

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 495**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74	(2006.01)	A61K 31/44	(2006.01)
C07D 213/79	(2006.01)	A61K 31/501	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61K 31/50	(2006.01)
C07D 213/81	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 237/24	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2013 PCT/US2013/077539**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14100818**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2013 E 13865712 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2935217**

54 Título: **Inhibidores de la histona desmetilasa**

30 Prioridad:

21.12.2012 US 201261745246 P
14.03.2013 US 201361785380 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.07.2019

73 Titular/es:

CELGENE QUANTICEL RESEARCH, INC.
(100.0%)
9393 Towne Centre Drive
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

CHEN, YOUNG, K.;
KANOUNI, TOUFIKE;
NIE, ZHE;
STAFFORD, JEFFREY, ALAN;
VEAL, JAMES, MARVIN y
WALLACE, MICHAEL, BRENNAN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 718 495 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la histona desmetilasa

La invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas. La invención también se refiere al uso de los compuestos en el tratamiento del cáncer.

5 Antecedentes

El documento US 7,897,612 describe ciertos derivados de glicina N-sustituidos bicíclicos heteroaromáticos que son antagonistas de las prolil hidroxilasas HIF y son útiles para tratar enfermedades que se benefician de la inhibición de esta enzima, siendo la anemia un ejemplo.

10 El documento US 8,034,811 describe compuestos éster de ácido hidroxámico y sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso solo o en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos en terapia, para tratar enfermedades asociadas con angiogénesis desregulada, tal como cáncer.

El documento WO 2006/002383 describe compuestos de 2-aminoarilcarboxamida para uso en el tratamiento del cáncer.

15 El documento WO 2012/052390 describe derivados de N-2-(2-piridinil)-4-pirimidinil-beta-alanina como inhibidores de la histona desmetilasa JMJD3.

20 El documento WO 2005/054179 describe compuestos éster de ácido hidroxámico y sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso solo o en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos en terapia, para tratar enfermedades asociadas con angiogénesis desregulada, tal como cáncer.

Thalhammer et al, Organic & Biomolecular Chemistry, 9 (2011), 127-135 describen 2,4-dicarboxilatos de piridina 3-sustituidos como inhibidores de la histona desmetilasa JMJD3.

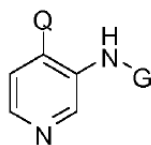
Existe una necesidad en la técnica para un tratamiento efectivo del cáncer y la enfermedad neoplásica.

Breve resumen de la invención.

25 En este documento se proporcionan compuestos derivados de piridina y piridazina sustituidos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Los compuestos y composiciones en cuestión son útiles para la inhibición de la histona desmetilasa. Adicionalmente, los compuestos y composiciones en cuestión son útiles para el tratamiento del cáncer, tales como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma y similares. Los compuestos derivados de piridina y piridazina sustituidos descritos en el presente

30 documento se basan en un anillo de piridina o piridazina disustituido que lleva en la posición 4 un ácido carboxílico o un éster de ácido carboxílico, y en la posición 3 un grupo amino sustituido.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XI)

en donde:

35 Q es $-\text{CO}_2\text{R}$;

R es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$;

G es $-\text{X}-\text{Y}$;

X es alquileo $-\text{C}_1$;

40 Y es opcionalmente indanilo sustituido, opcionalmente tetralinilo sustituido, opcionalmente tetrahydroquinolinilo sustituido, opcionalmente naftilo sustituido, opcionalmente indolilo sustituido, opcionalmente benzofuranilo sustituido, opcionalmente 2,3-dihydrobenzofuranilo sustituido, opcionalmente 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo sustituido, u opcionalmente adamantilo sustituido,

en donde cada uno de indanilo, tetralinilo, tetrahydroquinolinilo, naftilo, indolilo, benzofuranilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxinilo y adamantilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

- 5 alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, halo, fluoroalquilo, nitro, aralqueno, aralquino, carbociclilo, carbocicliclilo, heterociclilo, heterocicliclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a, -R^b-S(O)_tOR^a, -R^b-S(O)_tOR^a, o -R^b-S(O)_tN(R^a)₂;

en donde:

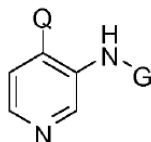
- 10 cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada;

cada R^c es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada; y

t es 1 o 2.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XIc)

15

en donde:

Q es -CO₂R;

R es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

G es -X-Y;

- 20 X es alqueno -C₁;

Y es fenilo sustituido con alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fluoro, cloro, fluoroalquilo, nitro, aralqueno, aralquino, carbociclilo, carbocicliclilo, heterociclilo, heterocicliclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a, -R^b-S(O)_tOR^a, -R^b-S(O)_tOR^a, y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂;

- 25 en donde:

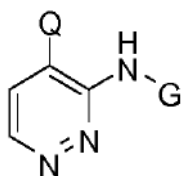
cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada;

cada R^c es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada; y

- 30 t es 1 o 2.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (XV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XV)

en donde,

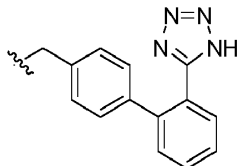
Q es $-\text{CO}_2\text{R}$;

R es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$;

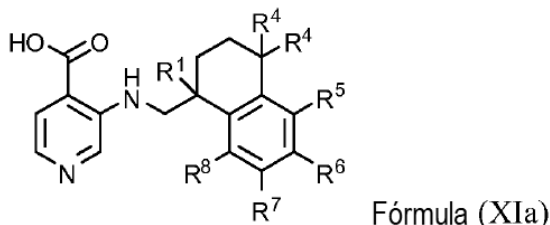
G es $-\text{X-Y}$;

5 X es alquilenno $-\text{C}_1$;

Y es carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; con la condición de que G no sea



Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (XI) tiene la estructura de Fórmula (XIa):



10

en donde,

R^1 es hidrógeno, metilo, o $-\text{OH}$;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, fluoro, o metilo; y

15 R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son cada uno escogido independientemente de hidrógeno, halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, carbociclilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, carbocicililoxi $\text{C}_3\text{-C}_7$, carbocicililalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{12}$, carbocicililalcoxi $\text{C}_4\text{-C}_{12}$, alquilenno $\text{C}_2\text{-C}_6$, ariloxi $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo y heteroariloxi.

Descripción detallada de la invención

20 Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno, una", y "el, la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de tales agentes, y la referencia a "la célula" incluye una referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y sus equivalentes conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente. Cuando los rangos se usan en el presente documento para las propiedades físicas, tal como el peso molecular, o las propiedades químicas, tal como las fórmulas químicas, todas las combinaciones y subcombinaciones de los rangos y las realizaciones específicas deben incluirse. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o un rango numérico significa que el número o rango numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro de un error experimental estadístico), y por lo tanto el número o rango numérico puede variar entre 1% y 15% del número indicado o rango numérico. El término "que comprende" (y los términos relacionados como "comprender" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que en otras ciertas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similar, descrito aquí, puede "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

30

Definitions

Tal como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique otra cosa, los siguientes términos tienen el significado que se indica a continuación.

"Amino" se refiere al radical $-\text{NH}_2$.

35 "Ciano" se refiere al radical $-\text{CN}$.

"Nitro" se refiere al radical $-\text{NO}_2$.

"Oxa" se refiere al radical -O-.

"Oxo" se refiere al radical =O.

"Tioxo" se refiere al radical =S.

"Imino" se refiere al radical =N-H.

5 "Oximo" se refiere al radical =N-OH.

"Hidrazino" se refiere al radical = N-NH₂.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₁₅). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₁₃). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₈). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₄). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₂). En otras realizaciones, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo C₁). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₅-C₁₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₅-C₈). En otras realizaciones, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₂-C₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende de dos a diez átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₂-C₁₀). En otras realizaciones, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₃-C₅). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 1-metiletilo (iso-propilo), 1-butilo (n-butilo), 1-metilpropilo (sec-butilo), 2-metilpropil (iso-butilo), 1,1-dimetiletilo (tert-butilo), 1-pentilo (n-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la especificación, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la especificación, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la especificación, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que enlaza el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquilenilo está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquilenilo o a través de cualquiera de los dos carbonos dentro de la cadena. En ciertas realizaciones, un alquilenilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₁-C₈). En otras realizaciones, un alquilenilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo C₁-

C₅). En otras realizaciones, un alquileno comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₁-C₄). En otras realizaciones, un alquileno comprende uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₁-C₃). En otras realizaciones, un alquileno comprende uno o dos átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₁-C₂). En otras realizaciones, un alquileno comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquileno C₁). En otras realizaciones, un alquileno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₅-C₈). En otras realizaciones, un alquileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₂-C₅). En otras realizaciones, un alquileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₃-C₅). A menos que se indique otra cosa específicamente en la especificación, una cadena de alquileno está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a(donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o multicíclico aromático mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico contiene solo hidrógeno y carbono de cinco a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillo está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de π-electrones cíclico, deslocalizado (4n + 2) de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillo del que se derivan los grupos arilo incluye, entre otros, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique otra cosa específicamente en la especificación, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (como en "aralquilo") pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alqueno, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a(donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alqueno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alqueno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique otra cosa

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^c-arilo donde R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena alquileno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describe anteriormente para una cadena alquileno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describe anteriormente para un grupo arilo.

"Aralqueno" se refiere a un radical de la fórmula -R^d-arilo donde R^d es una cadena de alqueno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralqueno está opcionalmente sustituida como se describe anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alqueno del radical aralqueno está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alqueno.

"Aralquino" se refiere a un radical de la fórmula -R^e-arilo, donde R^e es una cadena de alquino como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquino está opcionalmente sustituida como se describe anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquino del radical aralquino está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquino.

"Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-arilo donde R^c es una cadena de alquileno como se define anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena alquileno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describe anteriormente para una cadena alquileno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describe anteriormente para un grupo arilo.

"Carbociclilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que pueden incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un carbociclilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un carbociclilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. El carbociclilo puede estar saturado (es decir, que contiene solo enlaces C-C) o insaturado (es decir, que contiene uno o más dobles enlaces o enlaces triples). Un radical carbociclilo completamente saturado también se conoce como "cicloalquilo". Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se conoce como "cicloalqueno". Ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales carbociclilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo [2.2.1] heptanilo, y similares. A

menos que se especifique otra cosa en la especificación, el término "carbociclilo" incluye los radicales carbociclilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alqueno, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique otra cosa

"Carbocicilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -carbociclilo, donde R^c es una cadena de alqueno como se define anteriormente. La cadena de alqueno y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

"Carbocicilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -carbociclilo, donde R^c es una cadena de alqueno como se definió anteriormente. La cadena de alqueno y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

"Halo" o "halógeno" se refiere a los sustituyentes bromo, cloro, flúor o yodo.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales fluorados, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique otra cosa específicamente en la especificación, el radical heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heterociclilo se pueden oxidar opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado. El heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del (de los) anillo (s). Ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil [1,3] ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la especificación, el término "heterociclilo" pretende incluir radicales heterociclilo como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados DE alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-CO)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique otra cosa

"N-heterociclilo" o "heterociclilo unido en N" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se describe anteriormente para los radicales heterociclilo. Los ejemplos de tales radicales N-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

"C-heterociclilo" o "heterociclilo unido en C" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical C-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se describe anteriormente para los radicales heterociclilo. Ejemplos de tales radicales C-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo, y similares.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -heterociclilo donde R^c es una cadena de alquileo como se define anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heterociclilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -heterociclilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterociclilalcoxi está opcionalmente sustituida como se define anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en este documento, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que al menos uno de los anillos en el sistema de anillo está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de π -electrones cíclico, deslocalizado ($4n+2$) de acuerdo con la teoría de Hückel. Heteroarilo incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heteroarilo está opcionalmente oxidado. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados.

El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del (de los) anillo (s). Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopirranilo, benzopirranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenil), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pidinilo, y tiofenilo (es decir tienilo). A menos que se indique otra cosa específicamente en la especificación, el término "heteroarilo" pretende incluir radicales heteroarilo como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-CO)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique otra cosa

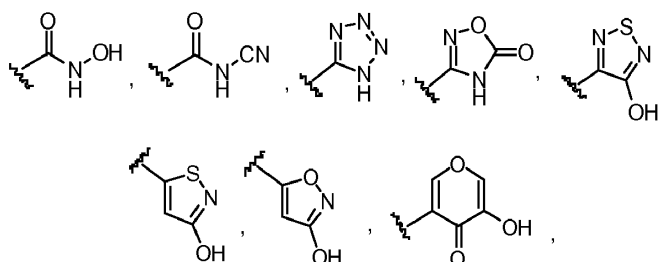
"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describe anteriormente para los radicales heteroarilo.

"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describe anteriormente para los radicales heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se define anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R^c-heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se define anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo heteroarilo.

Como se usa en el presente documento, "bioisostero del ácido carboxílico" se refiere a un grupo funcional o unidad estructural que muestra propiedades físicas, biológicas y/o químicas similares a las de una unidad estructural de ácido carboxílico. Ejemplos de bioisosteres de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a,

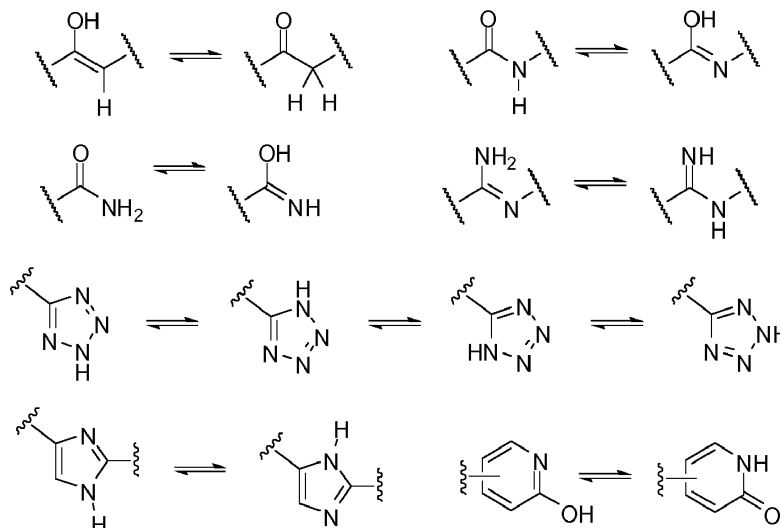


y similares.

Los compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en algunos casos, contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se definen, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para los aminoácidos. Cuando los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z (por ejemplo, cis o trans). Asimismo, se pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas. El término "isómero geométrico" se refiere a los isómeros geométricos E o Z (por ejemplo, cis o trans) de un doble enlace de alqueno. El término "isómero de posición" se refiere a los isómeros estructurales alrededor de un anillo central, como los isómeros orto, meta y para alrededor de un anillo de benceno.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. Se contempla que la divulgación proporcionada en este documento abarca los diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas estructuras moleculares son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Un "tautómero" se refiere a una molécula en la que es posible un cambio de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en el presente documento pueden, en ciertas realizaciones, existir como tautómeros. En circunstancias donde la tautomerización es posible, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluido el estado físico, la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



"Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia subsecuentemente descrito puede o no ocurrir y que la descripción incluye casos en que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto los radicales arilo sustituidos como los radicales arilo que no tienen sustitución.

5 "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácido como de base. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos derivados de amidopiridina o amidopiridazina sustituidos descritos en el presente documento pretende abarcar cualquiera y todas las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en el presente documento son sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.

10 "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, las cuales no son indeseables biológicamente o de alguna otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido hidroxilódico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos alifáticos y ácidos sulfónicos aromáticos, etc., e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales de ejemplo incluyen, por lo tanto, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleates, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluensulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan las sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1997)). Las sales de adición de ácido de compuestos básicos pueden prepararse poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con los métodos y técnicas con los que está familiarizado un experto en la técnica.

30 "Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, las cuales no son indeseables biológicamente o de alguna otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas naturales sustituidas, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, N,N-dibenciletilenodiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, N-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véase Berge et al., supra.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar", "paliar" o "mejoramiento" se usan indistintamente en este documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, entre otros, beneficios terapéuticos y/o beneficios profilácticos. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o el alivio de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de tal manera que se observa una mejoría en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informe uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

55 "Profármaco" pretende indicar un compuesto que puede convertirse bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte in vivo en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

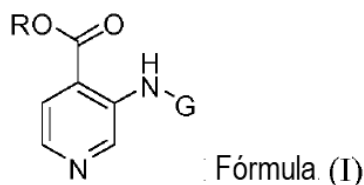
60 Se proporciona una discusión de los profármacos en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Serie de simposios, vol. 14, y en Boreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

5 El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente, que libera el compuesto activo in vivo cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe en el presente documento, pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal manera que las modificaciones se escindan, ya sea en la manipulación rutinaria o in vivo, al compuesto activo original. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se separa para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos activos y similares.

10 Compuestos derivadas de piridina o piridazina sustituidos

15 Los compuestos derivados de piridina y piridazina sustituidos se describen en el presente documento que inhiben una enzima de histona desmetilasa. Estos compuestos, y las composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento del cáncer y la enfermedad neoplásica. Los compuestos descritos en el presente documento pueden, por lo tanto, ser útiles para tratar el cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma y similares.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde,

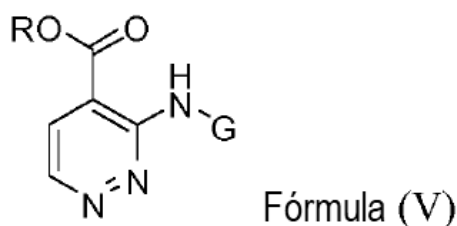
20 R es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

G es -X-Y;

X es alquileo -C₁.

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en donde R¹ es hidrógeno. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en donde R¹ es alquilo C₁-C₈.

25 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (V), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde,

R es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

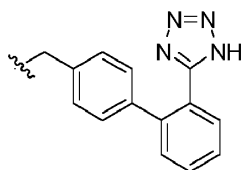
30 G es R²;

R² es -X-Y;

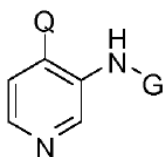
X es alquileo -C₁;

Y es carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; con la condición de que:

G no sea



Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XI)

en donde:

5 Q es $-\text{CO}_2\text{R}$;

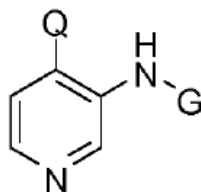
R es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$;

G es $-\text{X}-\text{Y}$;

X es alquileo $-\text{C}_1$;

10 Y es opcionalmente tetralinilo sustituido, opcionalmente tetrahydroquinolinilo sustituido, opcionalmente naftilo sustituido, opcionalmente indolilo sustituido, opcionalmente benzofuranilo sustituido, opcionalmente adamantilo sustituido, u opcionalmente indanilo sustituido.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XI)

en donde:

15 Q es $-\text{CO}_2\text{R}$;

R es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$;

G es $-\text{X}-\text{Y}$;

X es alquileo $-\text{C}_1$;

20 Y es fenilo sustituido con alquenido $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, fluoro, cloro, fluoroalquilo, nitro, aralquinilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-\text{R}^b\text{-OR}^a$, $-\text{R}^b\text{-OC(O)-R}^a$, $-\text{R}^b\text{-OC(O)-OR}^a$, $-\text{R}^b\text{-OC(O)-N(R}^a)_2$, $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)_2$, $-\text{R}^b\text{-C(O)R}^a$, $-\text{R}^b\text{-C(O)OR}^a$, $-\text{R}^b\text{-O-R}^c\text{-C(O)N(R}^a)_2$, $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$, $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_i\text{R}^a$, $-\text{R}^b\text{-S(O)}_i\text{OR}^a$, $-\text{R}^b\text{-S(O)}_i\text{OR}^a$, y $-\text{R}^b\text{-S(O)}_i\text{N(R}^a)_2$;

en donde:

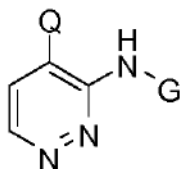
25 cada R^a es independientemente hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada;

cada R^c es una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada; y

t es 1 o 2.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (XV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XV)

en donde,

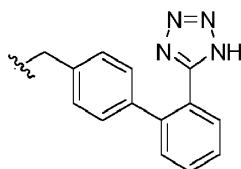
5 Q es $-CO_2R$;

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ;

G es $-X-Y$;

X es alquileo $-C_1$;

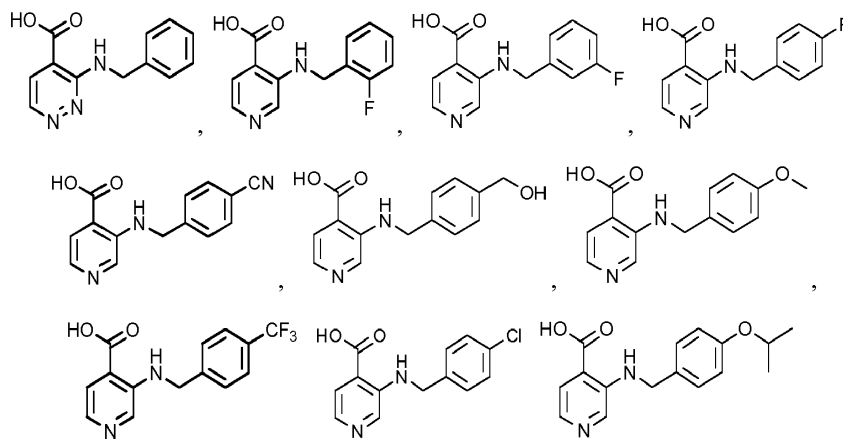
Y es carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; con la condición de que G no sea

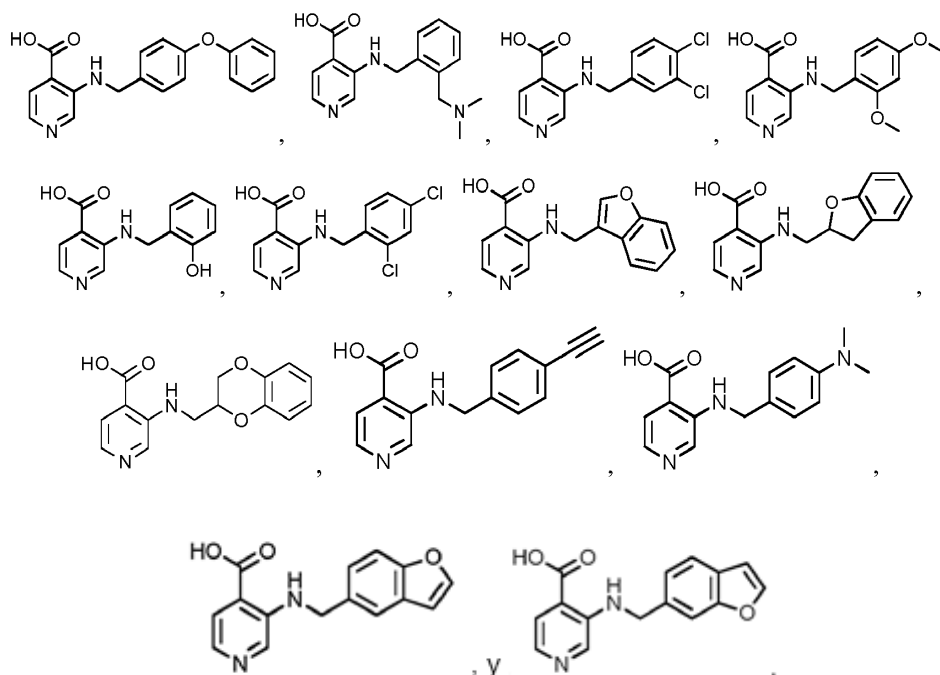


10

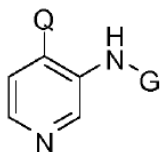
Otra realización proporciona el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula (XI) o Fórmula (XV), en donde R es hidrógeno. Otra realización proporciona el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula (XI) o Fórmula (XV), en donde R es alquilo C_1-C_8 . Otra realización proporciona el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula (XI) o Fórmula (XV), en donde Y es tetralinilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula (XI) o Fórmula (XV), en donde Y es tetrahydroquinolinilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula (XV), en la que Y es piridilo sustituido. Otra realización proporciona el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula (XI) o Fórmula (XV), en donde Y es naftilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula (XI) o Fórmula (XV), en donde Y es indolilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula (XI) o Fórmula (XV), en donde Y es benzofuranilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula (XI) o Fórmula (XV), en donde Y es adamantilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula (XI) o Fórmula (XV), en donde Y es indanilo opcionalmente sustituido.

25 Una realización proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:





5 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XI)

en donde:

Q es $-CO_2R$;

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ;

10 G es $-X-Y$;

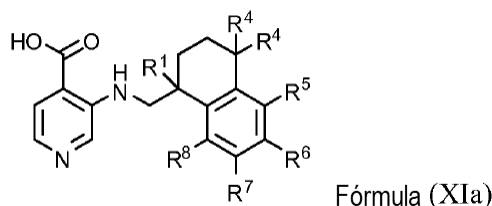
X es alquileo $-C_1$;

Y es opcionalmente tetralinilo sustituido, opcionalmente tetrahydroquinolinilo sustituido, opcionalmente benzofuranilo sustituido, opcionalmente 2,3-dihidrobenzofuranilo sustituido, opcionalmente 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo sustituido, opcionalmente naftilo sustituido, opcionalmente indolilo sustituido, u opcionalmente indanilo sustituido.

15 Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es $-CO_2R$. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es tetrahydroquinolinilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es benzofuranilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es naftilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es indolilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es indanilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es tetralinilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el tetralinilo opcionalmente sustituido es un 1-tetralinilo opcionalmente sustituido.

30

Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (XI) tiene la estructura de Fórmula (XIa):



en donde,

5 R^1 es hidrógeno, metilo, o -OH;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, fluoro, o metilo; y

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son cada uno escogido independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , carbociclilo C_3-C_7 , carbociclioxi C_3-C_7 , carbociclilalquilo C_4-C_{12} , carbociclilalcoxi C_4-C_{12} , alquinilo C_2-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , ariloxi C_6-C_{10} , heteroarilo y heteroariloxi.

10 Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en la que cada R^4 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en la que cada R^4 es flúor. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en la que cada R^4 es metilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde un R^4 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde un R^4 es flúor.

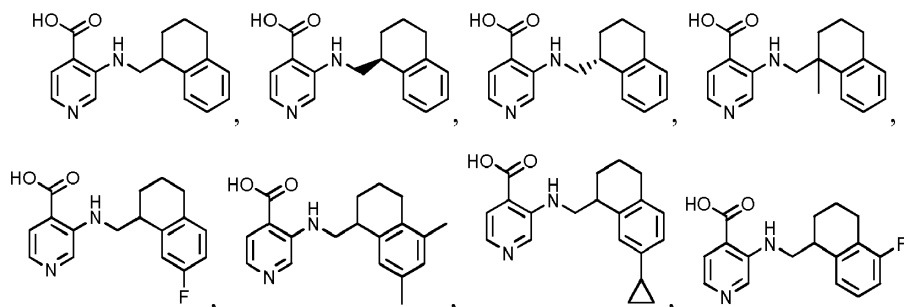
15 Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R es hidrógeno.

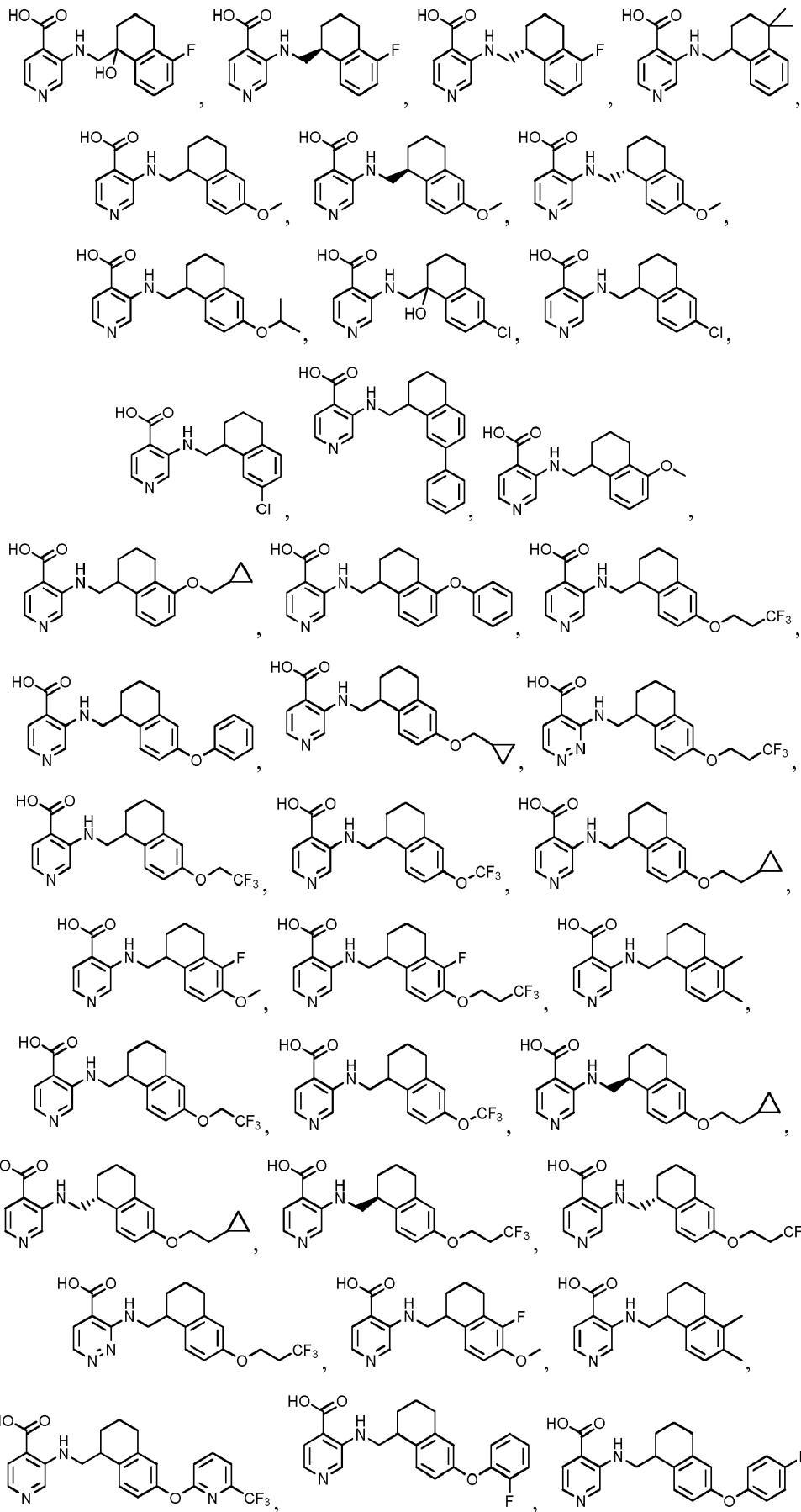
Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde R^5 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde R^6 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde R^7 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde R^8 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde R^5 y R^7 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde R^5 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde R^7 y R^8 son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en la que R^6 no es hidrógeno.

20 Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde R^6 se elige entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , carbociclilo C_3-C_7 , carbociclioxi C_3-C_7 , carbociclilalquilo C_4-C_{12} , carbociclilalcoxi C_4-C_{12} , alquinilo C_2-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , ariloxi C_6-C_{10} , aralcoxi C_7-C_{14} , heteroarilo y heteroariloxi.

25 Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en la que R^6 se elige entre alquilo C_1-C_6 . Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en la que R^6 se elige entre alcoxi C_1-C_6 . Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde R^6 se elige de carbociclilo C_3-C_7 . Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en la que R^6 se elige de entre el carbociclioxi C_3-C_7 . Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en la que R^6 se elige de carbociclilalquilo C_4-C_{12} . Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde R^6 se elige de carbociclilalcoxi C_4-C_{12} . Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde R^6 se elige de alquinilo C_2-C_6 . Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde R^6 se elige de alquenilo C_2-C_6 . Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde R^6 se elige de ariloxi C_6-C_{10} . Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde R^6 se elige de aralcoxi C_7-C_{14} . Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en la que R^6 se elige entre heteroarilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (XIa), en donde R^6 se elige de heteroariloxi.

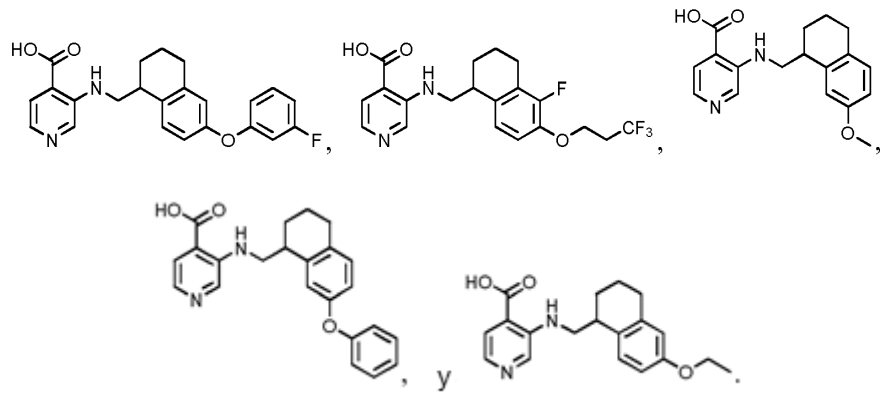
Una realización proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, elegido entre:



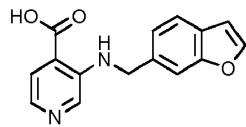
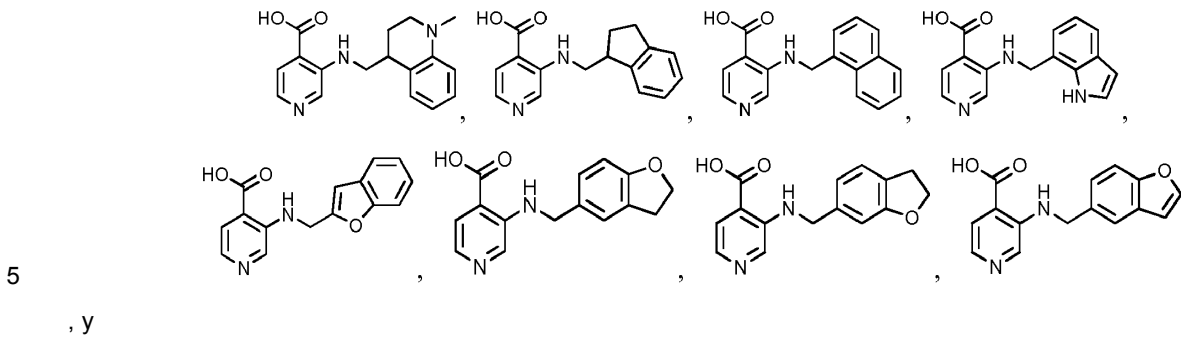


5

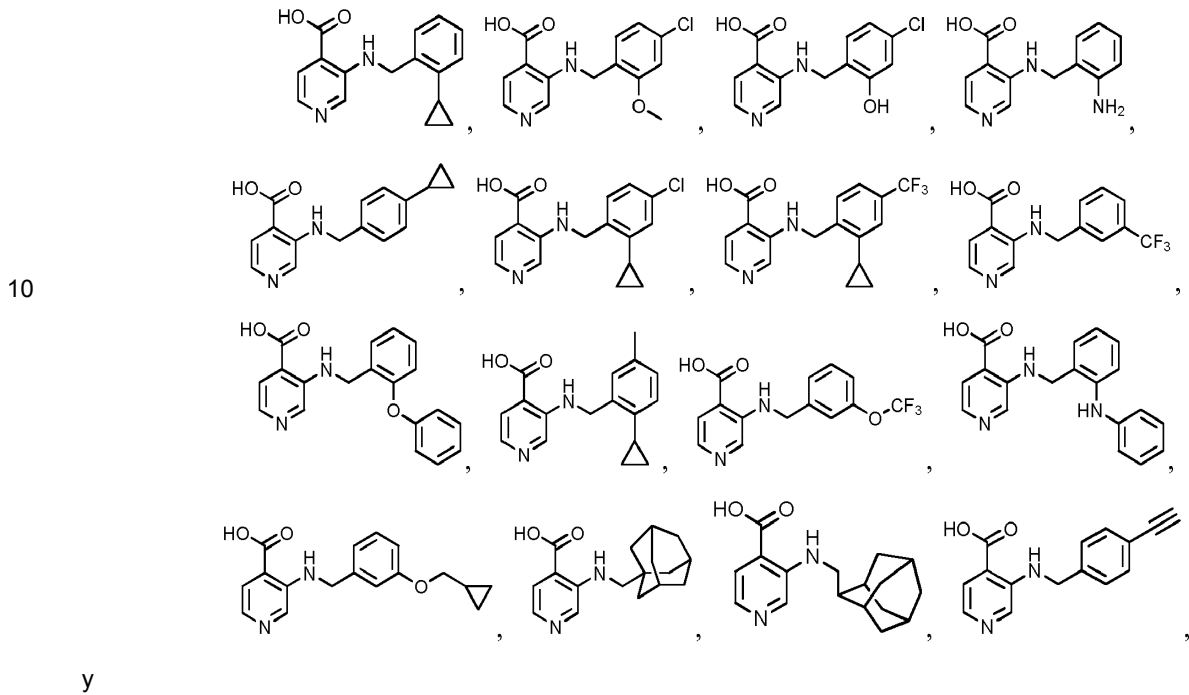
10

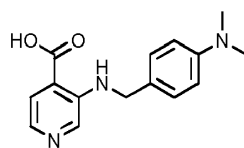


Una realización proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, elegido entre:



Una realización proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, elegido entre:



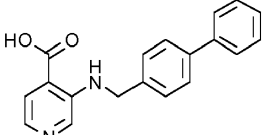
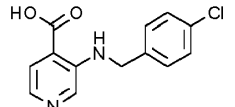
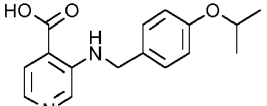
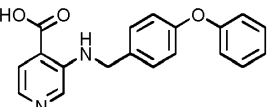
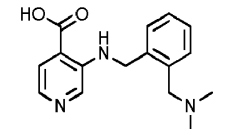
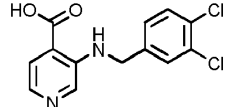
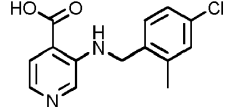
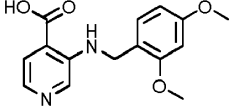
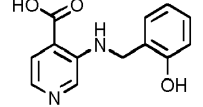
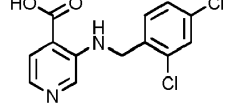


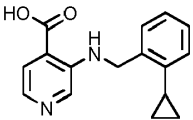
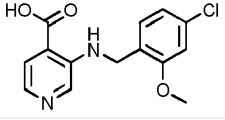
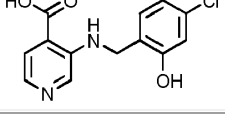
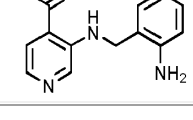
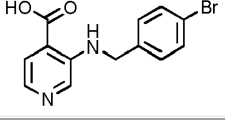
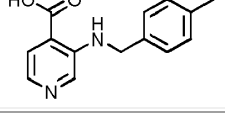
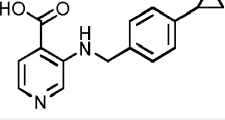
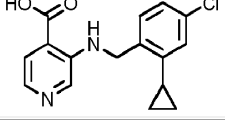
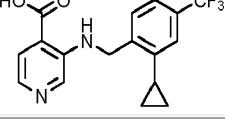
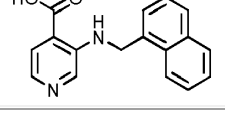
En algunas realizaciones, el compuesto derivado de aminopiridina o aminopiridazina sustituido como se describe en este documento, o un éster de ácido carboxílico, o su bioisostero de ácido carboxílico, tiene la estructura proporcionada en la Tabla 1. * indica que el compuesto es un ejemplo de referencia.

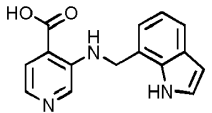
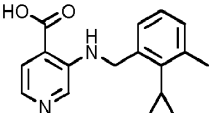
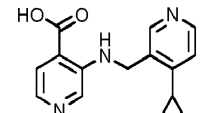
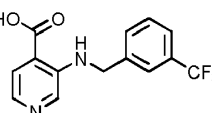
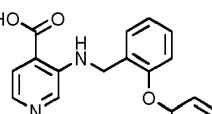
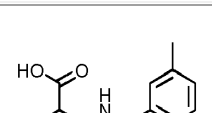
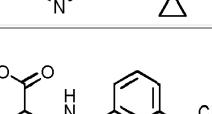
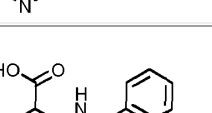
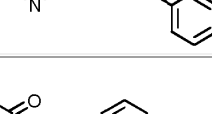
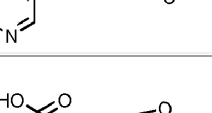
5

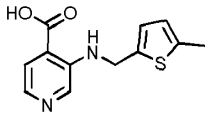
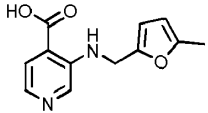
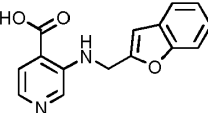
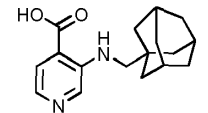
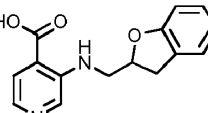
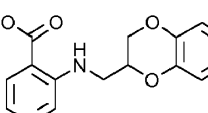
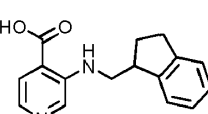
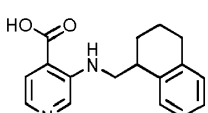
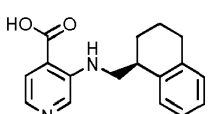
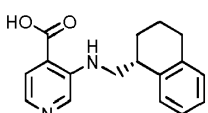
Tabla 1

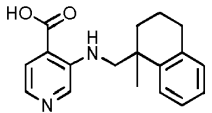
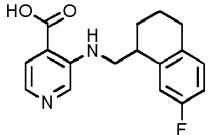
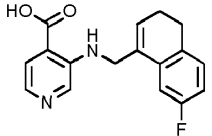
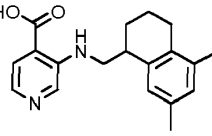
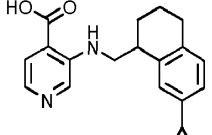
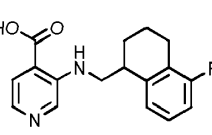
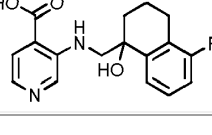
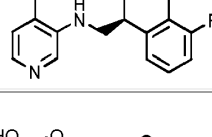
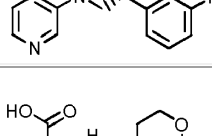

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
1		ácido 3-(bencilamino)piridazin-4-carboxílico
2		ácido 3-[(2-fluorobencil)amino]piridin-4-carboxílico
3		ácido 3-[(3-fluorobencil)amino]piridin-4-carboxílico
4		ácido 3-[(4-fluorobencil)amino]piridin-4-carboxílico
5		ácido 3-[(4-cianobencil)amino]piridin-4-carboxílico
6		ácido 3-[(4-hidroximetil)bencil]amino}piridin-4-carboxílico
7		ácido 3-[(4-metoxibencil)amino]piridin-4-carboxílico
8		ácido 3-[(4-(trifluorometil)bencil]amino}piridin-4-carboxílico

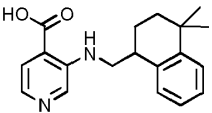
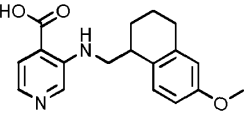
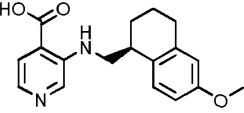
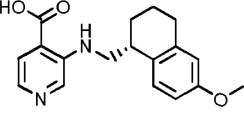
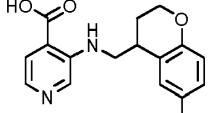
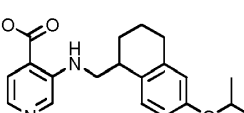
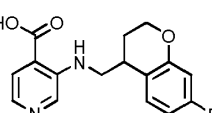
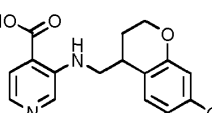
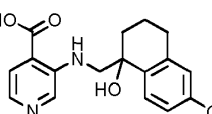
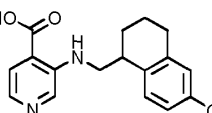
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
9*		ácido 3-[(bifenil-4-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico
10		ácido 3-[(4-clorobencil)amino]piridin-4-carboxílico
11		ácido 3-[[4-(propan-2-iloxi)bencil]amino]piridin-4-carboxílico
12		ácido 3-[(4-fenoxibencil)amino]piridin-4-carboxílico
13		ácido 3-({2-[(dimetilamino)metil]bencil}amino)piridin-4-carboxílico
14		ácido 3-[(3,4-diclorobencil)amino]piridin-4-carboxílico
15*		ácido 3-[(4-cloro-2-metilbencil)amino]piridin-4-carboxílico
16		ácido 3-[(2,4-dimetioxibencil)amino]piridin-4-carboxílico
17		ácido 3-[(2-hidroxibencil)amino]piridin-4-carboxílico
18		ácido 3-[(2,4-diclorobencil)amino]piridin-4-carboxílico

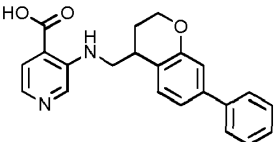
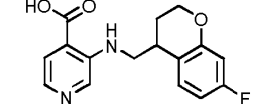
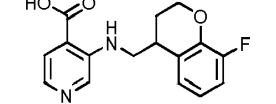
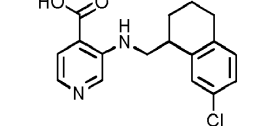
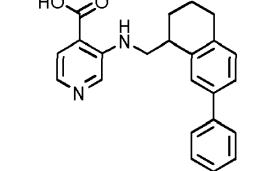
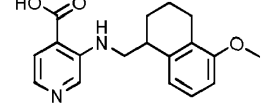
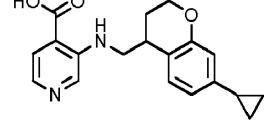
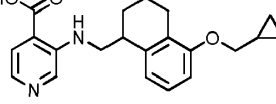
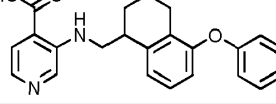
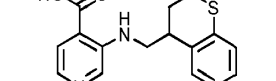
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
19		ácido 3-[(2-ciclopropilbencil)amino]piridin-4-carboxílico
20		ácido 3-[(4-cloro-2-metoxibencil)amino]piridin-4-carboxílico
21		ácido 3-[(4-cloro-2-hidroxibencil)amino]piridin-4-carboxílico
22		ácido 3-[(2-aminobencil)amino]piridin-4-carboxílico
23*		ácido 3-[(4-bromobencil)amino]piridin-4-carboxílico
24*		ácido 3-[(4-metilbencil)amino]piridin-4-carboxílico
25		ácido 3-[(4-ciclopropilbencil)amino]piridin-4-carboxílico
26		ácido 3-[(4-cloro-2-ciclopropilbencil)amino]piridin-4-carboxílico
27		ácido 3-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)bencil]amino]piridin-4-carboxílico
28		ácido 3-[(naftalen-1-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico

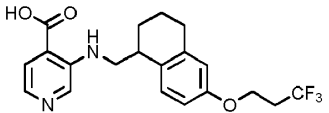
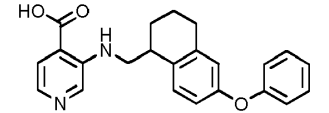
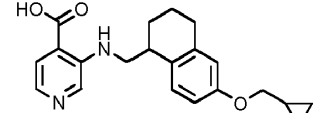
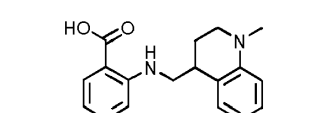
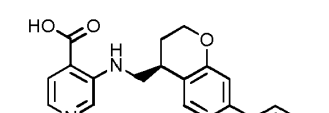
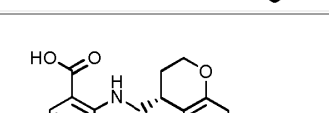
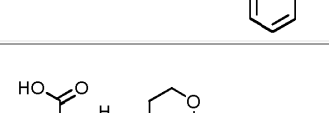
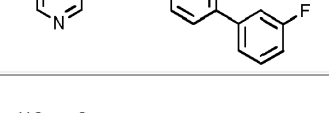
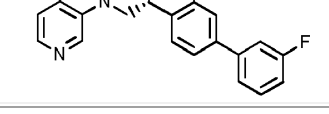
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
29		ácido 3 -[(1H-indol-7-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico
30*		ácido carboxílico 3-[(2-ciclopropil-3-metilbencil)amino]piridin-4-
31*		ácido carboxílico 3-[[4-ciclopropilpiridin-3-il)-metil]amino]piridin-4-
32		ácido 3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]piridin-4-carboxílico
33		ácido 3-[(2-fenoxibencil)amino]piridin-4-carboxílico
34*		ácido carboxílico 3-[(2-ciclopropil-5-metilbencil)amino]piridin-4-
35		ácido 3- [[3-(trifluorometoxi)bencil]amino]piridin-4-carboxílico
36		ácido 3- [[2-(fenilaminol)bencil]amino]piridin-4-carboxílico
37		ácido 3-[[3-(ciclopropilmetoxi)bencil]amino]piridin-4-carboxílico
38		ácido 3-[(1-benzofuran-3-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
39*		ácido 3-[(5-metiltiofen-2-il)metil]amino}piridin-4-carboxílico
40*		ácido 3-[(5-metifuran-2-il)metil]amino}piridin-4-carboxílico
41		ácido 3-[(1-benzofuran-2-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico
42		ácido 3-[(adamantan-1-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico
43		ácido 3-[(2,3-dihidro-1-benzofuran-2-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico
44		ácido 3-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico
45		ácido 3-[(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilmetilbencil)amino]piridin-4-carboxílico
46		ácido 3-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico
47		ácido 3-1[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil]amino}piridin-4-carboxílico
48		ácido 3-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil]amino}piridin-4-carboxílico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
49		ácido 3-[[1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino}piridin-4-carboxílico
50		ácido 3-[[7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino}piridin-4-carboxílico
51		ácido 3-[[7-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1-il]metil]amino}piridin-4-carboxílico
52		ácido 3-[[5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino}piridin-4-carboxílico
53		ácido 3-[[7-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino}piridin-4-carboxílico
54		ácido 3-[[5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino}piridin-4-carboxílico
55		ácido 3-[[5-fluoro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino}piridin-4-carboxílico
56		ácido 3-[[[(1S)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino}piridin-4-carboxílico
57		ácido 3-[[[(1R)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino}piridin-4-carboxílico
58*		ácido 3-[[3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilmetil]amino}piridin-4-carboxílico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
59		ácido 3-((4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico
60		ácido 3-((6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico
61		ácido 3-(((1S)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico
62		ácido 3-(((1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico
63*		ácido 3-((6-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico
64		ácido 3-((6-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico
65*		ácido 3-((7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico
66*		ácido 3-((7-cloro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico
67		ácido 3-((6-cloro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico
68		ácido 3-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico

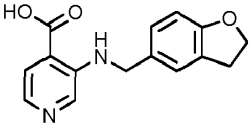
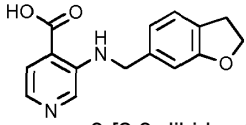
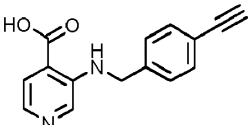
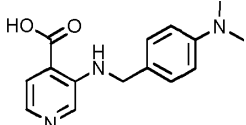
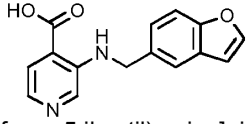
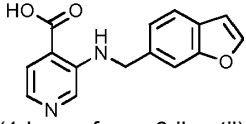
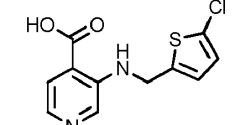
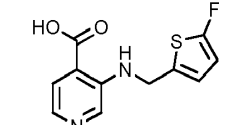
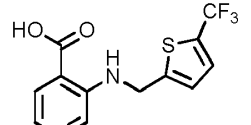
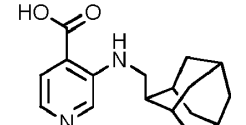
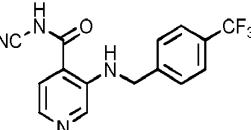
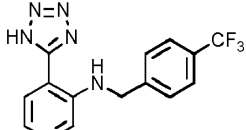
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
69*		ácido 3-(((7-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico
70*		ácido 3-(((7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico
71*		ácido 3-(((8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico
72		ácido 3-(((7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico
73*		ácido 3-(((7-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico
74		ácido 3-(((5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico
75*		ácido 3-(((7-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico
76		ácido 3-(((5-(ciclopropilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico
77		ácido 3-(((5-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico
78*		ácido 3-((3,4-dihidro-2H-tiocromen-4-ilmetil]amino)piridin-4-carboxílico

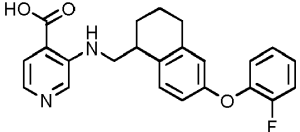
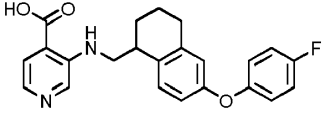
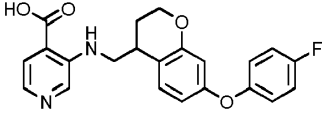
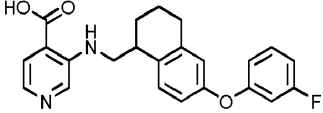
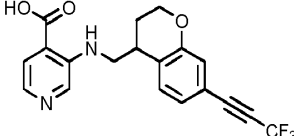
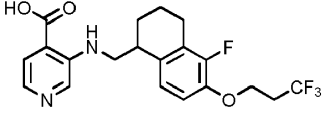
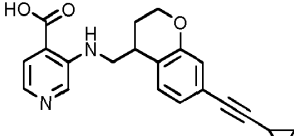
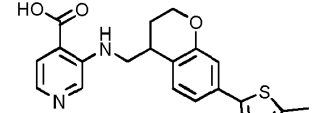
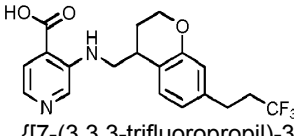
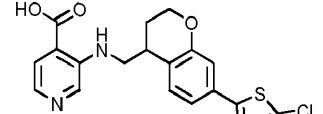
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
79		ácido 3-(((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
80		ácido 3-(((5-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
81		ácido 3-(((6-(ciclopropilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
82		ácido 3-(((1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
83*		ácido 3-(((4S)-7-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
84*		ácido 3-(((4R)-7-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
85*		ácido 3-(((4S)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
86*		ácido 3-(((4R)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
87*		ácido 3-(((4S)-7-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico

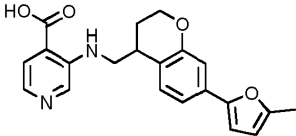
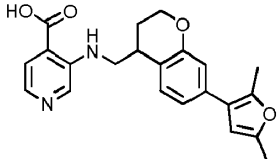
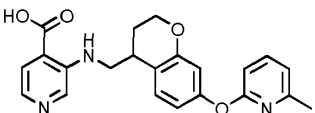
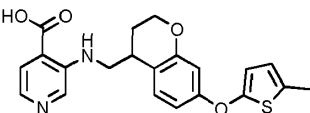
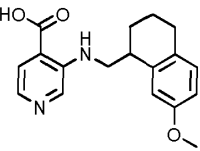
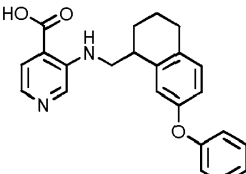
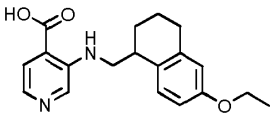
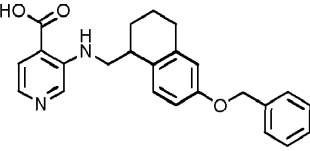
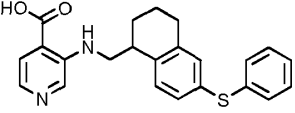
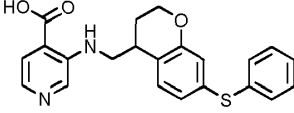
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
88*		ácido 3-(((4 <i>R</i>)-7-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
89*		ácido 3-(((6-(2-feniletoksi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
90		ácido 3-(((6-(2,2,2-trifluoroetoksi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
91*		ácido 3-(((7-(2-ciclopropiletil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
92		ácido 3-(((6-(trifluorometoksi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
93*		ácido 3-(((4 <i>S</i>)-7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
94*		ácido 3-(((4 <i>R</i>)-7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
95*		ácido 3-(((4 <i>S</i>)-7-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
96*		ácido 3-(((4 <i>R</i>)-7-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico

Ejemplo de síntesis química	de Estructura	Nombre
97		ácido 3-(((1S)-6-(2-ciclopropyletoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
98		ácido 3-(((1R)-6-(2-ciclopropyletoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
99		ácido 3-(((1S)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
100		ácido 3-(((1R)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
101		ácido 3-(((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridazin-4-carboxílico
102		ácido 3-(((5-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
103		ácido 3-(((5,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico
104		ácido 3-(((6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico

En algunas realizaciones, el compuesto derivado de aminopiridina o aminopiridazina sustituido como se describe en este documento, o un éster de ácido carboxílico, o su bioisostero de ácido carboxílico, tiene la estructura proporcionada en la Tabla 2. * indica que el compuesto es un ejemplo de referencia.

 <p>ácido 3-[2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 3-[2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 3-[4-etilnilbencil)amino]piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 3-[4-(dimetilamino)bencil)amino]piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 3-[(1-benzofuran-5-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 3-[(1-benzofuran-6-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 5-[[5-clorotiofen-2-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico *</p>	 <p>ácido 5-[[5-fluorotiofen-2-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico *</p>
 <p>ácido 5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico *</p>	 <p>ácido 3-[(adamantan-2-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico</p>
 <p>N-ciano-3-(4-(trifluorometil)bencilamino)isonicotinamida*</p>	 <p>4-(1H-tetrazol-5-il)-N-(4-(trifluorometil)bencil)piridin-3-amina*</p>

 <p>ácido 3-((6-(2-fluorofenoxy)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 3-((6-(4-fluorofenoxy)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 3-((7-(4-fluorofenoxy)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridin-4-carboxílico *</p>	 <p>ácido 3-((6-(3-fluorofenoxy)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 3-((7-(3-(trifluoroprop-1-in-1-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridin-4-carboxílico *</p>	 <p>ácido 3-((5-fluoro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 3-((7-(2-ciclopropiletinil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridin-4-carboxílico *</p>	 <p>ácido 3-((7-(5-metiltiofen-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridin-4-carboxílico *</p>
 <p>ácido 3-((7-(3,3,3-trifluoropropil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridin-4-carboxílico *</p>	 <p>ácido 3-((7-(5-clorotiofen-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]metil}amino)piridin-4-carboxílico *</p>

 <p>ácido 3-((7-(furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopirán-4-yl)metil)amino)piridin-4-carboxílico *</p>	 <p>ácido 3-((7-(2,5-dimetilfuran-3-yl)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-yl)metil)amino)piridin-4-carboxílico *</p>
 <p>ácido 3-(((6-((6-metilpiridin-2-yl)oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)metil)amino)piridin-4-carboxílico *</p>	 <p>ácido 3-(((6-((5-metiltiofen-2-yl)oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)metil)amino)piridin-4-carboxílico *</p>
 <p>ácido 3-(((7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)metil)amino)piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 3-(((7-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)metil)amino)piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 3-(((6-etoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)metil)amino)piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 3-(((6-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)metil)amino)piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 3-(((6-(fenilsulfanil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)metil)amino)piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 3-((7-(fenilsulfanil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-yl)metil)amino)piridin-4-carboxílico *</p>

Preparación de los compuestos derivados de piridina y piridazina sustituidos

Los compuestos utilizados en las reacciones descritas en este documento se fabrican de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en esta técnica, a partir de productos químicos disponibles comercialmente y/o de compuestos descritos en la literatura química. Los "productos químicos disponibles comercialmente" se obtienen de fuentes comerciales estándar que incluyen Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, que incluye Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido),

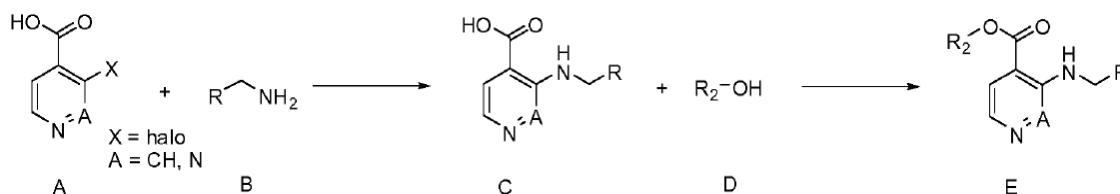
Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

Los métodos conocidos por los expertos en la técnica se identifican a través de diversos libros de referencia y bases de datos. Los libros de referencia y tratados adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en el presente documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Los libros de referencia y tratados adicionales adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en este documento, o que proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen por ejemplo, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure " 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, en más de 55 volúmenes; y "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

Los reactivos específicos y análogos también pueden identificarse a través de los índices de productos químicos conocidos preparados por Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (la American Chemical Society, Washington, DC, puede ser contactada para más detalles). Los productos químicos conocidos pero no disponibles comercialmente en catálogos pueden ser preparados por empresas de síntesis química a medida, donde muchas de las casas de suministro de productos químicos estándar (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizados. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados de amidopiridina y amidopiridazina sustituidos descritos aquí es P. H. Stahl and C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

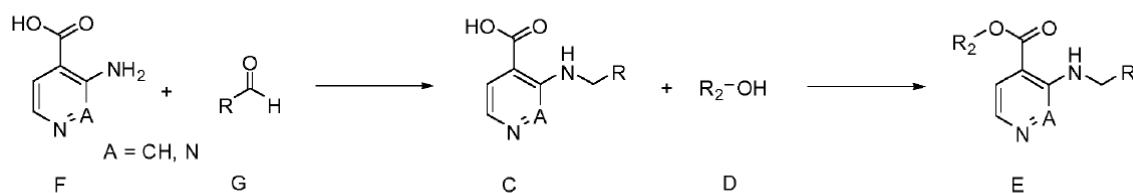
Los compuestos derivados de piridina y piridazina sustituidos se preparan mediante las rutas sintéticas generales que se describen a continuación en los Esquemas 1-5.

Esquema 1



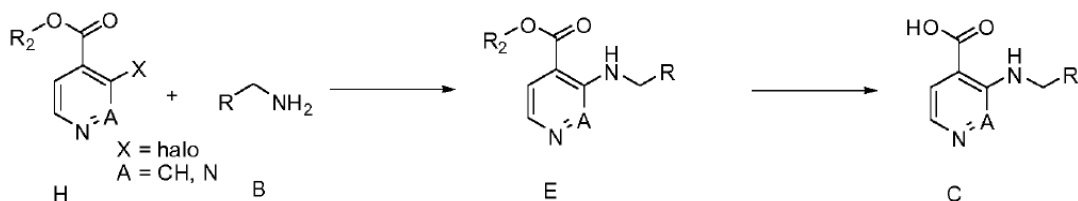
Con referencia al Esquema 1, el compuesto A y un compuesto de amina se mezclan y se tratan en una variedad de condiciones para formar el compuesto C. Por ejemplo, la mezcla del compuesto A y una amina B se puede someter a irradiación de microondas en un disolvente apropiado, a temperaturas que van desde 120 °C hasta 172 °C. El compuesto éster E se puede preparar a partir del compuesto C y un alcohol D usando un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, en presencia de una base.

Esquema 2



Con referencia al Esquema 2, el compuesto F y un compuesto aldehído G se mezclan y se tratan bajo condiciones de aminación reductora para formar el compuesto C. El compuesto éster E se puede preparar a partir del compuesto C y alcohol D usando un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, en presencia de una base.

Esquema 3



5

Con referencia al Esquema 3, el compuesto H y un compuesto de amina B se mezclan y se tratan bajo una variedad de condiciones para formar el compuesto E. Por ejemplo, la mezcla del compuesto H y una amina B se puede someter a una reacción de Buchwald con irradiación de microondas en un solvente apropiado, a temperaturas que van desde 100 °C a 120 °C. El compuesto éster E se puede hidrolizar para dar el compuesto C, usando condiciones básicas tales como NaOH acuoso IN.

10

En cada uno de los procedimientos o esquemas de reacción anteriores, los diversos sustituyentes pueden seleccionarse entre los diversos sustituyentes enseñados de otro modo en el presente documento.

Composiciones farmacéuticas

15

En ciertas realizaciones, un compuesto derivado de amidopiridina o amidopiridazina sustituido como se describe en las Fórmulas (I), (V), (XI), (XIa), (XIc) o (XV) se administra como un producto químico puro. En otras realizaciones, el compuesto derivado de amidopiridina o amidopiridazina sustituido como se describe en las Fórmulas (I), (V), (XI), (XIa), (XIc) o (XV) se combina con un vehículo farmacéuticamente adecuado o aceptable (también referido aquí como un excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), un excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable), o un vehículo fisiológicamente adecuado (o aceptable) seleccionado sobre la base de una vía de administración elegida y una práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

20

25

Por consiguiente, en este documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto derivado de amidopiridina amidopiridazina sustituido, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El portador(es) (o excipiente (s)) es aceptable o adecuado si el portador es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmulas (I), (V), (XI), (XIa), (XIc) o (XV), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

En ciertas realizaciones, el compuesto derivado de amidopiridina o amidopiridazina sustituido como se describe en las Fórmulas (I), (V), (XI), (XIa), (XIc) o (XV) es sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente 5%, o menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0.1%, de otras moléculas pequeñas orgánicas, tales como productos intermedios o subproductos contaminantes que se crean, por ejemplo, en uno o más de las etapas de un método de síntesis.

35

Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, por ejemplo, tabletas, píldoras, saquitos o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa o de otro material adecuado que se disuelve fácilmente en el tracto digestivo. Se pueden usar vehículos sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa,

almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. (Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

5 La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto derivado de amidopiridina o amidopiridazina sustituido como se describe aquí puede diferir, dependiendo de la condición del paciente (por ejemplo, humano), es decir, la etapa de la enfermedad, el estado de salud general, la edad y otros factores que una persona experta en la técnica médica usará para determinar la dosis.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse de una manera apropiada para la enfermedad a tratar (o prevenir) según lo determinen los expertos en la técnica médica. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas estarán determinadas por factores tales como el estado del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del ingrediente activo y el método de administración. En general, una dosis adecuada y un régimen de tratamiento proporcionan la (s) composición (es) en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, como remisiones más frecuentes completas o parciales, o más tiempo sin enfermedad y/o la supervivencia general, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente se pueden determinar utilizando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, el peso o el volumen de sangre del paciente.

Las dosis orales pueden oscilar típicamente entre aproximadamente 1.0 mg y aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, por día.

20 Histona desmetilasa

La cromatina es el complejo de ADN y proteínas que conforma los cromosomas. Las histonas son el principal componente proteico de la cromatina, que actúa como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina se ven afectados por modificaciones covalentes de las proteínas histonas y por proteínas no unidas a las histonas. Se conocen varias clases de enzimas que pueden modificar de manera covalente las histonas en diversos sitios.

30 Las proteínas pueden modificarse después de la traducción por metilación en grupos amino de lisinas y grupos guanidino de argininas o carboximetiladas en aspartato, glutamato o en el terminal C de la proteína. La metilación de proteínas después de la traducción se ha implicado en una variedad de procesos celulares, tales como el procesamiento de ARN, la señalización mediada por receptores y la diferenciación celular. Se sabe que la metilación de proteínas postraduccional ocurre en las histonas, tales reacciones se catalizan por las histonas metiltransferasas, que transfieren grupos metilo de la S-adenosil-metionina (SAM) a las histonas. Se sabe que la metilación de la histona participa en un rango diverso de procesos biológicos, que incluyen la formación de heterocromatina, la inactivación del cromosoma X y la regulación transcripcional (Lachner et al., (2003) J. Cell Sci. 116: 2117-2124; Margueron et al., (2005) Curr. Opin. Genet. Dev. 15: 163-176).

35 A diferencia de la acetilación, que generalmente se correlaciona con la activación transcripcional, si la metilación de la histona conduce a la activación de la transcripción o la represión depende del sitio particular de la metilación y el grado de metilación (por ejemplo, si un residuo de histona lisina en particular es mono-, di- o tri- metilado). Sin embargo, en general, la metilación en H3K9, H3K27 y H4K20 está vinculada al silenciamiento génico, mientras que la metilación en H3K4, H3K36 y H3K79 está generalmente asociada con la expresión activa de genes. Además, la tri y di-metilación de H3K4 generalmente marca los sitios de inicio de la transcripción de los genes activamente transcritos, mientras que la mono-metilación de H3K4 está asociada con secuencias potenciadoras.

45 Una "desmetilasa" o "proteína desmetilasa", como se menciona aquí, se refiere a una enzima que elimina al menos un grupo metilo de una cadena lateral de aminoácido. Algunas demetilinas actúan sobre las histonas, por ejemplo, actúan como una histona H3 o H4 desmetilasa. Por ejemplo, una demetilasa H3 puede desmetilar uno o más de H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 y/o H3K79. Alternativamente, una demetilasa H4 puede desmetilar la histona H4K20. Se conocen demetilinas que pueden desmetilar un sustrato mono-, di- y/o tri-metilado. Además, las histona demetilinas pueden actuar sobre un sustrato de histonas de núcleo metilado, un sustrato de mononucleosoma, un sustrato de dinucleosoma y/o un sustrato de oligonucleosoma, sustrato peptídico y/o cromatina (por ejemplo, en un ensayo basado en células).

50 La primera lisina desmetilasa descubierta fue la lisina desmetilasa específica 1 (LSD1/KDM1), que desmetila tanto H3K4 como H3K9 mono- y di-metilada, usando flavina como cofactor. Se predijo una segunda clase de dominio Jumonji C (JmjC) que contenía histonas desmetilinas, y se confirmó cuando se encontró una demetilasa H3K36 utilizando un ensayo de liberación de formaldehído, que se denominó dominio JmjC que contiene la histona desmetilasa 1 (JHDM1/KDM2A).

55 Subsecuentemente, se identificaron más proteínas que contenían el dominio JmjC y se pueden agrupar filogenéticamente en siete subfamilias: JHDM1, JHDM2, JHDM3, JMJD2, JARID, PHF2/PHF8, UTX/UTY y solo dominio de JmjC.

Familia JMJD2

La familia de proteínas JMJD2 es una familia de histonas-desmetilasas conocidas por la desmetilación de las H3-K9 di- y tri-metiladas, y fueron las primeras histonas tri-metil desmetilasas identificadas. En particular, se encontró que la expresión ectópica de los miembros de la familia JMJD2 disminuía dramáticamente los niveles de H3-K9 tri- y di-metilado, mientras aumentaba los niveles de H3-K9 mono-metilado, que deslocalizaba la proteína 1 de la heterocromatina (HP1) y redujo los niveles generales de heterocromatina in vivo. Los miembros de la subfamilia JMJD2 de proteínas jumonji incluyen JMJD2C y sus homólogos JMJD2A, JMJD2B, JMJD2D y JMJD2E. Las características estructurales comunes encontradas en la subfamilia JMJD2 de proteínas Jumonji incluyen las secuencias JmjN, JmjC, PHD y Tdr.

JMJD2C, también conocido como GASC1 y KDM4C, se sabe que desmetila H3K9 y H3K36 tri-metilado. La desmetilación de histonas por JMJD2C se produce a través de una reacción de hidroxilación dependiente de hierro y α -cetoglutarato, en donde la descarboxilación oxidativa de α -cetoglutarato por JMJD2C produce dióxido de carbono, succinato y ferrilo y ferrilo sucesivamente hidroxila un grupo metilo de lisina H3K9, liberando formaldehído. Se sabe que JMJD2C modula la regulación de la adipogénesis por el receptor nuclear PPAR γ y se sabe que está involucrado en la regulación de la autorenovación en células madre embrionarias.

Familia JARID

Como se usa en este documento, una "proteína JARID" incluye proteínas en la subfamilia JARID1 (por ejemplo, las proteínas JARID1A, JARID1B, JARID1C y JARID1D) y la subfamilia JARID2, así como sus homólogos. Una descripción adicional y una lista de proteínas JARID se pueden encontrar en Klose et al. (2006) Nature Reviews/Genetics 7: 715-727. La familia JARID1 contiene varios dominios conservados: JmjN, ARID, JmjC, PHD y un dedo zing C5HC2.

JARID1A, también llamado KDM5A o RBP2, se encontró inicialmente como un asociado de unión de la proteína retinoblastoma (Rb). Posteriormente, se descubrió que JARID1A funciona como una desmetilasa de H3K4 tri- y dimetilado, y se ha encontrado que promueve el crecimiento celular, al tiempo que inhibe la senescencia y la diferenciación. Por ejemplo, la anulación de JARID1A a partir de células de ratón inhibe el crecimiento celular, induce senescencia y diferenciación, y causa la pérdida de pluripotencia de células madre embrionarias in vitro. Se ha encontrado que JARID1A se sobreexpresa en el cáncer gástrico y se ha encontrado que la pérdida de JARID1A reduce la tumorigénesis en un modelo de cáncer de ratón. Además, los estudios han demostrado que la pérdida de la histona desmetilasa de histonas de unión a retinoblastoma (RBP2) suprime la tumorigénesis en ratones que carecen de Rb1 o Men1 (Lin et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 16 de agosto de 2011, 108 (33), 13379-86; doi: 10.1073/pnas.1110104108) y los autores del estudio concluyeron que los fármacos inhibidores de la RBP2 tendrían actividad anticancerígena.

JARID1B, también conocido como KDM5B y PLU1, se descubrió originalmente en experimentos para descubrir genes regulados por la tirosina quinasa HER2. Se ha encontrado constantemente que JARID1B se expresa en líneas celulares de cáncer de mama, aunque la restricción de JARID1B se ha encontrado en tejidos adultos normales, con la excepción de los testículos. Además, se ha encontrado que el 90% de los carcinomas ductales invasivos expresan JARID1B. Además, se ha encontrado que JARID1B está regulado positivamente en los cánceres de próstata, mientras que tiene una expresión más limitada en la próstata benigna, y también se ha encontrado que está regulado positivamente en el cáncer de vejiga y cáncer de pulmón (tanto SCLC como NSCLC). También se ha encontrado que JARID1B reprime los genes supresores de tumores tales como BRCA1, CAV1 y 14-3-3 σ , y se descubrió que la destrucción de JARID1B incrementa los niveles de H3K4 tri-metilado en estos genes.

En una realización adicional, es el método para inhibir una enzima histona-desmetilasa, en el que la enzima histona-desmetilasa comprende un dominio JmjC. En una realización adicional, el método para inhibir una enzima histona-desmetilasa, en el que la enzima histona-desmetilasa se selecciona de JARID1A, JARID1B o JMJD2C.

45 Metodos de tratamiento

Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos para modular la desmetilación en una célula o en un sujeto, ya sea en general o con respecto a uno o más genes diana específicos. La desmetilación se puede modular para controlar una variedad de funciones celulares, incluidas, entre otras, las siguientes: diferenciación; proliferación; apoptosis; tumorigénesis, leucemogénesis u otros eventos de transformación oncogénica; pérdida de cabello; o la diferenciación sexual. Por ejemplo, la invención se puede usar para proporcionar un método para tratar una enfermedad regulada por metilación y/o desmetilación de histonas en un sujeto que lo necesite modulando la actividad de una desmetilasa que comprende un dominio JmjC (por ejemplo, una histona demetilasa, tal como proteína JHDM).

Los compuestos de la invención se pueden usar en un método para tratar el cáncer en un sujeto en el que el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón o melanoma.

55 Los compuestos de la invención se pueden usar en un método para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), (V), (XI), (XIa), (XIc) o (XV), o una de sus

sales farmacéuticamente aceptables, en la que el tumor se caracteriza por una pérdida de la función del gen del retinoblastoma (RB1).

Los compuestos de la invención se pueden usar en un método para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), (V), (XI), (XIa), (XIc) o (XV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el tumor se caracteriza por una pérdida de la función del gen tipo 1 de neoplasia endocrina múltiple (Men1).

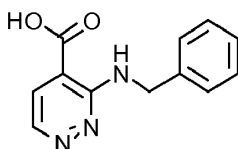
Otras realizaciones y usos serán evidentes para un experto en la técnica a la luz de las presentes divulgaciones. Los siguientes ejemplos se proporcionan meramente como ilustrativos de diversas realizaciones y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

10 Ejemplos

I. Síntesis química

A menos que se indique otra cosa, los reactivos y disolventes se utilizaron tal como se recibieron de proveedores comerciales. Se utilizaron disolventes anhidros y artículos de vidrio secados al horno para transformaciones sintéticas sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no fueron optimizados. Los tiempos de reacción son aproximados y no fueron optimizados. La cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron en sílica gel, a menos que se indique otra cosa. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J se informan en Hertz. Para los espectros de protones, el pico de disolvente se usó como el pico de referencia.

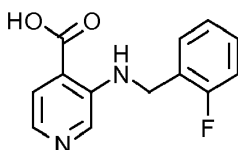
Ejemplo 1: ácido 3-(bencilamino)piridazin-4-carboxílico



El ácido 3-aminopiridazina-4-carboxílico (200 mg, 1.43 mmol) y el benzaldehído (0.18 mL, 1.73 mmol) se agitaron en DMF (3 mL) a 90 °C durante cuatro días. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió triacetoborohidruro de sodio (605 mg, 2.86 mmol). La reacción se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-20% de MeOH/DCM). Las fracciones relevantes se concentraron para dar 6.3 mg (4%) del compuesto del título.

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.51 (d, 1H, 5 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.30-7.39 (m, 4H), 7.22-7.25 (m, 1H), 4.72 (br s, 2H). [M+H] calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$, 230; encontrado 230.

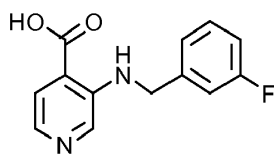
Ejemplo 2: ácido 3-[(2-fluorobencil)amino]piridin-4-carboxílico



Se combinaron ácido 3-fluoroisonicotínico (100 mg, 0.71 mmol) y 2-fluorobencilamina (308 μl , 2.84 mmol) en ACN (3 ml) y la solución se agitó a 158°C en un microondas durante 1 h. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en sílica gel (10% a 20% de MeOH/DCM). Las fracciones semipuras se concentraron y luego se recogieron en agua para dar un precipitado blanco, que se recogió por filtración y se secó bajo vacío para dar 18 mg (10%) del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.18 (s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 4.62 (s, 2H). [M+H] calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2$, 247; encontrado 247.

Ejemplo 3: ácido 3-[(3-fluorobencil)amino]piridin-4-carboxílico

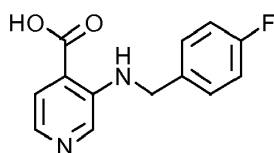
40



5 Se combinaron ácido 3-fluoroisonicotínico (100 mg, 0.71 mmol) y 3-fluorobencilamina (308 μ L, 2.84 mmol) en DMA (3 ml) y la solución se agitó a 168°C en un microondas durante 90 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó a través de un tapón corto de cromatografía en sílica gel (20% de MeOH/DCM). Las fracciones semipuras se concentraron y luego se recogieron en agua para dar un precipitado blanco, que se recogió por filtración y se secó bajo vacío para dar 58 mg (33%) del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.18 (s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 4.62 (s, 2H). [M+H] calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2$, 247; encontrado 247.

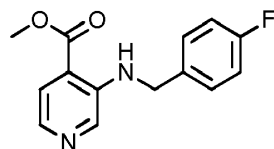
Ejemplo 4: ácido 3-[(4-fluorobencil)amino]piridin-4-carboxílico

10



15 El compuesto del título se preparó en 55% de rendimiento de la 4-fluorobencilamina y ácido 4-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13.45 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 1H), 4.60 (s, 2H). [M+H] calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2$, 247; encontrado 247.

Preparación 4A: 3-[(4-fluorobencil)amino]piridin-4-carboxilato de metilo

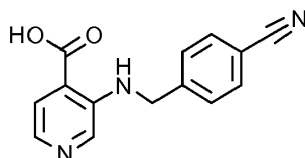


20 3-bromoisonicotinato de metilo (220 mg, 1.02 mmol), 4-fluorobencilamina (132 μ L, 1.22 mmol), tris (dibencilidenacetona)dipaladio (0) (47 mg, 0.051 mmol), Xantphos (89 mg, 0.153 mmol) y carbonato de cesio (500 mg, 1.53 mmol) se combinaron en dioxano (4 ml) bajo N_2 en un tubo de microondas sellado. La mezcla de reacción se calentó a 116°C en un microondas durante 1 h. La mezcla se filtró luego, lavando con DCM, para eliminar los sólidos. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en sílica gel (20 - 50% de EtOAc/hexanos) para dar 228 mg (88%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.79 (br s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.03 (t, 2H, J = 8.6 Hz), 4.47 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.89 (s, 3H). [M+H] calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$, 261; encontrado 261.

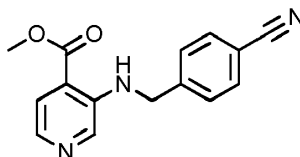
Ejemplo 5: ácido 3-[(4-cianobencil)amino]piridin-4-carboxílico

30



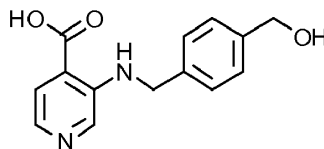
35 El ácido 3-fluoroisonicotínico (100 mg, 0.71 mmol), el clorhidrato de 4-(aminometil) benzonitrilo (240 mg, 1.42 mmol) y DIEA (250 μ L, 1.42 mmol) se combinaron en DMA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 166°C en un microondas durante 90 min. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en sílica gel (MeOH al 10-20%/DCM). Las fracciones semipuras se concentraron y luego se recogieron en agua para dar un precipitado amarillo pálido, que se recogió por filtración y se secó bajo vacío para dar 32 mg (18%) del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.10 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.69 (s, 2H). [M+H] calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$, 254; encontrado 254.

Preparación 5A: 3-[(4-cianobencil)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



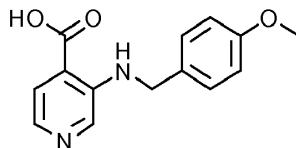
- 5 El compuesto del título se preparó en 4% de rendimiento del clorhidrato de 4-(aminometil)-benzonitrilo y 3-bromoisonicotinato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4A. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, $J = 5.0$ Hz), 7.63-7.70 (m, 3H), 7.46 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 4.61 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.94 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, 268; encontrado 268.

Ejemplo 6: ácido 3-[(4-hidroximetil)bencil]amino}piridin-4-carboxílico



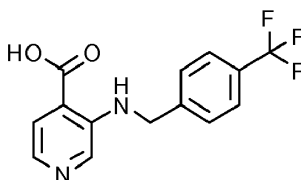
- 10 El compuesto del título se preparó en 9% de rendimiento del clorhidrato de alcohol (4-aminometil)bencílico y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 5. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.12 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.26-7.34 (m, 4H), 5.13 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 4.53 (s, 2H), 4.46 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, 259; encontrado 259.

15 Ejemplo 7: ácido 3-[(4-metoxibencil)amino]piridin-4-carboxílico



- 20 El compuesto del título se preparó en 26% de rendimiento del 4-metoxibencilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.17 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.91 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 4.47 (s, 2H), 3.73 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, 259; encontrado 259.

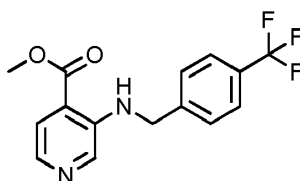
Ejemplo 8: ácido 3-[(4-(trifluorometil)bencil]amino}piridin-4-carboxílico



- 25 El compuesto del título se preparó en 28% de rendimiento del 4-(trifluorometil)-becilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.10 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.81 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 4.69 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$, 297; encontrado 297.

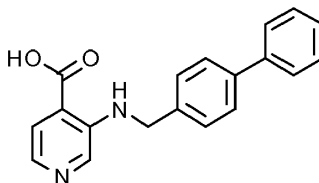
Preparación 8A: 3-[(4-(trifluorometil)bencil]amino}piridin-4-carboxilato de metilo

30



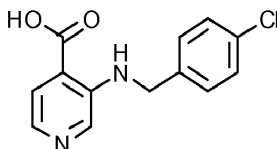
5 El compuesto del título se preparó en 40% de rendimiento del 4-(trifluorometil)becilamina y 3-bromoisonicotinato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.93 (br s, 1H), 7.65 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 4.58 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz) 3.91 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$, 311; encontrado 311.

Ejemplo 9 (Referencia): ácido 3-[(bifenil-4-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico



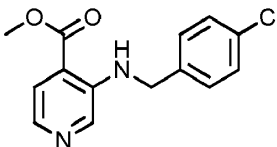
10 El compuesto del título se preparó en 36% de rendimiento del 4-fenilbecilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.55 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.71 (m, 4H), 7.58 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.32-7.48 (m, 5 H), 4.62 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$, 305; encontrado 305.

Ejemplo 10: ácido 3-[(4-clorobencil)amino]piridin-4-carboxílico



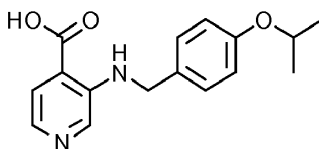
15 El compuesto del título se preparó en 32% de rendimiento del 4-clorobecilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.45 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.29-7.36 (m, 4H), 4.51 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 263, 265; encontrado 263, 265.

20 Preparación 10A: 3-[(4-clorobencil)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



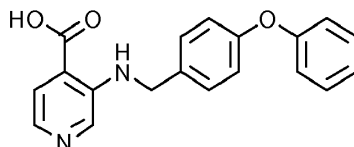
25 El compuesto del título se preparó en 72% de rendimiento del 4-clorobecilamina y 3-bromoisonicotinato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.82 (br s, 1H), 7.62 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.24-7.32 (m, 4H), 4.47 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.89 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 277, 279; encontrado 277, 279.

Ejemplo 11: ácido 3-[[4-(propan-2-iloxi)bencil]amino]piridin-4-carboxílico



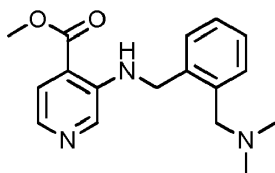
El compuesto del título se preparó en 28% de rendimiento del 1-(4-isopropoxifenil)-metanamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.12 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.21 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 4.49 (s, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 1.19 (d, 6H, $J = 4.5$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, 287; encontrado 287.

5 Ejemplo 12: ácido 3-[(4-fenoxibencil)amino]piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó en 36% de rendimiento del 4-fenoxibencilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.42 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.13 (t, 1H, $J = 7.2$), 6.97-7.02 (m, 4H), 4.55 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$, 321; encontrado 321.

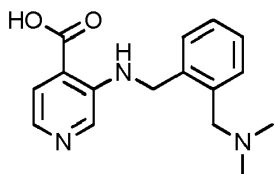
Preparación 13A: 3-([2-[(dimetilamino)metil]bencil]amino)piridin-4-carboxilato de metilo



15 El compuesto del título se preparó en 65% de rendimiento del N-[2-(aminometil)bencil]-N,N-dimetilamina y 3-bromoisonicotinato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.82 (br s, 1H), 7.61 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.20-7.36 (m, 4H), 4.68 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 3.87 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.22 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$, 300; encontrado 300.

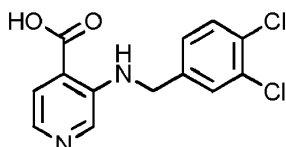
Ejemplo 13: ácido 3-([2-[(dimetilamino)metil]bencil]amino)piridin-4-carboxílico, sal de ácido fórmico

20



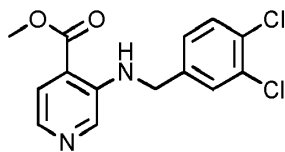
25 La preparación 13A (338 mg, 1.13 mmol) se agitó en MeOH (5 ml) con NaOH IN (2 ml) a 40°C durante 2 h. La solución se concentró y se purificó por HPLC prep. (ACN al 0-20%/agua con ácido fórmico al 0.1%) para dar 260 mg (70%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.26 (br s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.80 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.39-7.57 (m, 4H), 4.61 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.85 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, 286; encontrado 286.

Ejemplo 14: ácido 3-[(3,4-diclorobencil)amino]piridin-4-carboxílico



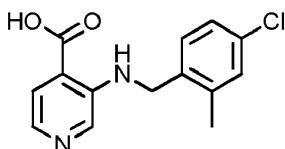
30 El compuesto del título se preparó en 37% de rendimiento de 3,4-diclorobencilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.48 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.57-7.65 (m, 3H), 7.35 (dd, 1H, $J = 8.3, 1.9$ Hz), 4.59 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$, 297, 299; encontrado 297, 299.

Preparación 14A: 3-[(3,4-diclorobencil)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



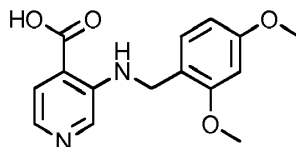
5 El compuesto del título se preparó en 73% de rendimiento de 3,4-diclorobencilamina y 3-bromoisonicotinato de metilo se acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.87 (br s, 1H), 7.65 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.39 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H, $J = 8.2$ Hz), 4.48 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.91 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$, 311, 313; encontrado 311, 313.

Ejemplo 15 (Referencia): ácido 3-[(4-cloro-2-metilbencil)amino]piridin-4-carboxílico



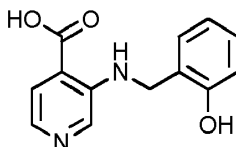
10 El compuesto del título se preparó en 45% de rendimiento de 4-cloro-2-metilbencilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.50 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.61 (br s, 1H), 7.59 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.31 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 277, 279; encontrado 277, 279.

15 Ejemplo 16: ácido 3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]piridin-4-carboxílico



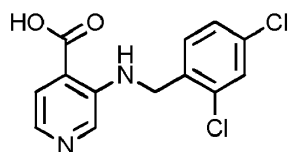
20 El compuesto del título se preparó en 61% de rendimiento del 2,4-dimetoxibencilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.41 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.18 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.48 (dd, 1H, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 4.40 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$, 259; encontrado 259.

Ejemplo 17: ácido 3-[(2-hidroxibencil)amino]piridin-4-carboxílico



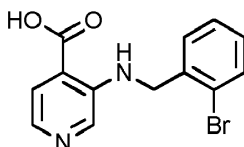
25 El compuesto del título se preparó en 2% de rendimiento del 2-(aminometil)fenol y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.30 (br s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.09 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 8.1$), 6.84 (dd, 1H, $J = 7.4$ Hz), 4.44 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$, 245; encontrado 245.

Ejemplo 18: ácido 3-[(2,4-diclorobencil)amino]piridin-4-carboxílico



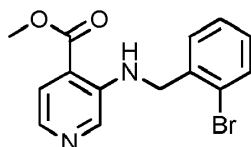
5 El compuesto del título se preparó en 42% de rendimiento de 2,4-diclorobencilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.49 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.38-7.42 (m, 2H), 4.63 (s, 2H). [M+H] calculado para C₁₃H₁₀Cl₂N₂O₂, 297, 299; encontrado 297, 299.

Preparación 19A: ácido 3-[(2-bromobencil)amino]piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó en 33% de rendimiento de 2-bromobencilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. [M+H] calculado para C₁₃H₁₁BrN₂O₂, 307, 309; encontrado 307, 309.

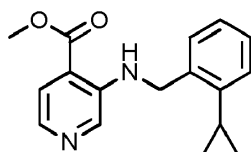
Preparación 19B: 3-[(2-bromobencil)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



15 La preparación 19A (202 mg, 0.66 mmol) se agitó en DMF (5 ml) con MeOH (0.5 ml). Se añadieron trietilamina (120 μl, 0.86 mmol) y luego HATU (300 mg, 0.79 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en sílica gel (20 - 80% de EtOAc/hexanos) para dar 128 mg (60%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.91 (br s, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 7.9, 1.0 Hz), 7.24-7.35 (m, 2H), 7.14 (td, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 4.59 (d, 2H, J = 6.1 Hz), 3.92 (s, 3H). [M+H] calculado para C₁₄H₁₃BrN₂O₂, 321, 323; encontrado 321, 323.

20

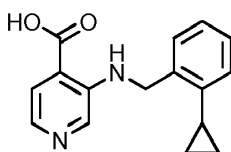
Preparación 19C: 3-[(2-ciclopropilbencil)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



25 Fosfato de potasio (119 mg, 0.56 mmoles), acetato de paladio (4.2 mg, 0.019 mmoles) y triciclohexilfosfina (10.4 mg, 0.037 mmoles) se combinaron en tolueno (3 ml) con agua (0.15 ml) bajo N₂. Se añadieron la preparación 19B (120 mg, 0.37 mmol) y ácido ciclopropilborónico (48 mg, 0.56 mmol) y la reacción se agitó a 142°C en un microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en sílica gel (20 - 60% de EtOAc/DCM) dio 88 mg (84%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.73 (br s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.13-7.31 (m, 3H), 7.07 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 4.67 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.87 (s, 3H), 1.92-1.97 (m, 1H), 0.93-0.98 (m, 2H), 0.69-0.74 (m, 2H). [M+H] calculado para C₁₇H₁₈N₂O₂, 283; encontrado 283.

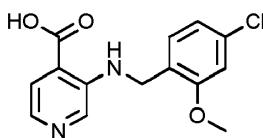
30

Ejemplo 19: ácido 3-[(2-ciclopropilbencil)amino]piridin-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó en 46% de rendimiento de la Preparación 19C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general descrito para el Ejemplo 13. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.42 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.61 (br s, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.12-7.27 (m, 3H), 7.04 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 4.70 (s, 2H), 1.99-2.09 (m, 1H), 0.90-0.96 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H). [M+H] calculado para C₁₆H₁₆N₂O₂, 269; encontrado 269.

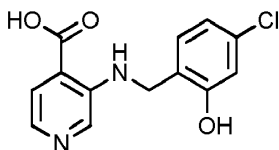
Ejemplo 20: ácido 3-[(4-cloro-2-metoxibencil)amino]piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó en 35% de rendimiento del 4-cloro-2-metoxi-bencilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.49 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 8.0, 1.9 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.87 (s, 3H). [M+H] calculado para C₁₄H₁₃ClN₂O₃, 293, 295; encontrado 293, 295.

Ejemplo 21: ácido 3-[(4-cloro-2-hidroxibencil)amino]piridin-4-carboxílico

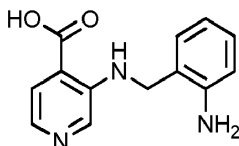
15



20 El Ejemplo 20 (50 mg, 0,17 mmol) se agitó en DCM (10 ml) a 0°C. Se añadió BBr₃ (0.51 ml, 1.0 M, 0.51 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. La solución se vertió sobre una mezcla de NaOH 1 N (10 ml) y MeOH (10 ml) y la solución se concentró al vacío. La purificación por HPLC prep. (5-95% de ACN/agua con ácido fórmico al 0.05%) dio 8 mg (17%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.29 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.19 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.80 (dd, 1H, J = 8.1, 2.0 Hz), 4.40 (s, 2H). [M+H] calculado para C₁₃H₁₁ClN₂O₃, 279, 281; encontrado 279, 281.

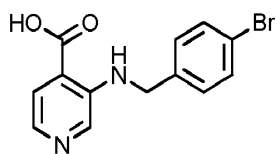
Ejemplo 22: ácido 3-[(2-aminobencil)amino]piridin-4-carboxílico

25



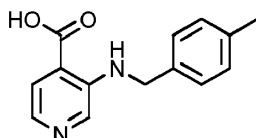
30 El compuesto del título se preparó en 9% de rendimiento del 2-aminobencilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.16 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.97 (td, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.52 (td, 1H, J = 7.4, 1.0 Hz), 4.35 (s, 2H). [M+H] calculado para C₁₃H₁₃N₃O₂, 244; encontrado 244.

Ejemplo 23 (Referencia): ácido 3-[(4-bromobencil)amino]piridin-4-carboxílico



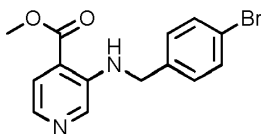
- 5 El compuesto del título se preparó en 39% de rendimiento del 4-bromobencilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.55 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.32 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 4.55 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$, 307, 309; encontrado 307, 309.

Ejemplo 24 (Referencia): ácido 3-[(4-metilbencil)amino]piridin-4-carboxílico



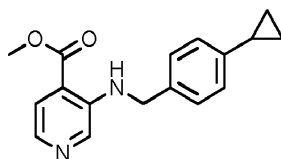
- 10 El compuesto del título se preparó en 51% de rendimiento del 4-metilbencilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.41 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 4.50 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$, 243; encontrado 243.

Preparación 25A: 3-[(4-bromobencil)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



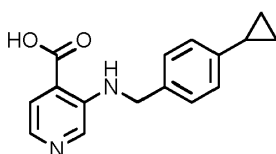
- 15 El compuesto del título se preparó en 87% de rendimiento de la Preparación 23 de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 19B. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.47 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.23 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 4.49 (s, 2H), 1.86-1.91 (m, 1H), 0.89-0.94 (m, 2H), 0.60-0.65 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$, 269; encontrado 269.

- 20 Preparación 25B: 3-[(4-ciclopropilbencil)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



- 25 El compuesto del título se preparó en 82% de rendimiento de la Preparación 25A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 19C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.75 (br s, 1H), 7.62 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.23 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.04 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 4.46 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.89 (s, 3H), 1.84-1.91 (m, 1H), 0.92-0.98 (m, 2H), 0.64-0.70 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$, 283; encontrado 283.

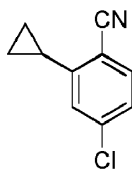
Ejemplo 25: ácido 3-[(4-ciclopropilbencil)amino]piridin-4-carboxílico



- 30 El compuesto del título se preparó en 35% de rendimiento de la Preparación 25B de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general descrito para el Ejemplo 13. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.47 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (d,

1H, J = 5.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.04 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.49 (s, 2H), 1.86-1.91 (m, 1H), 0.89-0.94 (m, 2H), 0.60-0.65 (m, 2H). [M+H] calculado para C₁₆H₁₆N₂O₂, 269; encontrado 269.

Preparación 26A: 4-cloro-2-ciclopropil-benzonitrilo



5

El compuesto del título se preparó en 82% de rendimiento del 2-bromo-4-cloro-benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 19C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.79-0.84 (2H, m), 1.16-1.21 (2H, m), 2.25-2.29 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Preparación 26B: 4-cloro-2-ciclopropil-becilamina

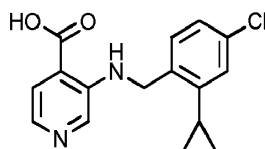
10



15

A una solución de la Preparación 26A (1,0 g, 5,7 mmol) en THF (20 ml), se añadió LiAlH₄ (11.3 ml, 1.0 M) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se diluyó lentamente con agua (0.5 ml), NaOH al 15% (0.5 ml) y agua (1.5 ml). La reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar 900 mg (71%) del compuesto del título crudo en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.66-0.70 (2H, m), 0.95-1.00 (2H, m), 1.93-1.97 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Ejemplo 26: ácido 3-[(4-cloro-2-ciclopropilbencil)amino]piridin-4-carboxílico

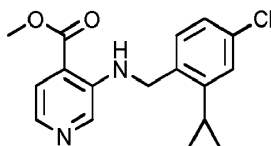


20

El compuesto del título se preparó en 3% de rendimiento de la Preparación 26B y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.71-0.75 (2H, m), 0.93-0.98 (2H, m), 2.02-2.09 (1H, m), 4.70 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.19-7.27 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.85-7.90 (2H, m), 8.13 (1H, s). [M+H] calculado para C₁₆H₁₅ClN₂O₂, 303; encontrado, 303.

25

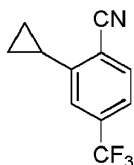
Preparación 26C: 3-[(4-cloro-2-ciclopropilbencil)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



30

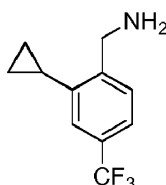
A una solución del Ejemplo 26 (15 mg, 0,05 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a reflujo durante 2 días. La solución se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar 5 mg (31%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0.70-0.73 (2H, m), 1.0-1.04 (2H, m), 2.0-2.04 (1H, m), 3.96 (2H, s), 4.74 (3H, s), 7.08 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.13 (1H, s). [M+H] calculado para C₁₇H₁₇ClN₂O₂, 317; encontrado, 317.

Preparación 27A: 2- ciclopropil-4-(trifluorometil)-benzonitrilo



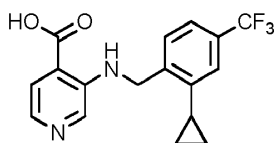
5 El compuesto del título se preparó en 71% de rendimiento del 2-bromo-4-(trifluorometil)-benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 19C. [M+H] calculado para $C_{11}H_8F_3N$, 212; encontrado, 212.

Preparación 27B: 2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-becilamina



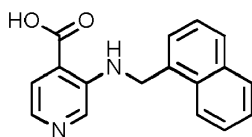
10 El compuesto del título se preparó en 80% de rendimiento de la Preparación 27A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 26B.

Ejemplo 27: ácido 3-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)bencil]amino]piridin-4-carboxílico



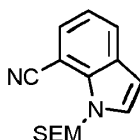
15 El compuesto del título se preparó en 2% de rendimiento de la Preparación 27B y ácido 3-fluoroisocotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0.75-0.79 (2H, m), 0.98-1.03 (2H, m), 2.11-2.15 (1H, m), 4.83 (2H, s), 7.33 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 8.04-8.08 (2H, m). [M+H] calculado para $C_{17}H_{15}F_3N_2O_2$, 337; encontrado, 337.

Ejemplo 28: ácido 3-[(naftalen-1-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico



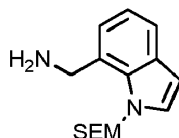
20 El compuesto del título se preparó en 66% de rendimiento del 1-naftilmetilamina y ácido 3-fluoroisocotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 13.39 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.84-7.89 (m, 2H), 7.45-7.62 (m, 5H), 5.03 (s, 2H). [M+H] calculado para $C_{17}H_{14}N_2O_2$, 279; encontrado 279.

25 Preparación 29A: 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indol-7-carbonitrilo



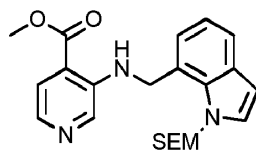
5 Se agitó 7-cianoindol (1,0 g, 7,0 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C. Se añadió hidruro de sodio (60%, 310 mg, 7.7 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de SEM, y la reacción se agitó 16 h. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en sílica gel (10 - 40% de EtOAc/hexanos) para dar 1.5 g (78%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (dd, 1H, J = 7.9, 0.9 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 7.17 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 5.79 (s, 2H), 3.58 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 0.92 (t, 2H, J = 8.2 Hz), -0.05 (s, 9H). [M+H] calculado para C₁₅H₂₀N₂O₂Si, 273; encontrado 273.

Preparación 29B: (1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indol-7-il)metanamina



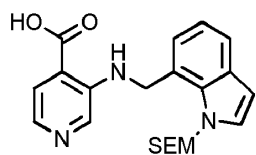
10 La hidrogenación de la Preparación 29A (1.5 g, 5,5 mmol) se llevó a cabo con níquel Raney en MeOH bajo un globo de hidrógeno durante 16 h. La reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en sílica gel (1-10% de MeOH/DCM) dio 1.02 g (67%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.08-7.15 (m, 3H), 6.51 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 5.73 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.48 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 1.73 (br s, 2H), 0.88 (t, 2H, J = 8.2 Hz), -0.05 (s, 9H). [M+H] calculado para C₁₅H₂₄N₂O₂Si, 277; encontrado 277.

Preparación 29C: 3-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indol-7-il)metil]amino]piridin-4-carboxilato de metilo



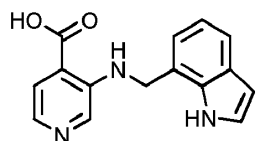
20 El compuesto del título se preparó en 66% de rendimiento de la Preparación 29B y 3-bromoisonicotinato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 4A. [M+H] calculado para C₂₂H₂₉N₃O₃Si, 412; encontrado 412.

Preparación 29D: ácido 3-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indol-7-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó en 85% de rendimiento de la Preparación 29C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general descrito para el Ejemplo 13. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.53 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.89 (br s, 1H), 7.59-7.71 (m, 3H), 7.11-7.21 (m, 2H), 6.61 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 5.65 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.53 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 0.91 (t, 2H, J = 8.1 Hz), -0.01 (s, 9H). [M+H] calculado para C₂₁H₂₇N₃O₃Si, 398; encontrado 398.

30 Ejemplo 29: ácido 3-[(1H-indol-7-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico

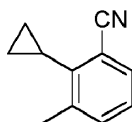


35 La preparación 29C (200 mg, 0.5 mmol) se agitó en THF (10 ml). Se añadió TBAF (1N, 2.0 ml, 2.0 mmol) y la reacción se agitó a 68°C durante 16 h. La solución se concentró y se purificó por HPLC prep. (5-95% de ACN/agua con ácido fórmico al 0.1%) para dar 38 mg (28%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.34 (br s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 5.0 Hz),

7.48 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.39 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 6.97 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.47 (dd, 1H, J = 2.9, 1.8 Hz), 4.78 (s, 2H). [M+H] calculado para C₁₅H₁₃N₃O₂, 268; encontrado 268.

Preparación 30A: 2- ciclopropil-3-metil-benzonitrilo

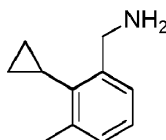
5



El compuesto del título se preparó en 50% de rendimiento del 2-bromo-3-metil-benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 19C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.78-0.84 (2H, m), 1.14-1.21 (2H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.47 (3H, s), 7.21 (1H, t, J = 10.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.6 Hz).

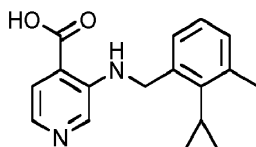
Preparación 30B: 2-ciclopropil-3-metil-bencilamina

10



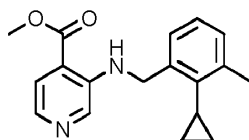
El compuesto del título se preparó en 89% de rendimiento de la Preparación 30A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 26B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.62 (2H, m), 1.04-1.10 (2H, m), 1.73-1.79 (1H, m), 2.45 (3H, s), 4.09 (2H, s), 7.05-7.08 (1H, m), 7.12-7.19 (2H, m).

15 Ejemplo 30 (Referencia): ácido 3-[(2-ciclopropil-3-metilbencil)amino]piridin-4-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó en 17% de rendimiento de la Preparación 30B y ácido 3-fluoroisonicotínico se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.56-0.58 (2H, m), 1.00-1.03 (2H, m), 1.78-1.82 (1H, m), 2.36 (3H, s), 4.71 (2H, s), 7.07-7.11 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.12 (1H, s). [M+H] calculado para C₁₇H₁₈N₂O₂, 283; encontrado, 283.

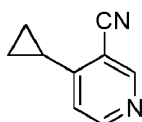
Preparación 30C: 3-[(2-ciclopropil-3-metilbencil)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



25 El compuesto del título se preparó en 51% de rendimiento del Ejemplo 30 de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 26C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.56-0.58 (2H, m), 1.01-1.05 (2H, m), 1.80-1.85 (1H, m), 2.40 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.75 (2H, s), 7.07-7.11 (3H, m), 7.75 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.907.94 (2H, m), 8.20 (1H, s). [M+H] calculado para C₁₇H₁₈N₂O₂, 283; encontrado, 283.

Preparación 31A: 4- ciclopropil-3-ciano-piridina

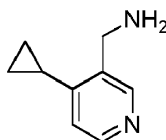
30



El compuesto del título se preparó en 72% de rendimiento del 4-cloro-3-ciano-piridina de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 19C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.92-0.96 (2H, m), 1.29-1.34 (2H, m), 2.26-2.32 (1H, m), 6.77 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.58 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.74 (1H, s).

Preparación 31B: (4-ciclopropilpiridin-3-il)-metilamina

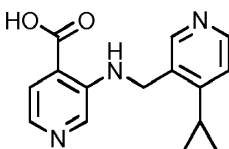
5



El compuesto del título se preparó en 91% de rendimiento de la Preparación 31A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 26B.

Ejemplo 31: ácido 3-[[4-(ciclopropilpiridin-3-il)-metil]amino]piridin-4-carboxílico

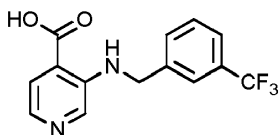
10



15

El compuesto del título se preparó en 8% de rendimiento de la Preparación 31B y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.20-1.23 (2H, m), 1.47-1.50 (2H, m), 2.37-2.39 (1H, m), 4.92 (2H, s), 7.53 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.31 (1H, s), 8.58-8.59 (2H, m). [M+H] calculado para C₁₅H₁₅N₃O₂, 270; encontrado, 270.

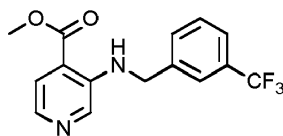
Ejemplo 32: ácido 3-[[3-(trifluorometil)encil]amino]piridin-4-carboxílico



20

El compuesto del título se preparó en 39% de rendimiento del 3-trifluorometil-bencilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.47 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.74 (s, 1H), 7.57-7.69 (m, 4H), 4.67 (s, 2H). [M+H] calculado para C₁₄H₁₁F₃N₂O₂, 297; encontrado 297.

Preparación 32A: 3-[[3-(trifluorometil)encil]amino]piridin-4-carboxilato de metilo



25

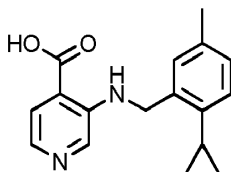
El compuesto del título se preparó en 70% de rendimiento del Ejemplo 32 de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 19B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 1H), 7.88-7.97 (m, 2H), 7.67 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45-7.57 (m, 3H), 4.59 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 3.92 (s, 3H). [M+H] calculado para C₁₅H₁₃F₃N₂O₂, 311; encontrado 311.

Ejemplo 33A: 2-fenoxi-benzonitrilo

30

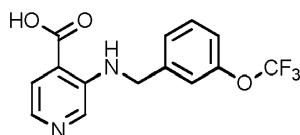
El compuesto del título se preparó en 81% de rendimiento de la Preparación 34A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 26B.

Ejemplo 34 (Referencia): ácido 3-[(2-ciclopropil-5-metilbencil)amino]piridin-4-carboxílico



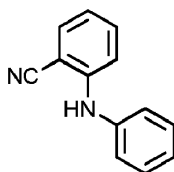
5 El compuesto del título se preparó en 19% de rendimiento de la Preparación 34B y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.59-0.64 (2H, m), 0.86-0.92 (2H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 2.22 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.09 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.20 (1H, s). [M+H] calculado para C₁₇H₁₈N₂O₂, 283; encontrado, 283.

10 Ejemplo 35: ácido 3-[[3-(trifluorometoxi)bencil]amino]piridin-4-carboxílico



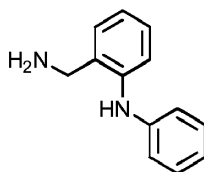
15 El compuesto del título se preparó en 4% de rendimiento del 3-trifluorometoxi-bencilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.47 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.24-7.51 (m, 4H), 4.64 (s, 2H). [M+H] calculado para C₁₄H₁₁F₃N₂O₃, 313; encontrado 313.

Ejemplo 36A: 2-(fenilamino)benzonitrilo



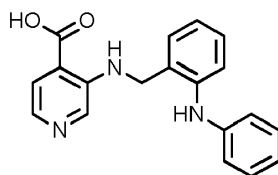
20 A una suspensión de 2-bromobenzonitrilo (1.5 g, 8.2 mmol), anilina (1.1 g, 12.4 mmol), se añadió Xantphos (0.7 g, 1.2 mmol) y carbonato de cesio (5.4 g, 16.5 mmol) en dioxano (50 mL) Pd₂dba₃ (375 mg, 0.4 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La reacción se agitó a 90°C durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en sílica gel (PE: EtOAc = 200: 1) dio 1.3 g (81%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.36 (1H, br s), 6.86 (1H, td, J = 0.9, 7.8 Hz), 7.13-7.18 (4H, m), 7.36-7.41 (3H, m), 7.51 (1H, dd, J = 1.8, 7.8 Hz).

Preparación 36B: 2-(fenilamino)becilamina



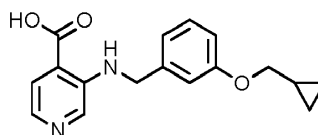
30 El compuesto del título se preparó en 98% de rendimiento de la Preparación 36A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 26B.

Ejemplo 36: ácido 3-[[2-(fenilamino)bencil]amino]piridin-4-carboxílico



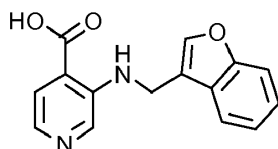
5 El compuesto del título se preparó en 11% de rendimiento de la Preparación 36B y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.53 (2H, s), 6.79 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.96 (1H, td, J = 1.6, 8.0 Hz), 7.17-7.23 (4H, m), 7.29 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.59 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.08 (1H, s). [M+H] calculado para C₁₉H₁₇N₃O₂, 320; encontrado, 320.

Ejemplo 37: ácido 3-[[3-(ciclopropilmetoxi)encil]amino]piridin-4-carboxílico



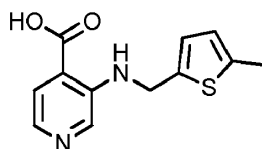
10 El compuesto del título se preparó en 7% de rendimiento del clorhidrato de 3-ciclopropilmetoxi-becilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.07 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.23 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.89-6.95 (m, 2H), 6.79 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 4.49 (s, 2H), 3.78 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 1.15-1.21 (m, 1H), 0.51-0.57 (m, 2H), 0.27-0.32 (m, 2H). [M+H] calculado para C₁₇H₁₈N₂O₃, 299; encontrado 299.

Ejemplo 38: ácido 3-[(1-benzofuran-3-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico



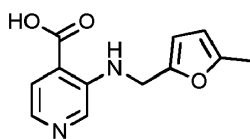
20 El compuesto del título se preparó en 8% de rendimiento del clorhidrato de (1-benzofuran-3-il)metilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.39 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.68 (br s, 1H), 7.57 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.17-7.28 (m, 2H), 4.64 (s, 2H). [M+H] calculado para C₁₅H₁₂N₂O₃, 267; encontrado 267.

Ejemplo 39 (Referencia): ácido 3-[[5-metilfuran-2-il]metil]amino]piridin-4-carboxílico



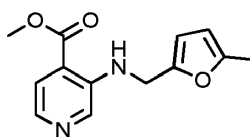
25 El compuesto del título se preparó en 7% de rendimiento del 5-metilfuran-2-ilmetilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.27 (br s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.57 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 4.65 (s, 2H), 2.38 (s, 3H). [M+H] calculado para C₁₂H₁₂N₂O₂S, 249; encontrado 249.

30 Ejemplo 40 (Referencia): ácido 3-[[5-metilfuran-2-il]metil]amino]piridin-4-carboxílico



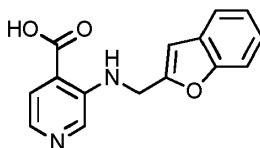
5 El compuesto del título se preparó en 34% de rendimiento del 5-metilfurfurilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.45 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.77 (br s, 1H), 7.57 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 6.24 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 6.00 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 4.50 (s, 2H), 2.23 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$, 233; encontrado 233.

Preparación 40A: 3-[[5-metilfuran-2-il]metil]amino]piridin-4-carboxilato de metilo



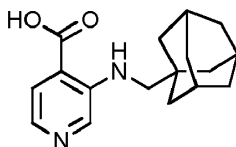
10 El compuesto del título se preparó en 71% de rendimiento del Ejemplo 40 de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 19B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.34 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.8 (br s, 1H), 7.63 (dd, 1H, $J = 5.1, 0.3$ Hz), 6.15 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 5.89-5.91 (m, 1H), 4.43 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, 247; encontrado 247.

Ejemplo 41: ácido 3-[(1-benzofuran-2-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico



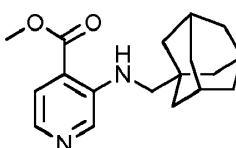
15 El compuesto del título se preparó en 3% de rendimiento del clorhidrato de (1-benzofuran-2-ilmetil)amina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 5. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.44 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.87 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.19-7.29 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.79 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$, 269; encontrado 269.

20 Ejemplo 42: ácido 3-[(adamantan-1-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó en 38% de rendimiento del 1-adamantanometilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.31 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 2.99 (s, 2H), 1.95-2.00 (m, 3H), 1.56-1.72 (m, 12H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 287; encontrado 287.

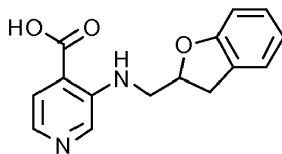
Preparación 42A: 3-[(adamantan-1-ilmetil)amino]piridin-4-carboxilato de metilo



30 El compuesto del título se preparó en 42% de rendimiento del Ejemplo 42 de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 19B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.55 (br

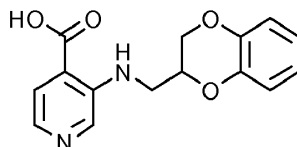
s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.97 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 2.00-2.05 (m, 3H), 1.62-1.74 (m, 12H). [M+H] calculado para C₁₈H₂₄N₂O₂, 301; encontrado 301.

Ejemplo 43: ácido 3-[(2,3-dihidro-1-benzofuran-2-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico



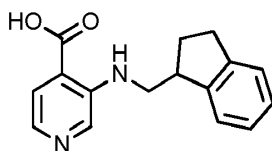
5 El compuesto del título se preparó en 18% de rendimiento del clorhidrato de (2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.41 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.75 (br s, 1H), 7.48 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.01 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 6.75 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 4.95-4.99 (m, 1H), 3.24-3.64 (m, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H). [M+H] calculado para C₁₅H₁₄N₂O₃, 271; encontrado 271.

Ejemplo 44: ácido 3-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico



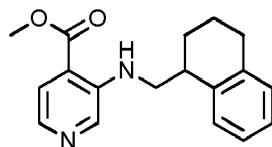
15 El compuesto del título se preparó en 6% de rendimiento del 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.43 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.77 (br s, 1H), 7.57 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.80-6.90 (m, 4H), 4.37-4.48 (m, 2H), 4.02-4.07 (m, 1H), 3.55-3.75 (m, 2H). [M+H] calculado para C₁₅H₁₄N₂O₄, 287; encontrado 287.

Ejemplo 45: ácido 3-[(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilmetilbencil)amino]piridin-4-carboxílico



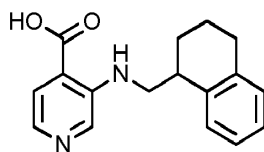
20 El compuesto del título se preparó en 19% de rendimiento del clorhidrato de 1-aminometilindano y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.38 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 4.1 Hz), 7.14-7.26 (m, 3H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.36-3.49 (m, 2H), 2.69-3.02 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 1H), 1.80-1.89 (m, 1H). [M+H] calculado para C₁₆H₁₆N₂O₂, 269; encontrado 269.

Preparación 46A: 3-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)amino]piridin-4-carboxilato de metilo

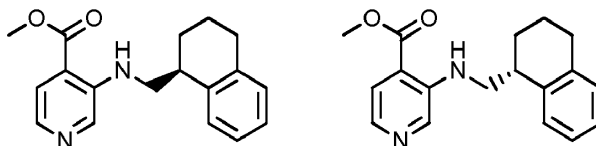


30 3-bromoisonicotinato de metilo (1.34 g, 6.2 mmol) 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenmetanamina (1.0 g, 6.62 mmol) y carbonato de cesio (3.0 g, 9.43 mmol) se combinaron en dioxano (12 ml) bajo N₂ en un vial de microondas. Se agregaron Pd₂dba₃ (284 mg, 0.31 mmol) y Xantphos (538 mg, 0.93 mmol) y la reacción se agitó a 128 °C en el microondas durante 90 minutos. La reacción se filtró, se lavó con acetona y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en sílica gel (20 - 80% de EtOAc/hexanos) dio 826 (45%) del compuesto del título como un sólido de color naranja claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.24 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.11-7.19 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.18-3.21 (s, 1H), 2.78-2.84 (m, 2H), 1.77-1.97 (m, 4H). [M+H] calculado para C₁₈H₂₀N₂O₂, 297; encontrado 297.

Ejemplo 46: ácido 3-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico

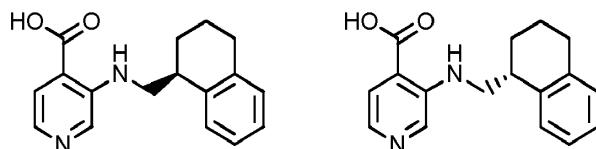


- 5 La Preparación 46A (40 mg, 0.13 mmol) se agitó en MeOH (3 ml) con NaOH 1N (1 ml) a 50°C durante 1 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con HOAc y se concentró al vacío. El residuo se precipitó con agua y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con MeOH y se secó al vacío para producir 28 mg (74%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.32 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.31 (t, 1H, J = 4.3 Hz), 7.08-7.13 (m, 3H), 3.41-3.60 (m, 2H), 3.08-3.11 (m, 1H), 2.70-2.76 (m, 2H), 1.65-1.89 (m, 4H). [M+H] calculado para C₁₇H₁₈N₂O₂, 283; encontrado 283.
- 10 Preparación 47A y Preparación 48A: 3-[(1*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil]amino]piridin-4-carboxilato de metilo; 3-[(1*R*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil]amino]piridin-4-carboxilato de metilo



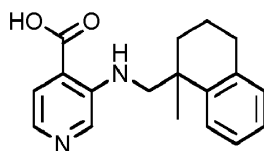
- 15 La preparación 46A (94 mg) se separó por HPLC quiral (Columna: Chiralcel OD-H, 250 mm * 4.6 mm 5 um; Fase móvil: Hex:IPA = 80:20; F: 1.0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar los dos enantiómeros: 35 mg (33%) del primer isómero eluido a 4.93 min, y 35 mg (33%) del segundo isómero eluido a 5.38 min.

Ejemplo 47 y Ejemplo 48: ácido 3-[(1*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil]amino]piridin-4-carboxílico; ácido 3-[(1*R*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil]amino]piridin-4-carboxílico



- 20 A una solución del éster de la Preparación 46A o 47A (35 mg, 0.12 mmol) en THF (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (10 mg, 0.24 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío para eliminar el THF, y luego se acidificó a pH = 5 con HCl 0.5 N. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 20 mg (61%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. La RMN y la EM para cada uno de los compuestos del título coincidieron con el Ejemplo 46.
- 25

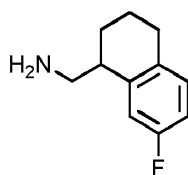
Ejemplo 49: ácido 3-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico



- 30 El compuesto del título se preparó en 8% de rendimiento del clorhidrato de 1-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.24 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.45 (br s, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.05-7.15 (m, 3H), 3.44-3.57 (m, 2H), 2.72 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.59-1.92 (m, 4H), 1.32 (s, 3H). [M+H] calculado para C₁₈H₂₀N₂O₂, 297; encontrado 297.

Preparación 50A: 1-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina

35

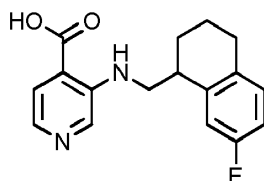


5 A una solución de 7-fluoro-1-tetralona (2.0 g, 12.2 mmol) y ZnI_2 (20 mg) en tolueno (20 ml) se añadió TMS-CN (3.27 ml, 26.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C durante la noche y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con THF (20 ml). Este se añadió lentamente a una solución de hidruro de litio y aluminio (930 mg, 24.5 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C durante 4 h. La reacción se inactivó con la adición de EtOAc (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron agua (1 ml) y NaOH 1 N acuoso (1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un intermedio crudo (2.3 g, 97%) en forma de un aceite de color amarillo.

10 A una solución del intermedio (2.3 g, 11.8 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió HCl/dioxano (10 ml, 4.0 M) y la reacción se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío.

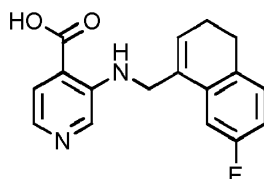
15 La hidrogenación del producto intermedio resultante se llevó a cabo en presencia de níquel Raney (750 mg) en MeOH/HOAc 2:1 a 50 psi de H_2 durante 6 h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en sílica gel (5 - 20% de MeOH/DCM con 0,5% de Et_3N) dio 1.2 g (57%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. [M+H] calculado para $C_{11}H_{14}FN$, 180; encontrado 180. También se detectó la presencia de material no reducido.

Ejemplo 50: ácido 3-[[7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico



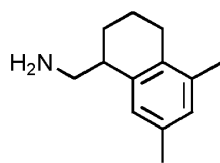
20 El compuesto del título se preparó en 4% de rendimiento de la Preparación 50A y ácido 3-fluoroisocotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 13.37 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.73 (br s, 1H), 7.56 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.10-7.23 (m, 2H), 6.92-7.00 (m, 1H), 3.43-3.65 (m, 2H), 3.10-3.14 (m, 1H), 2.64-2.72 (m, 2H), 1.65-1.87 (m, 4H). [M+H] calculado para $C_{17}H_{17}FN_2O_2$, 301; encontrado 301.

25 Ejemplo 51: ácido 3-[[7-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico



30 El compuesto del título se aisló en un rendimiento del 4% como un producto secundario en la preparación del Ejemplo 50, debido a una reducción incompleta en la etapa de hidrogenación para la Preparación 50A. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 13.35 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.79 (br s, 1H), 7.56 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.19-7.23 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 6.15 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz), 4.37 (s, 2H), 2.64-2.69 (m, 2H), 2.23-2.28 (m, 2H). [M+H] calculado para $C_{17}H_{15}FN_2O_2$, 299; encontrado 299.

Preparación 52A: 1-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina

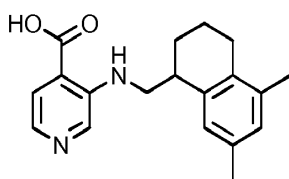


5 Se añadió TMS-cianuro (8.52 ml, 68.1 mmol) a una solución de 5,7-dimetil-1-tetralona (2.5 g, 14.4 mmol) en tolueno (20 ml). Se añadió una cantidad traza (~20 mg) de yoduro de zinc y la reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con THF (10 ml). Este se añadió a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (1.09 g, 28.7 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 42°C durante 4 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió lentamente EtOAc (5 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadieron lentamente agua (1 ml) y luego NaOH 2N (1 ml), y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se secó (MgSO₄) y se filtró a través de Celite.

10 El intermedio crudo se recogió en tolueno (30 ml). Se añadió HCl 4N en dioxano (10 ml) y la reacción se calentó a reflujo bajo un condensador Dean-Stark durante 8 h. La solución se concentró al vacío.

15 La hidrogenación de este intermedio crudo se llevó a cabo en presencia de Pd/C al 10% en MeOH/HOAc 3: 1 a 50 psi de H₂ durante 16 h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en sílica gel (MeOH al 5-20%/DCM con Et₃N al 0,5%) proporcionó 1.20 g (44%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.87 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.96-23.02 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.38-2.52 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.67-1.86 (m, 4H). [M+H] calculado para C₁₃H₁₉N, 190; encontrado 190.

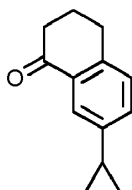
Ejemplo 52: ácido 3-[[5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino}piridin-4-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó en 8% de rendimiento de la Preparación 52A y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.76 (br s, 1H), 7.57 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.93 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.40-3.53 (m, 2H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.72-1.87 (m, 4H). [M+H] calculado para C₁₉H₂₂N₂O₂, 311; encontrado 311.

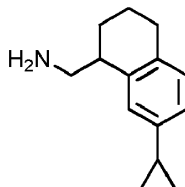
Preparación 53A: 7-ciclopropil-3,4,-dihidronaftalen-1(2H)-ona

25



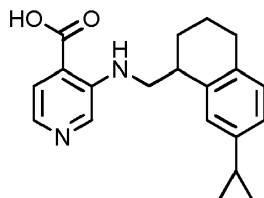
30 El compuesto del título se preparó en 77% de rendimiento del 7-bromo-1-tetralona de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 19C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.21 (dd, 1H, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 2.91 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.63 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.09-2.15 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 1H), 0.93-0.99 (m, 2H), 0.69-0.73 (m, 2H). [M+H] calculado para C₁₃H₁₄O, 187; encontrado 187.

Preparación 53B: 1-(7-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1il)metanamina



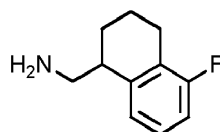
El compuesto del título se preparó en 47% de rendimiento de la Preparación 53A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 52A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.22 (br s, 2H), 6.94-6.98 (m, 2H), 6.80 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 3.01-3.22 (m, 3H), 2.68-2.72 (m, 2H), 1.76-1.91 (m, 5H), 0.88-0.93 (m, 2H), 0.62-0.66 (m, 2H). [M+H] calculado para C₁₄H₁₉N, 202; encontrado 202.

5 Ejemplo 53: ácido 3-[[[7-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico



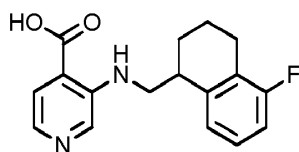
10 Se combinaron ácido 3-fluoroisonicotínico (295 mg, 2.09 mmol), preparación 53B (420 mg, 2.09 mmol) y DIEA (364 μL, 2.09 mmol) en DMA (4 ml) y se calentaron a 168 °C en el microondas durante 80 min. La reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. (35-80% de ACN/agua con ácido fórmico al 0.1%) para dar 32 mg (5%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.79 (br s, 1H), 7.47 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.93-6.98 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 3.39-3.69 (m, 2H), 3.03-3.06 (m, 1H), 2.63-2.69 (m, 2H), 1.63-1.86 (m, 5H), 0.84-0.88 (m, 2H), 0.57-0.62 (m, 2H). [M+H] calculado para C₂₀H₂₂N₂O₂, 323; encontrado 323.

15 Preparación 54A: 1-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina



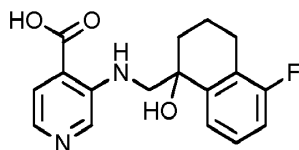
20 El compuesto del título se preparó en 37% del rendimiento total de 5-fluoro-1-tetralona de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 50A, excepto la etapa de reducción ejecutada durante 16 h en lugar de 6 h. [M+H] calculado para C₁₁H₁₄FN, 180; encontrado 180.

Ejemplo 54: ácido 3-[[[5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico



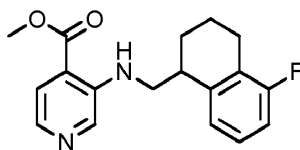
25 El compuesto del título se preparó en 6% de rendimiento de la Preparación 54A y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 53. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.32 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 8.82 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.15-7.18 (m, 2H), 6.95-7.00 (m, 1H), 3.42-3.61 (m, 2H), 3.12-3.16 (m, 1H), 2.54-2.75 (m, 2H), 1.69-1.88 (m, 4H). [M+H] calculado para C₁₇H₁₇FN₂O₂, 301; encontrado 301.

Ejemplo 55: ácido 3-[[[5-fluoro-1-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico



30 El compuesto del título se aisló con un rendimiento del 2% como un producto secundario de la preparación del Ejemplo 54. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.12-8.31 (m, 2H), 7.47-7.71 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 3.35-3.48 (m, 2H), 2.99-3.14 (m, 1H), 2.60-2.74 (m, 2H), 2.08 (br s, 1H), 1.73-1.85 (m, 4H). [M+H] calculado para C₁₇H₁₇FN₂O₃, 317; encontrado 317.

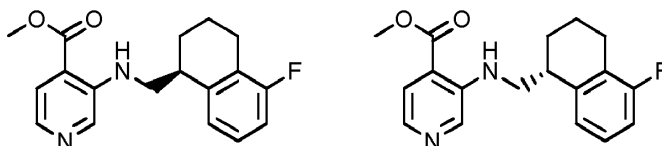
Preparación 56A: 3-(((5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo



- 5 A una suspensión de la Preparación 54A (480 mg, 2,7 mmol) en DMA (5 ml) se añadió 3-fluoroisonicotinato de metilo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 170°C durante 1 h en un microondas. La concentración en vacío seguido por purificación por cromatografía en sílica gel dio 395 mg (47%) del compuesto del título como una goma amarilla. [M+H] calculado para C₁₈H₁₉FN₂O₂, 315; encontrado 315.

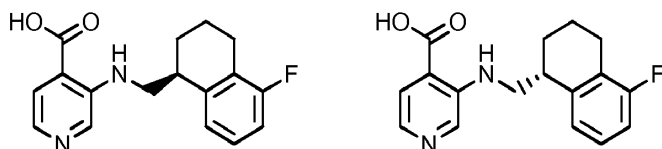
Preparación 56B y Preparación 57B: 3-(((1S)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo; 3-(((1R)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo

10



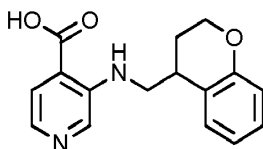
La preparación 56A (395 mg) se separó por HPLC quiral (Columna: Chiralcel OJ-H, 250 mm * 4.6 mm 5 um; Fase móvil: Hex:IPA = 80:20; F: 1.0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar los dos enantiómeros: 110 mg (27%) del primer isómero eluido a 4.95 min, y 126 mg (31%) del segundo isómero eluido a 5.39 min.

- 15 Ejemplo 56 y Ejemplo 57: ácido 3-(((1S)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-(((1R)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico



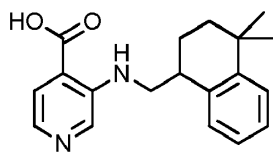
- 20 A una solución de la Preparación 56B (110 mg, 0,35 mmol) en THF (5 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (30 mg, 0,7 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío para eliminar el THF, y luego se acidificó a pH = 3 con HCl 1.0 N. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 88 mg (83%) del Ejemplo 56 en forma de un sólido blanco. El Ejemplo 57 se preparó en 88% de rendimiento por el mismo método. La RMN y la EM para cada uno de los compuestos del título coincidieron con el Ejemplo 54.

- 25 Ejemplo 58 (Referencia): ácido 3-[(3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico



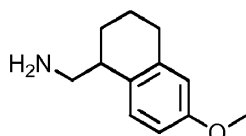
- 30 El compuesto del título se preparó en 13% de rendimiento del 1-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metanamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 53. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.74 (br s, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.04 (t, 1H, J = 7.1 Hz), 6.78 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.06-4.17 (m, 2H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 1H), 3.04-3.09 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 2H). [M+H] calculado para C₁₆H₁₆N₂O₃, 285; encontrado 285.

Ejemplo 59: ácido 3-(((4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó en 17% de rendimiento del 1-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.36 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.59 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.07-7.19 (m, 2H), 3.47-3.58 (m, 2H), 3.07-3.11 (m, 1H), 1.77-1.90 (m, 3H), 1.51-1.57 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). [M+H] calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 311; encontrado 311.

Preparación 60A: clorhidrato de 1-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1il)metanamina,



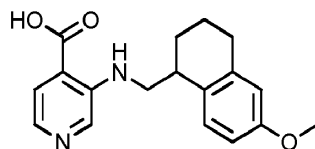
10 Se añadió TMS-cianuro (8.52 ml, 68.1 mmol) a una solución de 6-metoxi-1-tetralona (6,0 g, 34 mmol) en tolueno (50 ml). Se añadió una cantidad traza (~20 mg) de yoduro de zinc y la reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con THF (30 ml). Esto se añadió a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (2.58 g) en THF (50 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 42 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió lentamente EtOAc (10 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadieron
15 lentamente agua (2 ml) y luego NaOH 5 N (1 ml), y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se secó (MgSO_4) y se filtró a través de Celite. La purificación por cromatografía en sílica gel (10-20% MeOH/DCM) dio 4.82 g de 1-(aminometil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol como un aceite transparente.

20 El intermedio se recogió en tolueno (60 ml). Se añadió HCl 4N en dioxano (20 ml) y la reacción se calentó a reflujo bajo un condensador Dean-Stark durante 2 h. La solución se concentró al vacío y se precipitó en EtOAc frío. El sólido se recogió por filtración para dar 3.76 g de 1-(6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1il) metanamina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.30 (br s, 3H), 7.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.76-6.83 (m, 2H), 6.05 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 3.82 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.69 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 2.22-2.28 (m, 2H). [M+H] calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$, 190; encontrado 190.

25 La hidrogenación de 1-(6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1il)metanamina se llevó a cabo en presencia de Pd/C al 10% en MeOH/HOAc 3:1 a 50 psi de H_2 durante 16 h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. La precipitación en EtOAc y la recogida por filtración dieron 3.0 g (39%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.88 (br s, 3H), 7.16 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.73 (dd, 1H, J = 8.4, 2.6 Hz), 6.64 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 3.70 (s, 3H), 2.81-3.09 (m, 3H), 2.63-2.70 (m, 2H), 1.61-1.87 (m, 4H). [M+H] calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$, 192; encontrado 192.

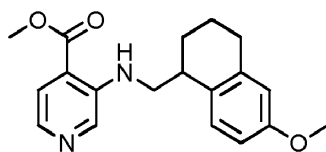
Ejemplo 60: ácido 3-[[6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico

30



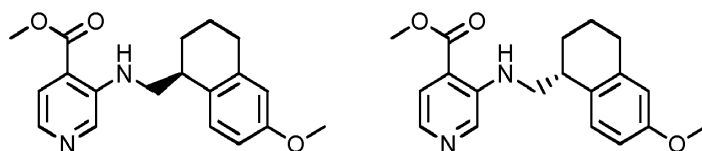
35 El compuesto del título se preparó en 15% de rendimiento de la Preparación 60A y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.65 (br s, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.70 (dd, 1H, J = 8.5, 2.6 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.38-3.56 (m, 2H), 3.02-3.06 (m, 1H), 2.67-2.74 (m, 2H), 1.62-1.84 (m, 4H). [M+H] calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 313; encontrado 313.

Preparación 61A: 3-[[6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino]piridin-4-carboxilato de metilo



5 El 3-bromoisonicotinato de metilo (930 mg, 4.3 mmol), la Preparación 60A (980 mg, 4.3 mmol) y el carbonato de cesio (3.5 g, 10.8 mmol) se combinaron en dioxano (12 ml) bajo N₂ en un vial de microondas. Se agregaron Pd₂dba₃ (197 mg, 0.22 mmol) y Xantphos (373 mg, 0.65 mmol), y la reacción se agitó a 128 °C en el microondas durante 1 h. Como en este momento había muy poca conversión por HPLC, la reacción se calentó 2 h más a 148 °C. La reacción se filtró, se lavó con acetona y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en sílica gel (20 - 80% de EtOAc/hexanos) dio 256 (18%) del compuesto del título de aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.62 (dd, 1H, J = 5.2, 0.5 Hz), 7.56 (br s, 1H), 7.16 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.74 (dd, 1H, J = 8.4, 2.7 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.11-3.15 (s, 1H), 2.77-2.82 (m, 2H), 1.76-1.95 (m, 4H). [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₂N₂O₃, 327; encontrado 327.

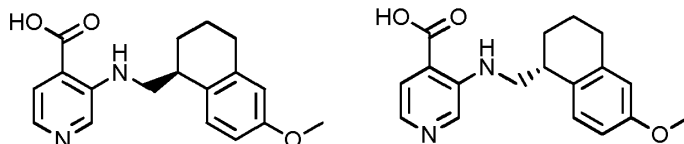
Preparación 61B y Preparación 62B: 3-(((1S)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo; 3-(((1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo



15 La preparación 61A (240 mg) se separó por HPLC quiral (Columna: Chiralcel OJ-H, 250 mm * 4.6 mm 5 μm; Fase móvil: Hex:IPA = 80:20; F: 1.0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar los dos enantiómeros: 60 mg (25%) del primer isómero eluido a 8.66 y 60 mg (25%) del segundo isómero eluido a 10.59 min.

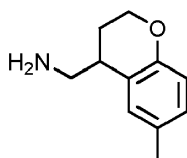
Ejemplo 61 y Ejemplo 62: ácido 3-(((1S)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-(((1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico

20



25 La hidrólisis de cada uno de los enantiómeros puros (Preparación 61B y Preparación 62B) se llevó a cabo de la siguiente manera: al éster (60 mg, 0.18 mmol) en THF (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (15 mg), 0.36 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío para eliminar el THF, y luego se acidificó a pH = 5 con HCl 0.5 N. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 50 mg (89%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. La RMN y la EM para cada uno de los compuestos del título coincidieron con el Ejemplo 60.

Preparación 63A: 1-(6-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metanamina



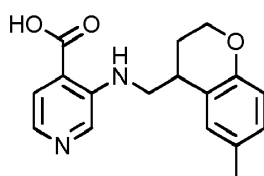
30

35 A una solución de 6-metil-4-cromanona (2.0 g, 12.3 mmoles), ZnI₂ (20 mg) en tolueno (20 ml) se añadió TMS-CN (3.3 ml, 24.7 mmoles) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 60°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con THF (10 ml) y luego se añadió gota a gota a una solución de hidruro de litio y aluminio (10.3 ml, 2.4 M, 24.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 3 h, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (10 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua (2 ml) y luego la mezcla se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar 2.3 g (95%) del intermedio crudo como un aceite de color amarillo.

A una solución del intermedio (1.5 g, 7.8 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió HCl 4N/dioxano (10 ml) y la reacción se agitó a reflujo durante la noche. La solución se enfrió hasta 0°C y se filtró para dar clorhidrato de 1-(6-metil-2H-cromen-4-il)metanamina (800 mg, 49%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2.32 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.76 (2H, d, J = 3.0 Hz), 6.01(1H, t, J = 3.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.04 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.08 (1H, s).

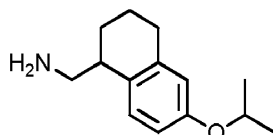
A una solución de clorhidrato de 1-(6-metil-2H-cromen-4-il)metanamina (700 mg, 3.3 mmol) en MeOH (20 mL) y AcOH (2 mL) bajo N₂ se añadió Pd/C al 10% (70 mg) a la temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche a 50 psi de H₂. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃, y los compuestos orgánicos se concentraron para dar 400 mg (68%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.98-2.09 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.80-2.83 (1H, m), 2.88-2.96 (1H, m), 3.09(1H, dd, J = 4.5, 12.6 Hz), 4.17 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91-6.97 (2H, m).

Ejemplo 63 (Referencia): ácido 3-[[6-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico



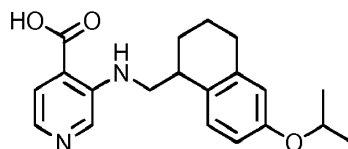
El compuesto del título se preparó en 15% de rendimiento de la Preparación 63A y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.86-1.90 (1H, m), 1.94-1.98 (1H, m), 2.20 (3H, s), 3.07-3.09 (1H, m), 3.47-3.51 (1H, m), 3.66-3.70 (1H, m), 4.13-4.16 (2H, m), 6.65 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.10 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.43 (1H, s). [M+H] calculado para C₁₇H₁₈N₂O₃, 299; encontrado, 299.

Preparación 64A: clorhidrato de 1-[6-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1il]metanamina,



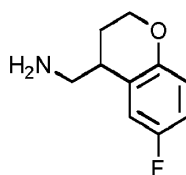
El compuesto del título se preparó en 32% de rendimiento del 6-(propan-2-iloxi)-1-tetralona de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 60A. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.49 (br s, 3H), 7.13 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.70 (dd, 1H, J = 8.4, 2.6 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 4.51-4.58 (m, 1H), 2.99-3.08 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 2.63-2.69 (m, 2H), 1.62-1.82 (m, 4H), 1.23 (d, 6H, J = 6.0 Hz). [M+H] calculado para C₁₄H₂₁NO, 220; encontrado 220.

Ejemplo 64: ácido 3-(((6-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó en 6% de rendimiento de la Preparación 64A y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 5. ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.78 (br s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.61-6.68 (m, 2H), 4.49-4.56 (m, 1H), 3.40-3.57 (m, 2H), 3.07-3.13 (m, 1H), 2.72-2.81 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 3H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.27 (dd, 6H, J = 6.0, 1.2 Hz). [M+H] calculado para C₂₀H₂₄N₂O₃, 341; encontrado 341.

Preparación 65A: 1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metanamina

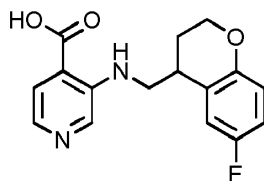


A una solución de 6-fluoro-4-cromanona (2.5 g, 15 mmol) y ZnI_2 (20 mg) en tolueno (30 ml) se le añadió TMS-CN (3.0 g, 30.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C durante la noche y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con THF (20 ml). Se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio en THF (12.6 ml, 2.4 M, 30.1 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C durante 4 h. La reacción se inactivó con la adición de EtOAc (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron agua (1 ml) y NaOH 1 N acuoso (1 ml), y la mezcla se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el intermedio crudo (2.3 g, 80%) como un aceite de color amarillo.

A una solución del intermedio (2.3 g, 12 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió HCl 4 N/dioxano (20 ml) y la reacción se agitó a reflujo durante 4 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para dar 1.36 g (63%) de clorhidrato de 1-(6-fluoro-2H-cromen-4-il) metanamina en forma de un sólido blanco. 1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 3.97 (2H, s), 4.78-4.80 (2H, m), 6.10 (1H, br s), 6.82-6.87(1H, m), 6.92-6.96 (1H, m), 7.05-7.09 (1H, m).

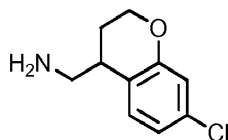
A una solución de 1-(6-fluoro-2H-cromen-4-il) clorhidrato de metanamina (1.36 g, 7.6 mmol) en MeOH (20 mL) y AcOH (10 mL) se le agregó Raney Nickel (760 mg) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche a 50 psi de H_2 . La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 490 mg (36%) del compuesto del título en forma de un aceite de color verde. $[M+H]$ calculado para $C_{10}H_{12}FNO$, 182; encontrado 182.

Ejemplo 65 (Referencia): ácido 3-[(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil]amino}piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó en 7% de rendimiento de la Preparación 65A y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1.17-1.98 (2H, m), 3.12-3.25 (1H, m), 3.38-3.43 (1H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 4.12-4.19 (2H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.17-7.22 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.43 (1H, s). $[M+H]$ calculado para $C_{16}H_{15}FN_2O_3$, 302; encontrado, 302.

Preparación 66A: clorhidrato de 1-(7-cloro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metanamina,



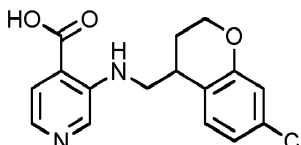
A una solución de 7-cloro-4-cromanona (5.0 g, 27.4 mmol) y ZnI_2 (30 mg) en tolueno (50 mL) se le añadió TMS-CN (6.85 mL, 54.8 mmol) a la temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C durante la noche y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con THF (40 ml). Este se añadió lentamente a una solución de hidruro de litio y aluminio (2.08 g, 54.8 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 42 °C durante 4 h. La reacción se inactivó con la adición de EtOAc (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron agua (2 ml) y NaOH 1 N acuoso (1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar un intermedio crudo (4,8 g, 82%) en forma de un aceite de color amarillo.

A una solución del intermedio (4.8 g, 22.5 mmol) en tolueno (60 ml) se añadió HCl 4N/dioxano (20 ml) y la reacción se agitó a reflujo durante 4 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El sólido aceitoso resultante se recogió en EtOAc, se sometió a sonicación, y el sólido se recogió por filtración para dar 2.2 g (50%) de clorhidrato de 1-(7-cloro-2H-cromen-4-il) metanamina como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.37

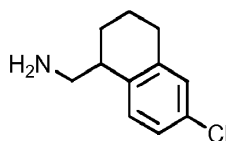
(br s, 3H), 7.37 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.23 (dd, 1H, J = 8.6, 2.5 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.10 (s, 1H), 4.80 (t, 2H, J = 1.8 Hz), 3.87 (s, 2H). [M+H] calculado para C₁₀H₁₀ClNO, 196; encontrado 196.

- 5 La hidrogenación de clorhidrato de 1-(7-cloro-2H-cromen-4-il) metanamina (500 mg, 2.6 mmol) se llevó a cabo en presencia de Níquel Raney (300 mg) en MeOH/HOAc 2: 1 a 50 psi de H₂ durante 16 h a 30 °C. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. La precipitación en EtOAc y la filtración dieron 280 mg (56%) del compuesto del título como un sólido blanco. [M+H] calculado para C₁₀H₁₂ClNO, 198; encontrado 198.

Ejemplo 66 (Referencia): ácido 3-[(7-cloro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil]amino}piridin-4-carboxílico

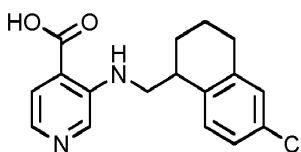


- 10 El compuesto del título se preparó en 6% de rendimiento de la Preparación 66A y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.38 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.68 (br s, 1H), 7.57 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 8.7, 2.6 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 4.14-4.25 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.49-3.56 (m, 1H), 3.13-3.18 (m, 1H), 1.83-2.02 (m, 2H). [M+H] calculado para C₁₆H₁₅ClN₂O₃, 319; encontrado 319.
- 15 Preparación 67A: clorhidrato de 1-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina,



- 20 El compuesto del título se preparó en 55% del rendimiento total de 6-cloro-1-tetralona de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 66A; sin embargo, el producto era impuro y contenía cantidades significativas de material sobre-reducido (desclorado), así como material sin reducir (dihidronaftaleno). [M+H] calculado para C₁₀H₁₂ClNO, 198; encontrado 198.

Ejemplo 67: ácido 3-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino}piridin-4-carboxílico

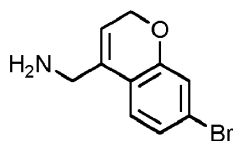


- 25 El compuesto del título se preparó en 1% de rendimiento de la Preparación 67A y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 5. ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8.08 (s, 1H), 7.77-7.80 (m, 2H), 7.09-7.22 (m, 3H), 3.39-3.54 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 2H), 1.77-1.97 (m, 4H). [M+H] calculado para C₁₇H₁₇ClN₂O₂, 317; encontrado 317.

Ejemplo 68: ácido 3-[(6-cloro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino}piridin-4-carboxílico

- 30
-
- 35 El compuesto del título se aisló en <1% de rendimiento de la preparación del Ejemplo 67. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.30 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.16-7.23 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 3.35-3.55 (m, 2H), 2.73-2.76 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 3H). [M+H] calculado para C₁₇H₁₇ClN₂O₃, 333; encontrado 333.

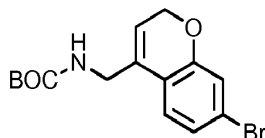
Preparación 69A: 1-(7-bromo-2H-cromen-4-il)metanamina



5 TMS-cianuro (2,2 ml, 17,6 mmol) se añadió a una solución de 7-bromocroman-4-ona (2.0 g, 8.8 mmol) en tolueno (20 ml). Se añadió yoduro de zinc (20 mg) y la reacción se agitó a 60°C durante 16 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con THF (10 ml). Esto se añadió a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (670 mg, 17.6 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 42 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió lentamente EtOAc (5 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadieron lentamente agua (1 ml) y luego NaOH 5 N (1 ml), y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se secó (MgSO₄), se filtró a través de Celite y se concentró para dar 1.8 g (79%) de aceite de color amarillo.

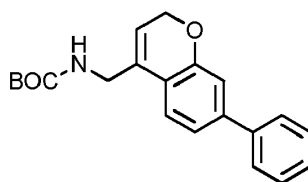
10 El intermedio se recogió en tolueno (20 ml). Se añadió HCl 4N en dioxano (10 ml) y la reacción se calentó a reflujo bajo un condensador Dean-Stark durante 2 h. La solución se concentró al vacío y se recogió en EtOAc. El sólido se recogió por filtración y luego se disolvió en una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo (3X) con EtOAc. Los compuestos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 900 mg (54%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 3.98 (2H, s), 4.84-4.87 (2H, m), 6.06 (1H, t, J = 3.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Preparación 69B: [(7-bromo-2H-cromen-4-il)metil]carbamato de tert-butilo



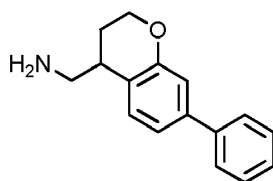
20 La preparación 69A (900 mg, 3,75 mmol) se disolvió en DCM (60 ml). Se añadieron DIEA (1.65 ml, 9.5 mmol) y luego dicarbonato de di-tert-butilo (0.99 g, 4.5 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en sílica gel (20 - 80% de EtOAc/hexanos para dar 886 mg (69%) del compuesto del título como una espuma de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6.97-7.03 (m, 3H), 5.72-5.75 (m, 1H), 4.76-4.79 (m, 2H), 4.67 (br s, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). [M+H] calculado para C₁₅H₁₈BrNO₃, 340, 342; encontrado 340, 342.

Preparación 69C: [(7-fenil-2H-cromen-4-il)metil]carbamato de tert-butilo



30 La preparación 69B (820 mg, 2,41 mmol), ácido fenilborónico (353 mg, 2,89 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (417 mg, 0.36 mmol) se combinaron en dioxano (4 ml) con NaHCO₃ saturado (0.5 ml) bajo N₂. La reacción se calentó a 122°C en un microondas durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en sílica gel (10 - 80% de EtOAc/hexanos) dio 508 mg (63%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, que se solidificó lentamente durante la noche. [M+H] calculado para C₂₁H₂₃NO₃, 338; encontrado 338.

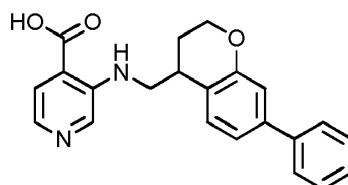
Preparación 69D: 1-(7-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metanamina



5 La preparación 69C (508 mg, 1.5 mmol) se agitó en TFA al 50%/DCM (6 ml) durante 1 h. La solución se concentró al vacío. La hidrogenación se llevó a cabo en presencia de Pd/C al 10% en MeOH/HOAc 3: 1 a 50 psi de H₂ durante 16 h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en sílica gel (5-15% de MeOH/DCM) dio 258 mg (72%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7.40-7.52 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.07-7.11 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 4.11-4.17 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 1H), 3.03-3.09 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.91-1.98 (m, 1H). [M+H] calculado para C₁₆H₁₇NO, 240; encontrado 240.

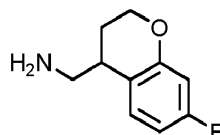
Ejemplo 69 (Referencia): ácido 3-[(7-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil]amino}piridin-4-carboxílico

10



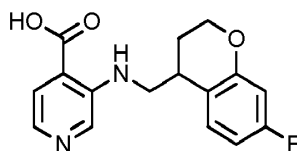
15 El compuesto del título se preparó en 12% de rendimiento de la Preparación 69D y ácido 3-fluoroisocotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 53. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.38 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.76 (br s, 1H), 7.57-7.64 (m, 3H), 7.36-7.46 (m, 4H), 7.16 (dd, 1H, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 4.18-4.29 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.18-3.21 (m, 1H), 1.89-2.07 (m, 2H). [M+H] calculado para C₂₂H₂₀N₂O₃, 361; encontrado 361.

Preparación 70A: 1-(7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metanamina



20 El compuesto del título se preparó en 45% del rendimiento total de 7-fluoro-4-cromanona de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 65A. [M+H] calculado para C₁₀H₁₂FNO, 182; encontrado 182.

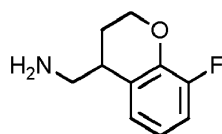
Ejemplo 70 (Referencia): ácido 3-[(7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil]amino}piridin-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó en 5% de rendimiento de la Preparación 70A y ácido 3-fluoroisocotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.89-1.99 (2H, m), 3.10-3.15 (1H, m), 3.47-3.55 (1H, m), 3.65-3.71 (1H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 6.60-6.72 (2H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.42 (1H, s). [M+H] calculado para C₁₆H₁₅FN₂O₃, 302; encontrado, 302.

Preparación 71A: 1-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metanamina

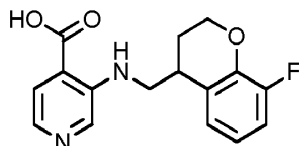
30



El compuesto del título se preparó en 24% del rendimiento total de 8-fluoro-4-cromanona de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 65A. [M+H] calculado para C₁₀H₁₂FNO, 182; encontrado 182.

Ejemplo 71 (Referencia): ácido 3-[(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil]amino}piridin-4-carboxílico

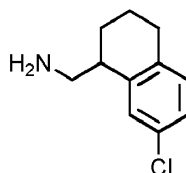
5



El compuesto del título se preparó en 7% de rendimiento de la Preparación 71A y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.88-2.04 (2H, m), 3.19-3.23 (1H, m), 3.53-3.60 (1H, m), 3.69-3.75 (1H, m), 4.21-4.28 (2H, m), 6.79-6.86 (1H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.92 (1H, s), 8.48 (1H, s). [M+H] calculado para C₁₆H₁₅FN₂O₃, 302; encontrado, 302.

10

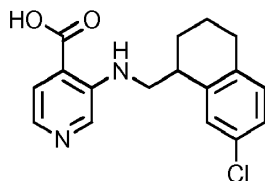
Preparación 72A: clorhidrato de 1-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina,



15 El compuesto del título se preparó en 25% del rendimiento total de 7-cloro-1-tetralona de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 66A; sin embargo, el producto era impuro y contenía cantidades significativas de material sobre-reducido (desclorado), así como material sin reducir (dihidronaftaleno). [M+H] calculado para C₁₀H₁₂ClNO, 198; encontrado 198.

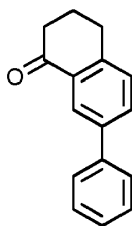
Ejemplo 72: ácido 3-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino}piridin-4-carboxílico

20



25 El compuesto del título se preparó en 1% de rendimiento de la Preparación 72A y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 5. ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8.15 (s, 1H), 7.76-7.82 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 3.43-3.60 (m, 2H), 3.12-3.16 (m, 1H), 2.74-2.83 (m, 2H), 1.76-1.99 (m, 4H). [M+H] calculado para C₁₇H₁₇ClN₂O₂, 317; encontrado 317.

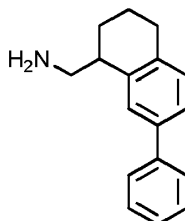
Preparación 73A: 7-fenil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó en 79% de rendimiento del 6-bromo-croman-4-ona de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 69C. [M+H] calculado para C₁₆H₁₄O, 223; encontrado 223.

Preparación 73B: clorhidrato de 1-(7-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina,

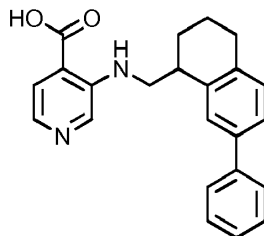
5



El compuesto del título se preparó en 42% de rendimiento de la Preparación 73A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 60A. ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7.61 (dd, 2H, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.27-3.37 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 1H), 2.76-2.82 (m, 2H), 1.78-1.98 (m, 4H). [M+H] calculado para C₁₇H₁₉N, 238; encontrado 238.

10

Ejemplo 73 (Referencia): ácido 3-[[7-(7-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico

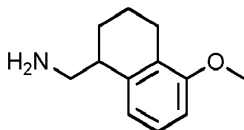


El compuesto del título se preparó en 7% de rendimiento de la Preparación 73B y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.38 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.76 (br s, 1H), 7.63 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.32 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 2H), 1.71-1.92 (m, 4H). [M+H] calculado para C₂₃H₂₂N₂O₂, 359; encontrado 359.

15

Preparación 74A: 5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina

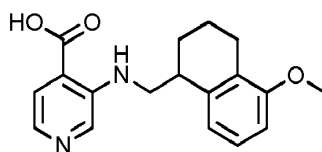
20



El compuesto del título se preparó en 39% del rendimiento total de 5-metoxi-1-tetralona de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 63A. [M+H] calculado para C₁₂H₁₇NO, 192; encontrado 192.

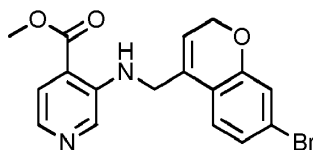
Ejemplo 74: ácido 3-[[5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico

25



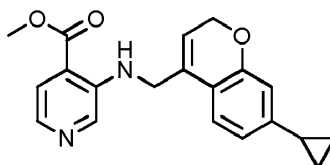
5 El compuesto del título se preparó en 22% de rendimiento de la Preparación 74A y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.68-1.78 (4H, m), 2.48-2.51 (1H, m), 2.61-2.65 (1H, m), 3.07-3.11 (1H, m), 3.42-3.56 (2H, m), 3.76 (3H, s), 6.77 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.11 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.36 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 313; encontrado, 313.

Preparación 75A: 3-((6-bromo-3,4-dihidronaftalen-1-il)metil)amino}piridin-4-carboxilato de metilo



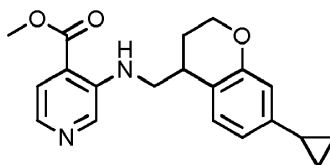
10 A una solución de la Preparación 69A (100 mg, 0,42 mmol) en DMA (5 ml) se le añadió 3-fluoroisonicotinato de metilo (65 mg, 0,42 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 170°C durante 1 h en un microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua extraída con EtOAc. Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación por cromatografía en sílica gel (5:1 PE/EtOAc) dio 50 mg (32%) del
15 compuesto del título como un sólido de color amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3.92 (3H, s), 4.27-4.28 (2H, m), 4.81-4.82 (2H, m), 5.78-5.80 (1H, m), 7.00-7.08 (3H, m), 7.65-7.69 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.20 (1H, s).

Preparación 75B: 3-((6-ciclopropil-3,4-dihidronaftalen-1-il)metil)amino}piridin-4-carboxilato de metilo



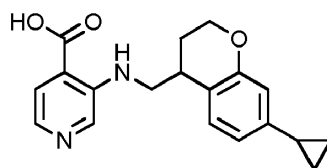
20 El compuesto del título se preparó en 55% de rendimiento de la Preparación 75A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 19C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0.68-0.73 (2H, m), 0.94-1.00 (2H, m), 1.82-1.88 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.27-4.30 (2H, m), 4.76-4.79 (2H, m), 5.70-5.72 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 1.8, 7.8$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.64-7.69 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.23 (1H, s).

Preparación 75C: 3-((7-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino}piridin-4-carboxilato de metilo



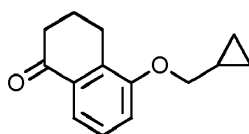
25 A una solución de la Preparación 75B (200 mg, 0,6 mmol) en MeOH (10 ml) y AcOH (2 ml) se le añadió 10% de Pd/C (30 mg) bajo N_2 a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche bajo 2.0 MPa H_2 . La reacción se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título crudo. $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 339; encontrado, 339.

30 Ejemplo 75 (Referencia): ácido 3-((7-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino}piridin-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó en 70% de rendimiento del Ejemplo 75C de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general descrito para el Ejemplo 13. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.58-0.62 (2H, m), 0.87-0.92 (2H, m), 1.79-1.98 (3H, m), 3.05-3.10 (1H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 4.11-4.16 (2H, m), 6.46 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.41 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 325; encontrado, 325.

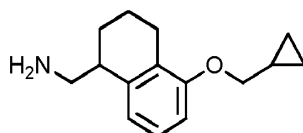
Preparación 76A: 5-(ciclopropilmetoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona



10 A una solución de 5-hidroxi-1-tetralona (1,8 g, 11,0 mmol) en butanona se añadió (bromometil) ciclopropano (1,8 g, 13,2 mmol) y K_2CO_3 (3,0 g, 22,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche. Después de que la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (20: 1 PE/EtOAc) para dar 1,9 g (78%) del compuesto del título en forma de un aceite de color bronce. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0.35-0.40 (2H, m), 0.62-0.68 (2H, m), 1.27-1.32 (1H, m), 2.05-2.17 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.96 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.86 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

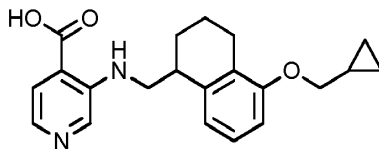
15

Preparación 76B: 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



20 El compuesto del título se preparó en 33% del rendimiento total de la Preparación 76A de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 63A, con la excepción de que la etapa de deshidratación se realizó durante 2 h en lugar de durante la noche. $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$, 232; encontrado 232.

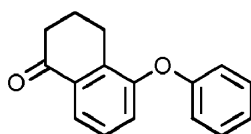
Ejemplo 76: ácido 3-(((5-(ciclopropilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó en 6% de rendimiento de la Preparación 76B y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.30-0.35 (2H, m), 0.53-0.59 (2H, m), 1.19-1.24 (1H, m), 1.67-1.83 (4H, m), 2.53-2.57 (1H, m), 2.64-2.73 (1H, m), 3.07-3.09 (1H, m), 3.34-3.59 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.03-7.09 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.36 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 352; encontrado, 352.

30

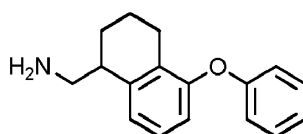
Preparación 77A: 5-fenoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona



5 A una solución de 5-hidroxi-1-tetralona (4,5 g, 28,0 mmol) y yodobenceno (24,0 g, 168,0 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió NaH (1,2 g, 30,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 50°C hasta que el sólido se disolvió y luego se enfrió. A la mezcla se le añadió CuCl (2,8 g, 28,0 mmol); seguido de tris (dioxo 3,6-heptil) amina (2,7 g, 8,4 mmol). La mezcla se calentó a 145°C durante la noche. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía en sílica gel (20: 1 PE/EtOAc) dio 1.2 g (18%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. [M+H] calculado para C₁₆H₁₄O₂, 239; encontrado 239.

Preparación 77B: 5-fenoxy-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina

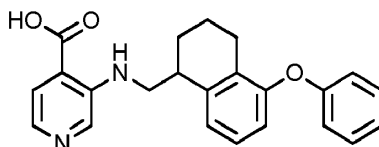
10



El compuesto del título se preparó en 81% del rendimiento total de la Preparación 77A de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 63A. [M+H] calculado para C₁₇H₁₉NO, 254; encontrado 254.

Ejemplo 77: ácido 3-[[5-fenoxy-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico

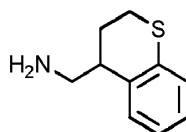
15



20 El compuesto del título se preparó en 3% de rendimiento de la Preparación 77B y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, CF₃CO₂D): δ 1.71-1.95 (4H, m), 2.59-2.67 (2H, m), 3.22-3.26 (1H, m), 3.56-3.61 (2H, m), 6.74-6.83 (3H, m), 6.92-7.04 (3H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.76-7.78 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.7 Hz). [M+H] calculado para C₂₃H₂₂N₂O₃, 374; encontrado, 374.

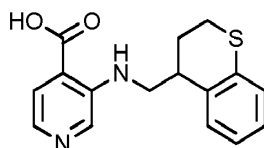
Preparación 78A: 1-(3,4-dihidro-2H-tiocromen-4-il)metanamina

25

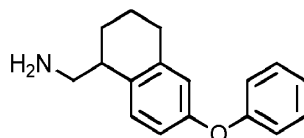


El compuesto del título se preparó en 34% del rendimiento total de tiocroman-4-ona de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 63A, con la excepción de que la etapa de deshidratación se realizó durante 2 h en lugar de durante la noche. [M+H] calculado para C₁₀H₁₃NS, 180; encontrado 180.

Ejemplo 78 (Referencia): ácido 3-[(3,4-dihidro-2H-tiocromen-4-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico

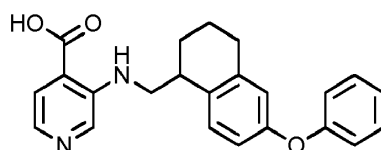


30 El compuesto del título se preparó en 24% de rendimiento de la Preparación 78A y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.87-1.95 (1H, m), 2.21-2.28 (1H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 3.18-3.27 (2H, m), 3.48-3.53 (2H, m), 6.97-7.02 (1H, m), 7.07-7.09 (2H, m), 7.21



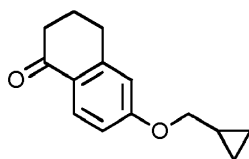
El compuesto del título se preparó en 70% del rendimiento total de la Preparación 80A de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 63A. [M+H] calculado para C₁₇H₁₉NO, 254; encontrado 254.

5 Ejemplo 80: ácido 3-[[5-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino]piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó en 27% de rendimiento de la Preparación 80B y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.62-1.86 (4H, m), 2.67-2.71 (2H, m), 3.09-3.13 (1H, m), 3.43-3.47 (1H, m), 3.50-3.58 (1H, m), 6.74-6.79 (2H, m), 6.97 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.32-7.40 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.37 (1H, s). [M+H] calculado para C₂₃H₂₂N₂O₃, 375; encontrado, 375.

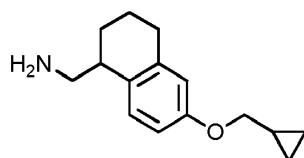
Preparación 81A: 6-(ciclopropilmetoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona



15 A una solución de 6-hidroxi-1-tetralona (2,0 g, 12,3 mmol) en ACN (30 ml) se añadió (bromometil) ciclopropano (2,0 g, 14,7 mmol) y K₂CO₃ (3,4 g, 24,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche. Después de que la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (20: 1 PE/EtOAc) para dar 2,3 g (87%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0.35-0.40 (2H, m), 0.65-0.71 (2H, m), 1.25-1.32 (1H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.93 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.87 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.71 (1H, s), 6.83 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.4 Hz).

20

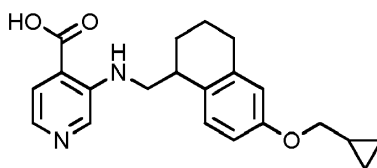
Preparación 81B: 1-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



25 El compuesto del título se preparó en 33% del rendimiento total de la Preparación 81A de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 63A, con la excepción de que la etapa de deshidratación se realizó durante 2 h en lugar de durante la noche. [M+H] calculado para C₁₅H₂₁NO, 232; encontrado 232.

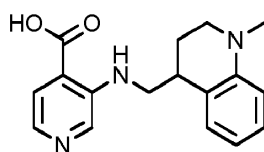
Ejemplo 81: ácido 3-(((6-(ciclopropilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino]piridin-4-carboxílico

30



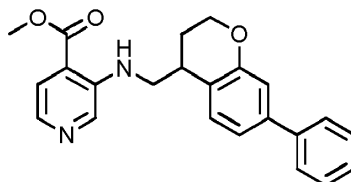
5 El compuesto del título se preparó en 22% de rendimiento de la Preparación 81B y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.29-0.34 (2H, m), 0.52-0.58 (2H, m), 1.16-1.20 (1H, m), 1.63-1.83 (4H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 3.02-3.05 (1H, m), 3.40-3.45 (1H, m), 3.51-3.52 (1H, m), 3.75 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 2.7, 8.4$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.35 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 353; encontrado, 353.

Ejemplo 82: ácido 3-((1-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó en 18% de rendimiento del 1-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)metanamina y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 53. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.36 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.72 (br s, 1H), 7.56 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.01-7.08 (m, 2H), 6.52-6.62 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.04-3.32 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.89-1.95 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, 298; encontrado 298.

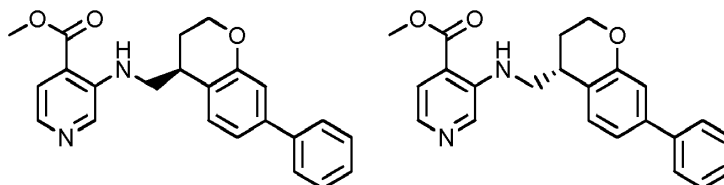
15 Preparación 83A: 3-(((7-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo



20 A una solución de la Preparación 69D (700 mg, 2.9 mmol) en DMA (10 ml) se añadió 3-fluoropiridina-4-carboxilato de metilo (500 mg, 3.2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 170°C durante 1 h en un microondas. La purificación por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc = 2: 1) dio 380 mg (35%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 375; encontrado 375.

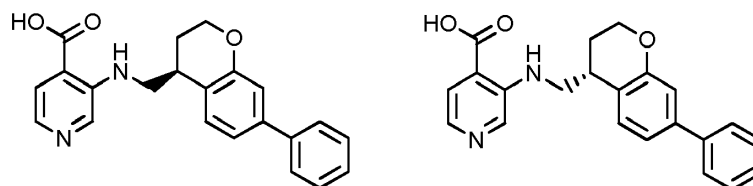
Preparación 83B y Preparación 84B: 3-(((4S)-7-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo; 3-(((4R)-7-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo

25



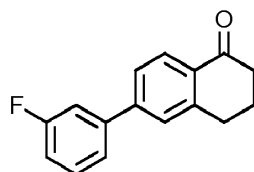
La preparación 83A (380 mg) se separó por HPLC quiral (Columna: Chiralcel OD-H, 250 mm * 4.6 mm 5 μm ; Fase móvil: Hex:IPA = 40:60; F: 1.0 mL/min; W: 230 nm; T = 30°C) para dar los dos enantiómeros: 120 mg (32%) del primer isómero eluido a 10.39 min y 100 mg (26%) del segundo isómero eluido a 13.88 min.

30 Ejemplo 83 (Referencia) y Ejemplo 84 (Referencia): ácido 3-(((4S)-7-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-(((4R)-7-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico



Los compuestos del título se prepararon en 83% a 85% de rendimiento de la Preparación 83B y la Preparación 84B de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general descrito para el Ejemplo 61 y el Ejemplo 62. RMN y MS para cada uno de los compuestos del título coincidieron con el Ejemplo 69.

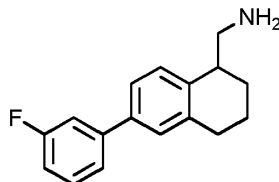
5 Preparación 85A: 7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ona



10 A una solución de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ona (1.5 g, 6.6 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (1.39 g, 9.9 mmol) y carbonato de sodio (2.1 g, 19.8 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (1 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (382 mg, 0.3 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc/DCM = 10: 1: 2) para dar 1.4 g (88%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.86 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.60 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.23-7.29 (2H, m), 7.32-7.45 (2H, m), 7.98 (1H, d, J = 8.1 Hz).

Preparación 85B: [7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metanamina

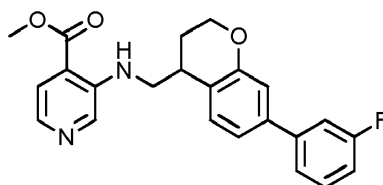
15



El compuesto del título se preparó en 27% de rendimiento de la Preparación 85A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 63A. [M+H] calculado para C₁₆H₁₆FNO, 258; encontrado 258.

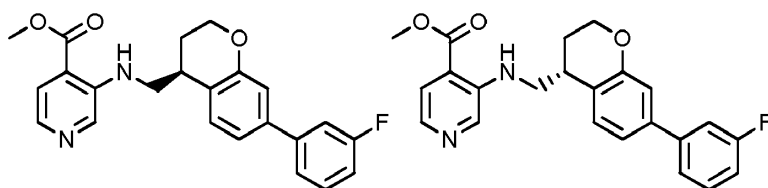
Preparación 85C: 3-([7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo

20



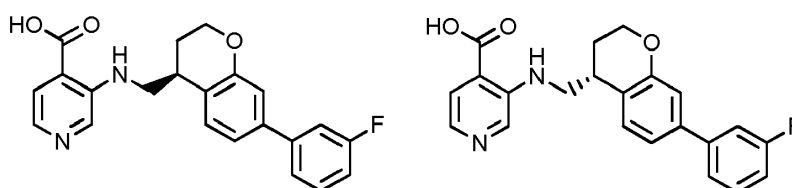
El compuesto del título se preparó en 31% de rendimiento de la Preparación 85B de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 83A. [M+H] calculado para C₂₃H₂₁FN₂O₃, 393; encontrado 393.

25 Preparación 85D y Preparación 86D: 3-([[(4S)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil]amino)piridin-4-carboxilato ácido; 3-([[(4R)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil]amino)piridin-4-carboxilato ácido



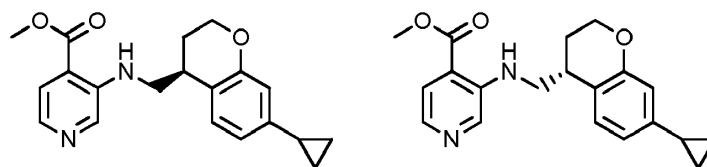
La preparación 85C (88 mg) se separó por HPLC quiral (Columna: Chiralcel OD-H, 250 mm * 4.6 mm 5 um; Fase móvil: Hex:IPA = 70:30; F: 1.0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar los dos enantiómeros: 27 mg (31%) del primer isómero eluido a 9.11 min y 25 mg (28%) del segundo isómero eluido a 10.30 min.

- 5 Ejemplo 85 (Referencia) y Ejemplo 86 (Referencia): ácido 3-(((4S)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-(((4R)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico



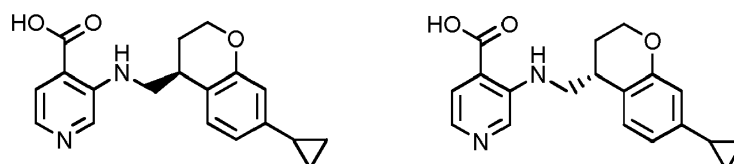
- 10 Los compuestos del título se prepararon en 78% a 83% de rendimiento de la Preparación 85D y la Preparación 86D de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general delineado para el Ejemplo 61 y el Ejemplo 62. RMN y MS para cada uno de los compuestos del título eran idénticos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.92-2.03 (2H, m), 3.17-3.21 (1H, m), 3.56-3.59 (1H, m), 3.71-3.73 (1H, m), 4.21-4.26 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.16-7.21 (2H, m), 7.40-7.49 (4H, m), 7.58 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 8.46 (1H, s). [M+H] calculado para C₂₂H₁₉FN₂O₃, 379; encontrado, 379.
- 15

Preparación 87A y Preparación 88A: 3-(((4S)-7-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil]amino)piridin-4-carboxilato de metilo; 3-(((4R)-7-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil]amino)piridin-4-carboxilato de metilo



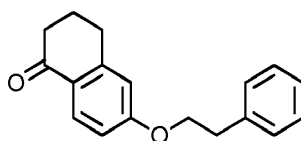
- 20 La preparación 75C (80 mg) se separó por HPLC quiral (Columna: Chiralcel 1A, Fase móvil: CO₂:MeOH = 60:40 (0.2% DEA) para dar los dos enantiómeros: 20 mg (25%) del primer isómero eluido a 2.37 min y 22 mg (28%) del segundo isómero eluido a 4.26 min.

- Ejemplo 87 (Referencia) y Ejemplo 88 (Referencia): ácido 3-(((4S)-7-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico; de metilo 3-(((4R)-7-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico
- 25



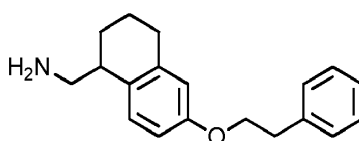
- Los compuestos del título se prepararon en 48% to 68% de rendimiento de la Preparación 87A y la Preparación 88A de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general descrito para el Ejemplo 61 y el Ejemplo 62. RMN y MS para cada uno de los compuestos del título coincidieron con el Ejemplo 75.
- 30

Preparación 89A: 6-(2-feniletoksi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona



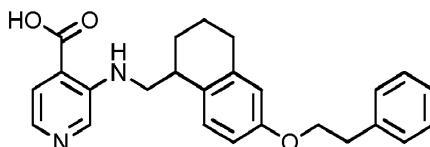
5 A una solución de 6-hidroxi-3,4-dihidro-1 (2H)-naftalenona (2,0 g, 12,3 mmol) y (2-bromoetil) benceno (4,8 g, 25,8 mmol) en ACN (20 ml) se le añadió carbonato de potasio (3,4 g, 24,6 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc/DCM = 10: 1: 2) para dar 2,0 g (61%) del compuesto del título en forma de un aceite color marrón. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.08-2.16 (2H, m), 2.62 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.92 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 3.13 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.92 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 6.71 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.83 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz), 7.27-7.38 (5H, m), 8.01 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz).

Preparación 89B: [6-(2-feniletoksi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



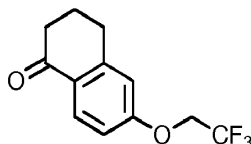
10 El compuesto del título se preparó en 30% de rendimiento de la Preparación 89A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 63A, con la excepción de que el tiempo de reacción de la etapa de deshidratación fue de 10 min. [M+H] calculado para C₁₉H₂₃NO, 282; encontrado 282.

Ejemplo 89: ácido 3-({[6-(2-feniletoksi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil}amino)piridin-4-carboxílico



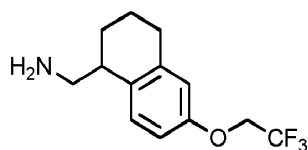
15 El compuesto del título se preparó en 9% de rendimiento de la Preparación 89B y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.63-1.83 (4H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 2.98-3.03 (3H, m), 3.40-3.44 (1H, m), 3.50-3.52 (1H, m), 4.13 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.66-6.72 (2H, m), 7.19-7.21 (2H, m), 7.23-7.32 (4H, m), 7.54 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 8.35 (1H, s). [M+H] calculado para C₂₅H₂₆N₂O₃, 403; encontrado, 403.

Preparación 90A: 6-(2,2,2-trifluoroetoksi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona



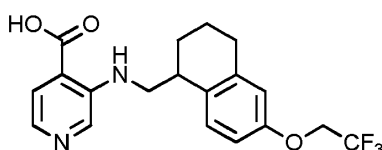
25 A una solución de 6-hidroxi-3,4-dihidro-1 (2H)-naftalenona (200 mg, 1,2 mmol) y tosilato de 2,2,2-trifluoroetilo (345 mg, 1,4 mmol) en DMF (10 ml) se agregó carbonato de potasio (339 mg, 2,5 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los compuestos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 250 mg (83%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.12-2.16 (2H, m), 2.64 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.95 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 4.34-4.46 (2H, m), 6.78 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.87 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz).

30 Preparación 90B: [6-(2,2,2-trifluoroetoksi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



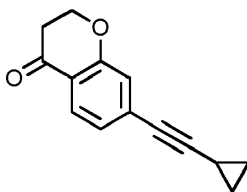
El compuesto del título se preparó en 13% de rendimiento de la Preparación 90A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 63A, con la excepción de que el tiempo de reacción de la etapa de deshidratación fue de 10 min. [M+H] calculado para C₁₃H₁₆F₃NO, 260; encontrado 260.

- 5 Ejemplo 90: ácido 3-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico



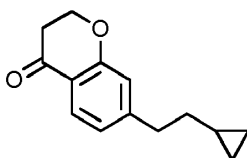
- 10 El compuesto del título se preparó en 29% de rendimiento de la Preparación 90B y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.64-1.84 (4H, m), 2.68-2.72 (2H, m), 3.05-3.07 (1H, m), 3.41-3.46 (1H, m), 3.53-3.54 (1H, m), 4.65-4.74 (2H, m), 6.80-6.84 (2H, m), 7.27 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 8.37 (1H, s). [M+H] calculado para C₁₉H₁₉F₃N₂O₃, 381; encontrado, 381.

Preparación 91A: 7-(2-ciclopropiletinil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-ona



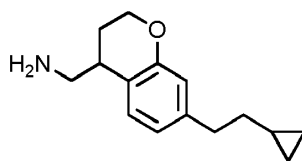
- 15 A una solución de 7-bromocroman-4-ona (2.0 g, 8.8 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió CuI (380 mg, 1.7 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (540 mg, 0.8 mmol) y trietilamina (5 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La suspensión se calentó hasta 100°C y luego se añadió gota a gota ciclopropilacetileno (1.1 g, 17.6 mmol). La mezcla se agitó a 100°C bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los compuestos orgánicos se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel para dar 1.65 g (88%) del compuesto del título en forma de un sólido de color bronce. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0.83-0.93 (4H, m), 1.44-1.49 (1H, m), 2.79 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.52 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.96-7.00 (2H, m), 7.79 (1H, d, *J* = 7.8 Hz). [M+H] calculado para C₁₄H₁₂O, 213; encontrado 213.

- 25 Preparación 91B: 7-(2-ciclopropiletil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-ona



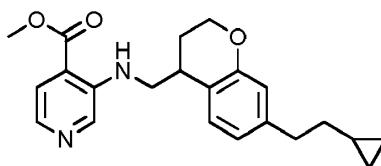
- 30 A una solución de la Preparación 91A (520 mg, 2.4 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió 10% de Pd/C (190 mg) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo 50 psi de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel para dar 460 mg (86%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. [M+H] calculado para C₁₄H₁₆O, 217; encontrado 217.

Preparación 91C: [7-(2-ciclopropiletil)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]metanamina



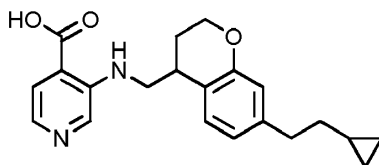
El compuesto del título se preparó en 14% de rendimiento de la Preparación 91B de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 63A, con la excepción de que el tiempo de reacción de la etapa de deshidratación fue de 1 h. [M+H] calculado para C₁₅H₂₁NO, 232; encontrado 232.

- 5 Ejemplo 91D (Referencia): 3-((7-(2-ciclopropiletil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil}amino)piridin-4-carboxilato de metilo



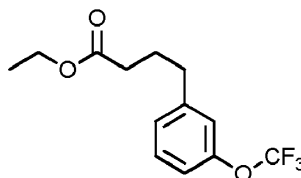
- 10 El compuesto del título se preparó en 21% de rendimiento de la Preparación 91C de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 83A. [M+H] calculado para C₂₂H₂₆N₂O₃, 367; encontrado 367.

Ejemplo 91 (Referencia): ácido 3-((7-(2-ciclopropiletil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil} amino)piridin-4-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó en 63% de rendimiento de la Preparación 91D de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general descrito para los Ejemplos 61 y 62. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 0.01-0.05 (2H, m), 0.38-0.44 (2H, m), 0.65-0.70 (1H, m), 1.41-1.49 (2H, m), 1.96-2.03 (1H, m), 2.11-2.17 (1H, m), 2.61 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.19-3.23 (1H, m), 3.53-3.60 (1H, m), 3.69-3.75 (1H, m), 4.16-4.27 (2H, m), 6.63 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.92 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.35 (1H, s). [M+H] calculado para C₂₁H₂₄ N₂O₃, 352; encontrado, 352.

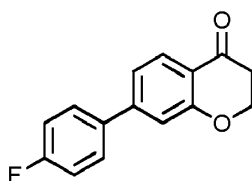
- 20 Preparación 92A: 4-[3-(trifluorometoxi)fenil]butanoato de etilo



- 25 Se añadió solución de bromuro de 4-etoxi-4-oxobutilzinc (25 ml, 0.5 M en THF, 12,5 mmol) a una solución de 1-bromo-3-(trifluorometoxi)benzeno (2.6 g, 10.8 mmol) en THF (10 ml) bajo N₂. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (1.18 g, 1.62 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en sílica gel (EtOAc al 0-20%/hexanos) para dar 1.22 g (41%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.91-2.00 (2H, m), 2.32 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.67 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.03-7.07 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.7 Hz).

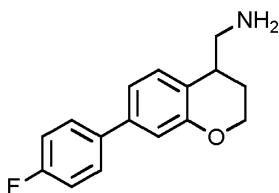
Preparación 92B: ácido 4-[3-(trifluorometoxi)fenil]butanoico

- 30



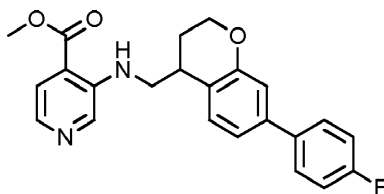
El compuesto del título se preparó en 99% de rendimiento usando ácido 4-fluorofenilborónico en el procedimiento general para la Preparación 85A. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2.86 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.95 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.13-7.24 (4H, m), 7.58 (2H, dd, $J = 5.7, 8.4$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

- 5 Preparación 93B: [7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metanamina



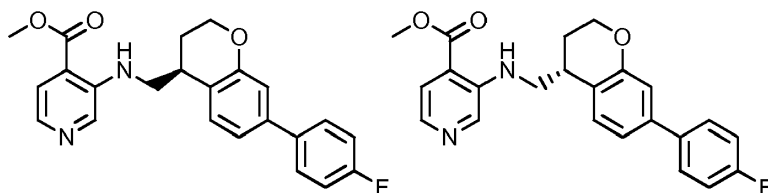
El compuesto del título se preparó en 17% de rendimiento de la Preparación 93A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 63A. $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FNO}$, 258; encontrado 258.

- 10 Preparación 93C: 3-(((7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó en 35% de rendimiento de la Preparación 93B de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 83A. $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$, 393; encontrado 393.

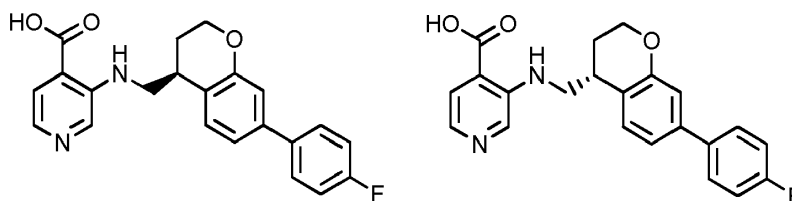
- 15 Preparación 93D y Preparación 94D: 3-(((4S)-7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo; 3-(((4R)-7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo



- 20 La preparación 93C (200 mg) se separó por HPLC quiral (Columna: Chiralcel ID; Fase móvil: $\text{CO}_2:\text{MeOH} = 60:40$ con -0.2% de DEA) para dar los dos enantiómeros: 50 mg (25%) del primer isómero eluido a 3.92 min y 60 mg (30%) del segundo isómero eluido a 5.55 min.

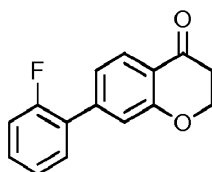
Ejemplo 93 (Referencia) y Ejemplo 94 (Referencia): ácido 3-(((4S)-7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-(((4R)-7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico

- 25



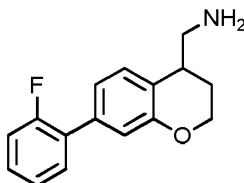
5 Los compuestos del título se prepararon en 70% a 92% de rendimiento de la Preparación 93D y la Preparación 94D de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general delineado para el Ejemplo 61 y el Ejemplo 62. RMN y MS para cada uno de los compuestos del título eran idénticos: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.87-2.04 (2H, m), 3.14-3.20 (1H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 3.70-3.77 (1H, m), 4.16-4.25 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz), 7.26 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.64-7.68 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.45 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$, 379; encontrado, 379.

Preparación 95A: 7-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ona



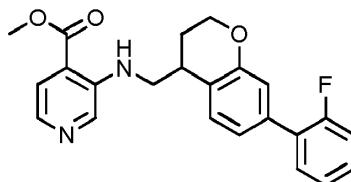
10 El compuesto del título se preparó en 36% de rendimiento usando ácido 2-fluorofenilborónico en el procedimiento general para la Preparación 85A.

Preparación 95B: [7-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metanamina



15 El compuesto del título se preparó en 33% de rendimiento de la Preparación 95A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 63A. $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FNO}$, 258; encontrado 258.

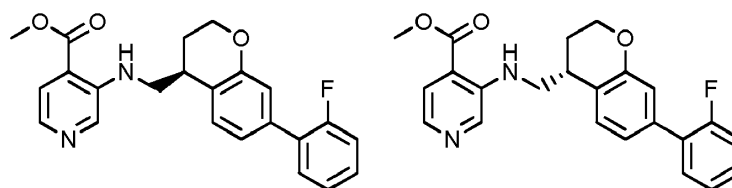
Preparación 95C: 3-([7-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo



20 El compuesto del título se preparó en 36% de rendimiento de la Preparación 95B de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 83A. $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$, 393; encontrado 393.

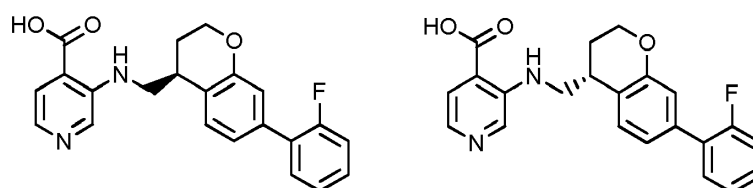
Preparación 95D y Preparación 96D: 3-(((4S)-7-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo; 3-(((4R)-7-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo

25



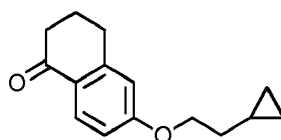
La preparación 95C (200 mg) se separó por HPLC quiral (Columna: Chiralcel ID, 250 mm * 4.6 mm 5 um; Fase móvil: Hex:IPA = 80:20; F: 1.0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar los dos enantiómeros: 70 mg (35%) del primer isómero eluido a 4.52 min y 69 mg (34%) del segundo isómero eluido a 5.68 min.

- 5 Ejemplo 95 (Referencia) y Ejemplo 96 (Referencia): ácido 3-(((4S)-7-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-(((4R)-7-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico



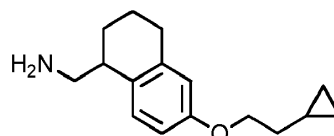
- 10 Los compuestos del título se prepararon en 77% to 91% de rendimiento de la Preparación 95D y la Preparación 96D de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general delineado para el Ejemplo 61 y el Ejemplo 62. RMN y MS para cada uno de los compuestos del título eran idénticos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.91-2.04 (2H, m), 3.18-3.23 (1H, m), 3.53-3.61 (1H, m), 3.73-3.79 (1H, m), 4.17-4.26 (2H, m), 6.94 (1H, s), 7.04 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.25-7.32 (2H, m), 7.36-7.52 (3H, m), 7.72 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 8.49 (1H, s). [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₁₉FN₂O₃, 379; encontrado, 379.

Preparación 97A: 6-(2-ciclopropiletoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona



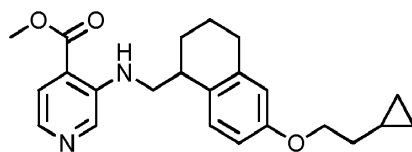
- 20 A una suspensión de 6-hidroxi-3,4-dihidro-1 (2H)-naftalenona (1.0 g, 6.0 mmol), 2-ciclopropiletanol (640 mg, 7.0 mmol) y trifetilfosfina (3.25 g, 12 mmol) en THF (100 ml) se agregó DEAD (2.13 g, 12 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en sílica gel (PE: EtOAc = 12: 1) para dar 470 mg (33%) del compuesto del título como un aceite de color rojo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0.13-0.15 (2H, m), 0.50-0.52 (2H, m), 0.86-0.93 (1H, m), 1.68-1.74 (2H, m), 2.11-2.15 (2H, m), 2.64 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.93 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.10 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.73 (1H, s), 6.83 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 8.7 Hz).

Preparación 97B: [6-(2-ciclopropiletoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metanamina



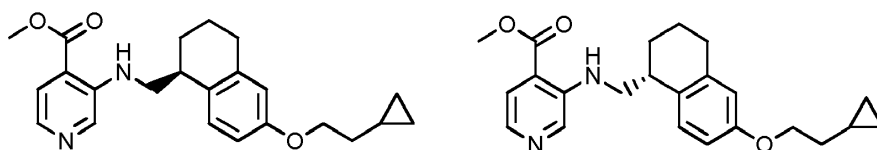
- 30 El compuesto del título se preparó en 73% de rendimiento de la Preparación 97A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 63A, con la excepción de que el tiempo de reacción de la etapa de deshidratación fue de 10 min. [M+H]⁺ calculado para C₁₀H₂₃NO, 246; encontrado 246.

Preparación 97C: 3-(((6-(2-ciclopropiletoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó en 18% de rendimiento de la Preparación 97B y 3-fluoroisonicotinato de metilo se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 83A. [M+H] calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_3$, 381; encontrado, 381.

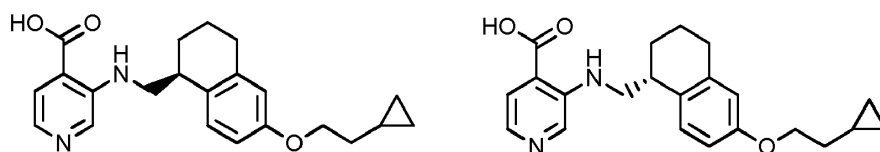
- 5 Preparación 97D y Preparación 98D: 3-(((1S)-6-(2-ciclopropiletoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo; 3-(((1R)-6-(2-ciclopropiletoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo



- 10 La preparación 97C (100 mg) se separó por HPLC quiral (Columna: Chiralcel ID, 250 mm * 4.6 mm 5 um; Fase móvil: $CO_2:MeOH$ (0.2% DEA) = 70:30; F: 1.0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar los dos enantiómeros: 15 mg (15%) del primer isómero eluido a 3.82 min y 20 mg (20%) del segundo isómero eluido a 4.94 min.

Ejemplo 97 y Ejemplo 98: ácido 3-(((1S)-6-(2-ciclopropiletoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-(((1R)-6-(2-ciclopropiletoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxílico

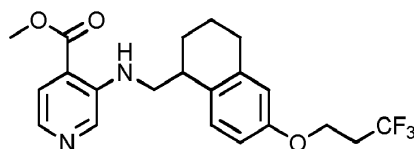
15



- 20 Los compuestos del título se prepararon en 71% to 74% de rendimiento de la Preparación 97D y la Preparación 98D de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general delineado para el Ejemplo 61 y el Ejemplo 62. RMN y MS para cada uno de los compuestos del título eran idénticos: 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0.09-0.12 (2H, m), 0.40-0.44 (2H, m), 0.77-0.86 (1H, m), 1.58-1.65 (3H, m), 1.75-1.84 (3H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.00-3.05 (1H, m), 3.38-3.44 (1H, m), 3.50-3.56 (1H, m), 3.96 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.65-6.72 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.35 (1H, s). [M+H] calculado para $C_{22}H_{26}N_2O_3$, 367; encontrado, 367.

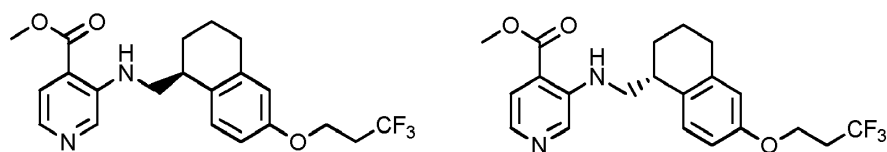
Preparación 99A: 3-(((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo

25



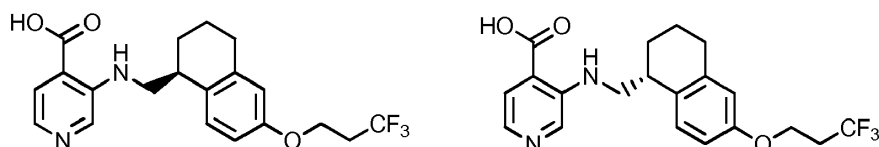
El compuesto del título se preparó en 45% de rendimiento de la Preparación 79B de acuerdo con el procedimiento general descrito para la Preparación 83A. [M+H] calculado para $C_{21}H_{23}F_3N_2O_3$, 407; encontrado, 407.

- 30 Preparación 99B y Preparación 100B: 3-(((1S)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo; 3-(((1R)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil)amino)piridin-4-carboxilato de metilo



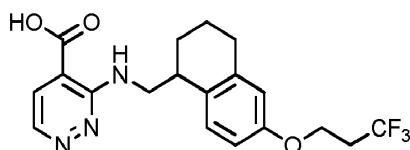
La preparación 99A (380 mg) se separó por HPLC quiral (Columna: Chiralcel IF, 250 mm * 4.6 mm 5 um; Fase móvil: CO₂:MeOH (0.2% DEA) = 60:40; F: 1.0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) para dar los dos enantiómeros: 80 mg (21%) del primer isómero eluido a 2.83 min y 70 mg (18%) del segundo isómero eluido a 3.84 min.

- 5 Ejemplo 99 y Ejemplo 100: ácido 3-(((1S)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-(((1R)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico



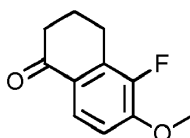
- 10 Los compuestos del título se prepararon en 74% a 78% de rendimiento de la Preparación 99B y la Preparación 100B de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis general delineado para el Ejemplo 61 y el Ejemplo 62. RMN y MS para cada uno de los compuestos del título eran idénticos: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.63-1.84 (4H, m), 2.67-2.82 (4H, m), 3.02-3.06 (1H, m), 3.41-3.45 (1H, m), 3.51-3.58 (1H, m), 4.15 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 6.69-6.75 (2H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 8.36 (1H, s). [M+H] calculado para C₂₀H₂₁F₃N₂O₃, 395; encontrado, 395.

- 15 Ejemplo 101: ácido 3-([6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridazin-4-carboxílico



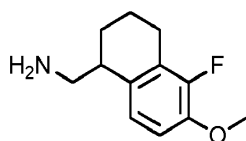
- 20 A una solución de la Preparación 79B (150 mg, 0,55 mmol) en DMA (5 ml) se le añadió 3-cloropiridazina-4-carbonitrilo (84 mg, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h a 170°C en un microondas. La solución se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 3-([6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridazin-4-carbonitrilo crudo como un aceite color marrón. Este intermedio crudo se agitó en EtOH (5 ml) y H₂O (5 ml). Se añadió NaOH (110 mg, 2.8 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 3 h. La solución se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar 50 mg (23%) del compuesto del título en forma de un sólido color marrón. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1.77-1.99 (4H, m), 2.62-2.83 (4H, m), 3.19-3.23 (1H, m), 3.64-3.67 (1H, m), 3.77-3.79 (1H, m), 4.18 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 6.69-6.75 (2H, m), 7.23 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 8.48 (1H, d, *J* = 4.2 Hz). [M+H] calculado para C₁₉H₂₀F₃N₃O₃, 396; encontrado, 396.

Preparación 102A: 5-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona



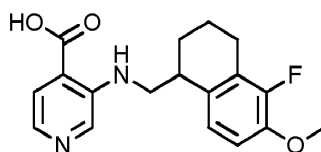
- 30 A una solución de 6-metoxi-1-tetralona (200 mg, 1.1 mmol) en ACN (20 ml) se agregó Selectfluor (603 mg, 1.7 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó a 40°C durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (40 ml), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc/DCM = 20: 1: 2) dio 90 mg (41%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. [M+H] calculado para C₁₁H₁₁FO₂, 195; encontrado, 195.

- 35 Preparación 102B: (5-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina



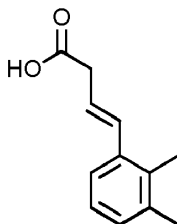
El compuesto del título se preparó en 16% de rendimiento de la Preparación 90A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 63A, con la excepción de que el tiempo de reacción de la etapa de deshidratación fue de 10 min. [M+H] calculado para C₁₂H₁₆FNO, 210; encontrado 210.

5 Ejemplo 102: ácido 3-[[5-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó en 25% de rendimiento de la Preparación 102B y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.68-1.82 (4H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 3.06-3.10 (1H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 3.79 (3H, s), 6.95 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 8.36(1H, s). [M+H] calculado para C₁₈H₁₉FN₂O₃, 331; encontrado, 331.

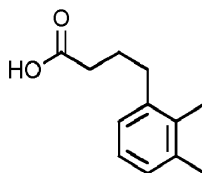
Preparación 103A: ácido (3E)-4-(2,3-dimetilfenil)but-3-enoico



15 A una solución de 2,3-dimetilbenzaldehído (17,0 g, 41,0 mmol) en THF (40 ml) se añadió NaHMDS (41,1 ml, 82.1 mmol) a -20°C, y la reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió bromuro de (2-carboxietil) trifenilfosfonio (5.0 g, 37.3 mmol) a la reacción a -78 °C, y la reacción se agitó mientras se calentaba hasta temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 x 3 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 7.00 g (99%) del compuesto del título crudo en forma de un sólido de color amarillo. [M+H] calculado para C₁₂H₁₄O₂, 191; encontrado 191.

20

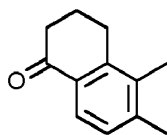
Preparación 103B: ácido 4-(2,3-dimetilfenil)butanoico



25 A una solución de la Preparación 103A (7,0 g, 36,8 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió 10% de Pd/C (300 mg) bajo N₂ a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche a 50 psi de H₂. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar 6.5 g (92%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. [M+H] calculado para C₁₂H₁₆O₂, 193; encontrado 193.

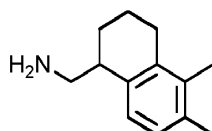
Preparación 103C: 5,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona

30



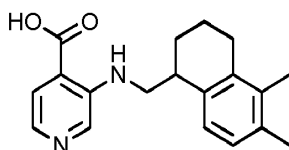
5 La preparación 103B (6.5 g, 33.9 mmol) se calentó en PPA (5 ml) a 95°C durante 1.5 h. La reacción se enfrió, se inactivó lentamente con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (3 X). Los compuestos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía en sílica gel (PE/EtOAc = 15: 1) dio 4.0 g (68%) del compuesto del título como un sólido color marrón. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.11-2.19 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.62 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 2.91 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 7.14 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 7.8 Hz).

Preparación 103D: (5,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina



10 El compuesto del título se preparó en 49% del rendimiento total de la Preparación 103C de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 63A, con la excepción de que la etapa de deshidratación se realizó durante 10 minutos en lugar de durante la noche. [M+H] calculado para C₁₃H₁₉N, 190; encontrado 190.

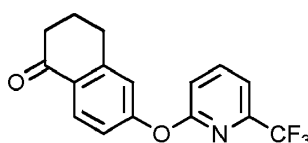
Ejemplo 103: ácido 3-[(5,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino}piridin-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó en 20% de rendimiento de la Preparación 103D y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.72-1.78 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.50-2.64 (2H, m), 3.04-3.07 (1H, m), 3.39-3.55 (2H, m), 6.93 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.03 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 8.36 (1H, s). [M+H] calculado para C₁₉H₂₂N₂O₂, 311; encontrado, 311.

20

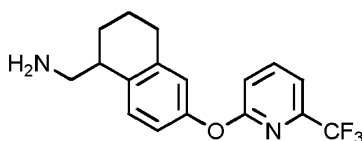
Preparación 104A: 6-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona



25 A una solución de 6-hidroxi-3,4-dihidro-1 (2H)-naftalenona (5.0 g, 30.8 mmol) y 2-cloro-6-(trifluorometil) piridina (5.87 g, 32.3 mmol) en ACN (100 ml) se añadió carbonato de potasio (6.39 g, 46.2 mmol) y la reacción se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los compuestos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía en sílica gel (10 - 80% de EtOAc/hexanos) dio 5.8 g (61%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.13-2.20 (2H, m), 2.67 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 2.97 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 7.07-7.14 (2H, m), 7.45 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.89 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 8.3 Hz). [M+H] calculado para C₁₆H₁₂F₃NO₂, 308; encontrado 308.

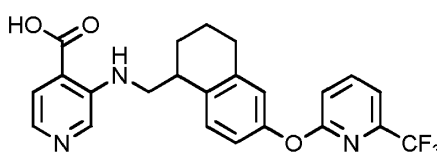
30

Preparación 104B: (6-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina



5 El compuesto del título se preparó en 30% de rendimiento de la Preparación 104A de acuerdo con el procedimiento general para la Preparación 63A, con la excepción de que el tiempo de reacción de la etapa de deshidratación fue de 1 h. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.75-1.93 (4H, m), 2.74-2.78 (2H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 2.96-3.03 (m, 2H), 6.89-6.99 (3H, m), 7.22 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.80 (1H, t, *J* = 7.8 Hz). [M+H] calculado para C₁₇H₁₇F₃N₂O, 323; encontrado 323.

Ejemplo 104: ácido 3-[[6-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino}piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó en 15% de rendimiento de la Preparación 104B y ácido 3-fluoroisonicotínico se acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.67-1.88 (4H, m), 2.72-2.77 (2H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 6.95-6.99 (2H, m), 7.23 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.57-7.64 (2H, m), 7.83 (1H, d, *J* = 4.7 Hz), 8.10 (1H, t, *J* = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s). [M+H] calculado para C₂₃H₂₀F₃N₃O₃, 444; encontrado, 444.

II. Evaluación biológica

Ejemplo 1: Ensayo de inhibición de enzima in vitro

20 Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la actividad de la desmetilasa Jarid1A, Jarid1B y JMJD2C. El baculovirus expresado Jarid1A (GenBank Accession # NM_001042603, AA1-1090) se adquirió de BPS Bioscience (Cat # 50110). El baculovirus expresado Jarid1B (GenBank Accession # NM_006618, AA 2-751) se adquirió de BPS Bioscience (Cat # 50121) o se hizo a la medida por MolecularThroughput. El baculovirus expresado JMJD2C (GenBank Accession # BC143571, AA 2-372) se adquirió de BPS Bioscience (Cat # 50105).

Ensayo Jarid1A

25 El ensayo enzimático de la actividad de Jarid1A se basa en la detección de Transferencia de Energía por Resonancia en Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET). La capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la actividad de Jarid1A se determinó en un formato de placa de 384 pozos bajo las siguientes condiciones de reacción: Jarid1A 1 nM, péptido marcado con biotina H3K4me3 300 nM (Anaspec cat # 64357), ácido alfa-cetoglutarico 2 μM en regulador de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7.3, Brij35 al 0.005%, TCEP 0.5 mM, BSA 0.2 mg/ml, L-ascorbato sódico 50 μM y sulfato de hierro (II) amónico 2 μM. El producto de reacción se determinó cuantitativamente mediante TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Estreptavidina-aloficocianina de Phycolink (Prozyme) y anticuerpo de europio-anti-histona mono o di-metilada H3 lisina 4 (H3K4me1-2) (PerkinElmer) en presencia de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 25 nM y 1 nM, respectivamente.

35 La reacción del ensayo se inició de la siguiente manera: se agregaron 2 μl de la mezcla de péptido marcado con biotina H3K4me3 900 nM y ácido alfa-cetoglutarico 6 μM con 2 μl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3% en cada pozo de la placa, seguido de la adición de 2 μl de Jarid1A 3 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se terminó con la adición de 6 μl de EDTA 5 mM en un regulador de detección LANCE que contenía Estreptavidina-aloficocianina 50 nM de Phycolink y anticuerpo de Europio-anti-H3K4me1-2 2 nM. Las placas fueron leídas por EnVisionMultilabel Reader en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pozo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC₅₀).

Ensayo Jarid1B

45 La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de Jarid1B se determinó en un formato de placa de 384 pozos bajo las siguientes condiciones de reacción: Jarid1B 0.8 nM, péptido marcado con biotina H3K4me3 300 nM (Anaspec cat # 64357), ácido alfa-cetoglutarico 2 μM en regulador de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7.3, Brij35 al 0.005%, TCEP 0.5 mM, BSA 0.2 mg/ml, L-ascorbato de sodio 50 μM y sulfato de hierro amónico (II) 2 μM. El producto de reacción se determinó cuantitativamente mediante TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Estreptavidina-aloficocianina de Phycolink (Prozyme) y anticuerpo de europio-anti-histona mono o di-metilada H3 lisina

4 (H3K4me1-2) (PerkinElmer) en presencia de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 25 nM y 1 nM, respectivamente.

5 La reacción del ensayo se inició de la siguiente manera: se agregaron 2 µl de la mezcla de péptido marcado con biotina H3K4me3 900 nM y ácido alfa-cetoglutarico 6 µM con 2 µl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3% se agregó en cada pozo de la placa, seguido de la adición de 2 µl de Jarid1B 2.4 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se terminó con la adición de 6 µl de EDTA 5 mM en un regulador de detección LANCE que contenía Estreptavidina-aloficocianina 50 nM de Phycolink y un anticuerpo de Europio-anti-H3K4me1-2 2 nM. Las placas fueron leídas por EnVisionMultilabel Reader en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pozo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC₅₀).

Ensayo JMJD2C

15 La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de JMJD2C se determinó en un formato de placa de 384 pozos bajo las siguientes condiciones de reacción: JMJD2C 0,3 nM, péptido marcado con biotina H3K9me3 300 nM (Anaspec cat # 64360), ácido alfa-cetoglutarico 2 µM en regulador de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7.3, Brij35 al 0.005%, TCEP 0.5 mM, BSA 0.2 mg/ml, L-ascorbato de sodio 50 µM y sulfato de hierro amónico (II) 2 µM. El producto de reacción se determinó cuantitativamente mediante TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Estreptavidina-aloficocianina de Phycolink (Prozyme) y el anticuerpo europio-anti-histona di-metilada H3 lisina 9 (H3K4me1-2) (PerkinElmer) en presencia de 5 mM EDTA en regulador de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 50 nM y 1 nM, respectivamente.

20 La reacción de ensayo se inició de la siguiente manera: se agregaron 2 µl de la mezcla de péptido marcado con biotina H3K9me3 900 nM y ácido alfa-cetoglutarico 6 µM con 2 µl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3% a cada pozo de la placa, seguido de la adición de 2 µl de JMJD2C 0.9 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se terminó con la adición de 6 µl de EDTA 5 mM en un egulador de detección LANCE que contenía Estreptavidina-aloficocianina de Phycolink 100 nM y anticuerpo de Europio-anti-H3K9me 2nM. Las placas fueron leídas por EnVisionMultilabel Reader en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pozo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC₅₀).

Un ensayo para determinar la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de JMJD2A se desarrolló y diculgó en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos 61/792,930 y se incorpora aquí como referencia.

30 La capacidad de los compuestos de piridina y piridazina descritos en el presente documento para inhibir la actividad de la desmetilasa se cuantificó y se determinó el valor IC₅₀ respectivo. La Tabla 3 proporciona los valores de IC₅₀ de diversos compuestos diculgados aquí. * indica que el compuesto es un ejemplo de referencia.

Tabla 3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC ₅₀ (µM)	JARID1B IC ₅₀ (µM)	JMJD2C IC ₅₀ (µM)
1	ácido 3-(bencilamino)piridazin-4-carboxílico	A	B	A
2	ácido 3-[(2-fluorobencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
3	ácido 3-[(3-fluorobencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
4	ácido 3-[(4-fluorobencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
5	ácido 3-[(4-cianobencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
6	ácido 3-[(4-hidroximetil)bencil]amino}piridin-4-carboxílico	A	A	A
7	3-[(4-metoxibencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
8	ácido 3-[(4-(trifluorometil)bencil]amino} piridin-4-carboxílico	A	A	A
9*	ácido 3-[(bifenil-4-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico	A	B	C
10	ácido 3-[(4-clorobencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
11	ácido 3-[(4-(propan-2-iloxi)bencil]amino}piridin-4-carboxílico	A	A	B
12	ácido 3-[(4-fenoxibencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
13	ácido 3-[(2-[(dimetilamino)metil]bencil} amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A

ES 2 718 495 T3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)
14	ácido 3-[(3,4-diclorobencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
15*	ácido 3-[(4-cloro-2-metilbencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
16	ácido 3-[(2,4-dimetioxibencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
17	ácido 3-[(2-hidroxibencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
18	ácido 3-[(2,4-diclorobencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
19	ácido 3-[(2-ciclopropilbencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
20	ácido 3-[(4-cloro-2-metoxibencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
21	ácido 3-[(4-cloro-2-hidroxibencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
22	ácido 3-[(2-aminobencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
23*	ácido 3-[(4-bromobencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
24*	ácido 3-[(4-metilbencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
25	ácido 3-[(4-ciclopropilbencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
26	ácido 3-[(4-cloro-2-ciclopropilbencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
27	ácido 3-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)bencil]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
28	3-[(naftalen-1-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
29	ácido 3-[(1H-indol-7-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
30*	ácido 3-[(2-ciclopropil-3-metilbencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
31*	ácido 3-[[4-ciclopropilpiridin-3-il)-metil]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
32	ácido 3-[[3-(trifluorometil)bencil]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
33	ácido 3-[(2-fenoxibencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
34*	ácido 3-[(2-ciclopropil-5-metilbencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
35	ácido 3-[[3-(trifluorometoxi)bencil]amino]piridin-4-carboxílico	B	B	B
36	ácido 3-[[2-(fenilaminol)bencil]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
37	ácido 3-[[3-(ciclopropilmetoxi)bencil]amino]piridin-4-carboxílico	B	A	B
38	ácido 3-[(1-benzofuran-3-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
39*	ácido 3-[[5-metiltiofen-2-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
40*	ácido 3-[[5-metilfuran-2-il)metil]amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
41	ácido 3-[(1-benzofuran-2-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
42	ácido 3-[(adamantan-1-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico	B	B	A
43	ácido 3-[(2,3-dihidro-1-benzofuran-2-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A

ES 2 718 495 T3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)
44	ácido 3-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
45	ácido 3-[(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilmetilbencil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
46	ácido 3-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	B
47 y 48	ácido 3-([(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil]amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-([(1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil]amino)piridin-4-carboxílico	A/B	A/B	B/B
49	ácido 3-([(1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico	B	B	B
50	ácido 3-[(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	A	B
51	ácido 3-[(7-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
52	ácido 3-[(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	C
53	ácido 3-[(7-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	B
54	ácido 3-[(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
55	ácido 3-[(5-fluoro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
56 y 57	ácido 3-([(1S)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-([(1R)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	A/B
58*	ácido 3-[(3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilmetil)amino]piridin-4-carboxílico	A	A	A
59	ácido 3-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
60	ácido 3-[(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	B
61 y 62	ácido 3-([(1S)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil] amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-([(1R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil] amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B/B
63*	ácido 3-[(6-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico	A	A	B
64	ácido 3-[(6-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
65*	ácido 3-[(7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	A
66*	ácido 3-[(7-cloro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
67	ácido 3-[-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
68	ácido 3-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B

ES 2 718 495 T3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)
69*	ácido 3-((7-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
70*	ácido 3-((7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
71*	ácido 3-((8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	A
72	ácido 3-((7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
73*	ácido 3-((7-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
74	ácido 3-((5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
75*	ácido 3-((7-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
76	ácido 3-((5-(ciclopropilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	C
77	ácido 3-((5-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	C
78*	ácido 3-((3,4-dihidro-2H-tiocromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
79	ácido 3-((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
80	ácido 3-((5-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
81	ácido 3-((6-(ciclopropilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
82	ácido 3-((1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
83* y 84*	ácido 3-(((4R)-7-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-(((4S)-7-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B/B
85* y 86*	ácido 3-(((4S)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-(((4R)-7-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B/C
87* y 88*	ácido 3-(((4S)-7-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-(((4R)-7-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	A/B
89*	ácido 3-((6-(2-feniletoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
90	ácido 3-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
91*	ácido 3-((7-(2-ciclopropiletil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
92	ácido 3-((6-(trifluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)amino)piridin-4-carboxílico	-	-	C

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)
93* y 94*	ácido 3-(((4S)-7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-(((4R)-7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B/C
95* y 96*	ácido 3-(((4S)-7-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-(((4R)-7-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B/C
97 y 98	ácido 3-(((1*S)-6-(2-ciclopropiletoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-(((1R)-6-(2-ciclopropiletoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B/C
99 y 100	ácido 3-(((1S)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico; ácido 3-(((1R)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B/B
101	ácido 3-(((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridazin-4-carboxílico	-	-	B
102	ácido 3-(((5-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
103	ácido 3-(((5,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B
104	ácido 3-(((6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]metil]amino)piridin-4-carboxílico	-	-	B

Nota: Los datos de IC₅₀ de ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes rangos::
A: ≤ 0.10 μM C: > 1.0 μM a ≤ 10 μM
B: > 0.10 μM to ≤ 1.0 μM D: > 10 μM

Ejemplo 2: Ensayo in vitro basado en células

5 El ensayo celular primario para la inhibición de JMJD2C es un ensayo que mide la proliferación celular a través de la incorporación de Bromodesoxiuridina (BrdU) después de 168 horas de incubación del compuesto. Las líneas celulares analizadas incluyen la línea celular KYSE-150 amplificada del gen JMJD2C. Este es un ensayo ELISA cuantitativo que mide la incorporación de ADN de BrdU durante la fase S como una lectura directa de la proliferación celular.

Principio de ensayo: Este es un inmunoensayo colorimétrico para la cuantificación de la proliferación celular. Las células tratadas durante 168 horas con compuestos de prueba se analizan para determinar su capacidad para atravesar la fase S como medida de su potencial proliferativo.

10 Método de ensayo: Se sembró la línea celular de carcinoma esofágico KYSE-150 (SMAD4 mut, TP53 mut) humana a 2,000 células/pozo en una placa tratada con cultivo de tejido de 96 pozos. Después de una incubación durante la noche, las células se trataron con el compuesto en una serie de dilución de 11 puntos con concentraciones finales que iban de 100 μM a 2 nM. Las células se incubaron luego en presencia de compuesto durante 168 horas. Después de la incubación del compuesto, las células se analizaron utilizando un ELISA de Proliferación Celular BrdU (Roche).
15 Las células se incubaron primero con reactivo de marcaje BrdU durante 2 horas. Después de 2 horas, las células incorporadas a BrdU se fijaron y desnaturalizaron, se sondaron con un anticuerpo anti-BrdU-Peroxidasa durante 1.5 horas y se lavaron. Finalmente, se añadió un sustrato de tetrametilbencidina peroxidasa a cada pozo durante 15 minutos, seguido de una solución de parada de H₂SO₄. La placa se leyó a 450 nm y los datos de densidad óptica sin procesar se transfirieron a XLFit (IDBS) para el cálculo de IC₅₀ usando la fórmula: ajuste =
20 $(D + ((Vmax * (x^n)) / ((x^n) + (Km^n))))$

Un inmunoensayo fluorométrico para la cuantificación de tri-metil H3K4 extraído de células tratadas con compuesto de prueba y utilizado como una medida de la inhibición celular de KDM5A/B se desarrolló y divulgó en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos 61/792,930 y se incorpora aquí como referencia.

25 La Tabla 4 proporciona los valores de IC₅₀ celular de diversos compuestos divulgados en el presente documento. * indica que el compuesto es un ejemplo de referencia.

Tabla 4

Ejemplo	IC ₅₀ Celular (µM)	Ejemplo	IC ₅₀ Celular (µM)
5	D	49	D
5A	D	50	C
8A	D	51	D
10	D	52	B
10A	D	53	C
14	D	54	D
14A	C	56/57	C/D
15*	D	58*	D
16	D	59	D
17	D	60	C
18	D	61/62	B/D
19	D	63*	D
23*	D	64	C
25	D	66*	D
25A	D	67	C
26	D	69*	C
26A	C	72	C
28	D	75*	C
30*	D	79	C
30A*	D	80	A
32A	D	81	C
38	D	82	D
39*	D	83*/84*	B/-
40*	D	85*/86*	B/-
41	D	87*/88*	C/-
42	D	89	B
42A	C	90	C
45	D	91*	B
46	C	99/100	C/-
47/48	C/D		
Nota: Los datos de IC ₅₀ de ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes rangos: A: ≤ 0.10 µM C: > 1.0 µM a ≤ 10 µM B: > 0.10 µM a ≤ 1.0 µM D: > 10 µM			

Ejemplo 3: Estudio de xenoinjerto in vivo

- 5 Las pellas de liberación prolongada que contienen 0.72 mg de estradiol 17-β se implantan por vía subcutánea en ratones nu/nu. Las células MCF-7 se cultivan en RPMI que contiene FBS al 10% a CO₂ al 5%, 37 °C. Las células se someten a centrifugado y se resuspenden en 50% de RPMI (sin suero) y 50% de Matrigel a 1X10⁷ células/ml. Las células MCF-7 se inyectan por vía subcutánea (100 µl/animal) en el flanco derecho 2-3 días después de la implantación de las pellas y el volumen del tumor (longitud x ancho²/2) se controla dos veces por semana. Cuando los tumores alcanzan un volumen promedio de ~200 mm³, los animales se asignan al azar y se inicia el tratamiento. Los animales se tratan con vehículo o compuesto diariamente durante 4 semanas. El volumen del tumor y el peso corporal se
- 10

controlan dos veces por semana a lo largo del estudio. Al final del período de tratamiento, se toman muestras de plasma y tumor para análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos, respectivamente.

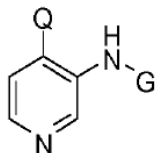
III. Preparación de formas de dosificación farmacéutica

Ejemplo 1: Tableta Oral

- 5 Se prepara una tableta mezclando 48% en peso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 45% en peso de celulosa microcristalina, 5% en peso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y 2% en peso de estearato de magnesio. Las tabletas se preparan por compresión directa. El peso total de las tabletas comprimidas se mantiene a 250-500 mg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XI)

en donde:

5 Q es $-CO_2R$;

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ;

G es $-X-Y$;

X es alquileo $-C_1$;

10 Y es indanilo opcionalmente sustituido, tetralinilo opcionalmente sustituido, tetrahydroquinolinilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4] dioxinilo opcionalmente sustituido, o adamantilo opcionalmente sustituido,

15 en donde cada uno de indanilo, tetralinilo, tetrahydroquinolinilo, naftilo, indolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo y adamantilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , halo, fluoroalquilo, nitro, aralqueno, aralquino, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$, $-R^b-S(O)_tOR^a$, $-R^b-S(O)_tOR^a$, o $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$;

20 en donde:

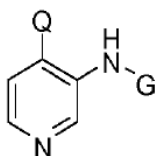
cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada;

cada R^c es una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada; y

25 t es 1 o 2.

2. Un compuesto de fórmula (XIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XIc)

en donde:

Q es $-CO_2R$;

30 R es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ;

G es $-X-Y$;

X es alquileo $-C_1$;

Y es fenilo sustituido con alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fluoro, cloro, fluoroalquilo, nitro, aralqueno, aralquino, carbociclilo, carbocicilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a, -R^b-S(O)_tOR^a, -R^b-S(O)_tOR^a, o -R^b-S(O)_tN(R^a)₂;

5 en donde:

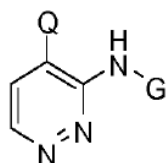
cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada;

cada R^c es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada; y

10 t es 1 o 2.

3. Un compuesto de fórmula (XV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (XV)

en donde,

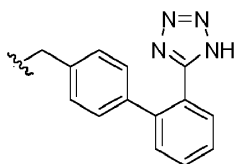
Q es -CO₂R;

15 R es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

G es -X-Y;

X es alqueno -C₁;

Y es carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; con la condición de que G no es



20 4. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 2, en donde:

Y es fenilo sustituido con alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fluoro, cloro, fluoroalquilo, nitro, aralqueno, aralquino, carbociclilo, carbocicilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a, -R^b-S(O)_tOR^a, -R^b-S(O)_tOR^a, o -R^b-S(O)_tN(R^a)₂;

25

en donde:

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

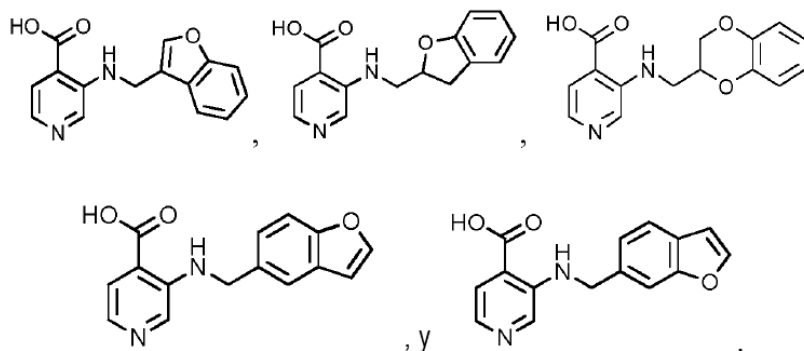
cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada;

30 cada R^c es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada; y

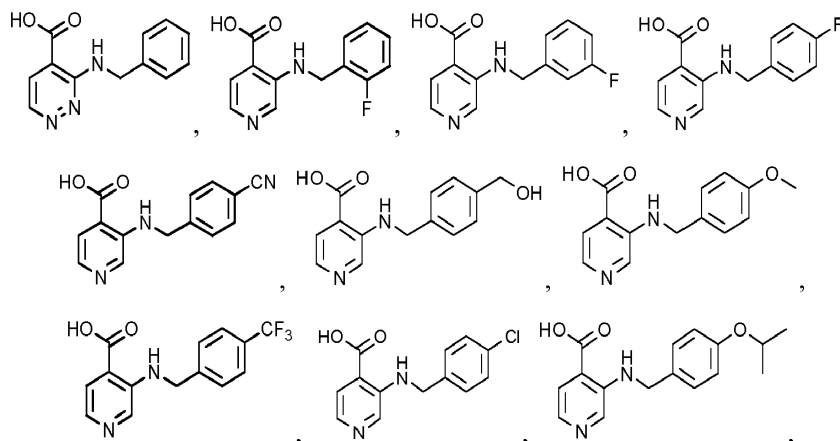
t es 1 o 2.

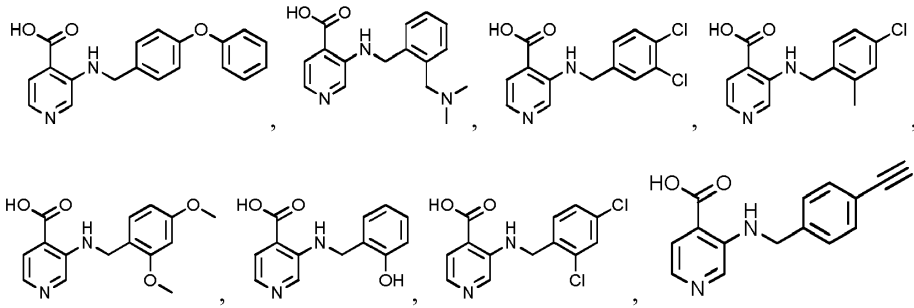
5. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde Q es -CO₂R, y R es hidrógeno.

6. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde Q es $-\text{CO}_2\text{R}$, y R es alquilo C_1-C_8 .
7. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en la que Y es opcionalmente indanilo sustituido.
- 5 8. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en la que Y es opcionalmente tetralinilo sustituido.
9. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en la que Y es opcionalmente tetrahydroquinolinilo sustituido.
- 10 10. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en la que Y es opcionalmente naftilo sustituido.
11. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en la que Y es opcionalmente indolilo sustituido.
12. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en la que Y es opcionalmente benzofuranilo sustituido.
- 15 13. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en la que Y es opcionalmente adamantilo sustituido.
14. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en la que Y es opcionalmente 2,3-dihydrobenzofuranilo sustituido.
- 20 15. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en la que Y es opcionalmente 2,3-dihydrobenzo[b][1,4] dioxinilo sustituido.
16. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

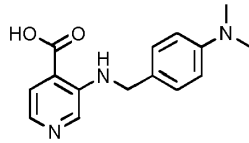


- 25 17. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 2 o la reivindicación 3, seleccionado del grupo que consiste en:





y



- 5 18. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquier reivindicación precedente.
19. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en el tratamiento del cáncer.