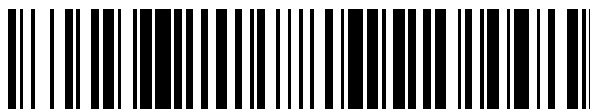


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 911 040**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2018 PCT/ES2018/070491**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2019 WO19012172**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2018 E 18789777 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.02.2022 EP 3653620**

54 Título: **Nuevos derivados de heteroaril amida como inhibidores selectivos de histona deacetilasa 1 y 2 (HDAC1/2)**

30 Prioridad:

**10.07.2017 EP 17382447**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.05.2022**

73 Titular/es:

**MEDIBIOFARMA, S.L. (100.0%)**  
**Plaza CEIN, Poligono Industrial Mocholi. Nave B-2**  
**31110 Noain-Navarra, ES**

72 Inventor/es:

**CASTRO PALOMINO LARIA, JULIO;**  
**CAMACHO GÓMEZ, JUAN y**  
**RODRÍGUEZ IGLESIAS, RODOLFO**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 911 040 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

Nuevos derivados de heteroaril amida como inhibidores selectivos de histona deacetilasa 1 y 2 (HDAC1/2)

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de heteroaril amida como inhibidores selectivos de al menos una enzima histona deacetilasa clase I seleccionada de HDAC1 y HDAC2.

- 10 Otros objetivos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para preparar estos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de estos compuestos; compuestos para uso en el tratamiento de afecciones patológicas, trastornos o enfermedades que pueden mejorar por inhibición la actividad de al menos una enzima histona deacetilasa clase I, seleccionada de HDAC1 y HDAC2, tal como cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades infecciosas, enfermedades inflamatorias, insuficiencia cardíaca e hipertrofia cardíaca, diabetes, enfermedad renal poliquística, anemia de células falciformes y enfermedad de  $\beta$ -talasemia.

**Estado de la técnica**

- 20 Las histonas deacetilasas (HDAC) catalizan la eliminación de los grupos acetilo de las histonas, proteínas que organizan y modulan la estructura de la cromatina en los nucleosomas. La desacetilación mediada por HDAC de las histonas unidas a la cromatina regula la expresión de una variedad de genes en todo el genoma. Es importante destacar que los HDAC se han relacionado con el cáncer, así como otras condiciones de salud.

- 25 Existen al menos 18 subtipos HDAC y se subdividen en tres familias de HDAC: HDAC clase I (HDAC 1, 2, 3 y 8) y clase II (HDAC 4, 5, 6, 7, 9 y 10) son aminohidrolasas zinc-dependientes con un núcleo catalítico conservado pero que difieren en tamaño, estructura del dominio, patrón de expresión tisular y localización celular (*Johnstone, Ricky W. Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. Nature reviews Drug discovery, 2002, vol. 1, no 4, p. 287-299*). Otro HDAC, HDAC11, se encuentra en el límite entre las dos clases. Los HDAC de clase III (Sirtuinas 1-7) dependen de  $\text{NAD}^+$  y no están relacionados en secuencia con las clases I y II (*HOLBERT, Marc A.; MARMORSTEIN, Ronen. Structure and activity of enzymes that remove histone modifications. Current opinion in structural biology, 2005, vol. 15, no 6, p. 673-680*).

- 35 Como un regulador de la modificación postraduccional común de la acetilación de proteínas, las histonas deacetilasas zinc-dependientes (HDAC Clases I y II) juegan un papel crítico en diversos procesos celulares. La familia de las histonas deacetilasas zinc-dependientes ha estado implicada de diversas maneras en diferentes estados de enfermedad. Los HDAC zinc-dependientes han recibido mucha atención como dianas farmacológicas contra el cáncer. Los inhibidores de estas enzimas muestran una notable capacidad para inducir la diferenciación terminal de las células transformadas, presumiblemente alterando los patrones de expresión génica al influir en el estado de acetilación de los residuos de lisina de histona seleccionada (*MARKS, Paul A., et al. Histone deacetylase inhibitors. Advances in cancer research, 2004, vol. 91, p. 137-168*).

- 40 Sin embargo, se conoce que las HDAC forman complejos multiprotéicos con muchas proteínas reguladoras dentro de la célula. Cada isoenzima interactúa con una serie específica de proteínas reguladoras y factores de transcripción y tiene un conjunto específico de sustratos, y así cada una regula una serie específica de genes y proteínas (*WITT, Olaf, et al. HDAC family: What are the cancer relevant targets?. Cáncer letters, 2009, vol. 277, no 1, p. 8-21*).

HDAC1 / HDAC2 y cáncer

- 50 A diferencia de otras enzimas de clase I, HDAC1 y HDAC2 son dianas terapéuticas emergentes para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades. (*HUANG, Lili. Targeting histone deacetylases for the treatment of cancer and inflammatory diseases. Journal of cellular physiology, 2006, vol. 209, no 3, p. 611-616*). La disminución de la expresión de HDAC1 mediada por ARNi inhibe la proliferación y, de forma importante, induce la apoptosis en varias líneas de células tumorales in vitro (*GLASER, Keith B., et al. Role of class I and class II histone deacetylases in carcinoma cells using siRNA. Biochemical and biophysical research communications, 2003, vol. 310, no 2, p. 529-536*).

- 55 Asimismo, se ha demostrado que, en ausencia de HDAC1 las células pueden detenerse en la fase G1 del ciclo celular o en la transición G2/M, resultando en la pérdida de células mitóticas, la inhibición del crecimiento celular y un aumento en el porcentaje de células apoptóticas (*SENESE, Silvia, et al. Role for histone deacetylase 1 in human tumor cell proliferation. Molecular and cellular biology, 2007, vol. 27, no 13, p. 4784-4795*).

- 60 Además, también es conocido que en las células de cáncer de colon HDAC1 y HDAC2 están sobreexpresadas, en este caso las interacciones entre factores de transcripción y moduladores epigenéticos orquestan la activación de la actividad promotora HDAC1 y HDAC2 en dichas células (*YANG, Hui, et al. Overexpression of histone deacetylases in cancer cells is controlled by interplay of transcription factors and epigenetic modulators. The FASEB Journal, 2014, vol. 28, no 10, p. 4265-4279*).

Se ha demostrado que la inhibición selectiva de HDAC1/HDAC2 utilizando compuestos o interferencia de ARN indujo la diferenciación y la disminución de la viabilidad en líneas celulares de neuroblastoma (FRUMM, Stacey M., *et al. Selective HDAC1/HDAC2 inhibitors induce neuroblastoma differentiation*. Chemistry & biology, 2013, vol. 20, no 5, p. 713-725).

Recientemente, estudios revelaron que la inhibición o el silenciamiento de la histona deacetilasa 2 (HDAC2) restaura la formación de cilios primarios en células de adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP). La pérdida de cilios primarios se observa con frecuencia en las células tumorales, incluidas las células ACDP, lo que sugiere que la ausencia de este orgánulo puede promover la tumorigénesis a través de la transducción de señal aberrante y la incapacidad de salir del ciclo celular. La inactivación de HDAC2 da como resultado una disminución de la expresión de Aurora A, lo que promueve el desensamblaje de los cilios primarios. Según estos estudios, HDAC2 controla la ciliogénesis independientemente de Kras, lo que facilita la expresión de Aurora A, sugiriendo que HDAC2 es un nuevo regulador de la formación de cilio primario en células ACDP (KOBAYASHI, Tetsuo, *et al. HDAC2 promotes loss of primary cilia in pancreatic ductal adenocarcinoma*. EMBO reports, 2016, p. e201541922).

Por otro lado, se ha demostrado que los inhibidores HDAC1/HDAC2 son una opción terapéutica potencial para la leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL), y que un inhibidor específico podría ser terapéuticamente útil para pacientes con B-ALL (STUBBS, Matthew C., *et al. Selective Inhibition of HDAC1 and HDAC2 as a Potential Therapeutic Option for B-ALL*. Clinical Cancer Research, 2015, vol. 21, no 10, p. 2348-2358).

Con respecto a los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC), específicamente tumores cerebrales y de la médula espinal, se conoce que la penetración de la barrera Hematoencefálica (BHE) es uno de los principales problemas que impiden el tratamiento exitoso del glioblastoma (GBM), ya que más del 98% las drogas no pueden cruzar el BHE. En este sentido, se ha reportado un inhibidor HDAC clase I, específicamente inhibidor HDAC1 / HDAC2, que cruzó la BHE. Este inhibidor exhibió citotoxicidad *in-vitro* en un panel de líneas celulares iniciadoras de tumor cerebral (líneas BTIC) y prolongó la supervivencia en combinación con un agente alquilante temozolomida (TMZ) en un modelo BTIC ortotópico *in vivo* (GRINSHTEIN, Natalie, *et al. Small molecule epigenetic screen identifies novel EZH2 and HDAC inhibitors that target glioblastoma brain tumor-initiating cells*. Oncotarget, 2016, vol. 7, no 37, p. 59360-59376).

Otros estudios han señalado que los inhibidores selectivos de histona deacetilasa clase I superan la resistencia a la temozolomida y regulan negativamente la expresión de genes pro-supervivencia NF- $\kappa$ B-regulados en una línea celular de glioblastoma resistente a temozolomida. (Zong-yang Li, *et al. Histone Deacetylase Inhibitor RGFP109 Overcomes Temozolomide Resistance by Blocking NF- $\kappa$ B-Dependent Transcription in Glioblastoma Cell Lines*, Neurochem Res, September 2016, DOI 10.1007/s11064-016-2043-5).

Existen estudios que demuestran que la inhibición de HDAC1 y HDAC2 es necesaria para disminuir la expresión de BRCA1, CHK1 y RAD51, potenciar la apoptosis y la lesión del ADN inducida por citarabina o daunorrubicina y anular la activación del punto de control del ciclo celular inducida por citarabina o daunorrubicina en células de leucemia mieloide aguda (LMA) (ZHAO, J., *et al. Histone deacetylases 1 and 2 cooperate in regulating BRCA1, CHK1, and RAD51 expression in acute myeloid leukemia cells*. Oncotarget, 2016).

La histona deacetilasa 2 (HDAC2) es crucial para el desarrollo embrionario, afecta la señalización de las citoquinas relevante para la respuesta inmune y, a menudo, es sobreexpresada significativamente en tumores sólidos. Específicamente, en el cáncer de pulmón se ha demostrado la expresión aberrante de HDAC2, y su inactivación dio como resultado la regresión del crecimiento de las células tumorales y la activación de la apoptosis celular a través de la activación de p53 y Bax y la supresión de Bcl2 (JUNG, Kwang Hwa, *et al. HDAC2 overexpression confers oncogenic potential to human lung cancer cells by deregulating expression of apoptosis and cell cycle proteins*. Journal of cellular biochemistry, 2012, vol. 113, no 6, p. 2167-2177).

Por otro lado, otros estudios han demostrado una expresión elevada de HDAC1/HDAC2 en la displasia cervical y el carcinoma de cuello uterino frente al epitelio cervical uterino normal. En dichos estudios se combinaron el bortezomib y un inhibidor de HDAC y mostraron la eliminación sinérgica de las líneas celulares de cáncer de cuello uterino HPV-positivas, pero no para HPV-negativa. De forma similar, el tratamiento de xenoinjertos HeLa con la combinación de bortezomib y el inhibidor HDAC1/HDAC2 retardó el crecimiento tumoral significativamente más eficazmente que cualquier agente bortezomib solo, sugiriendo que el tratamiento combinado de inhibidores HDAC con bortezomib justifica la exploración para el tratamiento del cáncer de cuello uterino (LIN, Zhenhua, *et al. Combination of proteasome and HDAC inhibitors for uterine cervical cancer treatment*. Clinical Cancer Research, 2009, vol. 15, no 2, p. 570-577).

Otros estudios han relacionado las expresiones HDAC 1 y HDAC2 en carcinoma hepatocelular (CHC) y su correlación con los datos clínicos y de supervivencia del paciente. Dichos estudios demostraron que HDAC1 y HDAC2 fueron significativamente expresados en mayor cantidad en las células cancerosas en comparación con el tejido normal. Específicamente, la alta expresión de HDAC2 se asoció con una supervivencia deficiente en tumores de grado bajo y de etapa temprana ( $p < 0,05$ ), lo que sugiere que la expresión de HDAC2 tuvo un impacto en la supervivencia del paciente (QUINT, Karl, *et al. Clinical significance of histone deacetylases 1, 2, 3, and 7: HDAC2 is an independent predictor of survival in HCC*. Virchows Archiv, 2011, vol. 459, no 2, p. 129-139). Adicionalmente, se ha encontrado que la baja expresión de fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBP1) se correlaciona con altos niveles de proteínas HDAC1 y HDAC2

en los tejidos del paciente con carcinoma hepatocelular (CHC). El tratamiento de células de CHC con inhibidores HDAC o la eliminación de HDAC1 y / o HDAC2 restauró la expresión de FBP1 e inhibió el crecimiento de células de CHC (Yang J, *et al. Inhibiting histone deacetylases suppresses glucose metabolism and hepatocellular carcinoma growth by restoring FBP1 expression*. Sci Rep. 2017 Mar 6; 7:43864).

La sobreexpresión de HDAC2 se ha correlacionado con la metástasis, la progresión y la mayor expresión de proteína de resistencia a múltiples fármacos en cáncer de mama, sugiriendo que HDAC2 podría ser un factor de pronóstico de pacientes con cáncer de mama, especialmente los pacientes que recibieron terapia con antraciclinas (ZHAO, Haishan, *et al. HDAC2 overexpression is a poor prognostic factor of breast cancer patients with increased multidrug resistance-associated protein expression who received anthracyclines therapy*. Japanese journal of clinical oncology, 2016).

Al mismo tiempo, la expresión de HDAC1 se correlacionó significativamente con los subtipos moleculares de tumores, siendo observada la mayor expresión en tumores luminales en carcinomas ductales infiltrantes de mama (SEO, Jinwon, *et al. Expression of histone deacetylases HDAC1, HDAC2, HDAC3, and HDAC6 in invasive ductal carcinomas of the breast*. Journal of breast cancer, 2014, vol. 17, no 4, p. 323-331).

Varias evidencias de la participación de HDAC1 y HDAC2 en cáncer sugieren que los inhibidores selectivos para estos subtipos pueden demostrar un índice terapéutico mejorado a través de una mejor eficacia clínica y/o una mejor tolerabilidad en comparación con los inhibidores pan HDAC.

#### HDAC1 / HDAC2 y enfermedades neurodegenerativas

Una cantidad significativa de datos implica HDAC en diversos procesos biológicos. En línea con esto, estudios han mostrado que las HDAC clase I juegan un papel esencial en el desarrollo del sistema nervioso.

Con respecto a lo anterior, el tratamiento con inhibidores de HDAC ha demostrado mejorar los déficits cognitivos en modelos genéticos de enfermedades neurodegenerativas (FISCHER, Andre, *et al. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodeling*. Nature, 2007, vol. 447, no 7141, p. 178-182.) y también se han utilizado para tratar los déficits cognitivos asociados con la etapa temprana de la enfermedad de Alzheimer (KILGORE, Mark, *et al. Inhibitors of class 1 histone deacetylases reverse contextual memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease*. Neuropsychopharmacology, 2010, vol. 35, no 4, p. 870-880). Estos estudios sugieren que la modulación de la memoria a través de la inhibición de HDAC tiene un potencial terapéutico considerable para muchos trastornos cognitivos y de memoria.

La literatura emergente posiciona ahora a las HDAC clase I, específicamente HDAC1 y HDAC2, como puntos de control importantes en el desarrollo del cerebro. Los HDAC1 y HDAC2, altamente homólogos, se detectan en diferentes etapas de compromiso y diferenciación neuronal durante la evolución del sistema nervioso central dependiente de la edad. Esto implica su contribución a la regulación de la expresión génica específica del desarrollo y al mantenimiento del sistema nervioso central (SNC). Estos procesos parecen ser particularmente sensibles a la interrupción en la regulación de genes epigenéticos, lo que lleva, entre otros, a síndromes asociados con el retraso mental, así como a trastornos psiquiátricos complejos. La expresión de HDAC1 y HDAC2 durante el desarrollo cerebral y la participación de HDAC1 y HDAC2 en la neurogénesis se han demostrado ampliamente a través de estudios realizados. (ZIEMKA-NALECZ, Malgorzata; JAWORSKA, Joanna; ZALEWSKA, Teresa. *Histone deacetylases 1 and 2 are required for brain development*. International Journal of Developmental Biology, 2015, vol. 59, no 4-5-6, p. 171-177; y referencias en los mismos).

Asimismo, otros estudios han demostrado que la inhibición farmacológica selectiva de HDAC2 es factible y que la inhibición de la actividad catalítica de esta enzima puede servir como un enfoque terapéutico para mejorar los procesos de aprendizaje y memoria que se ven afectados en muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos. (WAGNER, F. F., *et al. Kinetically selective inhibitors of histone deacetylase 2 (HDAC2) as cognition enhancers*. Chemical science, 2015, vol. 6, no 1, p. 804-8159). Por lo tanto, se ha demostrado que HDAC2 regula los procesos de memoria y, como tales, es un objetivo interesante para la mejora de la memoria o la extinción en afecciones que afectan a la memoria, tales como, pero no limitadas a la enfermedad de Alzheimer, el trastorno de estrés postraumático o la adicción a las drogas. (XU, Ke, *et al. Targeting HDACs: a promising therapy for Alzheimer's disease*. Oxidative medicine and cellular longevity, 2011, vol. 2011.).

Además de eso, otros estudios han revelado la participación de HDAC1 en trastornos de poliglutamina, incluida la enfermedad de Huntington, y el uso de inhibidores selectivos de HDAC1 como intervención terapéutica para estos trastornos (THOMAS, Elizabeth A. *Involvement of HDAC1 and HDAC3 in the pathology of polyglutamine disorders: therapeutic implications for selective HDAC1/HDAC3 inhibitors*. Pharmaceuticals, 2014, vol. 7, no 6, p. 634-661).

De manera similar, ha sido identificado un inhibidor específico de la isoforma HDAC1-2 con efectos protectores contra la muerte neuronal inducida por MPP +/MPTP- en el modelo de enfermedad de Parkinson (EP) tanto in vitro como in vivo, lo que sugiere que la inhibición selectiva de HDAC1 y 2 puede allanar el camino a nuevas estrategias para el tratamiento de la EP. (CHOONG, Chi-Jing, *et al. A novel histone deacetylase 1 and 2 isoform-specific inhibitor alleviates experimental Parkinson's disease*. Neurobiology of aging, 2016, vol. 37, p. 103-116).

HDAC1 / HDAC2 y enfermedades inflamatorias

Estudios han demostrado una nueva línea de evidencia que muestra la participación de la regulación epigenética de la estructura de la cromatina por la hipoacetilación de histonas mediada por HDAC1/2 en la nocicepción espontánea persistente (NEP) inducida por el veneno de abeja (VA) y la hipersensibilidad térmica, demostrando los efectos beneficiosos de los HDACi clase I en la prevención del dolor inflamatorio periférico. (YANG, F., *et al. Selective class I histone deacetylase inhibitors suppress persistent spontaneous nociception and thermal hypersensitivity in a rat model of bee venom-induced inflammatory pain*, Acta physiologica Sinica, 2015, vol. 67, no 5, p. 447-454).

Por otro parte, otros estudios han demostrado la expresión de niveles más altos de HDAC1 y HDAC2 en los ventrículos izquierdos (VI) de las ratas con insuficiencia cardíaca (IC). Este estudio sugiere que la inhibición de HDAC puede mejorar la función cardíaca y atenuar los efectos de la insuficiencia cardíaca (IC) en el metabolismo y la inflamación cardíaca (LKHAGVA, Baigalmaa, *et al. Novel histone deacetylase inhibitor modulates cardiac peroxisome proliferator-activated receptors and inflammatory cytokines in heart failure*. Pharmacology, 2015, vol. 96, no 3-4, p. 184-191).

La acetilación de proteínas es un mecanismo esencial en la regulación de eventos transcripcionales e inflamatorios. Los estudios han mostrado que los inhibidores no selectivos de la histona deacetilasa pueden proteger la retina de la lesión isquémica en ratas. Este estudio ha demostrado que suprimiendo la expresión de HDAC2 se puede reducir eficazmente la lesión isquémica de la retina, lo que sugiere que el desarrollo de inhibidores selectivos de HDAC2 puede proporcionar un tratamiento eficaz para la lesión retiniana isquémica. (FAN, Jie, *et al. Inhibition of HDAC2 Protects the Retina From Ischemic Injury Inhibition of HDAC2 Protects Retina From Ischemic Injury*. Investigative ophthalmology & visual science, 2013, vol. 54, no 6, p. 4072-4080).

HDAC1 / HDAC2 e insuficiencia cardíaca

HDAC2 ha sido identificado como una diana molecular importante en el corazón, y unido a Gsk3beta, se consideran componentes de una vía reguladora que proporciona una diana terapéutica atractiva para el tratamiento de la hipertrofia cardíaca y la insuficiencia cardíaca. (TRIVEDI, Chinmay M., *et al. Hdac2 regulates the cardiac hypertrophic response by modulating Gsk3β activity*. Nature medicine, 2007, vol. 13, no 3, p. 324-331).

La inducción de Hsp70 en respuesta a diversos estrés hipertróficos y la consiguiente activación de HDAC2 desencadenan hipertrofia cardíaca, haciendo hincapié en Hsp70/HDAC2 como un mecanismo novedoso que regula la hipertrofia (MCKINSEY, Timothy A. *Targeting inflammation in heart failure with histone deacetylase inhibitors*. Molecular medicine, 2011, vol. 17, no 5, p. 434).

El tratamiento *in vivo* de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con Mocetinostat redujo la sobre-regulación dependiente de ICC de HDAC1 y HDAC2 en el miocardio de ICC, mejoró la función cardíaca y disminuyó el tamaño de la cicatriz y la cantidad total de colágeno, demostrando una regulación *in vivo* de fibroblastos cardíacos vía inhibición de HDAC1-2 (NURAL-GUVENER, Hikmet, *et al. Anti-fibrotic effects of class I HDAC inhibitor, mocetinostat is associated with IL-6/Stat3 signalling in ischemic heart failure*. International journal of molecular sciences, 2015, vol. 16, no 5, p. 11482-11499).

HDAC1 / HDAC2 en otras enfermedades

Informes recientes indican que HDAC2 ha sido reportado que se une con IRS-1 en células hepáticas del ratón diabético db/db. Estos ratones se han usado de manera rutinaria para detectar diversos miméticos de insulina y sensibilizadores de insulina. (BAYLEY, Jeppe Seamus; PEDERSEN, Thomas Holm; NIELSEN, Ole Bækgaard. Skeletal muscle dysfunction in the db/db mouse model of type 2 diabetes. Muscle & nerve, 2016, vol. 54, no 3, p. 460-468). Esta unión de HDAC2 con IRS-1 condujo a una disminución de la acetilación y redujo la fosforilación de tirosina mediada por el receptor de insulina de IRS-1. Por consiguiente, el inhibidor de HDAC Trichostatin A (TSA) o el silenciamiento génico de HDAC2 potencian la acetilación de IRS-1 y atenúan parcialmente la resistencia a la insulina. (C. Kaiser, S.R. James, *Acetylation of insulin receptor substrate-1 is permissive for tyrosine phosphorylation*, BMC Biol. 2 (2004) 23).

Por otro lado, los inhibidores selectivos de la histona deacetilasa (HDAC) se han convertido en una terapia potencial contra la latencia para la infección persistente por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). (BARTON, Kirston M., *et al. Selective HDAC inhibition for the disruption of latent HIV-1 infection*. PloS one, 2014, vol. 9, no 8, p. e102684). Específicamente el inhibidor de HDAC entinostat, selectivo para la inhibición de los HDAC de clase I, indujo la expresión del virus en células T CD4<sup>+</sup> primarias infectadas de forma latente, haciendo este compuesto una nueva opción atractiva para futuros ensayos clínicos. (WIGHTMAN, Fiona, *et al. Entinostat is a histone deacetylase inhibitor selective for class 1 histone deacetylases and activates HIV production from latently infected primary T cells*. AIDS (London, England), 2013, vol. 27, no 18, p. 2853).

Otros estudios han revelado un papel crítico para HDAC1 en la patogénesis de la enfermedad poliquística del riñón (PKD) y apuntan a los inhibidores de HDAC como fármacos candidatos para el tratamiento de la PKD. Dichos estudios demostraron que la inhibición de las HDAC de clase I, por supresión de HDAC1, suprimió la formación de quistes

renales y la curvatura del cuerpo causada por la deficiencia de pkd2. (CAO, Ying, *et al. Chemical modifier screen identifies HDAC inhibitors as suppressors of PKD models*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009, vol. 106, no 51, p. 21819-21824).

Es conocido que la inhibición química de HDAC1 / HDAC2 induce la hemoglobina fetal (HbF) a través de la activación de GATA2. La intervención terapéutica dirigida a la reactivación de la proteína de la hemoglobina fetal (HbF) es un enfoque prometedor para mejorar la anemia de células falciformes (SCD) y la  $\beta$ -talasemia. Los estudios han demostrado que la supresión genética de la histona deacetilasa 1 o 2 es suficiente para inducir HbF. (SHEARSTONE, Jeffrey R., *et al. Chemical Inhibition of Histone Deacetylases 1 and 2 Induces Fetal Hemoglobin through Activation of GATA2*. PloS one, 2016, vol. 11, no 4, p. e0153767).

Finalmente, se ha demostrado que los inhibidores de HDAC clase I regulan positivamente la expresión de PD-L1 y, en menor medida, PD-L2 en melanomas. El tratamiento con inhibidores de HDAC dio como resultado una regulación positiva rápida de la acetilación de histonas del gen PDL1 conduciendo a una expresión génica mejorada y duradera. Dicha regulación positiva de PD-L1 se limitó a la inhibición de HDAC clase I, específicamente HDAC1 y HDAC2. La eficacia de combinar la inhibición de HDAC con el bloqueo de PD-1 para el tratamiento del melanoma se exploró en un modelo murino B16F10. Los resultados destacan la capacidad de los modificadores epigenéticos para aumentar las inmunoterapias, proporcionando una razón para combinar los inhibidores HDAC con el bloqueo PD-1. (WOODS, David M., *et al. HDAC inhibition upregulates PD-1 ligands in melanoma and augments immunotherapy with PD-1 blockade*. Cancer immunology research, 2015, vol. 3, no 12, p. 1375-1385).

#### INHIBIDORES HDAC

Varios inhibidores de histonas deacetilasas se han desarrollado y aprobado como tratamiento de enfermedades humanas, específicamente como agentes anticancerosos, tales como: vorinostat (linfoma de células T cutáneo y mieloma múltiple), romidepsin (linfoma de células T periféricas) y belinostat (Linfoma de células T periférico). (TAN, Jiahuai, *et al. Novel histone deacetylase inhibitors in clinical trials as anti-cancer agents*. Journal of hematology & oncology, 2010, vol. 3, no 1, p. 5). Aunque estos inhibidores están aprobados para el linfoma de células T cutáneo y / o periférico, estos fármacos aún se están estudiando en ensayos clínicos para otros tipos de cáncer, ya sea como agentes únicos o en combinación con otros medicamentos, y otros inhibidores de HDAC se encuentran en diferentes etapas de ensayos clínicos para varios tumores hematológicos y sólidos.

Además de los efectos prometedores sobre las actividades contra el cáncer, también está creciendo el uso de inhibidores de HDAC en otras enfermedades, como la fibrosis intestinal, enfermedades autoinmunes, inflamatorias, trastornos metabólicos y muchos más.

Sin embargo, los inhibidores de HDAC también están asociados con toxicidades. Los eventos adversos de grado 3 y 4 más comunes observados con el uso de inhibidores de HDAC fueron trombocitopenia, neutropenia, anemia, fatiga y diarrea (MOTTAMAL, Madhusoodanan, *et al. Histone deacetylase inhibitors in clinical studies as templates for new anticancer agents*. Molecules, 2015, vol. 20, no 3, p. 3898-39419).

Los documentos WO2016/057779 A2 y WO2017/004522 A1 dan a conocer inhibidores HDAC. Los inhibidores HDAC conocidos no muestran una prominente selectividad a isoenzimas HDAC. Este hecho podría ser una causa de problemas graves en un entorno clínico, especialmente en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que se requiere una administración prolongada del fármaco. Por lo tanto, el diseño de inhibidores selectivos de HDAC permite la inhibición preferencial de solo la (s) isoenzima (s) relevante (s) a una enfermedad o afección particular, reduciendo así la probabilidad de efectos contraproducentes y/o adversos y minimizando los efectos citotóxicos en pacientes, resultantes de una inhibición indeseada de otras isoenzimas HDAC. Por lo tanto, es deseable desarrollar nuevos inhibidores selectivos de isoformas HDAC que ofrezcan más eficacia y menos toxicidad en los pacientes.

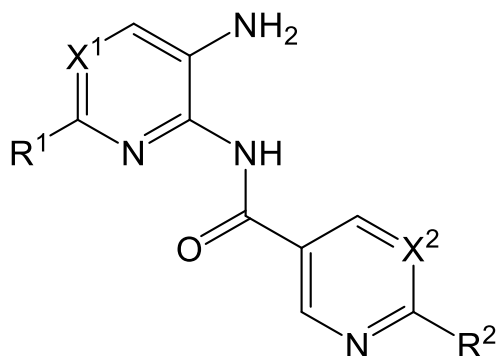
Sigue existiendo la necesidad de proporcionar inhibidores de HDAC, particularmente inhibidores potentes y / o selectivos de clases particulares de HDAC.

Por lo tanto, el problema a ser resuelto por la presente invención es proporcionar nuevos compuestos como inhibidores de la histona deacetilasa clase I, y más particularmente como inhibidores selectivos de histona deacetilasa HDAC1 y HDAC2.

Los autores de la presente invención han desarrollado nuevos derivados de N-(3-aminopiridin-2-il)nicotinamida convenientemente sustituidos como inhibidores potentes y selectivos de HDAC1 y/o HDAC2.

#### **Sumario de la invención**

En uno de sus aspectos (aspecto 1), la presente invención se refiere a derivados de heteroarilamida de fórmula (I):



(I)

5 donde:

- $X^1$  y  $X^2$  representan independientemente un grupo seleccionado de -CH y N;
- $R^1$  representa:

10 a) grupo fenil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado, y alcoxi  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado,

15 b) anillo heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, alcoxi  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado, grupo ciano, haloalquilo  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado, alquilo  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , cicloalcoxi  $C_3$ - $C_6$  y anillo heterocíclico  $C_5$ - $C_6$  opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

- $R^2$  representa un grupo seleccionado de:

20 a) grupo  $-N(R^3)(R^4)$ , donde:

25 1-  $R^3$  y  $R^4$  forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo saturado de cinco o seis miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional como parte del ciclo seleccionado de N y O, el cual está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$  o un grupo  $-N(R^5)(R^6)$ , donde  $R^5$  y  $R^6$  forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo saturado de cinco o seis miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional como parte del ciclo seleccionado de N y O, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$ , o

30 2-  $R^3$  y  $R^4$  representan independientemente un grupo seleccionado de átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  y alquilo  $C_1$ - $C_3$  lineal o ramificado, el cual está opcionalmente sustituido con un heterociclo de cinco o seis miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de N y O como parte del ciclo, el cual está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$  lineal o ramificado.

35 b) anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y un grupo ciano,

c) cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$  lineal o ramificado y un grupo hidroxilo,

40 d) heteroarilo  $C_5$ - $C_6$  opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de átomo de halógeno, alquilo  $C_1$ - $C_3$  lineal o ramificado y alcoxi  $C_1$ - $C_3$  lineal o ramificado y  $-N(R^5)(R^6)$  en el que  $R^5$  y  $R^6$  forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo saturado de cinco o seis miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O como parte del ciclo y que está

45 opcionalmente sustituido con un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$ ,

e) átomo de hidrógeno,

y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

50 Otros aspectos de la presente invención son:

Aspecto 2) procesos para la preparación de los compuestos del aspecto 1.

Aspecto 3) composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto del aspecto 1.

Aspecto 4) composiciones farmacéuticas según el aspecto 3 que comprenden además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, anticuerpos terapéuticos y antagonistas de adenosina.

Aspecto 5) Compuestos como se define en el aspecto 1 para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones patológicas que pueden mejorarse mediante la inhibición de la histona deacetilasa clase I, específicamente HDAC1 y HDAC2.

Aspecto 6) Compuestos tal como se definen en el aspecto 1 para su uso en métodos para el tratamiento de enfermedades que pueden mejorarse mediante la inhibición de la histona deacetilasa clase I, seleccionada de HDAC1 y HDAC2 mediante la administración de los compuestos del aspecto 1 o las composiciones farmacéuticas del aspecto 3 o 4 a un sujeto que necesita dicho tratamiento, donde dichas enfermedades pueden seleccionarse de cáncer seleccionado de colon, pulmón, mama, cáncer del sistema nervioso central (SNC), cáncer cervical uterino, adenocarcinoma pancreático, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer de tejidos y neoplasias de células T seleccionadas de leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma cutáneo de células T, linfoma periférico de células T, linfoma de células B y mieloma múltiple; enfermedades neurodegenerativas seleccionadas de enfermedad de Alzheimer, trastorno de estrés postraumático, adicción a las drogas, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, toxicidad de amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ), ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome X frágil, ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, Niemann-Pick, Pitt Hopkins, atrofia muscular espinal y bulbar, enfermedades infecciosas, enfermedades inflamatorias seleccionadas de alergia, asma, enfermedades autoinmunes, enfermedad celíaca, glomerulonefritis, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por reperfusión y rechazo de trasplante, insuficiencia cardíaca e hipertrofia cardíaca, diabetes, enfermedad renal poliquística y anemia de células falciformes (SCD) y enfermedad de  $\beta$ -talasemia. El cáncer del sistema nervioso central (SNC) se selecciona de meningioma, neuroblastoma, glioblastoma, medulo blastoma, glioma, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, gangliogliomas, neurilemomas (Schwannomas) y craneofaringiomas.

Aspecto 7) productos de combinación de los compuestos del aspecto 1 con uno o más agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, anticuerpos terapéuticos y antagonistas de adenosina, que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente solicitud para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados a HDAC. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente de manera simultánea o secuencial.

Ejemplos de quimioterapéuticos incluyen inhibidores de proteosoma (por ejemplo, bortezomib), agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer del SNC, que incluyen temozolomida, carboplatino, carmustina (BCNU), cisplatino, ciclofosfamida, etopósido, irinotecán, lomustina (CCNU), metotrexato, procarbazona, vincristina y otros agentes quimioterapéuticos tales como talidomida, revlimida y agentes que dañan el ADN tales como melfalán, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y similares.

Ejemplos de compuestos antiinflamatorios incluyen aspirina, salicilatos de colina, celecoxib, diclofenaco de potasio, diclofenaco de sodio, diclofenaco de sodio con misoprostol, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, piroxicano, rofecoxib, salsalato, salicilato de sodio, sulindaco, tolmetina sódica, valdecoxib y similares.

Ejemplos de esteroides incluyen corticosteroides tales como cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y similares.

Ejemplos de inmunosupresores incluyen azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, daclizumab, infliximab, metotrexato, tacrolimus y similares.

Ejemplos de anticuerpos terapéuticos para uso en terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab (por ejemplo, anti-HER2), ranibizumab (por ejemplo, anti-VEGF-A), bevacizumab (por ejemplo, anti-VEGF), panitumumab (por ejemplo, anti-EGFR), cetuximab (por ejemplo, anti-EGFR), rituxan (anti-CD20) y anticuerpos dirigidos a c-MET.

Ejemplos de agentes antagonistas de adenosina para uso en terapia de combinación incluye, pero no se limita a, CPI-444; PBF-509; y AZD4635 (HTL-1071).

En otro aspecto más (Aspecto 8) la presente invención se refiere a un producto de combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más agentes inmunoterapéuticos útiles en el tratamiento del cáncer, más preferiblemente colon, pulmón, mama, cáncer del sistema nervioso central seleccionado de meningioma, neuroblastoma, glioblastoma, medulo blastoma, glioma, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, gangliogliomas, neurilemomas (Schwannomas) y craneofaringiomas, cáncer de cuello uterino, adenocarcinoma pancreático, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer de tejidos y neoplasias



de células T tales como leucemias y linfomas, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma cutáneo de células T, linfoma periférico de células T, linfoma de células B y mieloma múltiple.

En una realización preferida, un producto de combinación comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes inmunoterapéuticos seleccionados del grupo que consiste en anticuerpos anti-CTLA4, tales como Ipilimumab y Tremelimumab, anticuerpos anti-PD1 tales como MDX-1106 (nivolumab), MK3475 (pembrolizumab), CT-011 (pidilizumab) y AMP-224 y anticuerpos anti-PDL1 tales como MPDL3280A, MEDI4736 y MDX-1105. Los componentes del producto de combinación están en la misma formulación o en formulaciones separadas.

En otra realización preferida, un producto de combinación comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes quimioterapéuticos seleccionados del grupo que consiste en carboplatino, carmustina (BCNU), cisplatino, ciclofosfamida, Etopósido, Irinotecán, Lomustina (CCNU), Metotrexato, Procarbazona, Temozolomida, Vincristina.

Por consiguiente, los derivados de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y / o sales de los mismos, pueden usarse en un método de tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades del cuerpo humano que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento, una cantidad eficaz de los derivados de heteroarilamida de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Como se dijo anteriormente, los derivados de heteroaril amida de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades que se conocen son susceptibles de mejorar por tratamiento con inhibidores de histona deacetilasa clase I, seleccionados de entre HDAC1 y HDAC2. Dichas enfermedades comprenden cánceres tales como cáncer de colon, pulmón, mama, cánceres del sistema nervioso central (SNC) seleccionado de meningioma, neuroblastoma, glioblastoma, medulo blastoma, glioma, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, gangliogliomas, neurilemomas (Schwannomas) y craneofaringiomas, cáncer de cuello uterino, adenocarcinoma pancreático, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer de tejidos y neoplasias de células T como leucemias y linfomas, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma cutáneo de células T, linfoma de células T periférico, linfoma de células B y mieloma múltiple; enfermedades neurodegenerativas seleccionadas de enfermedad de Alzheimer, trastorno de estrés postraumático, adicción a las drogas, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, toxicidad de amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ), ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome de X frágil, ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome Pitt Hopkins, atrofia muscular espinal y bulbar; enfermedades infecciosas, enfermedades inflamatorias seleccionadas de alergia, asma, enfermedades autoinmunes, enfermedad celíaca, glomerulonefritis, hepatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, lesión por reperusión y rechazo de trasplante; insuficiencia cardíaca e hipertrofia cardíaca; diabetes, enfermedad renal poliquística y anemia de células falciformes (SCD) y enfermedad de  $\beta$ -talasemia.

Como se usa en este documento, el término átomo de halógeno comprende átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, preferiblemente átomos de flúor, cloro o bromo. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

Como se usa en este documento, el término haloalquilo se usa para designar alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno, dos o tres átomos de halógeno. Preferiblemente, los átomos de halógeno se seleccionan del grupo que consiste en átomos de flúor o cloro. En una realización preferida, los grupos haloalquilo son alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor o cloro.

Como se usa en este documento, el término grupo alquilo se usa para designar radicales hidrocarbonados lineales o ramificados ( $C_nH_{2n+1}$ ) que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-metil-butilo, 2-metil-butilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, radicales 2-metilpentilo y 3-metilpentilo. En una realización preferida, dichos grupos alquilo tienen de 1 a 3 átomos de carbono (alquilo  $C_1$ - $C_3$ ).

Como se usa en este documento, el término cicloalquilo abarca grupos hidrocarburos cíclicos que tienen de 3 a 12 átomos de carbono. Dichos grupos cicloalquilo pueden tener un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo único tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, o estructuras de anillos múltiples tales como adamantanilo, biciclo[2.2.1]heptano, 1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il, (2,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il). En una realización preferida, dichos grupos cicloalquilo abarcan grupos cíclicos de hidrocarburo que tienen de 3 a 6 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término alcoxi  $C_1$ - $C_4$  se usa para designar radicales que contienen un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado unido a un átomo de oxígeno ( $C_nH_{2n+1}$ -O-). Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o 2-hidroxipropoxi.

Como se usa en este documento, el término cicloalcoxi se usa para designar radicales que contienen grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> unidos a un átomo de oxígeno.

Como se usa en este documento, los términos anillo heteroarilo de cinco o seis miembros y anillo heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> se usan indistintamente para designar anillos heteroaromáticos que contienen carbono, hidrógeno y uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S como parte del anillo. Los grupos preferidos son piridilo, pirimidinilo, tienilo opcionalmente sustituidos. Cuando un radical heteroarilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en este documento, el término anillo heterocíclico C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclo saturado de cinco o seis miembros se usan indistintamente para designar heterocíclico saturado que contiene carbono, hidrógeno y uno o más heteroátomos seleccionados de N y O como parte del anillo. Dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Los radicales preferidos son piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo opcionalmente sustituidos. Cuando el radical heterocíclico porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en el presente documento, algunos de los átomos, radicales, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, cadenas o ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes, por lo que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos no sustituidos, radicales, cadenas o ciclos son reemplazados por átomos, radicales, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Cuando dos o más sustituyentes están presentes, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente

Como se usa aquí, el término sal farmacéuticamente aceptable se usa para designar sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, hidroyódico y nítrico, y ácidos orgánicos, por ejemplo, cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

Otras sales preferidas según la invención son compuestos de amonio cuaternario en donde un equivalente de un anión (X<sup>-</sup>) está asociado con la carga positiva del átomo de N. X<sup>-</sup> puede ser un anión de diversos ácidos minerales tales como, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato o un anión de un ácido orgánico tal como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. X<sup>-</sup> es preferiblemente un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente, X<sup>-</sup> es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor" se refiere a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, enzima o una hormona que bloquea o de otro modo interfiere con una actividad biológica particular. El término "inhibidor" es sinónimo del término antagonista.

El término "selectivo HDAC1/2" significa que el compuesto se une a HDAC1 y HDAC2 en una extensión sustancialmente mayor, como 5X, 10X, 15X, 20X mayor o más, que a cualquier otro tipo de enzima HDAC, como HDAC3 o HDAC6. Es decir, el compuesto es selectivo para HDAC1 y/o HDAC2 sobre cualquier otro tipo de enzima HDAC.

Según una realización de la presente invención, X<sup>1</sup> es un grupo -CH. En una realización más preferida, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son grupos -CH.

Según una realización de la presente invención, R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización más preferida, R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno.

En otra realización de la presente invención, R<sup>1</sup> representa un anillo heteroarilo de cinco o de seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo ciano, un átomo de halógeno y un haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización más preferida, R<sup>1</sup> representa un anillo piridilo o tienilo.

Según una realización de la presente invención, R<sup>2</sup> representa un grupo -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo seleccionado de N y O como parte del ciclo, heterociclo que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un grupo -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo saturado de cinco o seis miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O como parte del ciclo, dicho ciclo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En una realización más preferida, R<sup>2</sup> representa un anillo de piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un grupo -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>).

Según una realización de la presente invención, R<sup>2</sup> representa un grupo -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente un grupo seleccionado de átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal o ramificado, el cual está opcionalmente sustituido por un heterociclo de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos átomos de N como parte del ciclo, dicho ciclo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En una realización más preferida, R<sup>2</sup> representa el grupo -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), donde R<sup>3</sup> representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal sustituido con un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos átomos de N, dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno.

Según una realización de la presente invención, R<sup>2</sup> representa un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo ciano. En una realización preferida, el anillo de fenilo está sustituido con un átomo de halógeno o con un grupo ciano.

Según otra realización de la presente invención, R<sup>2</sup> representa un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. En una realización más preferida, R<sup>2</sup> representa un anillo de ciclopropilo o ciclopentilo.

Según otra realización de la presente invención, R<sup>2</sup> representa un heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo ciano. En una realización preferida, el heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido con un átomo de halógeno o con un grupo ciano. En una realización más preferida, R<sup>2</sup> representa un anillo piridilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupo ciano, preferiblemente sustituido con un átomo de halógeno o con un grupo ciano.

En una realización preferida adicional de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> representan grupos -CH, R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y R<sup>2</sup> representa un grupo -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>) en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo saturado de 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo seleccionado de N y O, el cual está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un grupo -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo saturado de cinco o seis miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O, el cual está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En una realización más preferida, R<sup>2</sup> representa un anillo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Compuestos individuales particulares de la presente invención incluyen:

N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida

N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)nicotinamida

N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)nicotinamida

N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)-6-morfolinonicotinamida

N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-morfolinonicotinamida

N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida

N-(3-amino-6-(4-metoxifenil)piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida

N-(5-amino-[2,4'-bipiridin]-6-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida

N-(3-amino-6-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida

N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida

N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida

N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida

N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-morfolinopirimidina-5-carboxamida

N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida

N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida

N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida

N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-fenilnicotinamida

5 N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-(4-fluorofenil)nicotinamida

N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-[2,4'-bipiridina]-5-carboxamida

N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-[2,3'-bipiridina]-5-carboxamida

10 N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-(3-cianofenil)nicotinamida

N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-ciclopropilnicotinamida

15 N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida

N-(5-amino-2-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida

N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-(4-aminopiperidin-1-il)nicotinamida

20 N-(5-amino-2-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-6-(4-aminopiperidin-1-il)nicotinamida

N-(3-amino-6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida

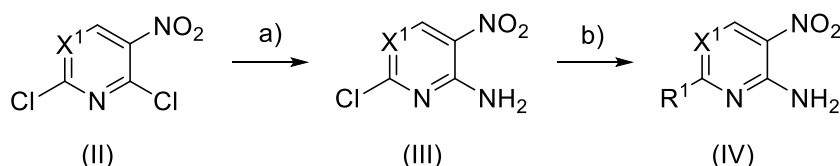
25 N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)nicotinamida

N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-((2-(piridin-3-il)etil)amino)nicotinamida

La síntesis de los compuestos de fórmula (I) se resumen en los siguientes esquemas.

30 En el Esquema 1, se describe la síntesis del compuesto intermedio de fórmula (IV).

### Esquema 1

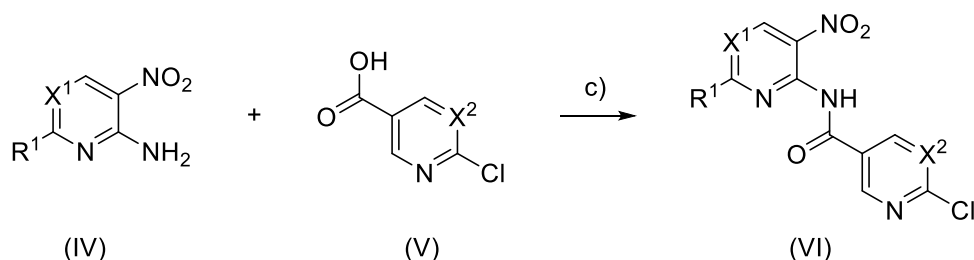


35 Reactivos y condiciones: a)  $\text{NH}_3$ , EtOH,  $0^\circ\text{C}$ -RT, 3-6 h; b)  $\text{R}^1\text{-B}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , SPhos,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , tolueno/ $\text{H}_2\text{O}$ , refluído durante la noche.

40 Los reactivos comercialmente disponibles de fórmula (II) se hacen reaccionar con amoníaco en etanol a  $0^\circ\text{C}$  para proporcionar los derivados de fórmula (III). Acoplamiento de tipo Suzuki con ácido borónico o derivados de boronato usando un catalizador de paladio tal como Tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) en presencia de SPhos (diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina) y una solución acuosa de una base tal como fosfato tribásico monohidrato de potasio a  $110^\circ\text{C}$  durante 12 h proporcionan los compuestos de fórmula (IV), según el Esquema 1.

### Esquema 2

En el Esquema 2, se describe la síntesis del compuesto intermedio de fórmula (VI).

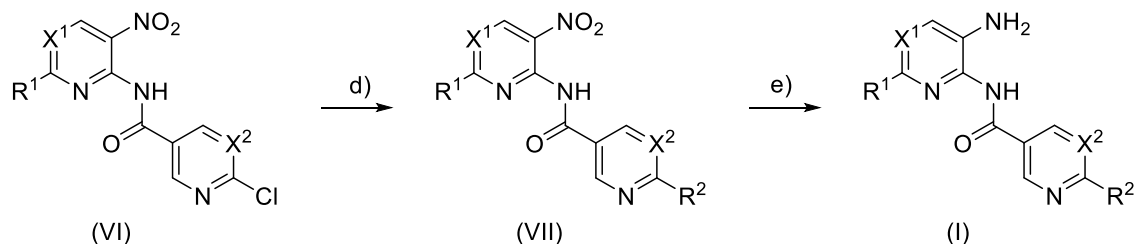


50 Reactivos y condiciones: c) cloro formiato de etilo, TEA, NaHMDS, THF,  $-35^\circ\text{C}$ - temperatura ambiente.

Para la preparación de las amidas de fórmula (VI), el ácido carboxílico de fórmula (V) se activa en forma de un anhídrido mixto. Este anhídrido se genera haciendo reaccionar el ácido correspondiente con cloroformiato de etilo en presencia de trietil amina. La síntesis de las amidas de fórmula (VI) se lleva a cabo mediante la reacción de la heteroarilamina de fórmula (IV) con el anhídrido de ácido carboxílico mezclado correspondiente en presencia de una base, por ejemplo bis (trimetilsilil) amida sódica (NaHMDS) a temperaturas entre -35°C hasta temperatura ambiente.

### Esquema 3

En el Esquema 3, se describe la síntesis de compuestos de fórmula (I) según la presente invención en donde R<sup>2</sup> es un anillo de fenilo o heteroarilo.

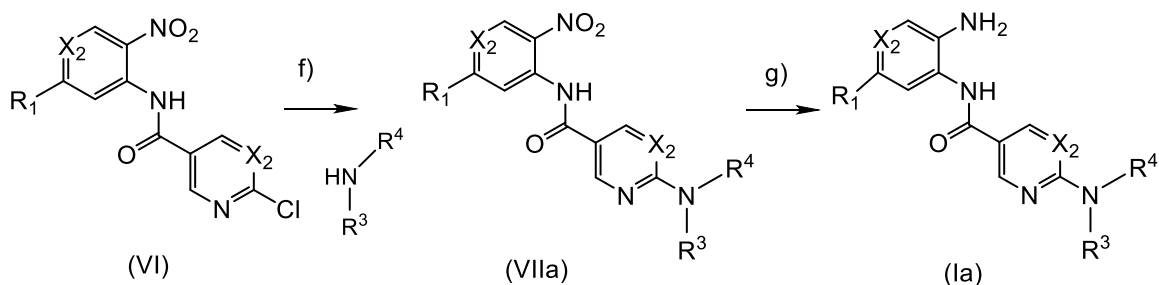


Reactivos y condiciones: d) R<sup>2</sup>-B(OH)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, SPhos, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, tolueno/H<sub>2</sub>O, reflujo durante la noche/amina primaria o secundaria, DIPEA, DMSO, 110°C; e) H<sub>2</sub>, (Pd/C).

Los compuestos de fórmula general (I) se preparan en dos etapas a partir de compuestos intermedios de fórmula (VI). Cuando R<sup>2</sup> representa un grupo cicloalquilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, según la presente invención, el grupo R<sup>2</sup> se introduce mediante un acoplamiento de tipo Suzuki con los correspondientes ácidos borónicos o derivados de boronato, usando los procedimientos estándar para la reacción catalizada por paladio para proporcionar compuestos de fórmula (VII).

### Esquema 4

En el Esquema 4, se describe la síntesis de compuestos de fórmula (I) según la presente invención en donde R<sup>2</sup> es -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>).



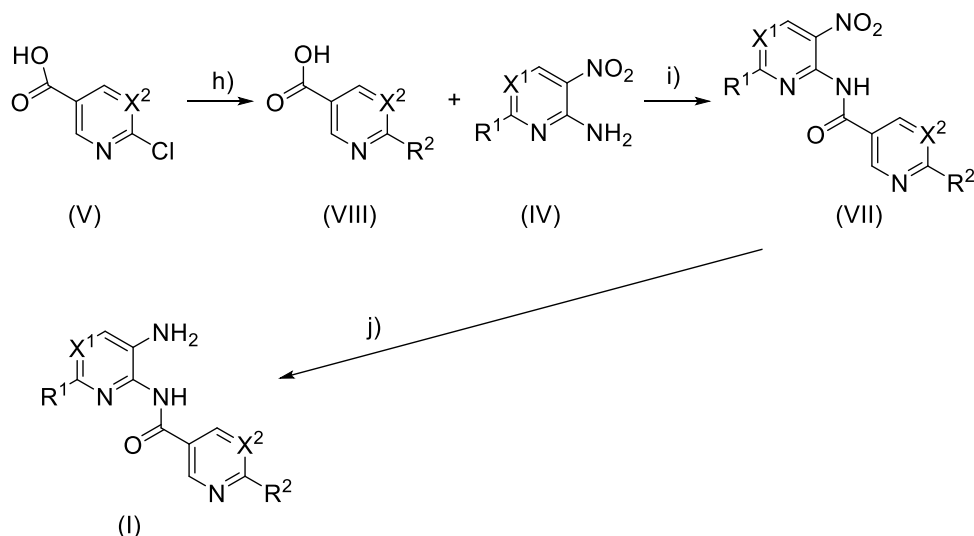
Reactivos y condiciones: f) R<sub>2</sub>-B(OH)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, SPhos, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, tolueno/H<sub>2</sub>O, reflujo durante la noche / -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), DIPEA, DMSO, 110°C; g) H<sub>2</sub>, (Pd/C).

En los casos en que R<sup>2</sup> representa un grupo -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, según la definición de la presente invención, la reacción del intermedio (VI) con aminas primarias o secundarias en presencia de N, N-diisopropiletilamina (DIPEA) en DMSO a 110°C conduce a los compuestos de fórmula (VIIa).

La posterior reducción del grupo nitro de los compuestos de fórmula (VIIa) tiene lugar con hidrógeno gaseoso en presencia de catalizador de paladio (Pd/C) como se describe en el Esquema 3 proporcionando compuestos de fórmula (I), que son el objeto de la presente invención.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención también se pueden preparar usando las mismas reacciones que se han descrito anteriormente, pero empleando la secuencia representada en el Esquema 5.

## Esquema 5



- 5 Reactivos y condiciones: h)  $\text{R}^2\text{-B(OH)}_2$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , SPhos,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , tolueno /  $\text{H}_2\text{O}$ , reflujo durante la noche/amina primaria o secundaria, DIPEA, DMSO,  $110^\circ\text{C}$ ; i) cloro formiato de etilo, TEA, NaHMDS, THF,  $-35^\circ\text{C}$ -temperatura ambiente; j)  $\text{H}_2$ , (Pd/C).

## Actividad farmacológica

- 10 Ensayo de histona deacetilasa
- Las actividades inhibitoras de los compuestos de la presente invención se determinaron usando ensayos bioquímicos HDAC (servicios de ensayo bioquímico Reaction Biology Corp.). El compuesto con las dosis indicadas se probó en los ensayos bioquímicos de las enzimas HDAC 1, HDAC2, HDAC3, HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC 8, HDAC9, HDAC10 y HDAC11.

- Los compuestos se analizaron en modo  $\text{IC}_{50}$  individual de 10 dosis con una dilución en serie de 3 veces comenzando a  $10\ \mu\text{M}$  frente a 11 HDAC. Los compuestos de referencia HDAC Trichostatin A (TSA) y TMP269 se analizaron en  $\text{IC}_{50}$  de 10 dosis con una dilución en serie de 3 veces comenzando a  $10\ \mu\text{M}$ .

- Sustrato para HDAC1, 2, 3, 6, 10: péptido fluorogénico de los residuos 379-382 (RHKK(Ac)AMC) de p53. Sustrato para HDAC4, 5, 7, 9 y 11: Sustrato fluorogénico HDAC Class2a (Trifluoroacetil Lisina). Sustrato para HDAC 8: péptido fluorogénico de los residuos 379-382 (RHK(Ac)K(Ac)AMC) de p53.

- Procedimiento de reacción general: (Determinación  $\text{IC}_{50}$  estándar)

- a. Se añadió enzima 2X a los pocillos de la placa de reacción, excepto a los pocillos de control sin enzima (No En). Agregar memoria intermedia en pozos No En.
- b. Se añadieron los compuestos a ensayar en 100% de DMSO a la mezcla de enzimas mediante tecnología acústica (Echo550, rango de nanolitros). La mezcla se centrifugó y se preincubó.
- c. Mezcla de sustrato 2X (sustrato HDAC fluorógeno y co-factor ( $500\ \mu\text{M}$  de dinucleótido de nicotinamida y adenina ( $\text{NAD}^{+}$ )) en todos los ensayos de Sirt) se añadieron a todos los pocillos de reacción para iniciar la reacción. Las placas se centrifugaron y se agitaron.
- d. Las placas se incubaron durante 1-2 horas. a  $30^\circ\text{C}$  con sello.
- e. Se usó el desarrollador con Tricostatina A (o TMP269 o  $\text{NAD}^{+}$ ) para detener la reacción y generar color fluorescente.
- f. Se leyó la fluorescencia (excitación, 360; emisión, 460) usando el Lector de placas EnVision Multilabel (Perkin Elmer)
- g. La lectura del punto final se tomó para el análisis después de que el desarrollo alcanzara la meseta.

Análisis de datos: los porcentajes de actividad de la enzima (con respecto a los controles de DMSO) y los valores de  $IC_{50}$  se calcularon usando el programa GraphPad Prism 4 basado en una ecuación dosis-respuesta sigmoideal. El valor en blanco (DMSO) se ingresó como  $1,00E-12$  de concentración para el ajuste de la curva.

## 5 **Resultados**

Los resultados para los compuestos seleccionados de la invención en el ensayo de inhibición de la actividad HDAC se muestran en la Tabla 1 (Intervalos  $IC_{50}$ : A <0,2  $\mu M$ ; 0,2  $\mu M$  < B <1  $\mu M$ ; 1  $\mu M$  <= C <50  $\mu M$ ; D >= 50  $\mu M$  ).

10 Tabla 1.

Ejemplo N.º	$IC_{50}$ HDAC 1 ( $\mu M$ )	$IC_{50}$ HDAC2 ( $\mu M$ )	$IC_{50}$ HDAC3 ( $\mu M$ )	$IC_{50}$ HDAC8 ( $\mu M$ )	$IC_{50}$ HDAC6 ( $\mu M$ )	$IC_{50}$ HDAC10 ( $\mu M$ )
1		A				
2		A				
3		A				
4		A				
5	A	A	D	D		C
6	A	A	D	D	D	C
7		B				
8		B				
9		B				
10		A				
13		A				
14		A				
15		A				
16	C	A	D			D
20		B				
21		B				
23		B				

Ejemplo N.º	IC <sub>50</sub> HDAC 1 (µM)	IC <sub>50</sub> HDAC2 (µM)	IC <sub>50</sub> HDAC3 (µM)	IC <sub>50</sub> HDAC8 (µM)	IC <sub>50</sub> HDAC6 (µM)	IC <sub>50</sub> HDAC10 (µM)
24	B	A	D	D	C	C
26	A	A	D		C	C
28	A	A	C		C	C
29		A				

\* Celdas vacías: indican que no hay inhibición o actividad compuesta que no se pueda ajustar a una curva IC<sub>50</sub>

Como se puede ver a partir de los resultados descritos en la Tabla 1, los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de las histonas deacetilasas 1 y/o 2 (HDAC1 y/o HDAC2).

En algunas realizaciones, como se puede ver a partir de los resultados descritos en la Tabla 1, los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de HDAC1 y HDAC2 frente a otros subtipos de histona deacetilasa.

Por consiguiente, los derivados de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y/o sales de los mismos, pueden usarse en un método de tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprende administrar a un sujeto que requiere dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades que se sabe que son susceptibles de mejora mediante la inhibición de histona deacetilasa clase I, particularmente histona deacetilasas 1 y 2 (HDAC1, HDAC2). Tales enfermedades se seleccionan de cáncer; enfermedades neurodegenerativas; enfermedades infecciosas; enfermedades inflamatorias; insuficiencia cardíaca e hipertrofia cardíaca; diabetes; enfermedad renal poliquística y anemia de células falciformes (ECF) y enfermedad de β-talasemia.

Se da a conocer en el presente documento un uso terapéutico de los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades o trastornos proliferativos tales como cáncer. El cáncer incluye colon, pulmón, mama, cáncer del sistema nervioso central (CNS), cáncer cervical uterino, adenocarcinoma pancreático, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer de tejidos y neoplasias de células T seleccionadas de leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células T cutáneo, linfoma periférico de células T, linfoma de células B y mieloma múltiple. El cáncer del sistema nervioso central (SNC) incluye meningioma, neuroblastoma, glioblastoma, medulo blastoma, glioma, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, gangliogliomas, neurilemomas (Schwannomas) y craneofaringiomas.

También se da a conocer en el presente documento otro uso terapéutico de los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades neurodegenerativas seleccionadas de enfermedad de Alzheimer, trastorno de estrés postraumático o adicción a las drogas, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, toxicidad de amiloide-β (Aβ), ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome X frágil, ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, Niemann Pick, Pitt Hopkins, atrofia muscular espinal y bulbar.

También se da a conocer en el presente documento otro uso terapéutico de los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades o trastornos de infecciones virales como el VIH.

También se da a conocer en el presente documento otro uso terapéutico de los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades inflamatorias seleccionadas de alergia, asma, enfermedades autoinmunes, enfermedad celíaca, glomerulonefritis, hepatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, lesión por reperfusión y rechazo de trasplante.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, al menos derivados de heteroarilamida de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en asociación con otros agentes terapéuticos y un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender de 0,001% a 99% en peso, preferiblemente de 0,01% a 90% en peso de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y si se debe realizar una dilución adicional



antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se preparan en una forma adecuada para administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

5 Los excipientes farmacéuticamente aceptables, que se mezclan con el compuesto activo o sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención, son bien conocidos per se y los excipientes reales usados dependen, entre otros, del método previsto de administración de las composiciones.

10 Las composiciones de esta invención están adaptadas preferiblemente para administración inyectable y per os. En este caso, las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de tabletas, tabletas retardantes, tabletas sublinguales, cápsulas, aerosoles de inhalación, soluciones de inhalación, inhalación de polvo seco o preparaciones líquidas, tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo todo el compuesto de la invención; tales preparaciones pueden ser hechas por métodos bien conocidos en la técnica.

15 Los diluyentes, que pueden usarse en la preparación de las composiciones, incluyen aquellos diluyentes líquidos y sólidos, que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes o saborizantes, si se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente entre 2 y 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo.

20 La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo en asociación con, por ejemplo, sacarosa para formar jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con agua, junto con un agente de suspensión o agente aromatizante.

25 Las composiciones para inyección parenteral pueden prepararse a partir de sales solubles, que pueden o no estar liofilizadas y que pueden disolverse en medios acuosos sin pirógenos u otro fluido de inyección parenteral apropiado.

30 Las dosis eficaces normalmente están en el rango de 2 a 2000 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria puede administrarse en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos por día.

35 La presente invención será adicionalmente ilustrada mediante los siguientes ejemplos. Lo siguiente se proporciona a modo de ilustración y no limita el alcance de la invención de ninguna manera. La síntesis de los compuestos de la invención es ilustrada mediante los siguientes ejemplos que incluyen la preparación de los compuestos intermedios, que no limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

#### Abreviaturas

En la presente solicitud se utilizan las siguientes abreviaturas, con las definiciones correspondientes:

40 RT: temperatura ambiente

Pd2(dba)3: Tris (dibencilidenacetona) dipaladio

45 SPhos: dicitclohexil (2',6'-dimetoxi- [1,1'-bifenil]-2-il) fosfina

TEA: trietilamina

NaHMDS: Sodio bis (trimetilsilil) amida

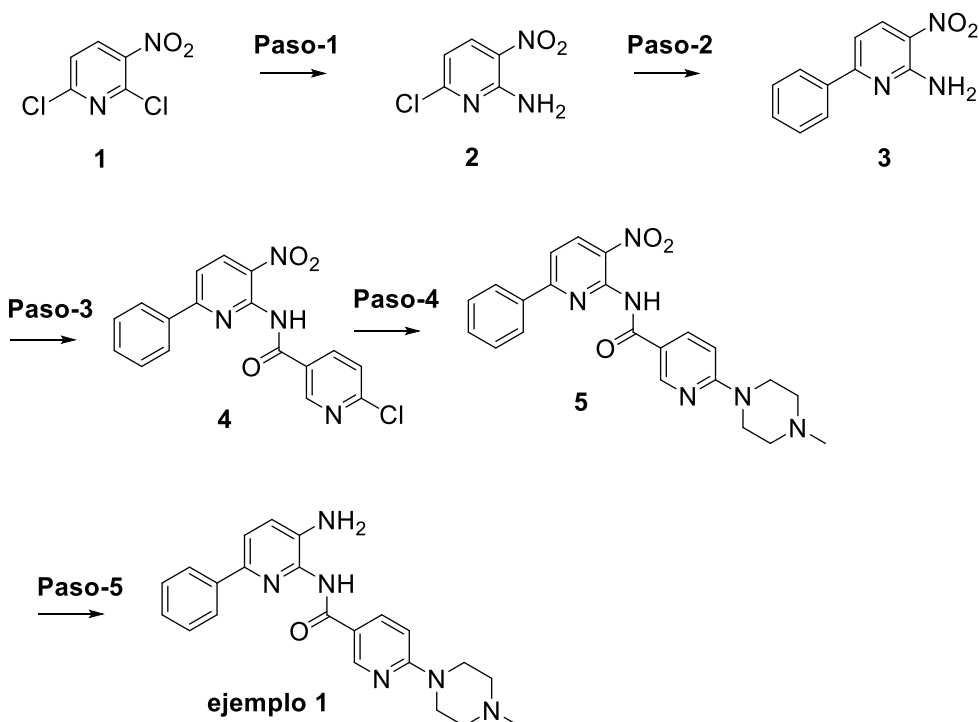
50 THF: Tetrahidrofurano

DMSO: dimetilsulfóxido

#### EJEMPLOS

55 **General.** Los reactivos, disolventes y productos de partida se adquirieron de fuentes comerciales. El término "concentración" se refiere a la evaporación al vacío usando un rotaevaporador de Büchi. Cuando sea indicado, los productos de reacción se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 µm) con el sistema disolvente indicado. Los datos espectroscópicos se midieron en un espectrómetro Varian Mercury 400. Los puntos de fusión se midieron en un instrumento Büchi 535. Los HPLC-MS fueron realizados en un instrumento Gilson equipado con una bomba de pistón Gilson 321, un desgasificador de vacío Gilson 864, un módulo de inyección Gilson 189, un divisor Gilson 1/1000, una bomba Gilson 307, un detector Gilson 170 y un detector Thermoquest Fennigan aQa.

60

**Esquema 6: Síntesis del Ejemplo 1****5 Paso 1: Síntesis de 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (Intermedio 2)**

Una solución del compuesto 1 (5 g, 0,026 mol) en etanol (50 ml) a 0°C se purgó con gas amoníaco durante 3 h, luego se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado que se formó se filtró y se lavó con agua, seguido de hexano y se secó para obtener el Intermedio 2 (3,65 g, 81,2% de rendimiento).

**Paso 2: Síntesis de 3-nitro-6-fenilpiridin-2-amina (Intermedio 3)**

Intermedio 2 (8.62 g, 0.05 mol), ácido fenilborónico (5.05 g), diciclohexil (2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0.567 g), fosfato de potasio tribásico monohidrato (23,85 g), 30 ml de tolueno y 3 ml de agua se añadieron a un matraz de fondo redondo con 3 bocas de 100 ml. Se burbujó nitrógeno directamente en la mezcla durante 20 minutos. Se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,316 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 20% de acetato de etilo/hexano inicialmente y se añadió acetato de etilo para limpiar el producto. El producto se lavó con hexano para obtener el intermedio 3 (8,02 g, 75% de rendimiento).

**Paso 4: Síntesis de 6-cloro-N-(3-nitro-6-fenilpiridin-2-il)nicotinamida (Intermedio 4)**

Se añadió una solución de ácido 6-cloro-3-nicotónico (1 g) en THF (10 ml), TEA (1,5 ml) y cloro formiato de etilo (1,45 ml) y se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado que se formó se filtró y se secó para obtener anhídrido. Se añadió lentamente una solución del intermedio 3 (1 g) en THF (50 ml), NaHMDS (10 ml) a -35°C y se dejó agitar durante 1 hora a la misma temperatura. A esta solución, se añadió anhídrido (1.2 g) en THF (5 ml) inmediatamente y permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el intermedio 4 requerido (0,96 g, 78% de rendimiento).

**Paso 5: Síntesis de 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-nitro-6-fenilpiridin-2-il)nicotinamida (Intermedio 5)**

A una solución de N-metilpiperazina (226 mg) en DMSO (10v) se añadió DIPEA (437 mg) y el intermedio 4 (400 mg) se calentó en un tubo de sellado a 110 ° C durante la noche. Una vez completada la reacción monitorizada por TLC, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un residuo. El

residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el intermedio 5 requerido como un sólido amarillo pálido (310 mg, 67% de rendimiento).

#### **Paso 6: Síntesis de N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida. Ejemplo 1**

A una solución del intermedio 5 (310 mg) en etanol (20 ml) y acetato de etilo (35 ml) se añadió Pd / C (10%) (46 mg, 15% (p / p)) y se dejó agitar durante la noche bajo gas de hidrógeno. Después de completada la reacción monitorizada por TLC, la mezcla de reacción fue filtrada a través de celite y evaporada para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep. HPLC para obtener el ejemplo 1 como un sólido blanquecino (20 mg, 10% de rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,25 (br, s, 1H), 8,80 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,955 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (m, 2H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,14 (br, s, 2H), 3,65 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,40 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,22 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 11,120 m/z 389,6 (MH<sup>+</sup>).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron usando el procedimiento descrito en el esquema 6 a partir de los correspondientes derivados de piridin-2-amina y ácido nicotínico.

#### **Ejemplo 2: N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)nicotinamida**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,60 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,77 (dd, J = 6,0, 1,2 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,31 (m, 2H), 5,29 (br s, 2H).

HPLC-MS: Rt 9,891 m/z 291,0 (MH<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 3: N-(3-amino-6(4-fluorofenil)piridin-2-il)nicotinamida**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,59 (s, 1H), 9,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,77 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,98 (m, 2 H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,26 (m, 3 H), 5,29 (br, s, 2 H).

HPLC-MS: Rt 10,590 m/z 309,0 (MH<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 4: N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)-6-morfolinonicotinamida**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,27 (br, s, 1H), 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,31 (m, 2 H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,15 (br, s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,60 (m, 4H).

HPLC-MS: Rt 9,828 m/z 376,3 (MH<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 5: N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-morfolinonicotinamida**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,27 (br, s, 1H), 8,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 8,00 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,26 (m, 3 H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,15 (br, s, 2 H), 3,72 (m, 4 H), 3,61 (m, 4 H).

HPLC-MS: Rt 10,855 m/z 394,4 (MH<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 6: N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,24 (s, 1H), 8,79 (br, s, 1H), 8,15 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,14 (br, s, 2H), 3,65 (br, s, 4H), 2,55 (br, s, 4H), 2,22 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 11,906 m/z 407,4 (MH<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 7: N-(3-amino-6-(4-metoxifenil)piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,21 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,8Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (m, 3H), 5,01 (br, s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,41 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,22 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 8,759 m/z 419,2 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 8: N-(5-amino-[2,4'-bipiridin]-6-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida.**

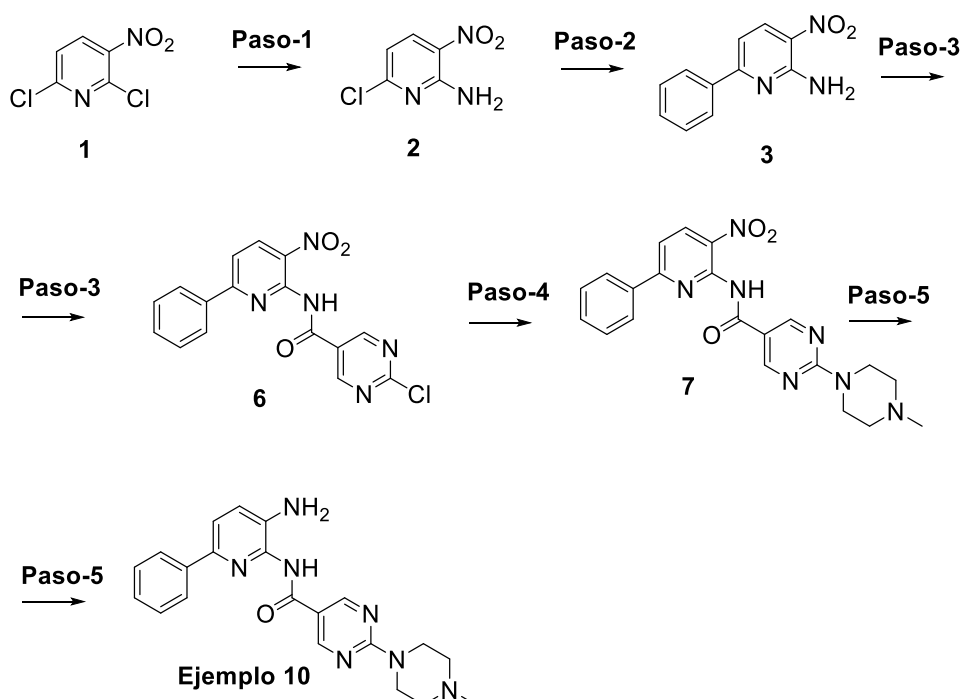
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,22 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 2H), 8,14 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,43 (br, s, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,41 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 3.743 m/z 390.2 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 9: N-(3-amino-6-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida.**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,09 (s, 1H), 8,75 (br, s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,75 (br, s, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,15 (br, s, 2H), 3,61 (br, s, 4H), 2,38 (br, s, 4H), 2,2 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 10,548 m/z 425,2 (MH<sup>+</sup>).

**Esquema 7: Síntesis del Ejemplo 10****Paso 3: Síntesis de 2-cloro-N-(3-nitro-6-fenilpiridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida (Intermedio 6)**

Se añadió una solución de ácido 2-cloropirimidina-5-carboxílico (1 g) en THF (50 ml), TEA (2,73 g) y clorofornio de etilo (1,7 g) y se dejó agitar durante 1 ha temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y el precipitado que se formó se filtró y se secó para obtener anhídrido. Se añadió lentamente una solución del intermedio 3 (1 g) en THF (50 ml), NaHMDS (12,7 ml) a -35°C y se dejó en agitación durante 1 hora a la misma temperatura. A esta solución, se añadió anhídrido en THF (5 ml) inmediatamente y permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto intermedio 6 requerido (200 mg, 14% de rendimiento).

**Paso 7: Síntesis de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-nitro-6-fenilpiridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida (Intermedio 7)**

A una solución, N-metilpiperazina (141 mg) en DMF (4 ml) se añadió DIPEA (272 mg) y el intermedio 4 (250 mg) se calentó en un tubo de sellado a 80 °C durante la noche. Una vez completada la reacción monitorizada por TLC, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un residuo. El crudo se trituró con n-pentano para obtener el intermedio 7 como un sólido marrón pálido (200 mg, 69% de rendimiento).

**Paso 8: Síntesis de N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida. Ejemplo 10.**

5 A una solución del intermedio 7 (200 mg) en etanol (10 ml) y acetato de etilo (25 ml) se añadió Pd/C (10%) (30 mg, 15% (p/p)) y se dejó agitar durante la noche bajo gas de hidrógeno. Una vez completada la reacción monitorizada por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó para dar un residuo. El residuo fue purificado por cromatografía en columna para obtener el ejemplo 10 como un sólido blanquecino (70 mg, 18% de rendimiento).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,33 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 7,99 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (m, 2H), 5,20 (br s, 2H), 3,85 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 6,673 m/z 390,5 (MH<sup>+</sup>).

15 Los siguientes ejemplos fueron sintetizados usando el procedimiento descrito en el esquema 7 comenzando con los correspondientes derivados de piridin-2-amina y ácido pirimidina-5-carboxílico.

**Ejemplo 11: N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida.**

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,73 (s, 1 H), 9,36 (m, 3 H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,31 (m, 2 H), 5,39 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 8,382 m/z 292,2 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 12: N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida.**

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,72 (s, 1H), 9,36 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,31 (s, 2H), 7,98 (dd, J = 14,4, 6,0 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 5,39 (sa, 2H).

30 HPLC-MS: Rt 11,104 m/z 310,3 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 13: N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-morfolinopirimidina-5-carboxamida.**

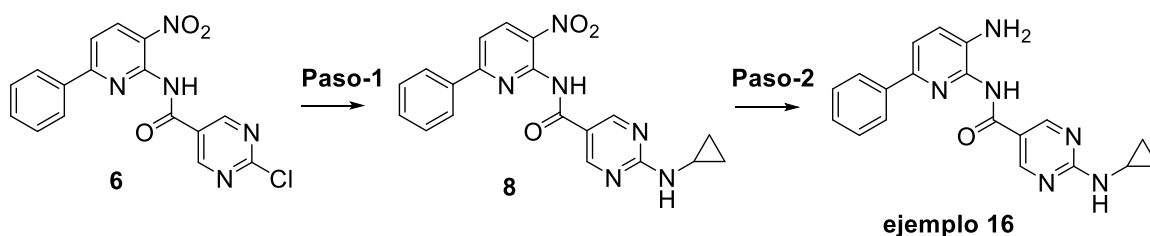
35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,34 (s, 1 H), 8,97 (s, 2 H), 7,99 (m, 2 H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,21 (br s, 2H), 3,85 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,69 (t, J = 4,4 Hz, 4H).

HPLC-MS: Rt 12,456 m/z 395,6 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 14: N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida.**

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,32 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 7,99 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,8 Hz, 3H), 5,21 (br s, 2H), 3,86 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt 7,205 m/z 408,3 (MH<sup>+</sup>).

**Esquema 8: Síntesis del ejemplo 15****Paso 1: Síntesis de 2-(ciclopropilamino)-N-(3-nitro-6-fenilpiridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida (Intermedio 8)**

50 A una solución de ciclopropilamina (96,5 mg) en DMF (3 ml) se añadió DIPEA (327 mg) y el Intermedio 6 (300 mg) se calentó en el tubo de sellado a 110 ° C durante la noche. Una vez completada la reacción monitorizada por TLC, la mezcla de reacción se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el intermedio 8 requerido como un sólido amarillo pálido (300 mg, 93% de rendimiento).

**Paso 2: Síntesis de N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida. Ejemplo 16.**

A una solución del intermedio 8 (300 mg) en etanol (10 ml) y acetato de etilo (50 ml) se añadió Pd/C (10%) (60 mg, 15% (p/p)) y se dejó agitar durante la noche bajo gas de hidrógeno (globo atm). Después de completada la reacción monitorizada por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el ejemplo 15 como un sólido amarillo pálido (130 mg, 26% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10,26 (s, 1 H), 8,89 (s, 2H), 8,03 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,99 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,31 (m, 2 H), 5,18 (s, 2H), 2,84 (m, 1 H), 0,75 (m, 2H), 0,55 (m, 2H).

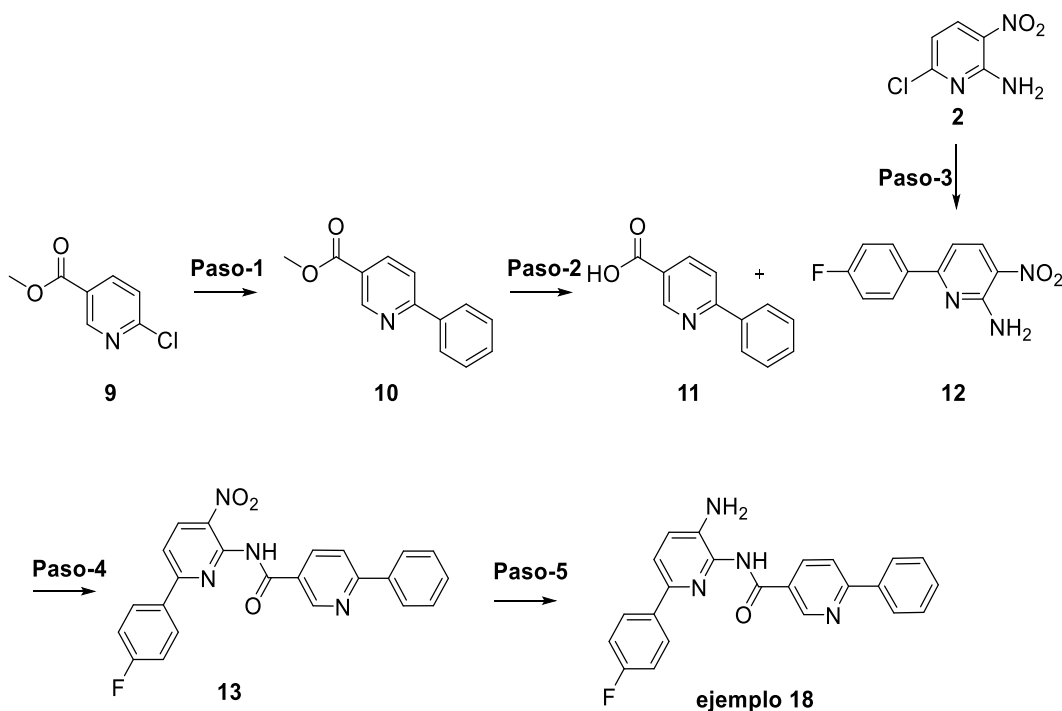
HPLC-MS: Rt 11,419 m/z 347,1 ( $\text{MH}^+$ ).

Los siguientes ejemplos fueron sintetizados usando el procedimiento descrito en el esquema 8 a partir de los correspondientes derivados de 2-cloro-N-(3-nitropiridin-2-il) pirimidina-5-carboxamida y aminas.

**Ejemplo 16: N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-carboxamida.**

$^1\text{H-RMN}$  de: RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 10,26 (s, 1H), 8,89 (br, s, 2H), 8,03 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,25 (m, 3 H), 5,18 (s ancho, s, 2 H), 2,86 (m, 1 H), 0,75 (m, 2 H), 0,54 (m, 2 H).

HPLC-MS: Rt 12,233 m/z 365,1 ( $\text{MH}^+$ ).

**Esquema 9: Síntesis del Ejemplo 17****Paso 1: Síntesis de 6-fenilnicotinato de metilo (Intermedio 10)**

El Intermedio 9 (500 mg), ácido fenil borónico (499 mg),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,52 g), 8 ml de 1,4-dioxano y 0,5 ml de agua se añadieron a un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml. Se burbujeó nitrógeno directamente en la mezcla durante 20 minutos. Se añadió Pd (dppf)  $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (238 mg, 0,1 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo a 110 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna y se aisló el intermedio 10 como un sólido blanquecino (606 mg, 94% de rendimiento).

**Paso 2: Síntesis del ácido 6-fenilnicotínico (Intermedio 11)**

A una solución del Intermedio 10 (606 mg) en metanol (30 ml) se añadió una solución al 10% de NaOH (2,5 ml) y se dejó reaccionar a reflujo a 70 °C durante 3 h. Después de completarse la reacción monitorizada mediante TLC, la

mezcla de reacción se evaporó y se acidificó con HCl 2N para obtener un sólido el cual fue filtrado y secado para obtener el intermedio 11 como un sólido blanquecino (460 mg, 75% de rendimiento).

### Paso 3: Síntesis de 6-(4-fluorofenil)-3-nitropiridin-2-amina (Intermedio 12)

Se añadieron el intermedio 2 (700 mg), ácido 4-fluoro fenil borónico (788 mg), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,1 g), 50 ml de 1,4-dioxano y 3 ml de agua a un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml. Se burbujeó nitrógeno directamente en la mezcla durante 20 minutos. Se añadió Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (328 mg, 0,1 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo a 110 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un residuo. El residuo fue purificado por cromatografía en columna y aislado el intermedio 12 como un sólido amarillo pálido (725 mg, 67% de rendimiento).

### Etap 4: Síntesis de N-(6-(4-fluorofenil)-3-nitropiridin-2-il)-6-fenilnicotinamida (Intermedio 13)

Se añadió una solución de intermedio 11 (250 mg) en THF (30 ml), TEA (380,6 mg) y cloroformato de etilo (339 mg) y se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado que se formó se filtró y se secó para obtener anhídrido. Se añadió lentamente una solución del producto intermedio 12 (234 mg) en THF (30 ml), NaHMDS (1,0 M en THF) (3,2 ml) a -35°C y se dejó en agitación durante 1 hora a la misma temperatura. A esta solución, se añadió inmediatamente anhídrido en THF (5 ml) y permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el requerido intermedio 13 de color amarillo pálido (230 mg, rendimiento del 58%).

### Paso 5: Síntesis de N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-fenilnicotinamida. Ejemplo 17.

A una solución del intermedio 13 (230 mg) en etanol (12 ml) y acetato de etilo (30 ml) se añadió Pd/C (10%) (35 mg, 15% (p/p)) y se dejó reaccionar para agitar toda la noche bajo gas de hidrógeno (globo atm). Una vez completada la reacción monitorizada por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó para dar un residuo. El residuo fue purificado por cromatografía en columna para obtener el compuesto deseado como un sólido blanquecino (103 mg, 35% de rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,60 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 8,47 (dd, J = 10,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,7 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 5,28 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 16,154 m/z 385,2 (MH<sup>+</sup>).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron usando el procedimiento descrito en el esquema 9 a partir de los correspondientes derivados de piridin-2-amina y ácido nicotínico.

### Ejemplo 18: N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-(4-fluorofenil)nicotinamida.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,60 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 8,47 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1 H), 8,28 (m, 2 H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,99 (m, 2 H), 7,7 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 7,28 (m, 3 H), 5,28 (s, 2 H).

HPLC-MS: Rt 15,831 m/z 403,2 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 19: N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-[2,4'-bipiridina]-5-carboxamida.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,66 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,76 (d, J = 4,4, 2H), 8,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,96 (m, 2H), 7,7 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 5,31 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 11,682 m/z 386,1 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 20: N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-[2,3'-bipiridina]-5-carboxamida.

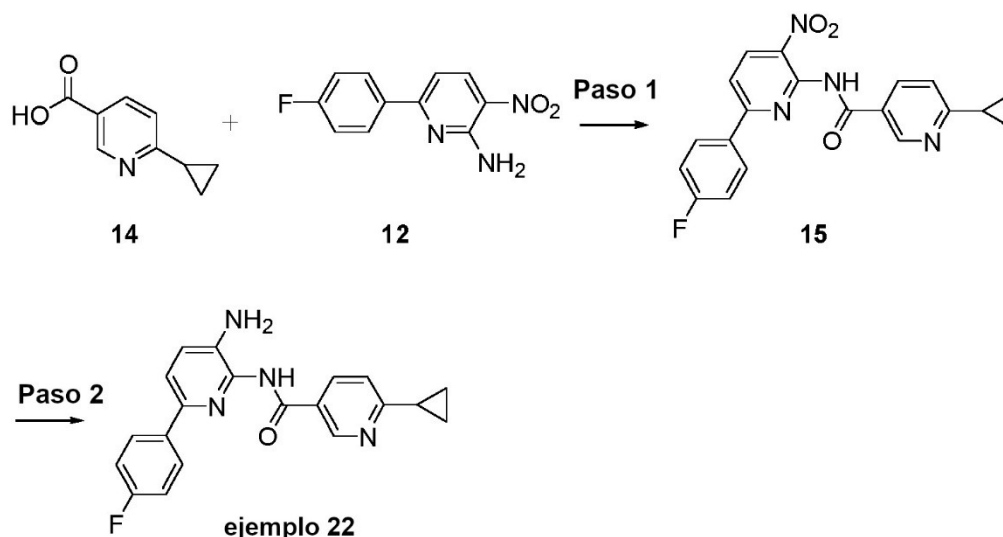
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,63 (s, 1H), 9,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 6,4, 1,6 Hz, 1 H), 8,56 (m, 1 H), 8,51 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,99 (m, 2 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,28 (m, 3 H), 5,30 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 12,080 m/z 385,8 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 21: N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-(3-cianofenil)nicotinamida.**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,68 (s, 1 H), 9,29 (s, s, 1 H), 8,65 (s, s, 1 H), 8,57 (m, 2 H), 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (m, 3 H), 7,79 (m, 2 H), 7,28 (m, 3 H), 5,33 (br, s, 2 H).

HPLC-MS: Rt 14,559 m/z 410,2 (MH<sup>+</sup>).

**Esquema 10: Síntesis del ejemplo 22****Paso 1: Síntesis de 6-ciclopropil-N-(6-(4-fluorofenil)-3-nitropiridin-2-il)nicotinamida (Intermedio 15)**

Se añadió una solución del intermedio 14 (412 mg) en THF (35 ml), TEA (770,5 mg) y clorofornio de etilo (686,6 mg) y se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua, y el precipitado que se formó fue filtrado y secado para obtener anhídrido. Se añadió lentamente una solución del intermedio 12 (297 mg) en THF (35 ml), NaHMDS (1,0 M en THF) (5 ml) a -35°C y se dejó en agitación durante 1 hora a la misma temperatura. A esta solución, se añadió inmediatamente anhídrido en THF (5 ml) y se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el requerido intermedio 15 como un sólido amarillo pálido (190 mg, 32% de rendimiento).

**Paso 2: Síntesis de N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-ciclopropilnicotinamida (Ejemplo 22)**

A una solución del intermedio 15 (190 mg) en etanol (12 ml) y acetato de etilo (30 ml) se añadió Pd/C (10%) (28,5 mg, 15% (p/p)) y se dejó agitar durante la noche bajo gas de hidrógeno (globo atm). Una vez completada la reacción monitorizada por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto requerido como un sólido amarillo pálido (38 mg, 21% de rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,45 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,26 (m, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 2,24 (m, 1 H), 1,05 (m, 4H).

HPLC-MS: Rt 13,997 m/z 349,1 (MH<sup>+</sup>).

El siguiente ejemplo se sintetizó usando el procedimiento descrito en el esquema 10 a partir del correspondiente derivado de piridin-2-amina y ácido 6-ciclopentilnicotínico.

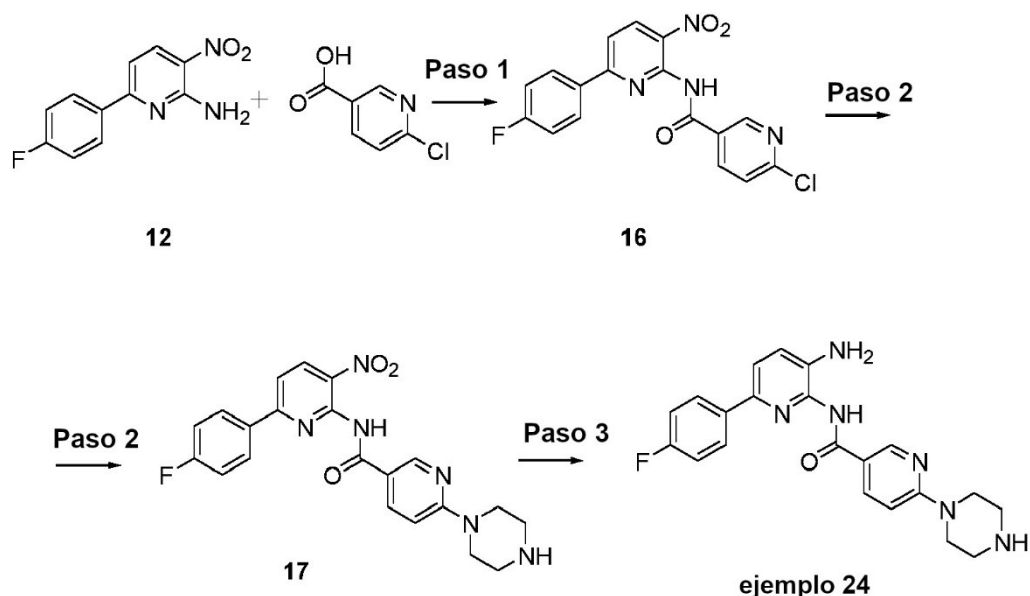
**Ejemplo 23: N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-ciclopentilnicotinamida.**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,51 (s, 1H), 9,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,26 (m, 3 H), 5,25 (s, 2 H), 3,3 (m, 1 H), 2,04 (m, 3H), 1,80 (m, 6H).



HPLC-MS: Rt 15,746 m/z 424,2 (MH<sup>+</sup>).

### Esquema 11: Síntesis del ejemplo 24



#### Paso-1: Síntesis de 6-cloro-N-(6-(4-fluorofenil)-3-nitropiridin-2-il)nicotinamida (Intermedio 16)

Se añadió una solución de ácido 6-cloro-3-nicotínico (430 mg) en THF (30 ml), TEA (830 mg) y cloroformiato de etilo (739 mg) y se dejó agitar durante 1 ha temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado que se formó se filtró y se secó para obtener anhídrido. Se añadió lentamente una solución del intermedio 12 (510 mg) en THF (30 ml), NaHMDS (6,8 ml) a -35°C y se dejó en agitación durante 1 hora a la misma temperatura. A esta solución, se añadió inmediatamente anhídrido en THF (5 ml) y permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/agua. Las capas fueron separadas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada hasta un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el intermedio 16 requerido (665 mg, 78% de rendimiento).

#### Paso 2: Síntesis de N-(6-(4-fluorofenil)-3-nitropiridin-2-il)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (intermedio 17)

A una solución de piperazina (207,5 mg) en DMSO (4 ml) se añadió DIPEA (622,5 mg) y el intermedio 16 (300 mg) fue calentado en un tubo de sellado a 110 °C durante la noche. Una vez completada la reacción monitorizada por TLC, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el intermedio 17 requerido como un semisólido marrón pálido (142 mg, 28% de rendimiento).

#### Paso 3: Síntesis de N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (Ejemplo 24)

A una solución del intermedio 17 (142 mg) en etanol (12 ml) y acetato de etilo (24 ml) se añadió Pd/ C (10%) (22,0 mg, 15% (p/p)) y se dejó agitar durante la noche bajo gas de hidrógeno (globo atm). Una vez completada la reacción monitorizada por TLC, la mezcla de reacción fue filtrada a través de celite y evaporada hasta un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto requerido como un sólido marrón (26 mg, 20% de rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,20 (br, s, 1 H), 8,75 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,1 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1 H), 7,96 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,2 (m, 3H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,11 (br, s, 2H), 3,54 (m, 4H), 2,75 (m, 4H), 1,95 (s, 1H).

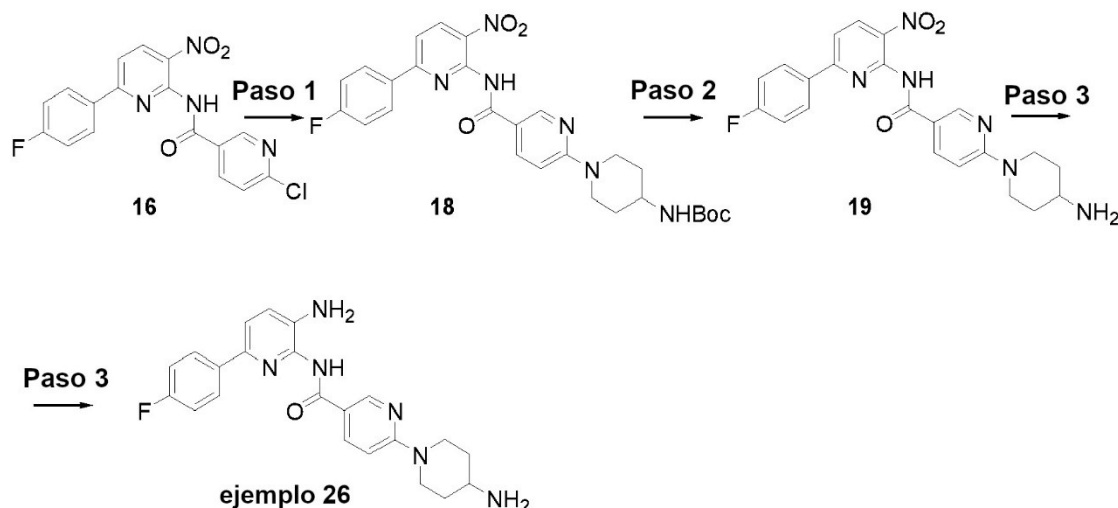
HPLC-MS: Rt 8,070 m/z 393,2 (MH<sup>+</sup>).

El siguiente ejemplo se sintetizó usando el procedimiento descrito en el esquema 11 a partir de los correspondientes derivados de pirimidin-2-amina y ácido nicotínico.

**Ejemplo 25: N-(5-amino-2-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida.**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,56 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,13 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,29 (br, s, 2H), 3,60 (m, 4H), 2,79 (m, 4H) (-NH faltante).

HPLC-MS: Rt 8,120 m/z 394,2 (MH<sup>+</sup>).

**Esquema 12: Síntesis del ejemplo 26****Paso 1: Síntesis de terc-butil(1-(5-((6-(4-fluorofenil)-3-nitropiridin-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato (Intermedio 18)**

A una solución de terc-butilo piperidin-4-ilcarbamato (469 mg) en DMSO (5 ml) se añadió DIPEA (726,2 mg) y el intermedio 16 (350 mg) se calentó en un tubo de sellado a 110 °C durante la noche. Una vez completada la reacción monitorizada por TLC, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/ gua. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el intermedio 18 requerido como semisólido de color marrón pálido (400 mg, 64% de rendimiento).

**Paso 2: Síntesis de 6-(4-aminopiperidin-1-il)-N-(6-(4-fluorofenil)-3-nitropiridin-2-il)nicotinamida (intermedio 19)**

A una solución del intermedio 18 (390 mg) en DCM (12 ml) se añadió TFA (3 ml) a 0 °C y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 3 h bajo nitrógeno. Después de completarse la reacción monitorizada mediante TLC, la mezcla de reacción se alcalinizó (pH~8) con hidrogeno carbonato sódico y se evaporó para dar un residuo para obtener el intermedio 19 requerido como un sólido marrón (390 mg, 98% de rendimiento).

**Paso 3: Síntesis de N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-(4-aminopiperidin-1-il)nicotinamida (Ejemplo 26)**

A una solución del intermedio 19 (319 mg) en etanol (12 ml) y acetato de etilo (25 ml) se añadió Pd/C (10%) (47,8 mg, 15% (p/p)) y se dejó agitar durante la noche bajo gas de hidrógeno (globo atm). Una vez completada la reacción monitorizada por TLC, la mezcla de reacción fue filtrada a través de celite y evaporada hasta un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto requerido como un sólido marrón pálido (140 mg, 46% de rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,33 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 8,09 (br, s, 2 H), 8,06 (m, 2 H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,33 (m, 2 H), 7,04 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 5,21 (br, s, 2H), 4,57 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,2 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,55 (m, 2H).

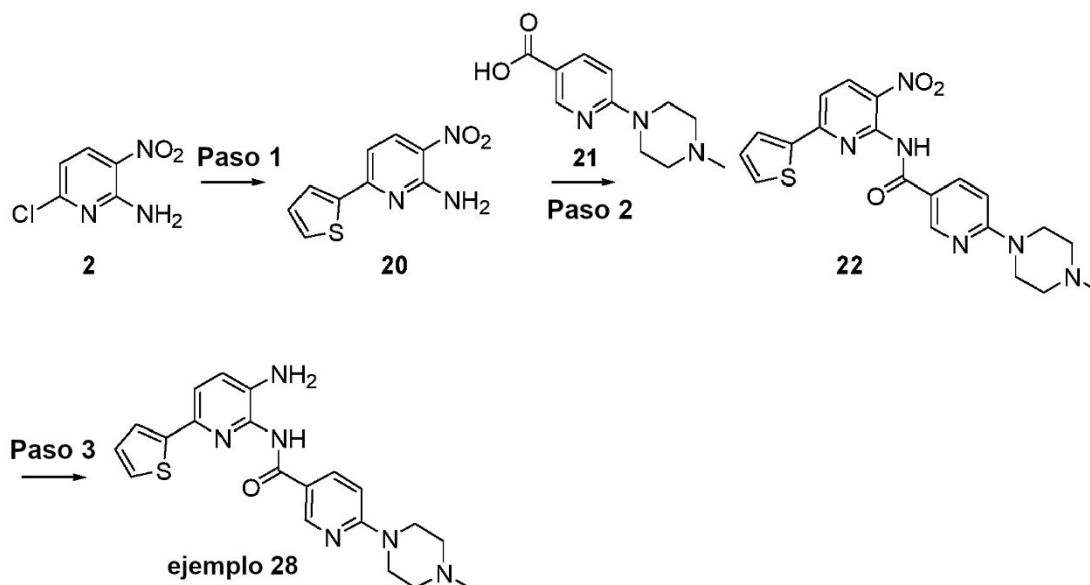
HPLC-MS: Rt 7,974 m/z 407,2 (MH<sup>+</sup>).

El siguiente ejemplo se sintetizó usando el procedimiento descrito en el esquema 12 a partir de los correspondientes derivados de pirimidin-2-amina y ácido nicotínico.

**Ejemplo 27: N-(5-amino-2-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-6-(4-aminopiperidin-1-il)nicotinamida.**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,25 (m, 2 H), 8,08 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 2 H), 6,89 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 3,03 (m, 2 H), 2,89 (m, 1 H), 1,82 (m, 2 H), 1,19 (m, 2 H). (Falta NH y NH \_ {2}).

HPLC-MS: Rt 8,144 m/z 408,2 (MH<sup>+</sup>).

**Esquema 13: Síntesis del ejemplo 28****Paso 1: Síntesis de 3-nitro-6-(tiofen-2-il)piridin-2-amina(Intermedio 20)**

Se añadieron el Intermedio 2 (600 mg), ácido tiofeno-2-borónico (533 mg), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 g), 10 ml de 1,4-dioxano y 2 ml de agua a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml. Se burbujeó nitrógeno directamente en la mezcla durante 20 minutos. Se añadió Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (140 mg) y la mezcla se sometió a reflujo a 110 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada hasta un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna y se aisló el intermedio 20 como un sólido blanquecino (300 mg, 78% de rendimiento).

**Paso 2: Síntesis de 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-nitro-6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)nicotinamida (Intermedio 22)**

Se añadió una solución de intermedio 21 (597 mg) en DMF (30 ml), DIPEA (435 mg) y TBTU (953 mg) y se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado que se formó se filtró y se secó para obtener anhídrido. Se añadió lentamente una solución del intermedio 20 (300 mg) en THF (50 ml), NaHMDS (2,7 ml) a -35°C y se dejó agitar durante 1 hora a la misma temperatura. A esta solución, se añadió inmediatamente anhídrido en THF (5 ml) y se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada hasta un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el intermedio 22 requerido como un sólido amarillo (400 mg, 72% de rendimiento).

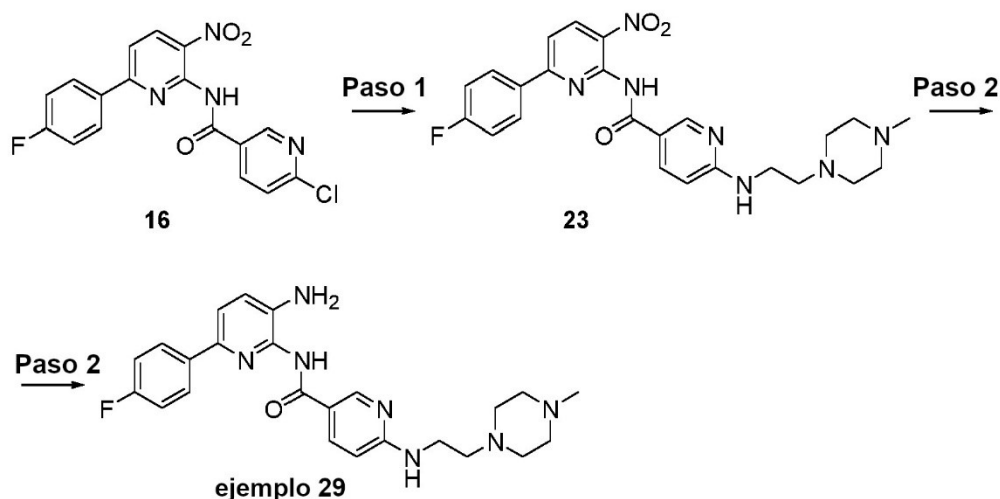
**Paso 3: Síntesis de N-(3-amino-6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida. Ejemplo 28.**

A una solución intermedia 22 (200 mg) en metanol/etanol (20/3 ml) y THF/acetato de etilo (9/9 ml) se añadió Pd/C (10%) (40 mg, 20% (p/p) ) y se dejó agitar la reacción durante la noche bajo gas de hidrógeno (Globo atm). Una vez completada la reacción monitorizada por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto requerido como un sólido naranja pálido (25 mg, 13% de rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,23 (s, 1 H), 8,79 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,15 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 6,0, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,13 (br, s, 2H), 3,65 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,40 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,22 (s, 3H).

5 HPLC-MS: Rt 8,778 m/z 395,1 (MH<sup>+</sup>).

#### Esquema 14: Síntesis del ejemplo 29



#### Paso 1: Síntesis de N-(6-(4-fluorofenil)-3-nitropiridin-2-il)-6-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil) amino)nicotinamida (Intermedio 23)

A una solución del intermedio 16 (500 mg) en DMSO (20 ml) y DIPEA (1,44 ml, 6 eq.) Se añadió 2-(4-Metilpiperazin-1-il)-etil-diazeno (400 mg) y luego la reacción se dejó calentar a 110 ° C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se añadió acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el intermedio 23 requerido (250 mg, 42% de rendimiento).

#### Paso 2: Síntesis de N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)nicotinamida (Ejemplo 29)

A una solución del intermedio 23 (240 mg) en etanol (7,5 ml) y agua (2,5 ml) se añadió Fe (112 mg) y NH<sub>4</sub>Cl (215 mg), la reacción se dejó calentar a 90 ° C durante 1 h. Una vez completada la reacción monitorizada por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto requerido como un sólido amarillo pálido (21 mg, 10% de rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,12 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,00 (m, 3 H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,26 (m, 3 H), 7,05 (br, 1 H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,11 (br, s, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 2,67 (m, 3 H), 2,33 (m, 5 H), 2,18 (s, 3 H).

HPLC-MS: Rt 8,684 m/z 450,2 (MH<sup>+</sup>).

El siguiente ejemplo se sintetizó usando el procedimiento descrito en el esquema 14 partiendo de los derivados correspondientes 2-cloro-N-(3-nitropiridin-2-il) pirimidina-5-carboxamida y amina.

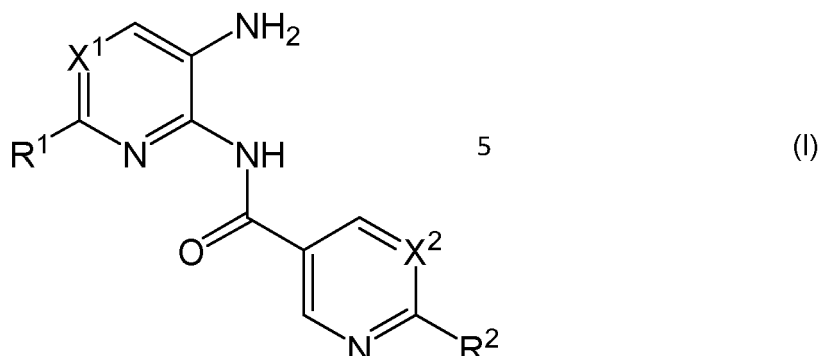
#### Ejemplo 30: N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-((2-(piridin-3-il)etil)amino)nicotinamida.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,13 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (s ancho, s, 1H), 8,42 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,12 (br, s, 2H), 3,61 (m, 4 H), 2,91 (br, s, 2 H).

HPLC-MS: Rt 9,725 m/z 429,1 (MH<sup>+</sup>).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



donde:

- X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> representan independientemente un grupo seleccionado de -CH y N;

- R<sup>1</sup> representa:

a) grupo fenil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado,

b) anillo heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, grupo ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y anillo heterocíclico C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

- R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de:

a) grupo -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), donde:

1- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo saturado de cinco o seis miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional como parte del ciclo seleccionado de N y O, el cual está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un grupo -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo saturado de cinco o seis miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional como parte del ciclo seleccionado de N y O, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o

2- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente un grupo seleccionado de átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal o ramificado, el cual está opcionalmente sustituido con un heterociclo de cinco o seis miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de N y O como parte del ciclo, el cual está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal o ramificado,

b) anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre átomos de halógeno y un grupo ciano,

c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal o ramificado y un grupo hidroxilo,

d) heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal o ramificado y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado y grupo -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo saturado de cinco o seis miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O como parte del ciclo, que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

e) átomo de hidrógeno,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde  $X^1$  y  $X^2$  son grupos -CH.
3. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde  $R^1$  representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.
4. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde  $R^2$  representa un grupo -N( $R^3$ )( $R^4$ ) en donde  $R^3$  y  $R^4$  forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo saturado de cinco o seis miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O como parte del ciclo, heterociclo que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$  o un grupo -N( $R^5$ )( $R^6$ ).
5. Un compuesto según la reivindicación 4, en donde  $R^2$  representa un anillo de piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$  o un grupo -N( $R^5$ )( $R^6$ ).
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 5, en donde  $R^1$  representa un anillo heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupo ciano, átomo de halógeno y haloalquilo  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $R^2$  representa un grupo -N( $R^3$ )( $R^4$ ), donde  $R^3$  y  $R^4$  representan independientemente un grupo seleccionado de átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  y alquilo  $C_1$ - $C_3$  lineal o ramificado, el cual está opcionalmente sustituido con un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos átomos de N, heterociclo que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$ , en particular en donde  $R^2$  representa un grupo -N( $R^3$ )( $R^4$ ), donde  $R^3$  representa alquilo  $C_1$ - $C_3$  lineal sustituido por un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos átomos de N, el cual está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$ ; y  $R^4$  es un átomo de hidrógeno.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $R^2$  representa un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomo de halógeno y grupo ciano.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $R^2$  representa un heteroarilo  $C_5$ - $C_6$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomo de halógeno y grupo ciano.
10. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde  $X^1$  y  $X^2$  son grupos -CH,  $R^1$  representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y  $R^2$  representa un grupo -N( $R^3$ )( $R^4$ ) en donde  $R^3$  y  $R^4$  forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo seleccionado de N y O, el cual está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$  o un grupo -N( $R^5$ )( $R^6$ ).
11. Un compuesto según la reivindicación 10, en donde  $R^2$  representa un anillo de piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$ .
12. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual es uno de:
  - N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida
  - N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)nicotinamida
  - N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)nicotinamida
  - N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)-6-morfolinonicotinamida
  - N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-morfolinonicotinamida
  - N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida
  - N-(3-amino-6-(4-metoxifenil)piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida
  - N-(5-amino-[2,4'-bipiridin]-6-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida
  - N-(3-amino-6-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida
  - N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida
  - N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida
  - N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida

- N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-morfolinopirimidina-5-carboxamida
- 5 N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida
- N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida
- N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida
- 10 N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-fenilnicotinamida
- N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-(4-fluorofenil)nicotinamida
- N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-[2,4'-bipiridina]-5-carboxamida
- 15 N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-[2,3'-bipiridina]-5-carboxamida
- N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-(3-cianofenil)nicotinamida
- 20 N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-ciclopropilnicotinamida
- N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-ciclopentilnicotinamida
- N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida
- 25 N-(5-amino-2-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida
- N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-(4-aminopiperidin-1-il)nicotinamida
- 30 N-(5-amino-2-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-6-(4-aminopiperidin-1-il)nicotinamida
- N-(3-amino-6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida
- 35 N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)nicotinamida
- N-(3-amino-6-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6-((2-(piridin-3-il)etil)amino)nicotinamida
13. Compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección patológica en donde las enfermedades o afección patológica se selecciona del grupo que consiste en cáncer, en particular se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, de pulmón, de mama, cáncer del sistema nervioso central como meningioma, neuroblastoma, glioblastoma, medulo blastoma, glioma, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, gangliogliomas, neurilemomas (Schwannomas) y craneofaringiomas, cáncer cervical uterino, adenocarcinoma pancreático, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer de tejidos, y neoplasias de células T seleccionadas de leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma cutáneo de células T, linfoma periférico de células T, linfoma de células B y mieloma múltiple; enfermedades neurodegenerativas en particular seleccionadas de enfermedad de Alzheimer, trastorno de estrés postraumático o adicción a las drogas, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, toxicidad de amiloide- $\beta$  ( $A\beta$ ), ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome X frágil, ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, Niemann Pick, Pitt Hopkins, atrofia muscular espinal y bulbar; enfermedades infecciosas; enfermedades inflamatorias; insuficiencia cardíaca e hipertrofia cardíaca; diabetes; enfermedad renal poliquística, anemia de células falciformes y enfermedad  $\beta$ -talasemia.
- 40 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores y anticuerpos terapéuticos.
- 55 15. Un producto de combinación que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, agentes inmunoterapéuticos, anticuerpos terapéuticos y antagonistas de adenosina, en particular aquellos seleccionados del grupo que consiste en anticuerpos anti-CTLA4, seleccionados de Ipilimumab y tremelimumab, anticuerpos anti-PD1 como MDX-1106 (nivolumab), MK3475 (pembrolizumab), CT-011 (pidilizumab) y AMP-224, anticuerpos anti-PDL1 seleccionados de MPDL3280A, MEDI4736 y MDX-1105; carboplatino, carmustina (BCNU), cisplatino,
- 60 65

ciclofosfamida, etopósido, irinotecán, lomustina (CCNU), metotrexato, procarbazina, temozolomida, vincristina.