol al bromuro)

10 Se añadió CBr₄ (1,1 equiv) a una solución fría (0° C) de alcohol (2-[[4-(terc-butoxi)carbonil](4-hidroxibutil)amino]carbonil]piridin-4-carboxilato de etilo (1 equiv.) y PPh₃ ((1,1 equivalente). Se agitó durante 20 min y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3-4 horas. El tratamiento acuoso y purificación mediante cromatografía en columna usando (DCM: MeOH (95:5)) dio el producto del título como un sólido blanco. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.50 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.80 (m 2H), 1.60 (m, 2H), 130 (m, 12H) ppm. ES-MS: 415 [M+1].

15 2-[[4-(azetidín-1-il)butil][[(terc-butoxi)carbonil]amino]carbonil]piridina-4-carboxilato de etilo (xvi) - Procedimiento General T (Sustitución nucleofila con amina)

20 La amina (clorhidrato de azetidina) (5,0 equiv.) y posteriormente DIPEA (6,0 equiv.) se añadió a una solución del bromuro (2-[[4-(bromobutil)[(terc-butoxi)carbonil]amino]carbonil]piridina-4-carboxilato de etilo) (1 equiv.) en acetonitrilo. Se agitó a 60° C durante 12 horas. Se evaporó hasta la sequedad y se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH (95:5)) para dar el producto del título como un aceite incoloro. (¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.58 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.30 (q, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 1.60 (m 4H), 1.40 (m, 12H) ppm. ES-MS: 392 [M+1].

25 N-[4-(azetidín-1-il)butil]-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-carbonil]carbamato de terc-butilo (xvii) - Procedimiento General U (Reducción de éster a alcohol)

30 Se añadió NaBH₄ (2,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución de éster (2-[[4-(azetidín-1-il)butil][[(terc-butoxi)carbonil]amino]carbonil]piridina-4-carboxilato de etilo) (1.0 equiv.) en EtOH. Se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se sometió a reflujo durante 3 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió solución de NH₄Cl saturada. Se evaporó hasta la sequedad y se extrajo con DCM. La purificación por cromatografía en columna (DCM, MeOH y HN₄OH (acuoso (85:10:5)) dio el producto del título como un aceite viscoso. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.40 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.25 (m, 6H), 3.20 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.40 (m 14H) ppm.

35 N-[4-(azetidín-1-il)butil]-N-(4-formilpiridina-2-carbonil)carbamato de terc-butilo (xviii) - Procedimiento general V (oxidación de Dess-Martin)

40 Se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (1,1 equiv.) a 0° C a una solución de alcohol (N-[4-(azetidín-1-il)butil]-N-[4-(hidroximetil)piridina-2-carbonil]carbamato de terc-butilo) en DCM anhidro. Se agitó durante 10 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante dos o tres horas. Se añadió solución de KOH (1 M) y la extracción con DCM dio el producto del título como un aceite amarillo claro. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 10.0 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.40 (m 15H) ppm.

45 N-[4-(azetidín-1-il)butil]-N-[4-(((hidroxiimino)metil]piridina-2-carbonil]carbamato de terc-butilo (xix)

50 El Procedimiento general L de N-[4-(azetidín-1-il)butil]-N-(4-formilpiridina-2-carbonil)carbamato de terc-butilo dio el producto del título que se usó sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.40 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.60-1.20 (m 20H) ppm.

55 N-[4-(aminometil]piridin-2-carbonil]-N-[4-(azetidín-1-il)butil]carbamato de terc-butilo (xx)

El Procedimiento general M der de N-[4-(azetidín-1-il)butil]-N-[4-(((hidroxiimino)metil]piridina-2-carbonil]carbamato de terc-butilo proporcionó el producto del título en forma de un aceite incoloro, que fue utilizado sin purificación adicional.

60 N-[[2-(dimetoximetil]piridin-4-il]metil]ciclopropanamina (xxi)

Mediante el Procedimiento general A a partir de 2-(dimetoximetil]piridina-4-carbaldehído, ciclopropilamina y ácido acético (1 equiv.). La purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3) dio el compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (d, 1H), 7.50 (S, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 2.18 (m, 1H), 0.5 (m, 4H).

65

4-[(ciclopropilamino)metil]piridina-2-carbaldehído (xxii)

Mediante el Procedimiento general N a partir de N-[[2-(dimetoximetil)piridin-4-il]metil]ciclopropanamina. Usado sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 10.02 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.50 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.25 (m, 1H), 0.50 - 0.40 (m, 4H).

2-[[[(dimetilcarbamoil)metil]amino]-metil]piridina-4-carboxilato de etilo (xxiii)

Mediante el Procedimiento general A a partir de 2-formilpiridina-4-carboxilato de etilo, clorhidrato de N,N-dimetilglicinamida y trietilamina. La purificación por cromatografía en columna con un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM dio el producto del título como un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.69 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 4.40 (q, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.95 (d, 6H), 1.40 (t, 3H).

2-[[[4-(Hidroximetil)piridin-2-il]metil]amino]-N,N-dimetilacetamida (xxiv)

Mediante el Procedimiento general U a partir de 2-[[[(dimetilcarbamoil)metil]amino]metil]piridin-4-carboxilato de etilo. La purificación por cromatografía en columna (10% de MeOH y 1% de NH₄OH en DCM) dio el producto del título como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.44 (d, 1H), 7.47(s, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.96 (d, 6H).

N-[(dimetilcarbamoil)metil]-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]-carbamato de terc-butilo (xxv)

Procedimiento general R a partir de 2-[[[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]amino]-N,N-dimetilacetamida. La purificación por cromatografía en columna (10% de MeOH y 1% de NH₄OH en DCM) dio el producto del título como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.46 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 2.95 (m, 6H), 1.43 (m, 9H).

N-[(dimetilcarbamoil)metil]-N-[4-formilpiridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (xxvi)

Procedimiento general Q a partir de N-[(dimetilcarbamoil)metil]-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo. El producto del título se aisló después de extracciones como un aceite pegajoso amarillo y se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 10.09 (m, 1H), 8.79 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 2.97 (m, 6H), 1.43 (m, 9H).

N-[(dimetilcarbamoil)metil]-N-[[4-(1E)-(hidroxiimino)metil]piridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (xxvii)

Procedimiento general L a partir de N-[(dimetilcarbamoil)metil]-N-[4-formilpiridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo. El producto del título se aisló después de la extracción como un aceite amarillo claro y se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, metanol-d₄): δ ppm 8.47 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.46 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 2.98 (m, 6H), 1.40 (m, 9H).

N-[4-(aminometil)piridin-2-il]metil]-N-[(dimetilcarbamoil)metil]carbamato de terc-butilo (xxviii)

Procedimiento general M a partir de N-[4-(aminometil)piridin-2-il]metil]-N-[(dimetilcarbamoil)metil]carbamato de terc-butilo. La purificación por cromatografía en columna (0-15% de MeOH en DCM) dio el producto como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.38 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.89 (m, 6H), 1.36 (m, 9H).

N-[4-[[[(cianometil)amino]metil]piridin-2-il]metil]-N-[(dimetilcarbamoil)metil]carbamato de terc-butilo (xxix)

Procedimiento general T a partir de N-[4-(aminometil)piridin-2-il]metil]-N-[(dimetilcarbamoil)metil]carbamato de terc-butilo (1,0 equiv.), DIPEA (2,0 equiv.) y bromoacetnitrilo (1,1 equiv.). La purificación por TLC preparatoria (10% de MeOH y 1% de NH₄OH en DCM) dio el producto del título como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (300 MHz, metanol-d₄): δ ppm 8.42 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.98 (m, 6H), 1.42 (m, 9H).

2-[[[4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il]metil]amino]-N,N-dimetilacetamida (xxx)

Mediante el Procedimiento general A a partir de clorhidrato de N,N-dimetilglicinamida, trietilamina y 4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-carbaldehído. La purificación por cromatografía en columna (0-10% de MeOH en DCM) dio el producto del título en forma de un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.49 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.95 (d, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

N-[4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il]metil]-N-[(dimetilcarbamoil)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (xxxi)

65

Mediante el Procedimiento general C a partir de 2-[[4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il]metil]amino]-N,N-dimetilacetamida. La evaporación dio el producto como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.50 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 4.80 (m, 4H), 4.33 (m, 2H), 2.99 (m, 6H), 0.96 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

5

N-[(Dimetilcarbamoil)metil]-2,2,2-trifluoro-N-{4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil}acetamida (xxxii)

Mediante el Procedimiento general P a partir de N-[[4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il]metil]-N-[(dimetilcarbamoil)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida. La purificación por cromatografía en columna (0-10% de MeOH en DCM) dio el producto del título como aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.45 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 4.74 (m, 4H), 4.33 (m, 2H), 3.88 (s(br), 1H), 2.92 (m, 6H).

10

N-[(Dimetilcarbamoil)metil]-2,2,2-trifluoro-N-{4-formilpiridin-2-il]metil}acetamida (xxxiii)

Mediante el Procedimiento General Q a partir de N-[(dimetilcarbamoil)metil]-2,2,2-trifluoro-N-{4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil}acetamida. La purificación por cromatografía en columna (30-60% de EtOAc en DCM) dio el producto del título en forma de un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 10.01 (d, 1H), 8.74 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 2.90 (m, 6H).

15

N-[(Dimetilcarbamoil)metil]-2,2,2-trifluoro-N-{4-formilpiridin-2-il]metil}acetamida (xxxiv)

Mediante el Procedimiento general A a partir de N-[(dimetilcarbamoil)metil]-2,2,2-trifluoro-N-{4-formilpiridin-2-il]metil}acetamida y N,N-dimetiletilendiamina. La purificación por TLC preparatoria (10% de MeOH, 1% de NH₄OH en DCM) dio el producto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.48 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.98 (m, 6H), 2.71 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.26 (m, 6H). ES-MS: 390 [M+1].

25

2-[[3-(hidroxipropil)amino]metil]piridina-4-carboxilato de etilo (xxxv)

Mediante el Procedimiento general A a partir de 2-formilpiridin-4-carboxilato de etilo y 3-aminopropan-1-ol. La purificación por cromatografía en columna (0-5% de MeOH en DCM) dio el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), 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).

30

2-[[2,2,2-trifluoro-N-{3-[(trifluoroacetil)oxi]propil}acetamido]metil]piridina-4-carboxilato de etilo (xxxvi)

Mediante el Procedimiento general C a partir de 2-[[3-(hidroxipropil)amino]metil]piridina-4-carboxilato de etilo (1 equiv.), DIPEA (7,0 equiv.) y anhídrido trifluoroacético (5,0 equiv.). El producto del título se aisló después de las extracciones y se usó sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃), (rotámeros): δ 8.74 (dd, 0.5H), 8.70 (dd, 0.5H), 7.85 (s, 0.5H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.74 (s, 0.5H), 4.81 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.47-4.35 (m, 4H), 3.70 (t, 1H), 3.58 (t, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.42 (td, 3H).

40

2-[[2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxipropil)acetamido]metil]piridina-4-carboxilato de etilo (xxxvii) - Procedimiento general X (hidrólisis del éster)

45

Se añadió LiOH 1M (acuoso, 1,0 equiv) a una solución de éster (2-[[2,2,2-trifluoro-N-{3-[(trifluoroacetil)oxi]propil}acetamido]metil]piridina-4-carboxilato de etilo) (1,0 equiv.) en THF-MeOH-H₂O (1:1:1). Se agitó a temperatura ambiente, mientras se seguía la reacción por TLC. Se evaporó hasta la sequedad y se purificó por cromatografía flash usando MeOH:DCM (10:90) para producir el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), (rotámeros) δ ppm: 8.74 (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).

50

2-[[2,2,2-trifluoro-N-(3-oxopropil)acetamido]metil]piridina-4-carboxilato de etilo (xxxviii)

Mediante el Procedimiento General Q a partir de 2-[[2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxipropil)acetamido]metil]piridina-4-carboxilato de etilo para dar el producto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), (rotámeros) δ ppm: 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).

55

2-[[N-{3-[bencil(metil)amino]propil}-2,2,2-trifluoroacetamido]metil]piridina-4-carboxilato de etilo (xxxix)

60

Mediante el Procedimiento general A a partir de 2-[[2,2,2-trifluoro-N-(3-oxopropil)acetamido]metil]piridina-4-carboxilato de etilo y bencil(metil)amina para dar el producto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), (rotámeros) δ ppm: 8.7 (dd, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 2H), 7.4 - 7.2 (m, 5H), 4.8 (d, 2H), 4.4 (q, 2H), 4.0 (q, 2H), 3.7 - 3.4 (m, 2H), 2.8 - 2.5 (m, 2H), 2.0 - 1.8 (m, 7H), 1.4 (t, 3H).

65

2-({3-[Bencil(metil)amino]propil}amino)metil}piridina-4-il}metanol (xl)

5 Mediante el Procedimiento general U a partir de 2-[(N-{3-[bencil(metil)amino]propil}-2,2,2-trifluoroacetamido)metil]piridina-4-carboxilato de etilo usando 5,0 equiv. de NaBH₄. La purificación por cromatografía en columna dio el producto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.5 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.6 - 7.3 (m, 1H), 4.6 (s, 2H), 4.3 (s, 2H), 3.6 - 3.2 (m, 4H), 2.8 (s, 3H), 2.2 - 2.0 (m, 2H), 1.7 - 1.3 (m, 3H).

N-{3-[Bencil(metil)amino]propil}-N-{4-(hidroximetil)piridin-2-in}metil}carbamato de terc-butilo (xli)

10 Mediante el Procedimiento General R a partir de, {2-[(3-[bencil(metil)amino]propil}amino)metil]piridina-4-il}metanol para dar el producto del título. M ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), (rotámeros) δ ppm: 8.6 (d, 1H), 7.4 - 7.1 (m, 8H), 4.8 (s, 2H), 4.6 - 4.4 (m, 2H), 3.4 - 3.2 (m, 2H), 2.5 - 2.2 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 1.9 - 1.3 (m, 11H).

N-{3-[bencil(metil)amino]propil}-N-{4-formilpiridin-2-il}metil}carbamato de terc-butilo (xlii)

15 Procedimiento general Q a partir de N-{3-[bencil(metil)amino]propil}-N-{4-(hidroximetil)piridin-2-il}metil}carbamato de terc-butilo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), (rotámeros) δ ppm: 10.0 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 7.7 - 7.1 (m, 7H), 4.8 - 4.6 (m, 2H), 3.6 - 3.2 (m, 4H), 2.5 - 2.3 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.9 - 1.3 (m, 11H).

N-{3-[bencil(metil)amino]propil}-N-{4-(ciclopropilamino)metil}piridin-2-il}metil}carbamato de terc-butilo (xliii)

20 Mediante el Procedimiento general A a partir de N-{3-[bencil(metil)amino]propil}-N-{4-formilpiridin-2-il}metil}carbamato de terc-butilo y ciclopropanamina. La purificación por cromatografía en columna usando DCM: MeOH:NH₄OH (8:2:1) dio el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), (rotámeros) δ ppm: 8.4 (d, 1H), 7.4 - 7.2 (m, 7H), 4.5 (s, 2H), 3.9 (s, 2H), 3.7 - 3.2 (m, 4H), 2.6 - 1.7 (m, 8H), 1.4 (d, 9H), 0.6 - 0.13 (m, 4H).

2-({2-(terc-butoxi)-2-oxoetil}amino)metil}piridina-4-carboxilato de etilo (xliv)

30 Preparado mediante el Procedimiento general A a partir de 2-formilpiridin-4-carboxilato de etilo y 2-aminoacetato de terc-butilo. Compuesto del título aislado como aceite amarillo por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos). ¹H-NMR (300MHz, 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].

2-({N-[2-(terc-butoxi)-2-oxoetil]-2,2,2-trifluoroacetamido}metil}piridina-4-carboxilato de etilo (xlv)

35 Mediante el Procedimiento general C a partir de 2-({2-(terc-butoxi)-2-oxoetil}amino)metil}piridina-4-carboxilato de etilo en DCM anhidro. El tratamiento acuoso dio el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, 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).

Ácido 2-(N-{4-(etoxicarbonil)piridin-2-il}metil)-2,2,2-trifluoroacetamido}acético (xlvi)

40 Mediante el Procedimiento general D a partir de 2-({N-[2-(terc-butoxi)-2-oxoetil]-2,2,2-trifluoroacetamido}metil}piridina-4-carboxilato de etilo. La evaporación dio el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, 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).

2-({N-[(1-(terc-butoxi)carbonil)piperidin-4-il]carbamoil}metil)-2,2,2-trifluoroacetamido}metil}piridina-4-carboxilato de etilo (xlvii) - Procedimiento general Y (formación de amida)

50 Se añadió una amina (4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo) (2 equiv) a una solución de un ácido (ácido 2-(N-{4-(etoxicarbonil)piridin-2-il}metil)-2,2,2-trifluoroacetamido}acético) (1 equiv.) en DMF. Se enfrió a 0° C antes de añadir EDC HCl (1,5 equivalentes) y (iminocianatoctato de etilo(hidroxilo (oxima: 1,5 equivalentes) .Se dejó que la mezcla de reacción calentase lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El tratamiento acuoso y la purificación por cromatografía en columna dieron el compuesto del título como espuma de color marrón. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.70 & 8.60 (2d, 1H; rotámero), 7.80 (m, 2H), 4.90 & 4.78 (2s, 2H, rotámero), 4.42 (q, 2H), 4.30 & 4.10 (2s, 2H; rotámero), 4.10 (m, 1H), 2.80 (m, 2H) 2.0 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.40 (t, 3H).

2-((2,2,2-trifluoro-N-[(piperidin-4-il)carbamoil]metil}acetamido)metil}piridina-4-carboxilato de etilo (xlviii)

60 Preparado mediante el Procedimiento general D a partir de 2-({N-[(1-(terc-butoxi)carbonil)piperidin-4-il]carbamoil}metil)-2,2,2-trifluoroacetamido}metil}piridina-4-carboxilato de etilo. La purificación por cromatografía en columna (MeOH/DCM y 1% de NH₄OH) dio el compuesto del título como una espuma marrón. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.75 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 5.00 & 4.90 (2s, 2H, rotámero), 4.42 (q, 2H), 4.32 & 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).

65

2-((2,2,2-trifluoro-N-((1-((2-metoxifenil)metil)piperidin-4-il)carbamoil)metil)acetamido)metil)piridina-4-carboxilato de etilo (xlix)

Preparado mediante el Procedimiento general A a partir de 2-metoxibenzaldehído y 2-((2,2,2-trifluoro-N-((1-((2-metoxifenil)metil)piperidin-4-il)carbamoil)metil)acetamido)metil)piridina-4-carboxilato de etilo. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.75 & 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 & 4.72 (2s, 2H, rotámero), 4.45 (q, 2H), 4.30 & 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).

2-((4-(hidroximetil)piridin-2-il)metil)amino)-N-((1-((2-metoxifenil)metil)piperidin-4-il)acetamida (l)

Mediante el procedimiento general U a partir de 2-((2,2,2-trifluoro-N-((1-((2-metoxifenil)metil)piperidin-4-il)carbamoil)metil)acetamido)metil)piridina-4-carboxilato de etilo usando 5 equiv. de NaBH₄. La purificación por cromatografía en columna usando 1% de MeOH/DCM a 28% de MeOH/DCM/1% de NH₄OH como eluyente para obtener el producto como un sólido blanquecino. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.42 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

N-((4-(hidroximetil)piridin-2-il)metil)-N-((1-((2-metoxifenil)metil)piperidin-4-il)carbamoil)metil)carbamato de terc-butilo (li)

Mediante el procedimiento general R a partir de 2-((4-(hidroximetil)piridin-2-il)metil)amino)-N-((1-((2-metoxifenil)metil)piperidin-4-il)acetamida para obtener el compuesto del título como una espuma blanca. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.80 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.10 - 6.80 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.50 (d, 2H), 4.12 (d, 2H), 3.98 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.35 (d, 2H), 2.80 - 2.50 (m, 2H), 2.10 - 1.80 (m, 4H), 1.40, 1.20 (ss, 9H).

N-((4-formilpiridin-2-il)metil)-N-((1-((2-metoxifenil)metil)piperidin-4-il)carbamoil)metil)carbamato de terc-butilo (lii)

Mediante el procedimiento general Q a partir de N-((4-(hidroximetil)piridin-2-il)metil)-N-((1-((2-metoxifenil)metil)piperidin-4-il)carbamoil)metil)carbamato de terc-butilo para obtener el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 10.00 (s, 1H), 9.00 - 8.20 (m, 2H), 7.76 (2d, 1H; rotámero), 7.40 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.00 - 6.80 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.42 (q, 2H), 4.20 & 4.00 (2s, 2H; rotámero), 3.90 (m, 4H), 3.55 (s, 2H) 3.00 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.80 - 1.50 (m, 4H), 1.40, 1.20 (2s, 9H; rotámero).

N-((4-((ciclopropilamino)metil)piridin-2-il)-metil)-N-((1-((2-metoxifenil)metil)piperidin-4-il)carbamoil)metil)carbamato de terc-butilo (liii)

Mediante el Procedimiento general A a partir de N-((4-formilpiridin-2-il)metil)-N-((1-((2-metoxifenil)metil)piperidin-4-il)carbamoil)metil)carbamato de terc-butilo y ciclopropilamina. La purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 90:10:1) dio el compuesto del título como un pegamento incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.40 (br s, 1H), 8.62 (2S, 1H; rotámero), 8.40 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.00 - 6.80 (m, 2H), 4.58 & 4.48 (2S, 2H; rotámero), 4.00 - 3.60 (m, 8H), 3.18 - 2.99 (m, 4H), 2.40 - 2.20 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.40 & 1.20 (2S, 9H; rotámero), 1.00 (m, 4H).

2-((3-(dimetilamino)propil)amino)metil)piridina-4-carboxilato de etilo (liv)

Mediante el Procedimiento general A a partir de 2-formilpiridin-4-carboxilato de etilo y (3-aminopropil)dimetilamina para obtener el compuesto del título como un aceite de color naranja oscuro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.53 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.58 (t, 2H), 1.24 (t, 3H). ES-MS: 266 [M+1].

2-(((terc-butoxi)carbonil)[3-(dimetilamino)propil]amino)metil)piridina-4-carboxilato de etilo (lv)

Procedimiento general R a partir de 2-(((3-(dimetilamino)propil)amino)metil)piridin-4-carboxilato de etilo. La purificación por cromatografía en columna (0-20% de MeOH/DCM) dio el producto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.68 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.41 (q, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.72 (m, 2H), 1.47 (m, 12H). ES-MS: 366 [M+1].

N-3-(dimetilamino)propil)-N-((4-(hidroximetil)piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (lvi)

Mediante el Procedimiento general U a partir de 2-(((terc-butoxi)carbonil)[3-(dimetilamino)propil]amino)metil)piridin-4-carboxilato de etilo. La purificación por cromatografía en columna (0-30% de MeOH/DCM) dio el producto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.34 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.18 (bs, 1H), 4.58 (s,

2H), 4.46 (d, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.61 (m, 2H), 1.36 (d, 9H). ES-MS: 324 [M+1]

N-[3-(dimetilamino)propil]-N-[4-formilpiridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (lvii)

5 Procedimiento general Q a partir de N-[3-(dimetilamino)propil]-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo. La purificación por cromatografía en columna (0-20% de MeOH/DCM) dio el producto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10.00 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 4.59 (d, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.66 (m, 2H), 1.38 (d, 9H). ES-MS: 322 [M+1].

10 N -{{4-[ciano(metilamino)metil]piridin-2-il}-metil}-N-[3-(dimetilamino)propil]carbamato de terc-butilo (lviii) - Procedimiento general Z (Formación de amino alquil nitrilos)

15 Una solución de aldehído (N-[3-(dimetilamino)propil]-N-[4-formilpiridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (1 equiv.) y amina (metilamina) (2 equiv.) en THF anhidro se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó hasta la sequedad y se volvió a disolver en acetonitrilo anhidro, antes de que se añadiera TMSCN (1,1 equiv.). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El tratamiento acuoso y la purificación por TLC preparatoria (3% de TEA en 20% de MeOH/DCM) dieron el producto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.58 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.81(s, 1H), 4.58 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.30 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.46 (d, 9H). ES-MS: 362 [M+1].

20 2-(((terc-butoxi)carbonil)(4-oxobutil)amino)metil]piridina-4-carboxilato de etilo (lix)

25 Mediante el procedimiento general Q a partir de 2 -(((terc-butoxi)carbonil)(4-hidroxibutil)amino)metil]piridina-4-carboxilato de etilo. Se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano 20-40%) para dar el producto del título. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.70 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 4.55 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.480 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 12H) ppm.

2-[[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]](terc-butoxi)carbonil]amino)metil]piridina-4-carboxilato de etilo (lx)

30 Mediante el Procedimiento general A a partir de 2-(((terc-butoxi)carbonil)(4-oxobutil)amino)metil]piridina-4-carboxilato de etilo y N-bencilciclopropanamina. La purificación por cromatografía en columna (5% de MeOH/DCM) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.60 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.10 (m, 5H), 4.50 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.45 (m, 16H), 0.4 (m, 4H) ppm.

35 N-[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (lxi)

40 Mediante el Procedimiento general U a partir de 2-[[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]](terc-butoxi)carbonil]amino)metil]piridina-4-carboxilato de etilo. La purificación por cromatografía en columna (DCM, MeOH y HN₄OH (85; 10:5)) dio el producto del título como un aceite viscoso. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.45 (d, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.00 (d, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (m, 13H) ppm.

45 N-[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]-N-[4-formilpiridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (lxii)

50 Mediante el Procedimiento General Q a partir de N-[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano 20-50%) dio el producto del título. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 10.0 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.20 (m, 5H), 4.50 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (m, 12H), 0.40 (m, 4H) ppm.

N-[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]-N-((4-[(1E)-(hidroxiimino)metil]piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (lxiii)

55 Mediante el Procedimiento general L a partir de N-[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]-N-[4-formilpiridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo. La evaporación dio el producto del título, que se usó sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.45 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.20-7.00 (m, 7H), 4.50 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.60-1.20 (m, 14H), 0.40 (m, 4H) ppm.

N-[[4-(aminometil)piridin-2-il]metil]-N-[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]carbamato de terc-butilo (lxiv)

60 Mediante el Procedimiento general M a partir de N-[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]-N-((4-[(1E)-(hidroxiimino)metil]piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo. La purificación por cromatografía en columna (DCM, MeOH y HN₄OH (85; 10:5)) dio el producto del título como un aceite incoloro. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.45 (d, 1H), 7.20-7.00 (m, 7H), 4.50 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.40 (m, 12H) 0.40 (m, 4H), ppm.

65

N-[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]-N-[(4-[(cianometil)amino]metil)piridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (Ixv)

Mediante el Procedimiento general T a partir de N-[(4-(aminometil)piridin-2-il]metil]-N-[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]carbamato de terc-butilo (1 equiv.) y bromoacetnitrilo (1.1 equiv.), usando 2 equiv. DIPEA. El tratamiento acuoso dio el producto del título, que se usó sin purificación adicional.

N-[(4-[(2,2-difluorobutanamido)metil]piridin-2-il]metil)-N-[(2-(dimetilamino)etil)(etil)carbamoil]metil]carbamato de terc-butilo (Ixvi)

Mediante el Procedimiento General Y a partir de N-[(4-(aminometil)piridin-2-il]metil]-N-[(2-(dimetilamino)etil)(etil)carbamoil]metil]carbamato de terc-butilo (preparado mediante la vía sintética B (análogamente al producto intermedio xii)) y ácido 2,2-difluorobutanoico para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.55 (m, 4H), 4.10 (m, 2H), 3.33 (m, 5H), 2.26 (m, 14H), 1.43 (m, 9H), 1.13 (m, 9H).

[(2-[(N-[4-(dietilamino)butil]-2,2,2-trifluoroacetamido)metil]piridin-4-il]metil]carbamoil]formiato (Ixvii) - Procedimiento general AA (Amida de cloruro de ácido)

El cloruro de ácido (2-cloro-2-oxoacetato de terc-butilo (2 equiv.) se añadió gota a gota a una solución de la amina o trifluoroacetamida (N-[4-(dietilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-[(4-[(trifluoroacetamido)metil]piridin-2-il]metil]acetamida) y DIPEA en DCM anhidro a 0° C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se neutralizó con NH₄HCO₃ (acuoso). El tratamiento acuoso (en caso de reacción de acetamida: tratamiento básico (NaOH 1 N)) dio el producto como un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.50 (m, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.10 - 6.90 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.55 - 3.30 (m, 2H), 2.58 - 2.40 (m, 6H), 1.70 - 1.25 (m, 4H), 1.00 (m, 6H). ES-MS: 489.54 [M+1].

N-[(4-[(N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il]metil)-N-(dimetilcarbamoil)metil]carbamato de terc-butilo (Ixviii)

Mediante el Procedimiento general F a partir de N-(dimetilcarbamoil)metil]-N-[(4-formilpiridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (1,0 equiv.) y ciclopropilamina (1,2 equiv.). Se evaporó para dar el producto del título como aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.55 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.96 (d, 6H), 1.00 (m, 4H). ES-MS: 261 [M+1].

N-[(Dimetilcarbamoil)metil]-2,2,2-trifluoro-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]acetamida (Ixix)

El Procedimiento general C a partir de 2-[(4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]amino)-N,N-dimetilacetamida dio el producto del título como un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.45 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 4.74 (m, 4H), 4.33 (m, 2H), 3.88 (s(br), 1H), 2.92 (m, 6H).

N-[(Dimetilcarbamoil)metil]-2,2,2-trifluoro-N-[4-formilpiridin-2-il]metil]acetamida (Ixx)

Mediante el Procedimiento General Q a partir de N-(dimetilcarbamoil)metil]-2,2,2-trifluoro-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]acetamida. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc 30-60% en DCM) dio el producto del título como un aceite amarillo pegajoso. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10.01 (d, 1H), 8.74 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 2.90 (m, 6H).

N-[(Dimetilcarbamoil)metil]-2,2,2-trifluoro-N-[(4-[(N-(2-metilciclopropil)carboximidoil]piridin-2-il]metil]acetamida (Ixxi)

Mediante el Procedimiento general F a partir de N-(dimetilcarbamoil)metil]-2,2,2-trifluoro-N-[4-formilpiridin-2-il]metil]acetamida (1.0 equiv.) y 2-metilciclopropan-1-amina (1.2 equiv.). La evaporación dio el producto del título como aceite. Usado sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.56 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 2.99 (m, 6H), 2.78 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.15 (m, 3H), 0.83 (m, 1H).

[(4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il]metil][2-[(2-(metilsulfanil)etil]amina (Ixxii)

Mediante el Procedimiento general A a partir de 4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-carbaldehído-2-(metilsulfanil)etan-1-amina. La purificación por cromatografía en columna (DCM/MeOH/NH₄OH (90:10:1)) dio el compuesto del título como aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, Metanol-d₄) δ 8.4 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 4.7 (s, 2H), 3.9 (s, 2H), 2.7 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.58 (q, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.9 (s, 9H).

[2-[(2-(metilsulfanil)etil]amino]metil]piridin-4-il]metanol (Ixxiii)

El Procedimiento general P a partir de [(4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il]metil][2-(metilsulfanil)etil]amina dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.4

(d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 4.7 (s, 2H), 3.8 (s, 2H), 2.7 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.5 (q, 2H), 1.2 (t, 3H).

2-([2-(metilsulfanil)etil]amino)metil]piridina-4-carbaldehído (Ixxiv)

5 Mediante el Procedimiento General Q a partir de [2-([2-(metilsulfanil)etil]amino)metil]piridin-4-il]metanol. El compuesto del título se aisló después de la evaporación y se usó sin purificación adicional.

N-[3-[bencil(metil)amino]propil]-N-([4-[(N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (Ixxv)

10 Procedimiento general F a partir de N-[3-[bencil(metil)amino]propil]-N-[(4-formilpiridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (1,0 equiv.) y ciclopropanamina (2 equiv.). Se purificó por cromatografía en columna (0-5% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título.

[[4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)metil][(2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amina (Ixxvi)

15 Mediante el Procedimiento general A a partir de clorhidrato de 4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-carbaldehído (1,0 equiv.), [(2E)-4-aminobut-2-en-1-il]dimetilamina (1,0 equiv.), y trietilamina (1.0 equiv.). La purificación por cromatografía en columna (0-10% de MeOH en DCM) dio el producto del título en forma de un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.45 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.67 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 20 3.85 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.19 (s, 6H), 0.89 (m, 9H), 0.07 (m, 6H).

N-[[4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)metil]-N-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ilo]carbamato de terc-butilo (Ixxvii)

25 Mediante el Procedimiento General R de [[4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)metil][(2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amina. La purificación por cromatografía en columna (10% de MeOH y 1% de NH₄OH en DCM) dio el producto del título como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.41 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.55 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.49 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.40 (m, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

30 N-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]-N-[[4-(hidroximetil]piridin-2-il)metil]-carbamato de terc-butilo (Ixxviii)

35 Mediante el Procedimiento general P a partir de N-[[4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)metil]-N-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]carbamato de terc-butilo. La purificación por cromatografía en columna (10% de MeOH y 1% de NH₄OH en DCM) dio el producto del título como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.36 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.50 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 2.80 (d, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.39 (m, 9H).

40 N-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]-N-[[4-formilpiridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (Ixxix)

45 Mediante el Procedimiento General Q a partir de N-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]-N-[[4-(hidroximetil]piridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo. La evaporación dio el producto del título como aceite pegajoso amarillo. Usado sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 10.07 (d, 1H), 8.79 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 5.61 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.45 (m, 9H).

N-([4-[N-ciclopropilcarboximidoyol]pyridin-2-yl)metil]-N-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]carbamato de terc-butilo (Ixxx)

50 Mediante el Procedimiento general F a partir de N-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]-N-[[4-formilpiridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (1. Equiv.) y ciclopropanamina (1.2 equiv.). La evaporación dio el producto del título como aceite. Usado sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.53 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 5.61 (m, 2H), 4.51 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.44 (m, 9H), 0.99 (m, 4H).

55 N-[4-(azetidín-1-il)butil]-N-([4-[(N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (Ixxxi)

60 Procedimiento general F a partir de N-[4-(azetidín-1-il)butil]-N-(4-formilpiridin-2-carbonil)carbamato de terc-butilo (1,0 equiv.) y ciclopropilamina (5 equiv.). La evaporación dio el producto del título, que se usó sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.50 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.45 (m, 15H), 1.00 (m, 4H) ppm.

[[4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)metil][4-(dimetilamino)butil]amina (Ixxxii)

65 Mediante el Procedimiento general A a partir de 4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-carbaldehído y (4-aminobutil)dimetilamina. La purificación por cromatografía en columna (DCM/MeOH (95:5)) dio el compuesto del

título como un aceite verdoso. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.48 (d, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.50 (m, 4H), 1.00 (s, 9H), 0.9 (s, 9H), 0.1 (s, 6H) ppm.

N-[(4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)metil]-N-[4-(dimetilamino)butil]-2,2,2-trifluoroacetamida (lxxxiii)

Mediante el Procedimiento general C a partir de [(4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)metil][4-(dimetilamino)butil]amina. La evaporación dio el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

N-[4-(Dimetilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil}acetamida (lxxxiv)

Mediante el Procedimiento general P a partir de N-[(4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)metil]-N-[4-(dimetilamino)butil]-2,2,2-trifluoroacetamida. La purificación por cromatografía en columna (DCM/MeOH (90:10)) dio el compuesto del título como un aceite verdoso. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.40 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.70 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 2.20 (m, 6H), 2.00 (s, 2H), 1.50 (m 4H) ppm.

N-[4-(Dimetilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-[4-formilpiridin-2-il]metil}acetamida (lxxxv)

Mediante el Procedimiento general V a partir de N-[4-(dimetilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil}acetamida. El tratamiento acuoso dio el compuesto del título como un aceite amarillo claro. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 10.0 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.55 (s, 2H), 4.80 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 2H) ppm.

N-[(4-[(N-Ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]-N-[4-(dimetilamino)butil]-2,2,2-trifluoroacetamida (lxxxvi)

Mediante el Procedimiento general F a partir de N-[4-(dimetilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-[4-formilpiridin-2-il]metil}acetamida (1,0 equiv.) y ciclopropilamina (5 equiv.). La evaporación dio el producto del título, que se usó sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.65, 8.50 (d, 1H), 8.45, 8.40 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 1.80 (m, 1H), 1.50 (m, 5H), 1.00 (m, 4H) ppm.

2-[[[(5-hidroxpentil)amino]metil]piridina-4-carboxilato de etilo (lxxxvii)

Preparado mediante el Procedimiento general A a partir de 2-formilpiridin-4-carboxilato de etilo (1, 0 equiv.) Y 5-aminopentan-1-ol (1,2 equiv.). La purificación por cromatografía en columna (DCM/MeOH (85:15)) dio el compuesto del título como un aceite verdoso. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.60 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.30 (q, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.50 (t 2H), 3.10 (s, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.30 (t, 3H) ppm.

2-[[[(terc-butoxi)carbonil](5-hidroxpentil)amino]-metil]piridina-4-carboxilato de etilo (lxxxviii)

Preparado mediante el Procedimiento general R a partir de 2-[[[(5-hidroxpentil)amino]metil]piridina-4-carboxilato de etilo. La evaporación dio el producto del título como un sólido blanco. Usado sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.60 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.30 (q, 2H), 3.50 (t 2H), 3.20 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.60-1.20 (m, 18H) ppm.

2-[[[(terc-butoxi)carbonil](5-oxopentil)amino]-metil]piridina-4-carboxilato de etilo (lxxxix)

Preparado mediante el procedimiento general Q a partir de 2-[[[(terc-butoxi)carbonil](5-hidroxpentil)amino]metil]piridina-4-carboxilato de etilo. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc/hexano 20-50%) dio el producto del título. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.70 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.70-1.30 (m, 17H) ppm.

2-[[[(terc-butoxi)carbonil][5-(dimetilamino)pentil]amino]metil]piridina-4-carboxilato de etilo (xc)

Preparado mediante el Procedimiento general A a partir de 2-[[[(terc-butoxi)carbonil](5-oxopentil)amino]metil]piridina-4-carboxilato de etilo (1,0 equiv.), clorhidrato de dimetilamina (1,2 equiv.) y trietilamina (1,3 equiv.). La purificación por cromatografía en columna (MeOH/DCM (5:95)) dio el compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.50 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.20 (q, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.50-1.05 (m, 20H) ppm.

N-[5-(dimetilamino)pentil]-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil}carbamato de terc-butilo (xci)

Preparado mediante el Procedimiento general U a partir de 2-[[[(terc-butoxi)carbonil][5-(dimetilamino)pentil]amino]metil]piridin-4-carboxilato de etilo. La purificación por cromatografía en columna (NH₄OH MeOH/DCM (5:10:85)) dio el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.40 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.40 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.50-1.20 (m, 15H) ppm.

N-[5-(dimetilamino)pentil]-N-[(4-formilpiridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (xcii)

Preparado mediante el Procedimiento General Q N-[5-(dimetilamino)pentil]-N-[(4-(hidroximetil)piridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 10.05 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 1.60-1.00 (m, 15H) ppm.

N-((4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil)-N-[5-(dimetilamino)pentil]carbamato de terc-butilo (xciii)

Preparado mediante el Procedimiento general F a partir de N-[5-(dimetilamino)pentil]-N-[(4-formilpiridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (1 equiv.) y ciclorpropilamina (5 equiv.). La evaporación dio el producto del título, que se usó sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.50 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 1.80 (m, 1H), 1.45 (m, 13H), 0.95 (m, 4H) ppm.

2-[[N-((4-(dietilamino)butil]carbamoil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamido]metil]piridina-4-carboxilato de etilo (xciv)

Mediante el procedimiento general Y a partir de (4-aminobutil)dietilamina y ácido 2-(N-[(4-(etoxicarbonil)piridin-2-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamido)acético. La purificación por cromatografía en columna dio el compuesto del título como un aceite. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 9.09 (t, 1H), 8.67 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 4.85 (m, 2H), 4.42 (q, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.46 (m, 6H), 1.52 (m, 4H), 1.40 (t, 3H), 0.97 (m, 6H).

N-[4-(Dietilamino)butil]-2-((4-(hidroximetil)piridin-2-il)metil)amino)acetamida (xcv)

Preparado mediante el Procedimiento general U a partir de 2-[[N-((4-(dietilamino)butil]carbamoil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamido]metil]piridin-4-carboxilato de etilo, utilizando 5 equivalentes de NaBH₄. La purificación por cromatografía en columna con (10% de MeOH y 1% de NH₄OH en DCM) dio el producto del título como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (300 MHz, metanol-d₄): δ ppm 8.45 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.59 (q, 4H), 2.51 (m, 2H), 1.52 (m, 4H), 1.05 (t, 6H).

N-((4-(dietilamino)butil]carbamoil)metil)-N-[(4-(hidroximetil)piridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (xcvi)

Preparado mediante el Procedimiento general R a partir de N-[4-(dietilamino)butil]-2-((4-(hidroximetil)piridin-2-il)metil)amino)acetamida. La purificación por cromatografía en columna con (0-20% de MeOH en DCM) dio el producto del título como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.61 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.58 (t, 0.5H), 3.22 (m, 1H), 2.97 (m, 5H), 2.25 (t, 0.5 H), 1.82 (m, 1H), 1.64 (m, 4H), 1.36 (m, 9H), 1.22 (m, 6H).

N-((4-(dietilamino)butil]carbamoil)metil)-N-[(4-formilpiridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (xcvii)

Preparado mediante el Procedimiento General Q a partir de N-((4-(dietilamino)butil]carbamoil)metil)-N-[(4-(hidroximetil)piridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo. Se evaporó para dar el producto del título como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 11.8 (m, 0.5H), 10.1 (s, 1H), 9.17 (m, 0.5H), 8.80 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.05 (m, 6H), 1.91 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.38 (m, 9H), 1.17 (m, 6H).

N-((4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil)-N-((4-(dietilamino)butil]carbamoil)metil)carbamato de terc-butilo (xcviii)

Preparado mediante el Procedimiento general F a partir de N-((4-(dietilamino)butil]carbamoil)metil)-N-[(4-formilpiridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo y ciclorpropil amina. Se evaporó para dar el producto del título en forma de aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 9.60 (t, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.94 (m, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.33 (m, 9H), 1.08 (m, 6H).

2-(((2-(dimetilamino)etil)(etil)carbamoil)metil)amino]metil]piridina-4-carboxilato de etilo (xcix)

Mediante el Procedimiento general A a partir de 2-formilpiridina-4-carboxilato de etilo y 2-amino-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 3.47-3.32 (m, 4H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.53 (s, 2H), 1.15-1.06 (m, 3H).

N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-((4-(hidroximetil)piridin-2-il)metil)amino)acetamida (c)

Mediante el Procedimiento general U a partir de 2-(((2-(dimetilamino)etil)(etil)carbamoil)metil)amino]metil]piridin-4-carboxilato de etilo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8.45 (d, 1H), 7.39 and 7.36 (2 singletes, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.54-3.47 (m, 4H), 3.32-3.24 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.37 y 2.24 (2 singletes, 6H), 1.18-1.10 (m, 3H).

N-([2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil)metil)-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (ci)

Mediante el Procedimiento general R a partir de N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-([4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil)amino)acetamida. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8.49 (d, 1H), 7.37 and 7.32 (2 singletes, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.67 y 4.63 (2 singletes, 2H), 4.20 and 4.07 (2 singletes, 2H), 3.48-3.22 (m, 4H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.27 and 2.23 (2 singletes, 6H), 1.46 y 1.41 (2 singletes, 9H), 1.21-1.09 (m, 3H).

N-([2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil)metil)-N-[4-formilpiridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (cii)

Mediante el procedimiento general Q a partir de terc-butil-N-([2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil)metil)-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]carbamato. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 10.07 and 10.06 (2 singletes, 1H), 8.78 y 8.75 (2 dobletes, 1H), 7.80 y 7.74 (2 dobletes, 1H), 7.58 y 7.57 (2 singletes, 1H), 4.75 y 4.70 (2 singletes, 2H), 4.24 y 4.09 (2 singletes, 2H), 3.54-3.21 (m, 4H), 2.60-2.39 (m, 2H), 2.37, 2.33 y 2.22 (3 singletes, 6H), 1.44 y 1.36 (2 singletes, 9H), 1.23-1.08 (m, 3H).

N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-([4-formilpiridin-2-il]metil)amino]acetamida (ciii)

Mediante el Procedimiento general D a partir de terc-butil-N-([2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil)metil)-N-[4-formilpiridin-2-il]metil]carbamato. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), δ ppm: 8.94 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.49-3.41 (m, 4H), 2.99 (s, 6H), 1.29 (t, 3H).

N-([4-[5-bencil-3-(trifluoroacetil)-1,3-oxazinan-2-il]piridin-2-il]metil)-N-([2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil)metil]carbamato de terc-butilo (civ) - Procedimiento general AB (Preparación de N-acil-1,3-oxazinanos)

Se añadió 3-aminopropanol (3-amino-2-fenilpropan-1-ol) (1.1 eq) opcionalmente sustituido a una solución agitada de aldehído (N-([2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil)metil)-N-[4-formilpiridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (1,0 eq) en tolueno. Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió anhídrido (anhídrido trifluoroacético) (1,5 equivalentes) gota a gota a la solución seguido de 5 equivalentes de DIPEA. La mezcla se calentó a 80° C durante dos horas. El tratamiento acuoso y la purificación por HPLC (0,1% de solución de TFA/MeOH) dieron el producto del título. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.50 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.25 (m, 6H), 4.60 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.70 (m, 3H), 2.90 (s, 6H), 1.50 (s, 9H), 1.30 (t, 3H) ppm. ES-MS: 636 [M+1]

2-([4-([dimetilamino]metil)ciclohexil]metil)amino]metil]piridina-4-carboxilato de etilo (cv)

Mediante el Procedimiento general A a partir de 2-formilpiridin-4-carboxilato de etilo y {4-([dimetilamino]metil)ciclohexil}metanamina. El tratamiento acuoso dio el compuesto del título como un aceite amarillo. Usado sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.41 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.04 (q, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.38 (d, 6H), 1.60 (m, 4H), 1.34 (t, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.68 (m, 4H).

2-([[(terc-butoxi)carbonil]{4-([dimetilamino]metil)ciclohexil}metil]amino)-metil]piridina-4-carboxilato de etilo (cvi)

Mediante el Procedimiento general R a partir de 2-([4-([dimetilamino]metil)ciclohexil]metil)amino]metil]piridina-4-carboxilato de etilo. La purificación por cromatografía en columna (0-10% de MeOH en DCM) dio el producto del título como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.62 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.05 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.40 (m, 14 H), 0.85 (m, 4H).

N-([4-([dimetilamino]metil)ciclohexil]metil)-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (CVII)

Mediante el Procedimiento general U a partir de 2-([[(terc-butoxi)carbonil]{4-([dimetilamino]metil)ciclohexil}metil]amino]metil]piridin-4-carboxilato de etilo (1,0 equiv.) en EtOH. Se agitó a reflujo durante 2 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió solución de NH₄Cl saturada. Se evaporó hasta la sequedad. La purificación por cromatografía en columna (DCM, MeOH (10%) y HN₄OH (1%)) dio el producto del título como aceite amarillo claro. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 8.41 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.50 (d, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.07 (d, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.41 (m, 11H), 0.87 (m, 4H).

N-([4-([dimetilamino]metil)ciclohexil]metil)-N-[4-formilpiridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (cviii)

Procedimiento general Q a partir de N-([4-([dimetilamino]metil)-ciclohexil]metil)-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo dio el producto del título como aceite amarillo pegajoso sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-d): δ ppm 10.07 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.10 (d, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.45 (m, 11H), 0.91 (m, 4H).

2-([[(2Z)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino]metil]piridina-4-carboxilato de etilo (cix)

65

Mediante el Procedimiento general A a partir de 2-formilpiridin-4-carboxilato de etilo, (Z)-N1, N1-dimetilbut-2-en-1,4-diamina. La purificación por cromatografía en columna (DCM/MeOH/NH₄ OH, 90:10:1) dio el compuesto del título como un aceite viscoso amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.8 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 5.7 (m, 2H), 4.34 (q, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.4 (d, 2H), 2.9 (d, 2H), 2.2 (s, 6H), 1.32 (t, 3H).

5

[2-(((Z)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino)metil)piridin-4-il] metanol (cx)

Mediante el Procedimiento general U a partir de 2-(((Z)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino)metil)piridin-4-carboxilato de etilo. La purificación por cromatografía en columna (DCM/MeOH/NH₄OH, 85:15:1) dio el compuesto del título como un aceite viscoso de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.5 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 5.8 (m, 2H), 5.4 (s, 2H), 3.9 (s, 2H), 3.4 (d, 2H), 2.9 (d, 2H), 2.2 (s, 6H).

10

N-((Z)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il)-N-([4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil)carbamato de terc-butilo (cxi)

Mediante el Procedimiento General R a partir de [2-(((Z)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino)metil)piridin-4-il]metanol. La evaporación dio el compuesto del título como un pegamento incoloro, que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.5 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 5.8 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.4 (s, 2H), 3.9 (s, 2H), 2.9 (d, 2H), 2.2 (s, 6H), 1.3 (s, 9H).

15

N-((Z)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il)-N-([4-formilpiridin-2-il]metil)carbamato de terc-butilo (cxii)

Mediante el Procedimiento general Q de terc-butil-N-((Z)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il)-N-([4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil)carbamato. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), (rotámeros): δ 10.1 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 5.8 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.9 (s, 2H), 2.9 (d, 2H), 2.2 (s, 6H), 1.3 (s, 9H).

25

2-[(2,2,2-trifluoro-N-{2-oxo-2-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil}acetamido)-metil]piridina-4-carboxilato de etilo (cxiii)

Procedimiento general Y a partir de (2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidina y ácido 2-(N-([4-(etoxicarbonil)piridin-2-il]metil)-2,2,2-trifluoroacetamido)acético dio el producto del título como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional.

30

2-([4-(Hidroximetil)piridin-2-il]metil)amino)-1-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etan-1-ona (cxiv)

Preparado mediante el Procedimiento general U a partir de 2-[(2,2,2-trifluoro-N-{2-oxo-2-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil}acetamido)metil]piridina-4-carboxilato de etilo, usando 5 equiv. de NaBH₄. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando NH₄OH (2%) + MeOH (20%) en CH₂Cl₂ para dar el título como aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), δ ppm: 8.44 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.50-3.36 (m, 3H), 2.67-2.42 (m, 6H), 2.06-1.89 (m, 4H), 1.84-1.72 (s, 4H). ESI-MS (*m/z*): 333 [M+1].

35

40

N-([4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil)-N-{2-oxo-2-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil}carbamato de terc-butilo (cxv)

Preparado mediante el Procedimiento General R a partir de 2-([4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil)amino)-1-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etan-1-ona. Se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando NH₄OH (1,5%) + MeOH (15%) en CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título como un aceite marrón. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8.44 (d, 1H), 7.35 y 7.31 (2 singletes, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.71 y 4.68 (2 singletes, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.08 y 4.07 (2 singletes, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.48-3.01 (m, 7H), 2.87 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 7H), 1.43 y 1.41 (2 singletes, 9H). ESI-MS: 433 [M+1].

45

50

N-([4-formilpiridin-2-il]metil)-N-{2-oxo-2-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil}carbamato de terc-butilo (cxvi)

El Procedimiento general V a partir de 2-([4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil)amino)-1-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etan-1-ona dio el compuesto del título como aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 10.09 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 4.87-4.51 (m, 2H), 4.42- 3.87 (m, 2H), 3.66-3.17 (m, 3H), 2.80-2.38 (m, 6H), 2.17-1.74 (m, 8H), 1.46 y 1.39 (2 singletes, 9H).

55

2-(((terc-butoxi)carbonil)(4-oxobutil)amino)metil]piridina-4-carboxilato de etilo (cxvii)

Mediante el procedimiento general Q a partir de 2-(((terc-butoxi)carbonil)(4-hidroxibutil)amino)metil]piridin-4-carboxilato de etilo. Se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano 20-40%) para dar el producto del título. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.70 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 4.55 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.480 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 12H) ppm.

60

65

2-[[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]((terc-butoxi)carbonil)amino]metil]piridina-4-carboxilato de etilo (cxviii)

Mediante el Procedimiento general A a partir de 2-[[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]((terc-butoxi)carbonil)amino]metil]piridina-4-carboxilato de etilo y N-bencilciclopropanamina. La purificación por cromatografía en columna (5% de MeOH/DCM) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.60 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.10 (m, 5H), 4.50 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.45 (m, 16H), 0.4 (m, 4H) ppm.

N-[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (cxix)

Mediante el Procedimiento general U a partir de 2-[[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]((terc-butoxi)carbonil)amino]metil]piridina-4-carboxilato de etilo. La purificación por cromatografía en columna (DCM, MeOH y HN₄OH (85; 10:5)) dio el producto del título como un aceite viscoso. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.45 (d, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.00 (d, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (m, 13H) ppm.

N-[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]-N-[4-(4-formilpiridin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (cxx)

Mediante el Procedimiento General Q a partir de N-[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]-N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]metil]carbamato de terc-butilo. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano 20-50%) dio el producto del título. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 10.0 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.20 (m, 5H), 4.50 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (m, 12H), 0.40 (m, 4H) ppm.

Reactivos4-[[4-(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-carboxilato de metilo- Procedimiento general AC (Formación de Éter de sililo)

Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (1,2 equivalentes) a una solución de alcohol (4-(hidroximetil)piridin-2-carboxilato) (1.equiv), trietilamina (2,30 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (0,10 equiv.) en diclorometano a 0° C., se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El tratamiento acuoso y la purificación por cromatografía flash (Hexano-EtOAc, 5-25%) dieron el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.60 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.15 (s, 6H).

4-[[4-(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-carbaldehído

Mediante el procedimiento general K a partir de 4-[[4-(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-carboxilato de metilo (1 equiv.). El tratamiento acuoso dio el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 10.11 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.15 (s, 6H).

2-[(clorocarbonil)oxi]benzoato de etilo - Procedimiento general AD (cloruro de ácido del ácido carboxílico)

El ácido carboxílico (2-hidroxibenzoato de etilo) (1 eq) en tolueno se enfrió a 0° C, se añadió N,N-dimetilamina (1 eq), se añadió fosgeno (1 eq) gota a gota y se agitó a la misma temperatura durante 2 h . El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró y se usó como reactivo sin purificación adicional.

2-amino-(N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil)acetamida

Mediante el Procedimiento general Y a partir de ácido 2-[[4-(terc-butoxi)carbonil]amino]acético y [2-(dimetilamino)etil](etil)amina. El producto se trató con ácido clorhídrico concentrado para obtener el compuesto del título como sal de ácido clorhídrico. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 3.47-3.32 (m, 4H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.53 (s, 2H), 1.15-1.06 (m, 3H).

2-[(1EH)-(etilimino)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Mediante el Procedimiento general G a partir de 2-formilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y etilamina. Usado sin purificación adicional.

Etil[(1-metilpirrolidin-2-il)metil]amina - Procedimiento general AE (Aminas de amidas)

Se añadió LAH a una solución de 2-[(1E)-(etilimino)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en THF y se calentó a reflujo durante 6 horas. Tratamiento acuoso. Se añadieron NaBH₄ y AcOH a una solución metanólica del producto intermedio resultante. El tratamiento acuoso dio el compuesto del título como un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3.05 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.68 (q, 2H), 2.55(m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.94

(m, 1H), 1.81-1.57 (m, 5H), 1.12 (t, 3H).

syn-2-(dimetilamino)-N-etilciclopentano-1-carboxamida

5 El Procedimiento general Y a partir de [(1-metilpirrolidin-2-il)metil]amina de etilo y etilamina dio el producto como un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3.10 (q, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.10 - 1.81 (m, 6H), 1.10 (t, 3H). ESI-MS (*m/z*): 185 [M+1].

syn-2-[(etilamino)metil-N,N-dimetilciclopentan-1-amina

10 Procedimiento General AE a partir de *syn*-2-(dimetilamino)-N-etilciclopentano-1-carboxamida dio el compuesto del título como un aceite amarillo ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 2.76 (dd, 1H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.16 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 3H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.11 (t, 3H).

15 [2-(dimetilamino)-2-metilpropil](etil)amina

Se preparó mediante el Procedimiento general A a partir de 2-(dimetilamino)-2-metilpropanal y etilamina para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.63 (q, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.11 (t, 3H), 1.01 (s, 6H).

3-(aminometil)-N,N-dimetilciclopentan-1-amina

25 Procedimiento general M a partir de 3-(dimetilamino)ciclopentano-1-carbonitrilo para obtener el producto del título. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃), δ ppm: 2.8 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.1 (s, 3H).

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

30 Este ejemplo demuestra la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad in vitro de las enzimas probadas.

Los ensayos se realizaron de forma análoga al protocolo descrito por PerkinElmer (Roy y otros, Nota técnica de PerkinElmer: AlphaLISA N° 12, abril de 2011).

35 Método general

Las enzimas se disuelven en tampón enzimático y se incuban durante 10 minutos antes de añadirse a soluciones de 3% de DMSO de compuestos en tampón enzimático. Se incuban durante otros 10 minutos, antes de añadir la solución de sustrato y la mezcla de reacción se incuba a temperatura ambiente. Se añaden 10 µl de perlasceptoras, suspendidas en Tampón Epigenético (Perkin Elmer AL008) del stock, y la suspensión se incuba en la oscuridad a temperatura ambiente, antes se añade una suspensión de perlas donantes de estreptavidina (Perkin Elmer 6760002) en tampón epigenético. Después de la incubación a temperatura ambiente en la oscuridad, se leen las placas.

45

50

55

60

65

Enzimas:

Nombre de proteína	Proveedor/fuente	Secuencia	Organismo de expresión
KDM2B (FBXL10)	BPS, Bioscience, US	1-650	Bac
KDM3B (JMJD1B)	BRIC	842-1761	Bac
KDM4A (JMJD2A)	BPS, Bioscience, US	1-350	E. coli
KDM4B (JMJD2B)	BPS	2-500	Bac
KDM4C (JMJD2C)	BRIC, Dinamarca	1-349	E. coli
KDM5C (JARID1C)	BPS	2-1560	Bac
KDM5B (PLU-1)	BRIC	1-809	E. coli
KDM6A (UTX)	BRIC	919-1401	E. coli
KDM6B (JMJD3)	BPS	1043-final	Bac
KDM7 (PHF8)	BRIC	1-1322	Bac
KDM3A (JMJD1A)	BPS, Bioscience, US	2-final	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-Biotin (Caslo, Dinamarca)

BK27M3: Biotina-Atka(ME₃)SAPATGGVKKPHRY-NH₂? (Caslo, Dinamarca)

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

Tampón Enzimático: Hepes 50 mM (pH 7,4 o 8,0), 0,003% de Tween-20, 0,1% de BSA; 5 μM de (NH₄)₂Fe(SO₄)₂

Tampón A: Hepes 50 mM (pH 7,4 o 8,0), 0,003% de Tween-20, 0,1% de BSA

Solución de sustrato: Sustrato, 25 μM L-Asc y 10 μM α-KG en Tampón A.

INHIBICION DE HDME

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
N-{{[4-(dietilamino)butil]amino}metil}piridin-4-il}metil}-2,2,2-trifluoroacetamida	1	+	+	++	+	+	++	+++	+	++	+	++
[2-{{[4-(dimetilamino)butil]amino}metil}piridin-4-il}metanamina	2	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+
[2-{{[3-(dimetilamino)propil]amino}metil}piridin-4-il}metanamina	3	+	+	+++		+	+++	+++	+	++	+	++
2-{{[4-(aminometil)piridin-2-il]metil}amino}-N-{{2-(dimetilamino)etil}-N-etilacetamida	4	++	+	+++	+	+	++	+++	+	++	+	+++
[2-{{[4-(dietilamino)butil]amino}metil}piridin-4-il}metanamina	5	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+
N-{{4-(dietilamino)butil}-2,2,2-trifluoro-N-{{4-[[trifluoroacetamido]metil]piridin-2-il}metil}acetamida	6	+	+	+	+	+	++	+++	+	++	+	+
[2-{{[4-(azetidín-1-il)butil]amino}metil}piridin-4-il}metanamina	7	+	+		+	+	+	+++	+	+	+	++
[2-{{[5-(dimetilamino)pentil]amino}metil}piridin-4-il}metanamina	8	+	+	+++	+	+	+	+	+	+	+	+++
2-{{[4-(aminometil)piridin-2-il]metil}amino}-N-{{1-{{(2-metoxifenil)metil}piridin-4-il}acetamida	9	+	+	+++	+	+	+	+	+	+	+	++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
N-([2-([4-(dimetilamino)butil]amino)metil]piridin-4-il)]metil]ciclopropanamina	10	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+
N-([2-([3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]amino)metil]piridin-4-il)]metil]ciclopropanamina	11	+	+		+	+	+	+	+	+	+	++
N-([2-([propilamino)metil]piridin-4-il)]metil]ciclopropanamina	12	+	+	+	+	+	+	+++	+	+	+	++
2-([4-([cianometil]amino)metil]piridin-2-il)]metil]amino)-N,N-dimetilacetamida	13	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++
2-([4-([2-fluoroetil]amino)metil]piridin-2-il)]metil]amino)-N,N-dimetilacetamida	14	++	+	++	+	+	+	++	+	+	+	++
2-([4-([2-(dimetilamino)etil]amino)metil]piridin-2-il)]metil]amino)-N,N-dimetilacetamida	15	++	+	++	+	+	+	++	+	+	+	+++
{[(2S)-1-benzilpiperidin-2-il]metil]([4-[(ciclopropilmetil]amino)metil]piridin-2-il)]metil]amino	16	+	+	++	+	+	+	+	+	++	+	++
benzil(metil){3-[(4-[(metilamino)metil]piridin-2-il)]metil]amino}propil]amino	17	++	+	+++	+	+	+	++	+	+	+	+++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
benzil[3-{{4-{{[2-(dimetilamino)etil] amino}metil}piridin-2-il] metil}amino}propil] metilamina	18	+	+		+	+	+	+	+	+	+	++
benzil(3-{{4-{{(2-metoxietil)amino}metil}piridin-2-il)metil] amino}propil] metilamina	19	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++
2-{{{{4-{{(ciclopropilamino) metil}piridin-2-il)metil] amino}-N-{{1-{{(2-metoxifenil)metil}piperidin-4-il}acetamida	20	++	+	+++	+	+	+++	+++	+	+++		+++
2-ciclopropil-2-{{[2-{{(2-(dimetilamino)etil] amino)metil}piridin-4-il] metil}amino}acetonitrilo	21	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2-{{[2-{{(3-(dimetilamino) propil}amino)metil}piridin-4-il]metil}amino}propano nitrilo	22	+	+	+++	+	+	+	++	+	+	+	++
2-{{[2-{{(4-benzil (ciclopropil)amino}butil] amino)metil}piridin-4-il] metil}amino}acetonitrilo	23	+	+	+++	+	+	+	+	+	+	+	++
2-{{[2-{{(3-(dimetilamino) propil}amino)metil] piridin-4-il]-	24	++	+	+++	+	+	++	+++	+	+	+	+++
2-(metilamino)acetonitrilo												

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
N-([2-([2-(dimetilamino)etil]carbamoi]metil)amino]metil]piridin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida	25	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	++
N-([2-([N-([2-(dimetilamino)etil]carbamoi]metil)-2,2,2-trifluoroacetamido]metil]piridin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida	26	+									+	+
ácido ([2-([4-(dietilamino)butil]amino]metil]piridin-4-il)metil] carbamoil]fórmico de terc-butilo	27	+	+							+	+	+++
([2-([4-(dietilamino)butil]amino]metil]piridin-4-il)metil]carbamoi]formatio de terc-butilo	28	+									+	++
etil 2-([2-([2-([2-(dimetilamino)etil]([2-(dimetilamino)etil]carbamoi]metil)amino]metil]piridin-4-il)metil]carbamoi]oxi)benzoato	29	+									+	++
N-([2-([([2-(azetidín-1-il)etil]carbamoi]metil)amino]metil]piridin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida	30	+	+								+	++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
N-{2-[[[2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil]metil]amino]metil}piridin-4-il]metil]-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanamida	31	+	+								+	++
N-{2-[[[2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil]metil]amino]metil}piridin-4-il]metil]-2,2-difluorobutanamida	32	+	+								+	+++
2-[[[4-[(N-ciclopropilcarboximidol]piridin-2-il]metil]amino]-N,N-dimetil]acetamida	33	+++	++	+++		+	+++	+	+	+	+	+++
N,N-dimetil-2-[[[4-[[[3-fenilpropil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	34	++	+	+++	+	+	+	+	+	+	+	+++
N,N-dimetil-2-[[[4-[N-(2-metilciclopropil)carboximidol]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	35	++	++	+++	+	+	+++	+++	+	+++	+	++
2-[[[4-[[[2-ciclohexiletil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]-N,N-dimetil]acetamida	36	++	+	+++	+	+	++	+++	+	++	+	+++
[3-(dimetilamino)propil]({4-[[[3-(dimetilamino)propil]amino]metil]piridin-2-il]metil)amino	37	+	+	+++	+	+	+	+	+	+		+++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
(4-((2-(dimetilamino)etil)imino)metil)piridin-2-il)metil] [3-(dimetilamino)propil] amina	38	++	+	+++	+	+	+	+	+	+	+	+++
N-{2-([2-(etilsulfanil)etil]amino)metil}piridin-4-il]metilidene} cicloprop anamina	39	+	++	+++	+	+	++	+++	+	+++	+	++
N-{2-([2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil] amino)metil}piridin-4-il] metilidene} cicloprop anamina	40	+	+	+++	+	+	+	+	+	+	+	+++
N-{2-([3-(benzil(metil) amino)propil]amino) metil}piridin-4-il] metilidene} cicloprop anamina	41	++	+	+	+	+	+++	+++	+	+	+	+++
N-{2-([3-(pirrolidin-1-il) propil]amino)metil}p iridin-4-il]metilidene} cicloprop anamina	42	+	+	+++	+	+	+	+	+	+	+	+++
N-{2-([2E]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino)metil}piridin-4-il]metilidene} cicloprop anamina	43	+++	+	+++	+	+	++	+++	+	++	+	+++
N-{2-([14-(azetidín-1-il)butil]amino)metil}pi ridin-4-il]metilidene} cicloprop anamina	44	+++	+	+++	+	+	+	+	+	+	+	+++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
N-([2-([4-(dimetilamino)butil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno} cicloprop anoamina	45	+	+	+++	+	+	+	++	+	+	+	++
N-([2-([4-([dimetilamino)metil]ciclohexil)metil] amino [metil]piridin-4-il) metilidene}cicloprop anoamina	46	+	+	+++	+	+	++	++	+	+	+	++
N-([2-([5-(dimetilamino) pentil]amino)metil] piridin-4-il]metilideno} ciclopropanoamina	47	+	+	+++	+	+	+	++	+	+	+	+++
2-([4-[N-ciclopropilcarboximido]l] piridin-2-il]metil]amino]-N-[4-(diethylamino) butil]acetamida	48	++	+	+++	+	+	+++	+++	+	+++	+	+++
2-([4-[N-ciclopropilcarboximido]l] piridin-2-il]metil]amino]-1-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil]pirrolidin-1-il] etan-1-ona	49	++	+	+++	+	+	+++	+++	+	++	+	+++
N-(2-cianoetil)-2-([4-[N-ciclopropilcarboximido]l] piridin-2-il]metil] amino)-N-etilacetamida	50	++	++	+++	+	+	+++	+++	+	+++	+	+++

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
2-[(4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil] amino]-N-[(1-etil pirrolidin-2-il)metil] acetamida	51	+	+	+++	+	+	+	+++	+	++	+	+++
2-[(4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil] amino]-N-metil-N-[3-(1H-pirazol-1-il)propil] acetamida	52	++	++	+++	+	+	++	+++	+		+	+++
N-(1-benzilpirrolidin-3-il)-2-[(4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]amino] acetamida	53	++	++	+++	++	+	+++	+++	++	+++	+	+++
2-[(4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]amino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona	54	++	+	+++	+	++	++	++	+	+	+	+++
1-(4-benzilpiperidin-1-il)-2-[(4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]amino]etan-1-ona	55	++	+	++	+	+	++	+++	+	++	+	+++
2-[(4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]amino]-N-metil-N-(prop-2-in-1-il)acetamida	56	+	+	++	+	+	++	++	+	++	+	++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
2-(((4-((2-ciclohexiletil)imino)metil)piridin-2-il)metil)amino]-N,N-dietilacetamida	57	++	++	+++	+	+	++	+++	+	+	+	+++
N,N-dietil-2-((4-((octilimino)metil)piridin-2-il)metil)amino]acetamida	58	++	++	+++	+	+	+	+	+	+	+	+++
metil 2-(((4-[N-ciclopropilcarboximidol]piridin-2-il)metil)amino)acetato	59	++		+++	+	+	++	+++	+	++	+	+++
[4-(diethylamino)butil]({4-((2-metoxietil)imino)metil}piridin-2-il)metil)amina	60	+	+	+++	+	+	+++	+++	+	++	+	+++
2-(((2-((14-(diethylamino)butil)amino)metil)piridin-4-il)metilideno) amino]etilan-1-ol	61	++	+	+++	+	+	+	+++	+	+	+	+++
{[2-((14-(diethylamino)butil)amino)metil]piridin-4-il)metilideno}(2,2,3,3-pentafluoropropil)amina	62	+	+	+++	+	+	+	+++	+	+	+	+++
2-(((4-((2-ciclohexiletil)imino)metil)piridin-2-il)amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	63	+++	++	+++		+	+	++	+	+	+	+++
[3-(dimetilamino)propil]({4-((metoxiimino)metil)piridin-2-il)metil)amina	64	+	+	+	+	+	++	+++	+	+	+	+++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
[4-(dietilamino)butil]({ [4-(1-metilimidazolidin-2-il)piridin-2-il]metil}) amina	65	++	+	+++	+	+	+	+	+	+	+	+++
N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[[4-[[[(2-hidroxi)etil]amino]metil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	66	+++	+	+++	+	+	+++	+++	+	++	+	+++
(2-ciclohexiletil)({[2-((4-(dietilamino)butil]amino)metil)piridin-4-il]metilideno})amina	67	++	+	+++	+	+	+	+		+	+	+++
[4-(dietilamino)butil]({ [4-(1-metil-1,3-diazinan-2-il)piridin-2-il]metil}) amina	68	++									+	+++
N,N-dietil-2-{{4-[[[2-(4-metilfenil)etil]amino}metil]piridin-2-il]metil}amino]acetamida	69	++									+	+++
4-[2-[[2-((4-(dietilamino)butil]amino)metil) pindin-4-il]metilideno} hidrazin-1-il]benzotrilo	70	+									+	++
3-[[[2-[[[4-(dietilamino)butil]amino)metil] piridin-4-il]metilideno} amino]piperano-1-ol	71	+									+	+++
[4-(dietilamino)butil]({[4-{7-oxa-9-azaspiro[4.5]decan-8-il]piridin-2-il}metil]amino	72	+	+								+	++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
2-[[[2-[[[4-(dietilamino)butil]amino]metil] piridin-4-il]metilideno] amino] propano-1-ol	73	+										+++
1-[[[2-[[[4-(dietilamino)butil]amino]metil] piridin-4-il]metilideno] amino] propano-2-ol	74	+										+++
2-[[[2-[[[4-(dietilamino)butil]amino]metil] piridin-4-il]metilideno] amino]-2-feniletan-1-ol	75	+										+++
3-[[[2-[[[4-(dietilamino)butil]amino]metil] piridin-4-il]metilideno] amino]-2,2-dimetilpropano-1-ol	76	+	+									++
(1-[[[2-[[[4-(dietilamino)butil]amino]metil] piridin-4-il]metilideno] amino] metil]ciclopropil] metanol	77	+	+									++
N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[[[4-[[[3-hidroxi]propil]imino]metil]piridin-2-il]metil] amino]acetamida	78	++	+									+++
N-etil-2-[[[4-[[[2-hidroxi]etil]imino]metil]piridin-2-il]metil] amino]-N-[[[1-metil]pirrolidin-2-il]metil]acetamida	79	++	+									+++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
2-[[[2-[[4-(dietilamino)butil]amino]metil]piridin-4-il]metilideno]amino]metil]-3- fenilpropano-1-ol	80	+++	++								+	+++
2-[[[4-[[2-ciclohexil-3-hidroxipropil]imino] metil] piridin-2-il]metil] amino]-N-[2-(dimetilamin o)etil]-N-etilacetamida	81	++	+								+	+++
N-[3-(dimetilamino) propil]-N-etil-2-[[[4-[[2-hidroxietil]imino]met il]piridin-2-il]metil]amino] acetamida	82	+	+								+	+
N-[2-(dimetilamino) propil]-N-etil-2-[[[4-[[2-hidroxietil]imino]met il]piridin-2-il]metil]amino] acetamida	83	++	+									+++
1-[[[2-[[4-(dietilamino)butil]amino]metil]piridin-4-il]metilideno]amino]-3-phenilpropan-2- ol	84	+	+								+	++
N-[[1S,2S)-2-(dimetilamino)2-ciclopent il]metil]-N-etil-2-[[[4-[[2-hidroxietil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino] acetamida	85	+++	+								+	+++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
2-(((4-(((3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil)imino)metil)piridin-2-il)metil)amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	86		+								+	+++
2-(((4-(5,5-dimetil-1,3-oxazinan-2-il)piridin-2-il)metil)amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	87	++	+									+++
N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-(((4-(((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)imino)metil)piridin-2-il)metil)amino)acetamida	88	++	+							+	+	+++
2-(((4-[(2-benzil-3-hidroxipropil)imino]metil)piridin-2-il)metil)amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	89	++	+								+	+++
2-(((4-[5-benzil-3-(trifluoroacetil)-1,3-oxazinan-2-il]piridin-2-il)metil)amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	90	++	+							+	+	+++
N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-({4-[7-(trifluoroacetil)-5-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-6-il]piridin-2-il)metil)amino)acetamida	91	++	+							+	+	+++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
N-[(2-fluorofenil)metil]-2-hidroxietyl)imino]metil]piridin-2-il]metil) amino]-N-metilacetamida	92	+	+							+	+	++
2-[(2-[(2-(benziloxi)fenil)etil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno)amino]et han-1-ol	93	+	+							+	+	+
N-(2-cianoetil)-N-etil-2-[(4-[(2-hidroxi)etil]iminol]metil]piridin-2-il]metil)amino]acetamida	94	++	++							++	+	+++
(2S)-2-[(4-[(2-hidroxi)etil]imino]metil]piridin-2-il]metil)amino]-4-metil-1-(piperidin-1-il)pentan-1-ona	95	+	+								+	+
2-[(4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil]metil)amino]metil]piridina-4-carbaldehido	97	+	+							+	+	++
2-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino]metil]piridina-4-carbaldehido	98	++	+	+++						+	+	+++
2-[(2Z)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino]metil]piridina-4-carbaldehido	99	+	+	+++						+	+	+++
2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino]metil]piridina-4-carbaldehido	100	+	+	+++						+	+	+++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
N-[2-(dimetilamino) etil]- N-etil-2-[[4- formilpiridin- 2-il]metil] amino}acetamida	101	+++	+	+++	+	+	+++	+++	+	++	+	+++
2-[[2-oxo-2-[(2R)- 2-(pirrolidin-1-ilmetil) pirrolidin-1-il]etil]amino metil]piridina-4- carbaldehido	102	+++	+	+++	+	+	+	++	+	+	+	+++
2-[[2-(4-metilpiperazin- 1-il)-2-oxoetil]amino} metil]piridina-4- carbaldehido	103	+	+	+++	+	+	+	+	+	+	+	++
N-[(1-etilpirrolidin-2-il) metil]-2-[[4- formilpiridin- 2-il]metil] amino}acetamida	104	++	+	+++	+	+		+++	+	++	+	+++
N,N-di-etil-2-[[4- formilpiridin-2-il]metil] amino}acetamida	105	+	+		+	+	+	+++	+		+	++
2-[[2-(4-benzilpiperidin-1- il)-2-oxoetil]amino} metil]p iridina-4- carbaldehido	106	++	+	+	+	+	++	+++	+	++	+	+++
2-[[4-(di-etilamino)butil] amin o}metil]piridina-4- carbaldehido	107	+	+	+++	+	+	+	+++	+	+	+	+++
2-[[4-(di-etilamino) butil]amino}metil] piridina-4-carbaldehido	108	+	+	+++	+	+	+		+	+	+	++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
2-[[4-(benzil(ciclopropil)amin o)butil]amino]metil] piridina-4-carbaldehido	109	++			+	+	+	+++		+	+	+++
2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]metil] piridina-4-carbaldehido	110	+	+	+++	+	+	++		+	+	+	++
2-[[3-(pirrolidin-1-il)propil]amino]metil] piridina-4-carbaldehido	111	+	+	+++	+	+		++	+	+	+	+++
N-[4-(diethylamino)butil]-2-[[4-formilpiridin-2-il]metil]amino]acetamida	112	++	+	+++	+	+	+++		+	+++	+	
N-(1-benzilpirrolidin-3-il)-2-[[4-formilpiridin-2-il]metil]amino]acetamida	113	++		++	+	+	++	+++	+	+	+	+++
2-[[5-(dimetilamino)pentil]amino]metil] piridina-4-carbaldehido	114	++	+	+++	+	+	+	++	+	+		+++
N-[4-(diethylamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-[(4-formilpiridin-2-il)metil] acetamida	115	+	+	+++	+	+	++		+	++	+	+
N-[2-(diethylamino)etil]-N-etil-2-[[4-formilpiridin-2-il]metil] amino]acetamida	116	+++									+	+++
2-[[3-(dimetilamino)ciclopentil]metil]amino] piridina-4-carbaldehido	117	++									+	+++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nombre del Compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM2B	KDM5C	KDM3A	KDM3B	KDM4A	KDM4B	KDM6B	PHF8	KDM6A	KDM5B
N-[2-(dimetilamino)-2-metilpropil]-N-etil-2-[(4-formilpiridin-2-il)metil]amino]acetamida	118	+++	+							++	+	+++
N-etil-2-[(4-formilpiridin-2-il)metil]amino}-N-[(1-metilpirrolidin-2-il)metil]acetamida	119	+										+++
2-[(metil[2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil]amino]metil]piridine-4-carbaldehide	120	+	+							++	+	+

(a) +++: IC₅₀ < 250 nM; ++: 250 nM ≤ IC₅₀ ≤ 2500 nM; +: IC₅₀ > 2500 nM

Ejemplo 3: Ensayos celulares para determinar el valor de IC50

Ensayos de Inmunofluorescencia de Histona Lisina Desmetilasa para la Determinación del valor de IC50, células no transfectadas

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

Método general

Se recolectaron células U2OS y se sembraron en placas de múltiples pocillos en medio que contenía el compuesto. El medio usado fue DMEM que contenía 5% de FBS y pen/strep. 20 horas después de la incubación de las células con los compuestos, las células se lavaron una vez en PBS, se recogieron mediante fijación con solución acuosa al 4% de formaldehído y se lavaron en PBS. Posteriormente, las células se permeabilizaron en PBS con 0,2% de Triton X-100. El bloqueo se realizó en PBS con 0,2% de Triton X-100 y 5% de SFB. Las células se incubaron con un anticuerpo primario aH3K4me3 (Cell Signaling, # 9751S) en solución de bloqueo durante la noche a 4° C. Después de la incubación con el anticuerpo primario, las células se lavaron con PBS, se incubaron con anticuerpo secundario (Alexa fluor 594 IgG anti conejo de cabra, Invitrogen, A11012) y Hoechst, (Sigma, 33342) en solución de bloqueo y se lavaron nuevamente con PBS. Finalmente, Se añadió PBS y se realizó un análisis y una obtención de imágenes de alto rendimiento por un IN Cell Analyzer 1000 (GE Healthcare). Los valores de IC50 se basaron en una medida media de la tinción de la marca H3K4me3 en las células.

Nombre compuesto	Compuesto Nº	IC ₅₀
N-{{2-{{4-(dietilamino)butil}amino}metil}piridin-4-il}metil}-2,2,2-trifluoroacetamida	1	+++
2-{{3-(dimetilamino)propil}amino}metil}piridin-4-il}metanamina	3	+++
2-{{4-(aminometil}piridin-2-il}metil}amino)-N-2-(dimetilamino)etil}-N-etilacetamida	4	+++
N-4-(dietilamino)butil}-2,2,2-trifluoro-N-{{4-{{trifluoroacetamido}metil}piridin-2-il}metil}acetamida	6	+++
2-{{4-(azetidín-1-il)butil}amino}metil}piridin-4-il}metanamina	7	+++
2-{{4-(aminometil}piridin-2-il}metil}amino)-N-1-{{2-metoxifenil}metil}piperidin-4-il}acetamida	9	++
2-{{4-{{cianometil}amino}metil}piridin-2-il}metil}amino}-N,N-dimetilacetamida	13	++
2-{{4-{{ciclopropilamino}metil}piridin-2-il}metil}amino]-N-1-{{2-metoxifenil}metil}piperidin-4-il}acetamida	20	++
2-{{2-{{3-(dimetilamino)propil}amino}metil}piridin-4-il}metil}amino}propanonitrilo	22	+++
2-{{2-{{4-{{bencil(ciclopropil)amino}butil}amino}metil}piridin-4-il}metil}amino}acetanitrilo	23	+++
2-2-{{3-(dimetilamino)propil}amino}metil}piridin-4-il}-2-(metilamino)acetanitrilo	24	+++
N-2-{{2-{{2-(dimetilamino)etil}(etil)carbamoil}metil}amino}metil}piridin-4-il}metil}-2,2,2-trifluoroacetamida	25	+++
{{2-{{4-(dietilamino)butil}amino}metil}piridin-4-il}metil}carbamoil}ácido fórmico	27	+++
tert-butil>{{2-{{4-(dietilamino)butil}amino}metil}piridin-4-il}metil}carbamoil}formiato	28	++
N-2-{{2-{{2-(azetidín-1-il)etil}(etil)carbamoil}metil}amino}metil}piridin-4-il}metil}-2,2,2-trifluoroacetamida	30	+++
N-2-{{2-{{2-(dimetilamino)etil}(etil)carbamoil}metil}amino}metil}piridin-4-il}metil}-2,2-difluorobutanamida	32	+
2-{{4-{{N-ciclopropilcarboximidoil}piridin-2-il}metil}amino}-N,N-dimetilacetamida	33	++
2-{{4-{{2-ciclohexiletil}imino}metil}piridin-2-il}metil}amino]-N,N-dimetilacetamida	36	+++
{{4-{{2-(dimetilamino)etil}imino}metil}piridin-2-il}metil}[3-(dimetilamino)propil]amina	38	+++
N-2-{{2-{{1-metilpirrolidin-2-il}etil}amino}metil}piridin-4-il}metilideno}ciclopropanamina	40	+++

	Nombre compuesto	Compuesto N°	IC ₅₀
5	N-[[2-(((2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino)metil)piridin-4-il]metilideno]ciclopropanamina	43	+++
	N-[[2-([[4-(azetidín-1-il)butil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno]ciclopropanamina	44	+++
	N-[[2-([[4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil]metil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno]ciclopropanamina	46	+++
10	2-[[4-[[2-(ciclohexiletil)imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]-N,N-dietilacetamida	57	++
	N,N-dietil-2-[[4-[(octilimino)metil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	58	+
15	2-[[2-[[4-(dietilamino)butil]amino]metil]piridin-4-il]metilideno]amino]etan-1-ol	61	+++
	{2-[[4-(dietilamino)butil]amino]metil]piridin-4-il]metilideno}(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amina	62	+++
	[3-(dimetilamino)propil]([4-(metoxiimino)metil]piridin-2-il]metil]amina	64	++
20	(2-ciclohexiletil){[2-[[4-(dietilamino)butil]amino]metil]piridin-4-il]metilideno}amina	67	+++
	[4-(dietilamino)butil]([4-(1-metil-1,3-diazinan-2-il)piridin-2-il]metil]amina	68	+++
25	4-[2-[[2-[[4-(dietilamino)butil]amino]metil]piridin-4-il]metilideno]hidrazin-1-il]benzonitrilo	70	++
	1-[[2-[[4-(dietilamino)butil]amino]metil]piridin-4-il]metilideno]amino]propan-2-ol	74	+++
	(1-[[2-[[4-(dietilamino)butil]amino]metil]piridin-4-il]metilideno]amino)metil]ciclopropil]metanol	77	+++
30	N-etil-2-[[4-[[2-(hidroxietil)imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]-N-[(1-metilpirrolidin-2-il)metil]acetamida	79	+++
	N-[3-(dimetilamino)propil]-N-etil-2-[[4-[[2-(hidroxietil)imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	82	+++
35	N-[2-(dimetilamino)propil]-N-etil-2-[[4-[[2-(hidroxietil)imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	83	+++
	N-[(1S,2S)-2-(dimetilamino)ciclopentil]metil]-N-etil-2-[[4-[[2-(hidroxietil)imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	85	+++
40	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[[4-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]metil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	88	+++
	2-[[4-[[5-bencil-3-(trifluoroacetil)-1,3-oxazinan-2-il]piridin-2-il]metil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etilo]-N-etilacetamida	90	+++
45	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[[4-[[7-(trifluoroacetil)-5-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-6-il]piridin-2-ilo]metil]amino]acetamida	91	+++
	2-[[4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil]metil]amino]metil]piridin-4-carbaldehído	97	+++
	2-[[2Z]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino]metil]piridina-4-carbaldehído	99	++
50	2-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino]metil]piridin-4-carbaldehído	100	+++
	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[[4-formilpiridin-2-il]metil]amino]acetamida	101	+++
	2-[[4-(dietilamino)butil]amino]metil]piridin-4-carbaldehído	107	+++
55	2-[[3-(pirrolidin-1-il)propil]amino]metil]piridin-4-carbaldehído	111	+++
	N-[4-(dietilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-[[4-formilpiridin-2-il]metil]acetamida	115	+++
	N-[2-(dietilamino)etil]-N-etil-2-[[4-formilpiridin-2-il]metil]amino]acetamida	116	+++
60	N-[2-(dimetilamino)-2-metilpropil]-N-etil-2-[[4-formilpiridin-2-il]metil]amino]acetamida	118	+++
	N-etil-2-[[4-formilpiridin-2-il]metil]amino]-N-[(1-metilpirrolidin-2-il)metil]acetamida	119	+++
65	(a) +++: IC ₅₀ <250 nM; ++: 250 nM ≤ IC ₅₀ ≤ 2500 nM; +: IC ₅₀ > 2500 nM		

Ejemplo 4: Ensayos de inmunofluorescencia de Histona Lisina Desmetilasa para determinar el valor de IC50

Este ejemplo demuestra la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir las histonas lisinas desmetilasa específica expresadas en una línea celular de osteosarcoma humano.

Método general

Las células U2OS se sembraron 24 horas antes de la transfección. La transfección se realizó con reactivo de transfección Eugene HD como se recomienda por el fabricante. 6 horas después de la transfección, las células se recogieron y se sembraron en placas de múltiples pocillos en medios que contenían compuesto. El medio usado fue DMEM que contenía 10% de FBS y pen/strep. 20 horas después de la incubación de las células con los compuestos, las células se lavaron en PBS, se recogieron mediante fijación con solución acuosa al 4% de formaldehído y se lavaron en PBS. Posteriormente, las células se permeabilizaron en PBS con 0,2% de Triton X-100. El bloqueo se realizó en PBS con 0,2% de Triton X-100 y 5% de SFB. Las células se incubaron con anticuerpos primarios en solución de bloqueo durante la noche a 4° C. Los anticuerpos primarios usados en los ensayos eran HA.11 (Covance, MMS-101P) y el anticuerpo que detecta la marca especificada en la tabla siguiente. Después de la incubación con anticuerpos primarios, las células se lavaron con PBS, se incubaron con anticuerpos secundarios (Alexa fluor 594 IgG anti conejo de cabra, Invitrogen, A11012; Alexa flour 488 IgG anti ratón de burro, Invitrogen, A21202) y Hoechst, (Sigma, 33342) en solución de bloqueo, y se lavó de nuevo con PBS. Finalmente, se añadió PBS y se realizó un análisis y una obtención de imágenes de alto rendimiento por un IN Cell Analyzer 1000 (GE Healthcare). El software robótico analizó las células individuales y las dividió en HA⁺ (células transfectadas) y HA⁻ (células no transfectadas). Los valores de IC50 se basaron en una medida media de la tinción de la marca especificada en la tabla siguiente en las células transfectadas.

Nombre del constructo	Proveedor/fuente	Secuencia	Marca detectada	Anticuerpo primario usado para la detección de la marca	ARNm NCBI ID
pCMVHA KDM2A	Kazusa	Longitud completa	H3K36me2	Milipore 7369-I	NM_012308
pCMVHA KDM4A	BRIC	Longitud completa	H3K9me3	Abcam Ab8898	NM_015061
pCMVHA KDM4C	BRIC	Longitud completa	H3K9me3	Abcam Ab8898	NM_014663
pCMVHA KDM5B	BRIC	Fragmento (a.a. 1-752)	H3K4me2	Millipore 07-030	NM_006618
pCMVHA KDM6B	BRIC	Fragmento (a.a. 1026-1682)	H3K27me2	Abcam Ab24684	NM_001080424

INHIBICIÓN HDME

Nombre compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM4A	KDM6B	KDM5B	KDM2A
N-([2-([4-(dietilamino)butil]amino)metil]piridin-4-il]metil)-2,2,2-trifluoroacetamida	1	++			+++	
[2-([4-(dimetilamino)butil]amino)metil]piridin-4-il]metanamina	2	++			+++	
[2-([3-(dimetilamino)propil]amino)metil]piridin-4-il]metanamina	3	+			+++	
2-([4-(aminometil]piridin-2-il]metil]amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	4	++		+	+++	
[2-([4-(dietilamino)butil]amino)metil]piridin-4-il]metanamina	5	++			+++	
N-[4-(dietilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-([4-(trifluoroacetamido)metil]piridin-2-il]metil]acetamida	6	+			+++	
[2-([4-(azetidín-1-il]butil]amino)metil]piridin-4-il]metanamina	7	+			+++	
[2-([5-(dimetilamino)pentil]amino)metil]piridin-4-il]metanamina	8	++			+++	
2-([4-(aminometil]piridin-2-il]metil]amino)-N-([2-(metoxifenil]metil]piperidin-4-il]acetamida	9	+	+		++	

	Nombre compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM4A	KDM6B	KDM5B	KDM2A
5	N-{{2-({4-(dimetilamino)butil}amino)metil}piridin-4-il}metil}ciclopropanamina	10	+			+	
	N-{{2-({3-(2-metilpiperidin-1-il)propil}amino)metil}piridin-4-il}metil}ciclopropanamina	11	+			+	
10	N-{{2-({propilamino)metil}piridin-4-il}metil}ciclopropanamina	12	+			+	
	2-{{4-{{(cianometil)amino}metil}piridin-2-il}metil}amino}-N,N-dimetilacetamida	13	++	++		++	
15	2-{{4-{{(2-fluoroetil)amino}metil}piridin-2-il}metil}amino}-N,N-dimetilacetamida	14	+			+	
	2-{{4-{{2-(dimetilamino)etil}amino)metil}piridin-2-il}metil}amino}-N,N-dimetilacetamida	15	+	+		++	
20	{{(2S)-1-bencilpirrolidin-2-il}metil}{{4-{{(ciclopropilmetil)amino}metil}piridin-2-il}metil}amina	16				+	
	bencil(metil){3-{{4-{{(metilamino)metil}piridin-2-il}metil}amino}propil}amina	17	+			+	
25	bencilo(3-{{4-{{(2-metoxietil)amino}metil}piridin-2-il}metil}amino}propil)metilamina	19	+			+	
	2-{{4-{{(ciclopropilamino)metil}piridin-2-il}metil}amino}-N-{{1-{{(2-metoxifenil)metil}piperidin-4-il}acetamida	20	+	+		++	
30	2-ciclopropil-2-{{2-{{(2-(dimetilamino)etil}amino)metil}piridin-4-il}metil}amino}acetoneitrilo	21	+			++	
35	2-{{2-{{3-(dimetilamino)propil}amino)metil}piridin-4-il}metil}amino}propanonitrilo	22	+			+++	
	2-{{2-{{4-{{bencil(ciclopropil)amino}butil}amino)metil}piridin-4-il}metil}amino}acetoneitrilo	23	+			++	
40	2-{{2-{{3-(dimetilamino)propil}amino)metil}piridin-4-il}-2-(metilamino)acetoneitrilo	24	+		+	+++	
45	N-{{2-{{2-(dimetilamino)etil}(etil)carbamoil}metil}amino}metil}piridin-4-il}metil]-2,2,2-trifluoroacetamida	25		++	+	+++	+
	N-{{2-{{N-{{2-(dimetilamino)etil}(etil)carbamoil}metil}-2,2,2-trifluoroacetamido}metil}piridin-4-il}metil]-2,2,2-trifluoroacetamida	26	++			+++	
50	2-{{4-{{N-ciclopropilcarboximidoil}piridin-2-il}metil}amino}-N,N-dimetilacetamida	33	++			++	
	N,N-dimetil-2-{{4-{{3-fenilpropil}imino}metil}piridin-2-il}metil}amino}acetamida	34	+			++	
55	N,N-dimetil-2-{{4-{{N-(2-metilciclopropil)carboximidoil}piridin-2-il}metil}amino}acetamida	35	++			++	
60	2-{{4-{{2-(2-ciclohexiletal)imino}metil}piridin-2-il}metil}amino}-N,N-dimetilacetamida	36	+	+		++	
	[3-(dimetilamino)propil]{{4-{{3-(dimetilamino)propil}imino}metil}piridin-2-il}metil}amina	37	++			+++	

65

	Nombre compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM4A	KDM6B	KDM5B	KDM2A
5	((4-[[2-(dimetilamino)etil]imino]metil]piridin-2-il)metil)[3-(dimetilamino)propil]amina	38	+			+++	
	N-[[2-((2-(etilsulfanil)etil)amino)metil]piridin-4-il]metilideno}ciclopropanamina	39	+			+	
10	N-[[2-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)amino)metil]piridin-4-il]metilideno}ciclopropanamina	40	++			+++	
	N-((2-[[3-bencil(metil)amino]propil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno}ciclopropanamina	41	++	+		++	
15	N-[[2-((3-(pirrolidin-1-il)propil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno}ciclopropanamina	42	++	+	+	+++	
	N-[[2-(((2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino)metil]piridin-4-il]metilideno}ciclopropanamina	43	++			+++	
20	N-[[2-((4-(dimetilamino)butil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno}ciclopropanamina	45	++			+++	
25	N-[[2-((4-((dimetilamino)metil]ciclohexil)metil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno}ciclopropanamina	46	++	+++		+++	
	N-[[2-((5-(dimetilamino)pentil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno}ciclopropanamina	47	++			+++	
30	2-[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il]metil]amino]-N-[4-(dietilamino)butil]acetamida	48	+			+	
	2-[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il]metil]amino]-1-[(2R)-2-(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-il]etan-1-ona	49	++			+++	
35	N-(2-cianoetil)-2-[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il]metil]amino]-N-etilacetamida	50	+			++	
40	2-[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il]metil]amino]-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]acetamida	51	+			++	
	2-[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il]metil]amino]-N-metil-N-[3-(1H-pirazol-1-il)propil]acetamida	52	+			++	
45	N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-2-[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	53	+	+		++	
50	2-[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il]metil]amino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona	54	+			++	
	1-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il]metil]amino]etan-1-ona	55	+			+	
55	2-[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il]metil]amino]-N-metil-N-(prop-2-in-1-il)acetamida	56	+			+	
	metil2-[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il]metil]amino]acetato	59	+			+	
60	[4-(dietilamino)butil]((4-[[2-metoxietil]imino]metil]piridin-2-il)metil]amina	60		++			
	2-[[2-((4-(dietilamino)butil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno}amino]etan-1-ol	61	++			+++	

65

	Nombre compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM4A	KDM6B	KDM5B	KDM2A
5	{[2-({[4-(dietilamino)butil]amino}metil)piridin-4-il]metilideno}(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amina	62	++			+++	
	2-({[4-({[2-ciclohexilet]imino]metil]piridin-2-il}metil)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	63	++			+++	
10	[3-(dimetilamino)propil]({[4-(metoximino)metil]piridin-2-il}metil)amina	64	+			+	
	[4-(dietilamino)butil]({[4-(1-metilimidazolidin-2-il)piridin-2-il]metil)amina	65	+			+++	
15	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-({[4-({[2-hidroxietyl]imino]metil]piridin-2-il}metil)amino]acetamida	66	++			+++	
	(2-ciclohexilet]({[2-({[4-(dietilamino)butil]amino}metil)piridin-4-il]metilideno})amina	67	++			+++	
20	[4-(dietilamino)butil]({[4-(1-metil-1,3-diazinan-2-il)piridin-2-il]metil)amina	68	++			+++	
	2-({[4-[5-bencil-3-(trifluoroacetil)-1,3-oxazinan-2-il]piridin-2-il]metil)amino]-N-[2-(dimetilamino)etilo]-N-etilacetamida	90		+++	+	+++	
25	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-({[4-(7-(trifluoroacetil)-5-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-6-il]piridin-2-ilo}metil)amino]acetamida	91		+++	+	+++	+
	N-({[2-fluorofenil]metil]-2-({[4-({[2-hidroxietyl]imino]metil]piridin-2-il}metil)amino]-N-metilacetamida	92	+			+	+
30	2-({[2-({[2-(benciloxi)fenil]etil]amino]metil]piridin-4-il]metilideno)amino]etan-1-ol	93	+			+	+
35	N-(2-cianoetil)-N-etil-2-({[4-({[2-hidroxietyl]imino]metil]piridin-2-il}metil)amino]acetamida	94	+			++	+
	(2S)-2-({[4-({[2-hidroxietyl]imino]metil]piridin-2-il}metil)amino]-4-metil-1-(piperidin-1-il)pentan-1-uno	95	+			+	+
40	2-({[4-({[2-hidroxietyl]imino]metil]piridin-2-il}metil)amino]-N-metil-N-(2-fenilet]acetamida	96	+			+	+
45	2-({[4-({[4-(dimetilamino)metil]ciclohexil]metil)amino]metil]piridina-4-carbaldehído	97	++			+++	
	2-({[2(E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino]metil]piridina-4-carbaldehído	98	++	+++		+++	
50	2-({[2(Z)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino]metil]piridina-4-carbaldehído	99	+			+	
	2-({[1-(1-metilpiperidin-4-il]metil]amino]metil]piridin-4-carbaldehído	100	++			+++	
	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-({[4-formilpiridin-2-il]metil]amino]acetamida	101	++	++	+	+++	
55	2-({[2-oxo-2-({[2R]-2-(pirrolidin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]etil]amino]metil]piridina-4-carbaldehído	102	++	++		++	
	2-({[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]amino]metil]piridin-4-carbaldehído	103	+			++	
60	N-({[1-etilpirrolidin-2-il]metil]-2-({[4-formilpiridin-2-il]metil]amino]acetamida	104	+			++	
	N,N-dietil-2-({[4-formilpiridin-2-il]metil]amino]acetamida	105	+			++	

65

	Nombre compuesto	Compuesto N°	KDM4C	KDM4A	KDM6B	KDM5B	KDM2A
5	2-([2-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]amino)metil]piridin-4-carbaldehído	106	+			+	
	2-([4-(dietilamino)butil]amino)metil]piridin-4-carbaldehído	107	++		+	+++	
10	2-([4-(dimetilamino)butil]amino)metil]piridin-4-carbaldehído	108	++			+++	
	2-([4-bencil(ciclopropil)amino]butil]amino)metil]piridin-4-carbaldehído	109	+	+		++	
15	2-([2-(dimetilamino)etil]amino)metil]piridin-4-carbaldehído	110	+			++	
	2-([3-(pirrolidin-1-il)propil]amino)metil]piridin-4-carbaldehído	111	+	+		+++	
20	N-[4-(dietilamino)butil]-2-([4-formilpiridin-2-il]metil]amino)acetamida	112	+			+	
	N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-2-([4-formilpiridin-2-il]metil]amino)acetamida	113	+			+	
25	2-([5-(dimetilamino)pentil]amino)metil]piridin-4-carbaldehído	114	+			+++	
	N-[4-(dietilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-[4-formilpiridin-2-il]metil]acetamida	115	++			+++	
	N-[2-(dimetilamino)-2-metilpropil]-N-etil-2-([4-formilpiridin-2-il]metil]amino)acetamida	118	++			+++	
30	2-([metil[2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil]amino]metil]piridin-4-carbaldehído	120	+			+	+
(a) +++: IC ₅₀ <250 nM; ++: 250 nM ≤ IC ₅₀ ≤ 2500 nM; +: IC ₅₀ > 2500 nM							

Ejemplo 5 Ensayos de proliferación celular para determinar el valor de EC₅₀

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

Método general

Las células MCF7 se sembraron en placas de múltiples pocillos a una densidad optimizada para dar aproximadamente un 90% de células confluentes en el momento de la recogida. Las células se incubaron durante 24 horas antes de la adición del compuesto. Los compuestos se diluyeron en medio completo y se añadieron a las placas por duplicado. La concentración final de DMSO fue máxima de 0.5%. El medio completo usado fue DMEM con GlutaMAX que contenía 10% de SFB y pen/strep.

120 horas después de la adición de los compuestos, las placas se recogieron y analizaron mediante ATPlite 1 Step (Perkin Elmer, N° de cat. 6016739) de acuerdo con la recomendación del fabricante.

Nombre compuesto	Compuesto N°	EC ₅₀
N-([2-([4-(dietilamino)butil]amino)metil]piridin-4-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida	1	+++
[2-([4-(dimetilamino)butil]amino)metil]piridin-4-il]metanamina	2	+++
[2-([3-(dimetilamino)propil]amino)metil]piridin-4-il]metanamina	3	+++
2-([4-(aminometil]piridin-2-il]metil]amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	4	+++
[2-([4-(dietilamino)butil]amino)metil]piridin-4-il]metanamina	5	+++
N-[4-(dietilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-([4-([trifluoroacetamido)metil]piridin-2-il]metil]acetamida	6	+++

	Nombre compuesto	Compuesto N°	EC50
5	[2-({[4-(azetidín-1-il)butil]amino}metil)piridín-4-il]metanamina	7	++
	[2-({[5-(dimetilamino)pentil]amino}metil)piridín-4-il]metanamina	8	+++
	2-({[4-(aminometil)piridín-2-il]metil]amino)-N-{1-[(2-metoxifenil)metil]piperidín-4-il}acetamida	9	+
10	2-({[2-({[3-(dimetilamino)propil]amino}metil)piridín-4-il]metil]amino)propanonitrilo	22	+++
	N-[(2-({[2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil]metil]amino}metil)piridín-4-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida	25	+++
15	N-[(2-([N-({[2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil]metil)-2,2,2-trifluoroacetamido]metil)piridín-4-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida	26	+++
	([2-({[4-(dietilamino)butil]amino}metil)piridín-4-il]metil]carbamoil)ácido fórmico	27	++
	tert-butil([2-({[4-(dietilamino)butil]amino}metil)piridín-4-il]metil]carbamoil)formiato	28	++
20	2-({[2-({[2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil]metil]amino}metil)piridín-4-il]metil]carbamoil)oxibenzoatodeetilo	29	++
	N-[(2-({[2-(azetidín-1-il)etil](etil)carbamoil]metil]amino}metil)piridín-4-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida	30	+++
25	N-[(2-({[2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil]metil]amino}metil)piridín-4-il]metil]-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanamida	31	++
	N-[(2-({[2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil]metil]amino}metil)piridín-4-il]metil]-2,2-difluorobutanamida	32	+
	N,N-dimetil-2-({[4-([3-fenilpropil]imino}metil)piridín-2-il]metil]amino]acetamida	34	+
30	2-({[4-([2-ciclohexiletíl]imino}metil)piridín-2-il]metil]amino]-N,N-dimetilacetamida	36	++
	[3-(dimetilamino)propil]({[4-([3-(dimetilamino)propil]imino}metil)piridín-2-il]metil]amina	37	+++
35	([4-([2-(dimetilamino)etil]imino}metil)piridín-2-il]metil][3-(dimetilamino)propil]amina	38	+++
	N-([2-({[2-(1-metilpirrolidín-2-il)etil]amino}metil)piridín-4-il]metilideno)ciclopropanamina	40	++
	N-([2-({[3-(pirrolidín-1-il)propil]amino}metil)piridín-4-il]metilideno)ciclopropanamina	42	+++
40	N-([2-({[2-(2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino}metil)piridín-4-il]metilideno)ciclopropanamina	43	+++
	N-([2-({[4-(azetidín-1-il)butil]amino}metil)piridín-4-il]metilideno)ciclopropanamina	44	+++
45	[(dimetilamino)metil]ciclohexil]metil]amino}metil]piridín-4-il]metilideno]ciclopropanamina	46	+++
	2-({[4-([2-(2-ciclohexiletíl]imino}metil)piridín-2-il]metil]amino]-N,N-dietilacetamida	57	+
	N,N-dietil-2-({[4-([octilimino]metil)piridín-2-il]metil]amino]acetamida	58	+
50	[4-(dietilamino)butil]({[4-([2-metoxietil]imino}metil)piridín-2-il]metil]amina	60	+++
	2-([2-({[4-(dietilamino)butil]amino}metil)piridín-4-il]metilideno]amino]etan-1-ol	61	+++
	{[2-({[4-(dietilamino)butil]amino}metil)piridín-4-il]metilideno}(2,2,3,3,3-pentafluoropropil]amina	62	+++
55	2-([(-4-([2-ciclohexiletíl]imino}metil)piridín-2-il]metil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	63	+++
	[3-(dimetilamino)propil](-4-([metoxiimino]metil)piridín-2-il]metil]amina	64	+
60	[4-(dietilamino)butil]({[4-(1-metilimidazolidín-2-il)piridín-2-il]metil]amina	65	+++
	N-([2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-([4-([2-hidroxietyl]imino}metil)piridín-2-il]metil]amino]acetamida	66	+++

65

	Nombre compuesto	Compuesto Nº	EC50
5	(2-ciclohexiletil)(([2-((4-(dietilamino)butil)amino)metil]piridin-4-il]metilideno)amina	67	+++
	[4-(dietilamino)butil]([4-(1-metil-1,3-diazinan-2-il]piridin-2-il]metil)amina	68	+++
	N,N-dietil-2-[[[4-[[2-(4-metilfenil)etil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	69	+
10	4-[2-[[2-((4-(dietilamino)butil)amino)metil]piridin-4-il]metilideno]hidrazin-1-il]benzonitrilo	70	++
	3-[[[2-((4-(dietilamino)butil)amino)metil]piridin-4-il]metilideno]amino]propan-1-ol	71	+++
	[4-(dietilamino)butil]([4-{7-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-8-il]piridin-2-il]metil]amina	72	+++
15	2-[[[2-((4-(dietilamino)butil)amino)metil]piridin-4-il]metilideno]amino]propan-1-ol	73	+++
	1-[[[2-((4-(dietilamino)butil)amino)metil]piridin-4-il]metilideno]amino]propan-2-ol	74	+++
20	2-[[[2-((4-(dietilamino)butil)amino)metil]piridin-4-il]metilideno]amino]-2-feniletan-1-ol	75	+++
	3-[[[2-((4-(dietilamino)butil)amino)metil]piridin-4-il]metilideno]amino]-2,2-dimetilpropan-1-ol	76	+++
	(1-[[[2-((4-(dietilamino)butil)amino)metil]piridin-4-il]metilideno]amino]metil]ciclopropil]metanol	77	+++
25	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[[[4-[[3-hidroxiopropil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	78	+++
	N-etil-2-[[[4-[[2-hidroxietil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]-N-[(1-metilpirrolidin-2-il]metil]acetamida	79	+++
30	2-[[[2-((4-(dietilamino)butil)amino)metil]piridin-4-il]metilideno]amino]metil]-3-fenilpropan-1-ol	80	++
	2-[[[4-[[2-ciclohexil-3-hidroxiopropil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	81	+++
35	N-[3-(dimetilamino)propil]-N-etil-2-[[[4-[[2-hidroxietil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	82	+++
	N-[2-(dimetilamino)propil]-N-etil-2-[[[4-[[2-hidroxietil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	83	+++
40	1-[[[2-((4-(dietilamino)butil)amino)metil]piridin-4-il]metilideno]amino]-3-fenilpropan-2-ol	84	+++
	N-[(15,25)-2-(dimetilamino)ciclopentil]metil]-N-etil-2-[[[4-[[2-hidroxietil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	85	++
	2-[[[4-[[3-(dimetilamino)-2-hidroxiopropil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	86	+++
45	2-[[[4-(5,5-dimetil-1,3-oxazinan-2-il]piridin-2-il]metil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	87	+++
	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[[[4-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]metil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	88	+++
50	2-[[[4-[[2-bencil-3-hidroxiopropil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	89	+++
	2-[[[4-[5-bencil-3-(trifluoroacetil)-1,3-oxazinan-2-il]piridin-2-il]metil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida	90	+++
55	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[[[4-[7-(trifluoroacetil)-5-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-6-il]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	91	+++
	N-[[2-(2-fluorofenil)metil]-2-[[[4-[[2-hidroxietil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]-N-metilacetamida	92	+
	2-[[[2-[[2-(benciloxi)fenil]etil]amino]metil]piridin-4-il]metilideno]amino]etan-1-ol	93	+
60	N-(2-cianoetil)-N-etil-2-[[[4-[[2-hidroxietil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]acetamida	94	+
	(2S)-2-[[[4-[[2-hidroxietil]imino]metil]piridin-2-il]metil]amino]-4-metil-1-(piperidin-1-il]pentan-1-ona	95	+

65

	Nombre compuesto	Compuesto N°	EC50
5	[(dimetilamino)metil]ciclohexil]metil]amino]metil]piridine-4-carbaldehído	97	++
	2-(((2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino)metil]piridina-4-carbaldehído	98	+++
	2-(((2Z)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino)metil]piridina-4-carbaldehído	99	+
10	2-(((1-metilpiperidin-4-il)metil]amino)metil]piridin-4-carbaldehído	100	+++
	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[[4-formilpiridin-2-il)metil]amino]acetamida	101	+++
	2-[[2-oxo-2-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil]pirrolidin-1-il)etil]amino)metil]piridina-4-carbaldehído	102	++
15	2-[[4-(dietilamino)butil]amino]metil]piridin-4-carbaldehído	107	+++
	2-[[3-(pirrolidin-1-il)propil]amino]metil]piridin-4-carbaldehído	111	+++
	N-[4-(dietilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-[[4-formilpiridin-2-il)metil]acetamida	115	+++
20	N-[2-(dietilamino)etil]-N-etil-2-[[4-formilpiridin-2-il)metil]amino]acetamida	116	+++
	2-[[3-(dimetilamino)ciclopentil]metil]amino]metil]piridina-4-carbaldehído	117	++
25	N-[2-(dimetilamino)-2-metilpropil]-N-etil-2-[[4-formilpiridin-2-il)metil]amino]acetamida	118	+++
	N-etil-2-[[4-formilpiridin-2-il)metil]amino]-N-[(1-metilpirrolidin-2-il)metil]acetamida	119	+++
30	(a) +++: EC ₅₀ < 250 nM; ++: 250 nM ≤ EC ₅₀ ≤ 2500 nM; +: EC ₅₀ > 2500 nM		

Ejemplo 6 Ensayos de proliferación celular para la Determinación del valor EC50

Este ejemplo demuestra la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la proliferación de líneas celulares de cáncer humanas.

Los ensayos se realizaron por el método del Ejemplo 5 sembrando la línea celular relevante a una densidad optimizada para dar aproximadamente un 90% de células confluentes en el momento de la recogida.

INHIBICIÓN DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR

Línea celular	Tipo de célula	Compuesto N° 25	Compuesto N° 42	Compuesto N° 61	Compuesto N° 81	Compuesto N° 90	Compuesto N° 107
A375	Melanoma	++					
45	AMO 1			+++			
	ARPE19	Epitelio pigmentado de la retina	+	+	+		+
50	BT474	Carcinoma ductal mamario		++	+++		+++
	EJM	Mieloma	+		+		
55	HCC1954	Carcinoma ductal de la mama	+				
	HEPG2	Carcinoma hepatocelular	+	+	+		+
60	JJN3	Leucemia de células plasmáticas			+		

	Línea celular	Tipo de célula	Compuesto N° 25	Compuesto N° 42	Compuesto N° 61	Compuesto N° 81	Compuesto N° 90	Compuesto N° 107
5	Jurkat	Célula T aguda	+					
	Clon E6-1	linfoma						
10	K562	Leucemia mielógena crónica	++					
	KARPAS620	Leucemia de células plasmáticas		+	+++	+++	+++	
15	KMS 12 BM	Mieloma	+++					
	L1236	Linfoma de Hodgkin	+		+			
20	L363	Leucemia de células plasmáticas	+		+			
	LP1	Mieloma			+			
25	MDA MB 231	Carcinoma de mama	+	+				+
	MIA PACA2	Carcinoma epitelial de páncreas		+	+			+
30	MM1R	Mieloma					+++	
	MM1S	Mieloma	+++					
	MOLP2	Mieloma	++					+
35	MOLP8	Mieloma				+++	+++	
	NALM6	Leucemia linfoblástica		+++				+++
40	NCIH929	Mieloma	++		+			
	OPM2	Mieloma	++	+				++
	OVCAR-3	Ovario	+					
45	RAJI	Linfoma de Burkitt	+	+	+			+
	RPMI8226	Mieloma		+	+		++	+
50	SK MM2	Leucemia de células plasmáticas			++			
	SK-MEL-28	Melanoma	+					
55	SU DHL6	Linfoma de células B	+++					
	U266	Mieloma			+			
	U2OS	Osteosarcoma		+				+
60	UH01	Linfoma de Hodgkin			+			
(a) +++: $EC_{50} < 250 \text{ nM}$; ++: $250 \text{ nM} \leq EC_{50} \leq 2500 \text{ nM}$; +: $EC_{50} > 2500 \text{ nM}$								

Ejemplo 7 Inhibición del crecimiento tumoral en modelo de xenoinjerto de ratón

Este ejemplo demuestra la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir el crecimiento tumoral *in vivo* en el modelo de xenoinjerto de ratón subcutáneo OPM-2 de mieloma múltiple.

Método

Brevemente, se inocularon ratones NOD/SCID γ -irradiados con ^{60}Co (200 rad) (12 animales/grupo) por vía subcutánea con 8×10^6 células OPM-2 asistidas con Matrigel. La dosificación de acuerdo con la tabla siguiente comenzó cuando los tumores alcanzaron un tamaño medio de $\sim 100 \text{ mm}^3$ (día 15). La dosificación continuó hasta que el tamaño medio de los tumores en el grupo de vehículo alcanzó $\sim 2000 \text{ mm}^3$ (día 31).

Los animales eran ratones hembra NOD/SCID de 7 semanas de edad (*Mus Musculus*), suministrados por Beijing HFK Bio-Technology Co. Ltd. (Beijing, China). El peso corporal era de aproximadamente 16-23 g. Antes del comienzo del tratamiento, todos los animales se pesaron y se midieron los volúmenes tumorales, y los ratones se asignaron en grupos usando un diseño de bloques aleatorizado basado en sus volúmenes tumorales.

Las células tumorales OPM-2 se mantuvieron *in vitro* en medio RPMI1640 suplementado con 20% de suero bovino fetal a 37°C en una atmósfera de 5% de CO_2 en aire. Las células tumorales se subcultivaron rutinariamente dos veces a la semana. Las células que crecen en una fase de crecimiento exponencial se recogieron y se contaron para inoculación tumoral.

Los tamaños de los tumores se midieron tres veces por semana en dos dimensiones usando un calibre, y el volumen se expresó en mm^3 usando la fórmula: $V = 0,5 \times a \times b^2$ donde a y b eran los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente.

	Vehículo	Control positivo Lenolidomida	Compuesto N° 61	Compuesto N° 61	Compuesto N° 61
	BID \times 14	QD \times 4/semana \times 2	BID \times 14 i.p. 20 mg/kg	BID \times 14 i.p. 10 mg/kg	BID \times 14 i.p. 1 mg/kg
Días después de la inoculación	Volumen tumoral (mm^3)				
15	101 \pm 11	101 \pm 12	101 \pm 12	101 \pm 11	101 \pm 12
17	276 \pm 19	156 \pm 26	188 \pm 25	198 \pm 28	249 \pm 32
19	406 \pm 36	178 \pm 36	292 \pm 50	276 \pm 44	320 \pm 45
21	643 \pm 59	266 \pm 56	440 \pm 77	519 \pm 67	577 \pm 85
24	1047 \pm 86	395 \pm 92	766 \pm 143	694 \pm 92	951 \pm 124
26	1313 \pm 108	509 \pm 116	1029 \pm 196	928 \pm 136	1259 \pm 169
28	1776 \pm 142	767 \pm 169	1298 \pm 236	1289 \pm 178	1800 \pm 202
31	2473 \pm 213	1148 \pm 175	1573 \pm 261	1996 \pm 302	2864 \pm 334

LISTA DE REFERENCIAS

- 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
 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
 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 Séances de l'Académie des Sciences, Série C: Sciences*

Chimiques, 268(2) 182-5, 1969.

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

5

Yamane K. et al., *Mol. Cell* 25, 801-12, 2007

Xiang Y. et al. (2007) *PNAS* 104

10

15

20

25

30

35

40

45

50

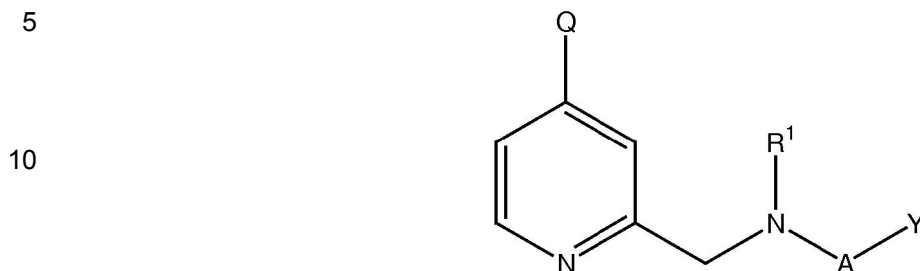
55

60

65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la Fórmula (I)



en la que

Q se selecciona de $-\text{CH}=\text{NR}^{12}$, $-\text{W}$, $-\text{CH}_2\text{NHR}^{13}$, $-\text{CH}=\text{O}$, $-\text{CH}(\text{OR}^{17})_2$ y la fórmula



30

35

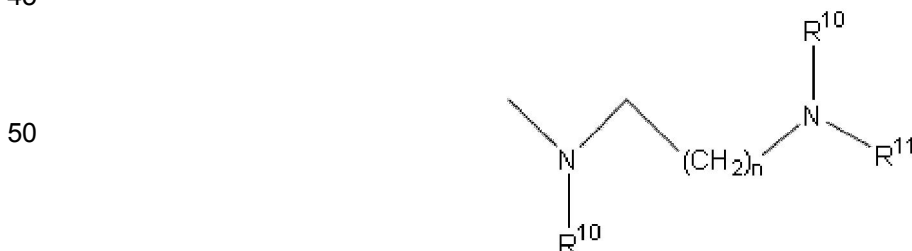
en la que R^{18} y R^{19} son hidrógeno, o forman juntos un grupo 1,3-diaza-C₅₋₇-cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R^{16} y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^3 , y que opcionalmente contiene uno o dos grupos oxo; un grupo 1,3-thiaza-C₅₋₇-cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R^{16} y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^3 y que opcionalmente contiene uno o dos grupos oxo; un grupo 1,3-oxaza-C₅₋₇-cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R^{16} y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^3 , y que contiene opcionalmente uno o dos grupos oxo, en donde en los tres casos dos R^3 en el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo espiro;

A se selecciona de $-\text{CHR}^2\text{C}(\text{O})-$, alquileo C₁₋₈, alquenileno C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈, cicloalquileo C₃₋₁₀, heterociclileno, heteroarileno y arileno, tales alquileo, alquenileno, alquinileno, cicloalquileo, heterociclileno, heteroarileno y arileno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^3 ; con la condición de que cuando Q es $-\text{CH}=\text{O}$, A no es alquinileno;

40

45

Y se selecciona de $-\text{H}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, heteroarilo y arilo, tales 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 ; con la condición de que cuando Q es $-\text{CH}=\text{O}$, Y no es alquinilo; o cuando A se selecciona de $-\text{CHR}^2\text{C}(\text{O})-$ y alquileo C₁₋₈, Y puede ser alternativamente



donde n es de 1 a 3;

60

R^1 se selecciona de $-\text{H}$, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, tales alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de $-\text{OH}$, arilo, alcoxi C₁₋₆, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, F y cicloalquilo C₃₋₆; o con $-\text{AY}$ forma un nitrógeno que contiene un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido donde la sustitución opcional puede ser alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, o cicloalquilo C₃₋₁₀, tales alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de $-\text{OH}$, arilo, alcoxi C₁₋₆, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, F y cicloalquilo C₃₋₆;

65

R^2 se selecciona de $-\text{H}$, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, y cicloalquilo C₃₋₁₀, tales alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de $-\text{OH}$, arilo,

alcoxi C₁₋₆, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, F, y cicloalquilo C₃₋₆, y puede formar una estructura cíclica con Y; cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z-arilo, -Z-heteroarilo, -Z-NR⁶R⁷, -Z-C(=O)-NR⁶R⁷, -Z-NR⁶-C(=O)-R⁷, -Z-C(=O)-R⁷, -Z-OR⁷, halógeno, -Z-SR⁷, -Z-SOR⁷, -Z-SO₂R⁷, -Z-SO₂NR⁶R⁷ y -Z-COOR⁷, en donde cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴, y en donde cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵;

Z se selecciona de un enlace simple, alquilenilo C₁₋₄, heterociclenilo y cicloalquilenilo C₃₋₆; 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;

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

cada R⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z-heteroarilo, -Z-NR¹⁰R¹¹, -Z-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -Z-OR⁹, halógeno, -CN, -Z-SR⁹, -Z-SOR⁹, -Z-SO₂R⁹ y -Z-COOR⁹, tales alquilo, alquenilo, alquinilo, 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 donde cualquier heterociclilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más R⁴ como se ha definido anteriormente, y en donde cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más R⁵ como se ha definido anteriormente, y

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

cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴ como se ha definido anteriormente, y en donde cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵ como se ha definido anteriormente, o alternativamente, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de N al que están unidos formar opcionalmente un anillo N-heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁴ como se ha definido anteriormente; con la condición de que Y no sea H cuando A es -CH₂-;

cuando Q es -CH=NR¹², R¹² se selecciona de alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z-arilo, -Z-heteroarilo, -Z-NR⁶R⁷, -Z-C(=O)-NR⁶R⁷, -Z-NR⁶-C(=O)-R⁷, -Z-C(=O)-R⁷, -Z-OR⁷, halógeno, -Z-SR⁷, -Z-SOR⁷, -Z-SO₂R⁷ y -Z-COOR⁷, tales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R³;

cuando Q es -CH₂NHR¹³, R¹³ se selecciona de hidrógeno, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)OR⁷, alquilo C₁₋₈, fluoroalquilo C₁₋₄, perfluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo y -Z-monocíclico-heteroarilo, tales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y monocíclico-heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R⁸ independientemente seleccionados, o es -CR¹⁴R¹⁵-NR⁶R⁷, -CR¹⁴R¹⁵CN, o -CR¹⁴R¹⁵O⁷, en donde cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, heteroarilo y arilo, y en donde R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de carbono que interviene pueden designar un cicloalquilo C₃₋₁₀ o anillo cicloalquilenilo C₅₋₁₀, tales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (anillo), anillo de cicloalquilenilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R³;

cuando Q es W, W se selecciona de un grupo 1,3-diaza-C₅₋₇-cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R¹⁶ y está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R³, y contiene opcionalmente uno o dos grupos oxo; un grupo 1,3-thiaza-C₅₋₇-cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R¹⁶ y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R³ y que contiene opcionalmente uno o dos grupos oxo; en donde en los tres casos dos R³ en el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo espiro;

R¹⁶ se selecciona entre hidrógeno, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷ y -C(O)C(O)OR⁷ cuando Q es -CH(OR¹⁷)₂, cada R¹⁷ es independientemente R³, o en donde dos sustituyentes R¹⁷ junto con el -O-CH(-)O- que interviene pueden formar un heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R³ y que contiene hasta dos grupos oxo;

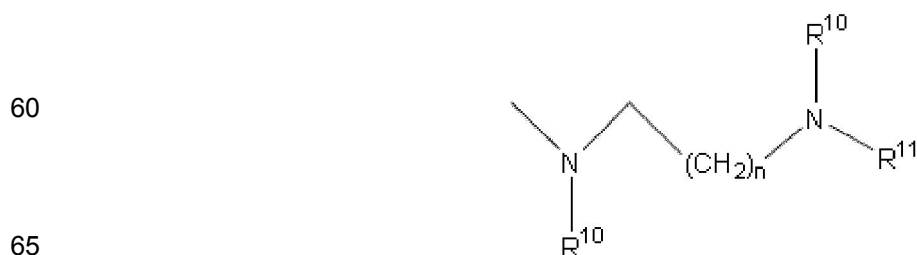
o un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

65

	N-[4-(dietilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-({4-[(trifluoroacetamido)metil]piridin-2-il}metil)acetamida
5	2-({4-(aminometil)piridin-2-il}metil)amino]-N-{1-[(2-metoxifenil)metil]piperidin-4-il}acetamida
	2-({4-[(ciclopropilamino)metil]piridin-2-il}metil)amino]-N-{1-[(2-metoxifenil)metil]piperidin-4-il} acetamida
10	N-[(2-[[N-({2-(dimetilamino)etil}(etil)carbamoil)metil]-2,2,2-trifluoroacetamido]metil]piridin-4-il) metil]-2,2,2-trifluoroacetamida
	ácido ({2-({4-(dietilamino)butil}amino)metil}piridin-4-il}metil}carbamoil)fórmico
15	2-({2-({2-({2-(dimetilamino)etil}(etil)carbamoil)metil}amino)metil} piridin-4-il}metil}carbamoil) oxi)benzoato de etilo
	2-({4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il}metil)amino]-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]acetamida
20	2-({4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il}metil)amino]-N-metil-N-[3-(1H-pirazol-1-il)propil]acetamida
	N-(1-benzilpirrolidin-3-il)-2-({4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il}metil)amino]acetamida
25	4-[2-({4-(dietilamino)butil}amino)metil}piridin-4-il]metilidano]hidrazin-1-il]benzocitrilo
	(1-({2-({4-(dietilamino)butil}amino)metil}piridin-4-il}metilidano)amino)metil]ciclopropil)metanol
30	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-({4-({1-(hidroximetil)ciclopropil}metil}imino)metil]piridin-2-il}metil)amino]acetamida
	N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-2-({4-formilpiridin-2-il}metil)amino]acetamida
35	N-(1-benzilpirrolidin-3-il)-2-({4-formilpiridin-2-il}metil)amino]acetamida
	N-[4-(dietilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-[(4-formilpiridin-2-il)metil]acetamida
40	

o un isómero, estereoisómero, diastereómero o tautómero geométrico del mismo o una mezcla de isómeros, estereoisómeros, diastereómeros o tautómeros geométricos de los mismos, o una sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A se selecciona de -CHR²C(O)-, o alquileno C₁₋₈, o heterocicileno.
- 50
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que Y es -NR⁶R⁷.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que A es -CHR²C(O)-.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que A es -CH₂-C(O)-.
- 55
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que Y es



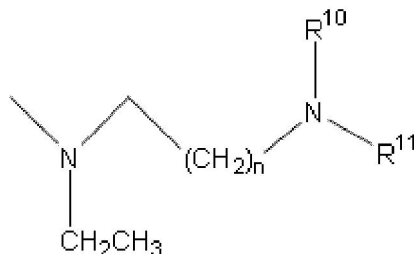
en donde n es de 1 a 3 y cada uno de R₁₀ y R₁₁ es independientemente como se define en la reivindicación 1.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que Y es

5

10

15

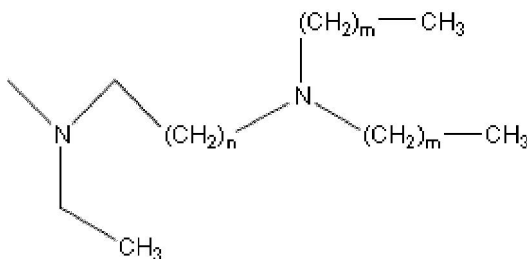


en donde n es de 1 a 3 y cada uno de R₁₀ y R₁₁ es independientemente como se define en la reivindicación 1.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que Y es

20

25



30

en donde n es de 1 a 3 y cada m es independientemente de 0 a 2.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que Y se selecciona de heterociclilo y heteroarilo y arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R³.

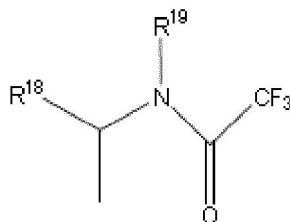
35

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹³ es H.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Q es de la fórmula

40

45



en la que R¹⁸ y R¹⁹ son hidrógeno, o forman juntos un grupo 1,3-diaza-C₅₋₇-cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R¹⁶ y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R³, y que contiene opcionalmente uno o dos grupos oxo; un grupo 1,3-thiaza-C₅₋₇-cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R¹⁶ y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R³ y que contiene opcionalmente uno o dos grupos oxo; un grupo 1,3-oxaza-C₅₋₇-cicloalqu-2-ilo que está N-sustituido con R¹⁶ y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R³, y que contiene opcionalmente uno o dos grupos oxo, en donde en los tres casos dos R³ en el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo espiro.

50

55

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la fracción -A-Y incluye 1-3 fracciones cíclicas seleccionadas de cicloalquilo monocíclico, heterociclilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heteroarilo dicíclico y arilo monocíclico.

60

13. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

65

	N-{{2-({{4-(dietilamino)butil}amino}metil}piridin-4-il}metil)-2,2,2-trifluoroacetamida
	[2-({{4-(dimetilamino)butil}amino}metil}piridin-4-il}metanamina
5	[2-({{3-(dimetilamino)propil}amino}metil}piridin-4-il}metanamina
	2-({{4-(aminometil}piridin-2-il}metil}amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida
	[2-({{4-(dietilamino)butil}amino}metil}piridin-4-il}metanamina
10	N-[4-(dietilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-{{4-[(trifluoroacetamido)metil]piridin-2-il}metil}acetamida
	[2-({{4-(azetid-1-il)butil}amino}metil}piridin-4-il}metanamina
	[2-({{5-(dimetilamino)pentil}amino}metil}piridin-4-il}metanamina
15	2-({{4-(aminometil}piridin-2-il}metil}amino)-N-{{1-[(2-metoxifenil)metil]piperidin-4-il}acetamida
	N-{{2-({{4-(dimetilamino)butil}amino}metil}piridin-4-il}metil}ciclopropanamina
	N-{{2-({{3-(2-metilpiperidin-1-il)propil}amino}metil}piridin-4-il}metil}ciclopropanamina
20	N-{{2-[(propilamino)metil]piridin-4-il}metil} ciclopropanamina
	2-{{4-{{(cianometil}amino}metil}piridin-2-il}metil}amino)-N,N-dimetilacetamida
	2-{{4-{{(2-fluoroetil}amino}metil}piridin-2-il}metil}amino)-N,N-dimetilacetamida
25	2-{{4-{{2-(dimetilamino)etil}amino}metil}piridin-2-il}metil}amino)-N,N-dimetilacetamida
	{{(2S)-1-bencilpirrolidin-2-il}metil}{{4-{{(ciclopropilmetil}amino}metil}piridin-2-il}metil}amina
	bencil(metil){{3-{{4-{{(metilamino)metil}piridin-2-il}metil}amino}propilamina
30	bencil{{3-{{4-{{2-(dimetilamino)etil}amino}metil}piridin-2-il}metil}amino}propil}metilamina
	bencil{{3-{{4-{{(2-metoxi-etil}amino}metil}piridin-2-il}metil}amino}propil}metilamina
	2-{{4-{{(ciclopropilamino)metil}piridin-2-il}metil}amino)-N-{{1-[(2-metoxifenil)metil]piperidin-4-il} acetamida
35	2-ciclopropil-2-{{2-{{2-(dimetilamino)etil}amino}metil}piridin-4-il}metil}amino)acetoneitrilo
	2-{{2-{{3-(dimetilamino)propil}amino}metil}piridin-4-il}metil}amino)propanonitrilo
40	2-{{2-{{4-{{bencil(ciclopropil)amino}butil}amino}metil}piridin-4-il}metil}amino)acetoneitrilo
	2-[2-{{3-(dimetilamino)propil}amino}metil}piridin-4-il]-2-(metilamino)acetoneitrilo
	N-{{2-{{{{2-(dimetilamino)etil}(etil)carbamoil}metil}amino}metil}piridin-4-il}metil)-2,2,2-trifluoroacetamida
45	N-{{2-{{N-{{2-(dimetilamino)etil}(etil)carbamoil}metil)-2,2,2-trifluoroacetamido}metil}piridin-4-il}metil)-2,2,2-trifluoroacetamida
	ácido {{2-{{4-(dietilamino)butil}amino}metil}piridin-4-il}metil}carbamoil}fórmico
50	{{2-{{4-(dietilamino)butil}amino}metil}piridin-4-il}metil}carbamoil}formiato de terc-butilo
	2-{{2-{{{{2-(dimetilamino)etil}(etil)carbamoil}metil}amino}metil}piridin-4-il}metil}carbamoil} oxi)benzoato de etilo

55

60

65

5	N-[(2-[[[2-(azetidin-1-il)etil](etil)carbamoil]metil]amino]metil]piridin-4-il)metil]-2,2,2- trifluoroacetamida
	N-[(2-[[[2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil]metil]amino]metil]piridin-4-il)metil]-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanamida
10	N-[(2-[[[2-(dimetilamino)etil](etil)carbamoil]metil]amino]metil]piridin-4-il)metil]-2,2- difluorobutanamida
	2-[[[4-[(N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]amino]-N,N-dimetilacetamida
	N,N-dimetil-2-[[[4-[[3-fenilpropil]imino]metil]piridin-2-il)metil]amino]acetamida
15	N,N-dimetil-2-[[[4-[N-(2-metilciclopropil)carboximidoil]piridin-2-il)metil]amino]acetamida
	2-[[[4-[[2-ciclohexiletiletil]imino]metil]piridin-2-il)metil]amino]-N,N-dimetilacetamida
	[3-(dimetilamino)propil]({4-[[3-(dimetilamino)propil]imino]metil]piridin-2-il)metil]amina
20	((4-[[2-(dimetilamino)etil]imino]metil]piridin-2-il)metil)[3-(dimetilamino)propil]amina
	N-[[2-((2-(etilsulfanil)etil)amino)metil]piridin-4-il]metilideno}ciclopropanamina
	N-[[2-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)amino)metil]piridin-4-il]metilideno}ciclopropanamina
25	N-{{2-[[3-bencil(metil)amino]propil]amino}metil]piridin-4-il}metilideno}ciclopropanamina
	N-{{2-[[3-(pirrolidin-1-il)propil]amino}metil]piridin-4-il}metilideno}ciclopropanamina
	N-[[2-((2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il)amino}metil]piridin-4-il]metilideno}ciclopropanamina
30	N-[[2-((4-(azetidin-1-il)butil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno}ciclopropanamina
	N-{{2-((4-(dimetilamino)butil]amino)metil]piridin-4-il}metilideno}ciclopropanamina
	N-[[2-[[[4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil]metil]amino]metil]piridin-4-il]metilideno}ciclopropanamina
35	N-[[2-[[[5-(dimetilamino)pentil]amino]metil]piridin-4-il]metilideno}ciclopropanamina
	2-[[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]amino]-N-[4-(dietilamino)butil]acetamida
	2-[[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]amino]-1-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il] etan-1-ona
40	N-(2-cianoetil)-2-[[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]amino]-N-etilacetamida
	2-[[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]amino]-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]acetamida
	2-[[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]amino]-N-metil-N-[3-(1H-pirazol-1-il)propil]acetamida
45	N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-2-[[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]amino]acetamida
	2-[[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]amino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona
	1-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-[[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]amino]etan-1-ona
50	2-[[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]amino]-N-metil-N-(prop-2-in-1-il)acetamida
	2-[[[4-[[2-ciclohexiletiletil]imino]metil]piridin-2-il)metil]amino]-N,N-dietilacetamida
	N,N-dietil-2-[[[4-[[octilimino]metil]piridin-2-il)metil]amino]acetamida metil 2-[[[4-[N-ciclopropilcarboximidoil]piridin-2-il)metil]amino]acetato
55	[4-(dietilamino)butil]({4-[[2-metoxietil]imino]metil]piridin-2-il)metil]amina
	2-[[[2-((4-(dietilamino)butil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno]amino]etan-1-ol
	{{2-[[[4-(dietilamino)butil]amino]metil]piridin-4-il]metilideno}(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amina
60	2-[[[4-[[2-ciclohexiletiletil]imino]metil]piridin-2-il)metil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida
	[3-(dimetilamino)propil]({4-[(metoxiimino)metil]piridin-2-il)metil]amina
65	[4-(dietilamino)butil]({4-(1-metilimidazolidin-2-il)piridin-2-il)metil}amina

	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[(4-[(2-hidroxi)etil]imino)metil]piridin-2-il]metilamino]acetamida
5	(2-ciclohexiletil)[2-[(4-(dietilamino)butil)amino]metil]piridin-4-il]metilideno]amina
	4-(dietilamino)butil[4-(1-metil-1,3-diazinan-2-il)piridin-2-il]metil]amina
	N,N-dietil-2-[(4-[(2-(4-metilfenil)etil]imino)metil]piridin-2-il]metilamino]acetamida
10	-[2-[(4-(dietilamino)butil)amino]metil]piridin-4-il]metilideno]hidrazin-1-il]benzotrilo
	3-[(2-[(4-(dietilamino)butil)amino]-metil]piridin-4-il]metilideno]amino]propan-1-ol
	4-(dietilamino)butil[(4-{7-oxa-9-azaspiro[4.5]decan-8-il}piridin-2-il]metil]amina
15	2-[(2-[(4-(dietilamino)butil)amino]metil]piridin-4-il]metilideno]amino]propan-1-ol
	1-[(2-[(4-(dietilamino)butil)amino]-metil]piridin-4-il]metilidenolamino]propan-2-ol
	2-[(2-[(4-(dietilamino)butil)amino]-metil]piridin-4-il]metilideno]amino]-2-feniletan-1-ol
20	3-[(2-[(4-(dietilamino)butil)amino]metil]piridin-4-il]metilidenolamino]-2,2-dimetilpropan-1-ol
	(1-[(2-[(4-(dietilamino)butil)amino]metil]piridin-4-il]metilideno]amino]metil)ciclopropil]metanol
	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[(4-[(3-hidroxi)propil]imino)metil]piridin-2-il]metilamino]acetamida
	N-etil-2-[(4-[(2-hidroxi)etil]imino)metil]piridin-2-il]metilamino]-N-[(1-metilpirrolidin-2-il)metil] acetamida
25	2-[(2-[(4-(dietilamino)butil)amino]-metil]piridin-4-il]metilideno]amino]metil]-3-fenilpropan-1-ol
	2-[(4-[(2-ciclohexil-3-hidroxi)propil]imino)metil]piridin-2-il]metilamino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida
30	N-[3-(dimetilamino)propil]-N-etil-2-[(4-[(2-hidroxi)etil]imino)metil]piridin-2-il]metilamino]acetamida
	N-[2-(dimetilamino)propil]-N-etil-2-[(4-[(2-hidroxi)etil]imino)metil]piridin-2-il]metilamino]acetamida
	1-[(2-[(4-(dietilamino)butil)amino]-metil]piridin-4-il]metilidenolamino]-3-fenilpropan-2-ol
35	N-[(1S,2S)-2-(dimetilamino)ciclopentil]metil]-N-etil-2-[(4-[(2-hidroxi)etil]imino)metil]piridin-2-il]metilamino]acetamida
	2-[(4-[(3-(dimetilamino)-2-hidroxi)propil]imino)metil]piridin-2-il]metilamino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida
40	2-[(4-(5,5-dimetil-1,3-oxazinan-2-il)piridin-2-il]metil]amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida
	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[(4-[(1-(hidroximetil)ciclopropil]metil]imino)metil]piridin-2-il]metilamino]acetamida
45	2-[(4-[(2-bencil-3-hidroxi)propil]imino)metil]piridin-2-il]metilamino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida
	2-[(4-[5-bencil-3-(trifluoroacetil)-1,3-oxazinan-2-il]piridin-2-il]metil]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilacetamida
	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-[(4-[7-(trifluoroacetil)-5-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-6-il]piridin-2-il]metil]amino]acetamida
50	N-[(2-fluorofenil)metil]-2-[(4-[(2-hidroxi)etil]imino)metil]piridin-2-il]metilamino]-N-metilacetamida
	2-[(2-[(2-(2-benciloxi)fenil)etil]amino)metil]piridin-4-il]metilideno]amino]etan-1-ol
	N-(2-cianoetil)-N-etil-2-[(4-[(2-hidroxi)etil]imino)metil]piridin-2-il]metilamino]acetamida
55	(2S)-2-[(4-[(2-hidroxi)etil]imino)metil]piridin-2-il]metilamino]-4-metil-1-(piperidin-1-il)pentan-1-ona
	2-[(4-[(2-hidroxi)etil]imino)metil]piridin-2-il]metilamino]-N-metil-N-(2-feniletil)acetamida
	2-[(4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil]metil]amino]metil]piridina-4-carbaldehído
60	2-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino]metil]piridina-4-carbaldehído

	2-({(2Z)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-il]amino}metil)piridina-4-carbaldehído
	2-({(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}metil)piridina-4-carbaldehído
5	N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-{{(4-formilpiridin-2-il)metil]amino}acetamida
	2-{{2-oxo-2-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil]pirrolidin-1-il]etil]amino}metil]piridina-4-carbaldehído
	2-{{2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]amino}metil]piridina-4-carbaldehído
10	N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-2-{{(4-formilpiridin-2-il)metil]amino}acetamida
	N,N-dietil-2-{{(4-formilpiridin-2-il)metil]amino}acetamida
	2-{{2-(4-benzilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]amino}metil]piridina-4-carbaldehído
15	2-{{[4-(dietilamino)butil]amino}metil]piridina-4-carbaldehído
	2-{{[4-(dimetilamino)butil]amino}metil]piridina-4-carbaldehído
	2-{{[4-[bencil(ciclopropil)amino]butil]amino}metil]piridina-4-carbaldehído
20	2-{{[2-(dimetilamino)etil]amino}metil]piridina-4-carbaldehído
	2-{{[3-(pirrolidin-1-il)propil]amino}metil]piridina-4-carbaldehído
	N-[4-(dietilamino)butil]-2-{{(4-formilpiridin-2-il)metil]amino}acetamida
25	N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-2-{{(4-formilpiridin-2-il)metil]amino}acetamida
	2-{{[5-(dimetilamino)pentil]amino}metil]piridina-4-carbaldehído
	N-[4-(dietilamino)butil]-2,2,2-trifluoro-N-[(4-formilpiridin-2-il)metil]acetamida
30	N-[2-(dietilamino)etil]-N-etil-2-{{(4-formilpiridin-2-il)metil]amino}acetamida
	2-{{[3-(dimetilamino)ciclopentil]metil]amino}metil]piridina-4-carbaldehído
	N-[2-(dimetilamino)-2-metilpropil]-N-etil-2-{{(4-formilpiridin-2-il)metil]amino}acetamida
35	N-etil-2-{{(4-formilpiridin-2-il)metil]amino}-N-[(1-metilpirrolidin-2-il)metil]acetamida
	2-({metil[2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil]amino}metil)piridina-4-carbaldehído

40 **14.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en la forma de una sal de oxalato, una sal de citrato, una sal de fumarato o una sal de ascorbato.

45 **15.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene un peso molecular de 130-1.000 g/mol, como 180-800 g/mol, por ejemplo 225-600 g/mol o 250-500 g/mol.

16. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y opcionalmente uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables; que comprende opcionalmente una o más sustancias activas adicionales.

50 **17.** Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o un isómero, estereoisómero, diastereómero o tautómero geométrico del mismo o una mezcla de isómeros, estereoisómeros, diastereómeros o tautómeros geométricos del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

55 **18.** Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o un isómero, estereoisómero, diastereómero o tautómero geométrico del mismo o una mezcla de isómeros, estereoisómeros, diastereómeros o tautómeros geométricos del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de HDME.

60 **19.** El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o un isómero, estereoisómero, diastereómero o tautómero geométrico del mismo o una mezcla de isómeros, estereoisómeros, diastereómeros o tautómeros geométricos del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad dependiente de HDME.

65