



No. 12-019353- -00000-0000

Fecha: 2012-02-03 15:21:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 192



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO DERIVADOS FLUORADOS DE 3-HIDROXIPIRIDIN-4-ONAS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____ C07D 213/69

71. SOLICITANTE _____ APOTEX TECHNOLOGIES INC.

DOMICILIO _____ Toronto, Ontario, Canada

74. APODERADO _____ DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 12-019353- -00000-0000

Fecha: 2012-02-03 15:21:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 192

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **APOTEX TECHNOLOGIES INC.**

Dirección: 150 Signet Drive, Toronto, Ontario
M9L 1T9, Canadá

Nacionalidad o Domicilio: Toronto, Ontario,
Canadá.

Lugar de Constitución : Canadá

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **DILIA MARIA RODRIGUEZ**
D'ALEMAN

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 181088 Fax: 6 350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
T.P 20824 CJS

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/CA2010/001027 Fecha 05 de julio de 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/000104 A1 Fecha 06 de enero de 2011

6 **TÍTULO (54)** DERIVADOS FLUORADOS DE 3-HIDROXIPYRIDIN-4-ONAS.

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07D 213/69

8 **Prioridad**

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

03 de julio de 2010

(31) Número de Solicitud

61/222.979

9 **Comprobante de pago No.** 12-733 // 12-734 // 12-5279 // 12-5358 // 12-1020 // 12-5441 // 12-5442

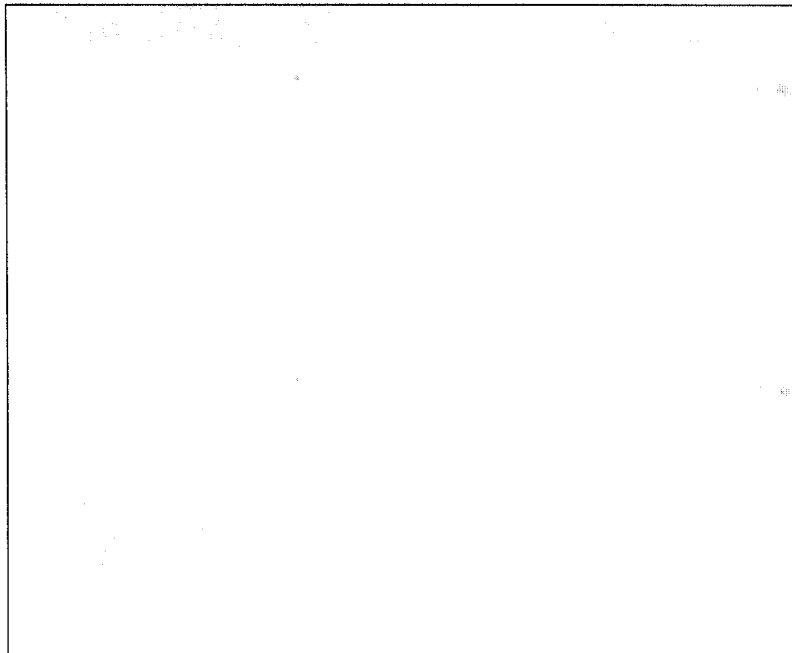
Fecha 03 de enero de 2012 // 20 de enero de 2012.

10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

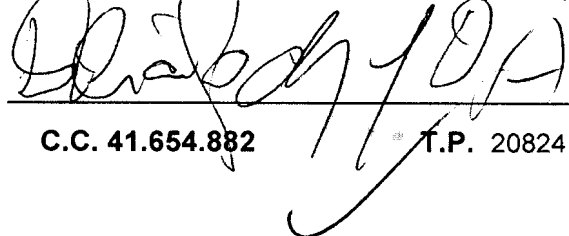
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ DÁLEMAN

FIRMA:



C.C. 41.654.882

T.P. 20824 CJS

ANEXO
INVENTORES

- 1.) **TAM, Tim Fat**
(155 Veneto Drive, Vaughan, Ontario, L4L 8X6, Canada);
- 2.) **LEUNG-TOUNG, Regis**
(5530 McFarren Blvd, Mississauga, Ontario, L5M 5X9, Canada);
- 3.) **WANG, Yingsheng**
(Suite 406A, 710 Humberwood Boulevard, Toronto, Ontario, M9W 7J5, Canada);
- 4.) **ZHAO, Yanqing**
(1114-605 Finch Ave W, Toronto, Ontario, M2R 1P1, Canada);
- 5.) **XIN, Tao**
(10 Comoq Ave, Vaughan, Ontario, L4H 2B1, Canada);
- 6.) **SHAH, Birenkumar**
(803-1130 Wilson Ave, Toronto, Ontario, M3M 1K3, Canada);
- 7.) **N'ZEMBA, Blaise**
(22 Prudhomme, Brampton, Ontario, L6R 0H1, Canada);
- 8.) **WODZINSKA, Jolanta Maria**
(3494 Enniskillen Circle, Mississauga, Ontario, L5C 2N1, Canada);
- 9.) **PREMYSLOVA, Marina**
(86 Pauline St. Vaughan, Ontario, L4K 3G7, Canada).

000002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

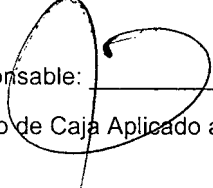
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 000733
		Bogotá D.C., Enero 03 de 2012 - 16:38:29

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426526122	03/01/2012	102.665.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	87 SOL RENOVACION REGISTRO CON RECARGO POR SOL PLAZO	1.120.000.00 1.120.000.00
			\$1.120.000.00
=====			

SON: **UN MILL&OACUTE;N CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-019353-00000-0000
Fecha: 2012-02-03 15:21:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 192

000003

P-3234.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 000734
		Bogotá D.C., Enero 03 de 2012 - 16:38:29

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426526122	03/01/2012	102.665.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	87 SOL RENOVACION REGISTRO CON RECARGO POR SOL PLAZO	1.120.000.00	1.120.000.00
				\$1.120.000.00
			=====	

SON: **UN MILL&OACUTE;N CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-019353- -00000-0000
Fecha: 2012-02-03 15:21:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 192

000000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 005279

Bogotá D.C., Enero 20 de 2012 - 07:26:20

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411693251	17/01/2012	38.225.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-019353- -00000-0000
Fecha: 2012-02-03 15:21:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 192

0000005

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 20 de 2012 - 07:26:39

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 005358

Bogotá D.C., Enero 20 de 2012 - 07:26:20

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411693251	17/01/2012	38.225.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	1609 S.DISTINTIVOS PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	100.000.00
				100.000.00
				\$100.000.00

SON: **CIEN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-019353- -00000-0000
Fecha: 2012-02-03 15:21:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 192

000000

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 20 de 2012 - 07:26:41

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 001020

Bogotá D.C., Enero 03 de 2012 - 16:38:29

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426526122	03/01/2012	102.665.000.00

*** Conceptos Pagados ***

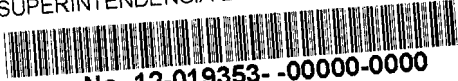
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50.000.00	50.000.00
				\$50.000.00

SON: **CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-019353- -00000-0000

Fecha: 2012-02-03 15:21:24
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 192

000007

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 4 de 2012 - 08:11:08

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

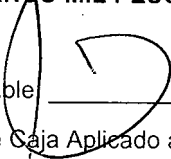
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 005441
		Bogotá D.C., Enero 20 de 2012 - 07:26:20

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411693251	17/01/2012	38.225.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00
			=====	

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable  _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-019353- -00000-0000
Fecha: 2012-02-03 15:21:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 192

000708

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

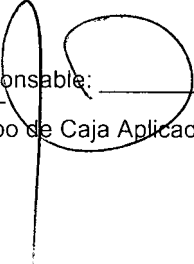
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 005442
		Bogotá D.C., Enero 20 de 2012 - 07:26:20

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411693251	17/01/2012	38.225.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00 5.000.00
			===== \$5.000.00 =====

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-019353- -00000-0000
Fecha: 2012-02-03 15:21:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 192

000009



Libertad y Orden

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

No. 434

Toronto, Febrero 25 de 2011

LA SUSCRITA CÓNsul GENERAL DE COLOMBIA EN TORONTO - CANADÁ

CERTIFICA

Que ha tenido a la vista el "Certificate of Status" expedido el 18 de Enero de 2011 por el Ministerio de Servicios Gubernamentales de la Provincia de Ontario, cuya copia fue autenticada por Elena Priaro en su calidad de Notario Público de la Provincia de Ontario, firma avalada por la señora Cristina Netto, del Ministerio de Gobierno y Servicios de la Provincia de Ontario, la compañía APOTEX TECHNOLOGIES INC., es una sociedad constituida el 24 de Diciembre de 2002, se encuentra matriculada en el Registro de Sociedades de Ontario bajo el número 002020446, y continua funcionando bajo los términos de la Ley de la Provincia de Ontario.

Que según el "Notarial Certificate", autenticado por Elena Priaro en su calidad de Notario Público de la Provincia de Ontario, firma avalada por la señora Cristina Netto, del Ministerio de Gobierno y Servicios de la Provincia de Ontario, la empresa APOTEX TECHNOLOGIES INC. registra la dirección 150 SIGNET DRIVE, TORONTO, ONTARIO, M9L 1T9, CANADA.

Que según el "Article of Incorporation Status Constitutifs" expedido por el Registro de Corporaciones de Ontario, cuya copia fue autenticada Elena Priaro en su calidad de Notario Público de la Provincia de Ontario, firma avalada por la señora Cristina Netto, del Ministerio de Gobierno y Servicios de la Provincia de Ontario, la empresa APOTEX TECHNOLOGIES INC. registró como administrador al señor Bernard C. Sherman,

La infrascrita Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido de los documentos anexos.



1 Dundas Street West, Suite 2108, Toronto, Ontario, Canada M5G 1Z3
Tel: 416-977-0098 Fax: 416-977-1025
www.embajadacolombia.ca



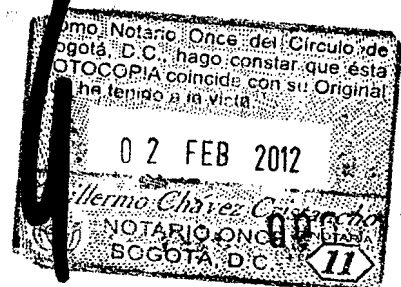
Libertad y Orden

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

A solicitud de los interesados y en cumplimiento a lo dispuesto por el artículo 480 del Código de Comercio de Colombia, se expide la presente certificación en la ciudad de Toronto, Canadá, a los veinticinco (254) días del mes de Febrero del año dos mil once (2011).

PAGADO, RECIBO No. 5950
IMPUESTO DE TIMBRE US\$ 10
DERECHO CONSULAR US\$ 100
TOTAL A CANCELAR US\$ 110

Rodriguez
GLORIA CECILIA RODRIGUEZ MARON
Cónsul General



1 Dundas Street West, Suite 2108, Toronto, Ontario, Canada M5G 1Z3
Tel: 416-977-0098 Fax: 416-977-1025
www.embajadacolombia.ca



Ontario

MINISTRY OF GOVERNMENT SERVICES

I HEREBY CERTIFY AS FOLLOWS:

ELENA PRIARO

of the City of Toronto, in the Province of Ontario, whose name is subscribed to the attached Instrument, was, at the time of subscribing thereto, a **NOTARY PUBLIC** appointed for a period of three years from the 25th day of October, 2008. It is effective only in the City of Toronto, and only while you are working for Apotex Inc., and is limited to the attestation of instruments and the taking of affidavits in connection with the business of that company and its associated companies.

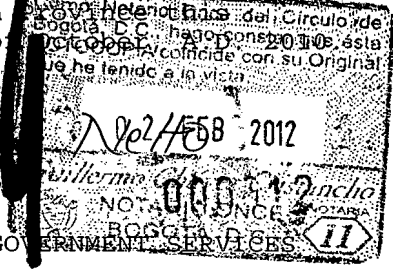
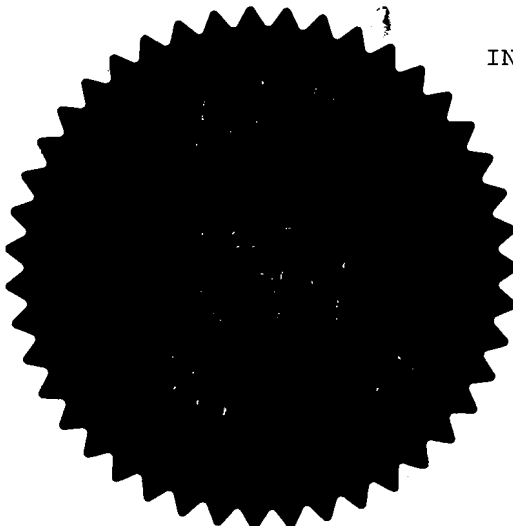
I FURTHER CERTIFY THAT I have compared the signature of the said **NOTARY PUBLIC** subscribed to the attached Instrument with the specimen signature of the said **NOTARY PUBLIC** filed in this office and verily believe the said signature to be genuine; and THAT I have compared the impression of the Seal of the said **NOTARY PUBLIC** appearing on the attached Instrument with the specimen of the Seal filed in this office and verily believe the impression of the Seal to be genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my Hand and affixed the Seal of the Ministry of Government Services of the Province of Ontario at the City of Toronto in the said

twenty-eighth day of October, 2012.

Christina

for the MINISTER OF GOVERNMENT SERVICES



Consulado General de Colombia
Toronto - Canadá

Fecha APR 13 2011 No. 791

El Cónsul General de Colombia
Certifica Que: Chinshan
Wetto - quien autoriza
el presente documento, ejerce legalmente
a la fecha allí expresada, las funciones
de Ministro de Gobierno
y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos, son los que usa y
acostumbra en sus actos oficiales.
El Consulado no asume responsabilidad
alguna por el contenido del documento.
DE TODO LO CUAL DOY FE.

220079123

IMPUESTO DE TIMBRE U.S. \$ 10
NO CONSULAR U.S. \$ 20
VAL A CANCELAR U.S. \$ 302



Como Notario Onca del Circuito de
Bogotá, D.C. hago constar que ésta
FOTOCOPIA coincide con su Original
que he tenido a la vista.

FEB 2012

Guillermo Chaves Cristóbal
NOTARIO, ONCE
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 MAY -9 P 10:56

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____
_____ firmó de su puño
y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____

de la persona jurídica **APOTEX INC.**

Apotex Technologies Inc.

4. La citada persona jurídica con sede en **150 Signet Drive, Toronto, Ontario M9L1T9, CANADA**, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
_____ firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 12 day of November, 2010
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. **Bernard Charles Sherman**

of legal age and domiciled in Toronto, Canada set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Chairman and C.E.O.

of the juridical person **APOTEX INC.**

Apotex Technologies Inc.

4. The mentioned juridical person with place of **150 Signet Drive, Toronto, Ontario M9L1T9, CANADA**, is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public

ELENA PRIARD, Notary Public, City of Toronto, limited to the attestation of instruments and the taking of affidavits for Apotex Inc., and its associated companies.
Expires October 25th, 2011.

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this 12 day of November,
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Bernard Charles Sherman
(name of the person who signs the Power of Attorney)

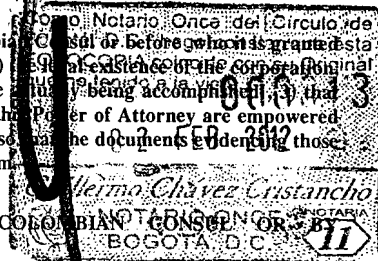
of legal age and domiciled at Toronto
Ontario Canada signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before whom is granted this power of attorney must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are being accomplished, 3) that the person or persons who grant the Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.



COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 - Fax: (57 1) 6350824 - Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de **APOTEX INC.**

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **150 Signet Drive, Toronto, Ontario M9L1T9, CANADA**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y **CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
BERNARD CHARLES SHERMAN

legal representative(s) of **APOTEX TECHNOLOGIES INC.**

an organization existing under the laws of Canada

and in present execution of its business activity, domiciled **150 Signet Drive, Toronto, Ontario M9L1T9, CANADA**

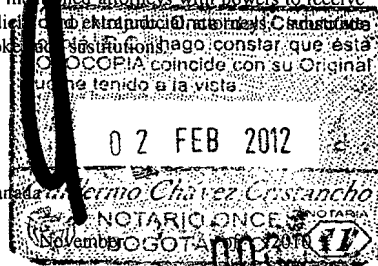
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and **CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ**, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial or extrajudicial attorneys, to constitute this Power of Attorney and to revoke it.

Granted and signed at Toronto, Canada

on this 12 day of

Firma / signature



Ontario
Ministerio de Servicios Gubernamentales

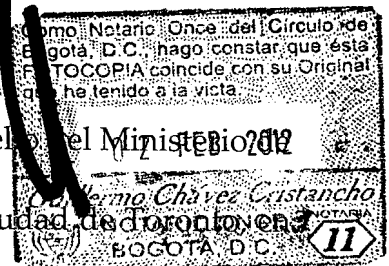
Por medio del presente documento certifico lo siguiente:

ELENA PRIARO

de la ciudad de Toronto en la Provincia de Ontario, cuyo nombre está suscrito al instrumento adjunto, era al momento de suscribirlo, un Notario Público, nombrado por un periodo de tres años desde el 25 de octubre de 2008. Es válido únicamente en la Ciudad de Ontario y solamente mientras usted esté trabajando para Apotex Inc., y está limitado a la certificación de instrumentos y la toma de declaraciones juramentadas en conexión con el negocio de esa compañía y sus compañías asociadas.

Además certifico que he comparado la firma de dicho Notario Público suscrita al instrumento adjunto con la firma de muestra de dicho Notario Público que está archivada en esta oficina y creo a ciencia cierta que es genuina y que he comparado la impresión del sello de dicho Notario Público que aparece en el instrumento adjunto con el sello de muestra archivado en esta oficina y creo a ciencia cierta que la impresión del sello es genuina.

En constancia de lo anterior, he puesto mi firma e impreso el sello del Ministerio de Servicios Gubernamentales de la Provincia de Ontario en la ciudad de Toronto en dicha provincia, este día veintiocho de octubre de 2010.



000015

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

(Firmado) /Christina Netto/. Por el Ministro de Servicios Gubernamentales.

Sello: "Ministerio de Servicios Gubernamentales de Ontario"

Al reverso de la certificación del Ministerio de Servicios Gubernamentales de Ontario hay un sello del Consulado General de Colombia en Toronto, Canadá, fechado el 13 de abril de 2011 con el No. 791, firmado por ...Rodriguez.

Los sellos de legalización del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia están fechados el 9 de mayo de 2011; su número es "067659".

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

RECIBO LEGALIZACION

No. 913981

1

*FIN DE LA TRADUCCION

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

BOGOTA D.C.

MAY 11 P 10:31

068136

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

JOSE GONZALEZ

QUIA FIJADA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Certificación del Ministerio de Gobierno"

Fecha: 9 de mayo 2011.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente revisados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: kreseser1@yahoo.com

Traducción # 16-231

Como Notario Once del Circuito de Bogotá D.C. hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.

02 FEB 2012

Guillermo Chavez Cristancho

NOTARIO ONCE

BOGOTA D.C.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

RESUMEN

Se proporcionan compuestos de la Fórmula I que son derivados de 3-Hidroxipiridin-4-onas. Los compuestos se pueden utilizar en el tratamiento de una afección médica relacionada con una concentración tóxica de hierro. Los compuestos se pueden utilizar para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección médica relacionada con una concentración tóxica de hierro. La afección médica relacionada con una concentración tóxica de hierro se puede seleccionar del grupo que consiste de: cáncer, enfermedad pulmonar, enfermedad progresiva de riñón y Ataxia de Frederich.

000017

DERIVADOS FLUORADOS DE 3-HIDROXIPIRIDIN-4-ONAS**ANTECEDENTES**

La ocurrencia de toxicidad por hierro *in vivo* en el cuerpo humano se puede categorizar en las condiciones de sobrecarga de hierro y sin sobrecarga de hierro. Las condiciones de sobrecarga de hierro son comunes en pacientes con talasemia a través de transfusiones de sangre crónicas y en pacientes con hemacromatosis hereditaria. Las condiciones sin sobrecarga de hierro incluyen cardiotoxicidad mediada por antraciclina, infecciones víricas, enfermedades neurodegenerativas, daño foto inducido, y condiciones proliferativas. El uso potencial de quelatores de hierro en el tratamiento de una variedad de enfermedades se revisa en Tam *et al.*, *Current Medicinal Chemistry*, 2003, 10, 983-995 y Hider *et al.*, *BioMetals*, 2007, 20, 639-654.

Actualmente, existen diversos fármacos quelatores de hierro que han llegado al mercado. Ejemplos de aquellos incluyen deferiprona (FerriproxTM), ICL670 (ExJadeTM), clorhidrato de dexrazoxano (ZinecardTM) y mesilato de desferrioxamina (DesferalTM). Sin embargo, solo dos de estos compuestos, a saber deferiprona y ICL670, son oralmente activos para la eliminación del hierro en enfermedades con sobrecarga de hierro.

RESUMEN

En el diseño de 3-hidroxipiridin-4-ona que conduciría a la exposición mejorada del cerebro, un método es aumentar la lipofilicidad del quelator por medio de la introducción de un grupo trifluoroetilo en la posición C2 o C5 o C6 del 3-hidroxipiridin-4-ona (US20080242706). Esta invención se basa en parte en compuestos con un grupo trifluoroetilo en la posición N1, o un grupo 2-difluoroetilo en la posición C2 del esqueleto 3-hidroxipiridin-4-ona. El uso de sustituyentes de bajo peso molecular también se considera en el diseño de nuevos ligandos 3-hidroxipiridin-4-ona bidentados (L). Se forma un complejo ML_n luego de formación de complejos con un metal (M), por ejemplo FeL_3 .

Se sabe que las aminas tienen interacción favorable con grupos de cabeza de fosfolípidos predominantemente cargados en forma negativa en el BBB (barrera hematoencefálica). En general, las bases penetran mejor en el SNC (sistema nervioso central) (Chapter 10, Blood Brain Barrier in Drug-Like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, by Edward H. Kerns y Li Di, Academic Press, Elsevier 2008). Aquí, se diseñan y se sintetizan una serie de derivados amino con trifluoroetilo en la posición C2 o N1 o C5 o C6 de la estructura principal 3-hidroxipiridin-4-ona. Ejemplos seleccionados de aquellos compuestos son 2-[1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil]-3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona (Apo7041), 5-[1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil]-3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona

000019

(Apo7053), y 6-[(dimetilamino)metil]-3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (Apo7021), y 2-[(dimetilamino)metil]-3-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (Apo7067).

5

Esta invención se basa en parte en un descubrimiento fortuito que los derivados amina tales como 2-[1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil]-3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona (Apo7041) son menos favorables que la deferiprona en la penetración BBB en estudios BBB de dosificación de casete en ratas. Los estudios fisicoquímicos confirman que el Apo7041 ($pK_a = 3.51$) es menos básico que las aminas alifáticas normales. Ciertos derivados amina seleccionados de esta invención son bases débiles y tienen pK_a en el rango de 3.5 a 6.0.

15

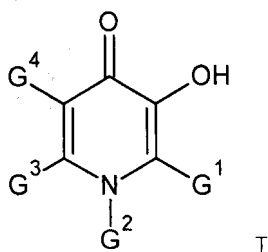
Las bases débiles de esta invención son lipófilas y también pueden poseer la capacidad de acumularse en el compartimiento ácido de los sistemas biológicos. Adicionalmente, los quelatos de metal de compuestos de esta invención pueden tener propiedad distintiva que es estable en pH significativamente menores que el quelato de metal de deferiprona. Los compuestos de esta invención pueden ser útiles en condiciones biológicas tales como el tratamiento de cáncer, trastornos inflamatorios de pulmón y enfermedad renal en donde la terapia requiere una base débil para acumularse en el compartimiento ácido y el secuestrante libre de hierro bajo condiciones ligeramente ácidas para formar un quelato férrico estable, que resulta en la remoción de hierro.

000020

Por otra parte, los derivados fluorados de 3-hidroxipiridin-4-onas con una amina básica con $pK_a > 6.0$ tienen diferentes propiedades que las aminas débilmente básicas tal como Apo7041. Un ejemplo tal es 2-[(dimetilamino)metil]-3-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (Apo7067, $pK_a = 6.1$). El Apo7067 es más lipófilo que la deferiprona y fácilmente penetra el BBB en los estudios BBB de dosificación de casete en ratas.

Los derivados 3-hidroxipiridin-4-onas fluorados no amino de esta invención son de manera general más lipófilos que la deferiprona y se pueden acumular en la región cerebral. Ejemplos de aquellos compuestos son 3-hidroxi-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (Apo6995), 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (Apo7064), 2-(2,2-difluoroetil)-3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona (Apo7080) y 2-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona (Apo7078). Los compuestos tales como Apo6995 pueden ser útiles como quelatores de hierro de bajo peso molecular para acumulación en el cerebro. Un uso posible es el tratamiento de Ataxia de Friedreich, en donde el sitio de la remoción de hierro o la redistribución están en el cerebro.

En realizaciones ilustrativas de la presente invención se proporciona un compuesto de la Fórmula I:



en donde G^1 es H, alquilo C_1-C_4 , CH_2OH , $CH_2NR^1R^2$, $CH(R^4)CF_3$,

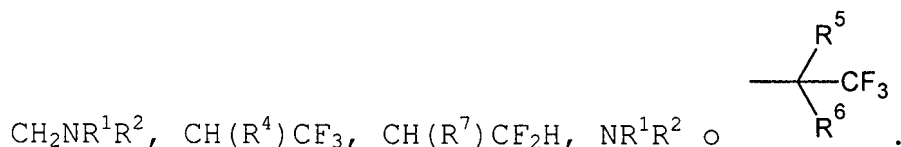
$CH(R^7)CF_2H$, NR^1R^2 , o $\begin{array}{c} R^5 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^6 \end{array} CF_3$; G^2 es H, alquilo C_1-C_4 , ciclopropilo o $(CH_2)_nCF_2R^3$; G^{3-} es H, alquilo C_1-C_4 , CH_2OH , $CH_2NR^1R^2$, $CH(R^6)CF_3$,

CH_2-A-OH , $CH_2-A-NHR^9$ o CH_2CF_3 - o $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array} CF_3$; y G^4 es H, alquilo C_1-C_4 ,

5 halo o $CH(R^8)CF_3$; n es 1, 2 o 3; R^1 y R^2 son (a) dos grupos independientes o (b) juntos forman un grupo de anillo único; R^1 y R^2 , cuando son grupos independientes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alilo, y propargilo; R^1 y R^2 , cuando están
10 juntos forman un grupo de anillo único, se seleccionan del grupo que consiste de: piperazinilo, N-(alquilo C_1-C_4)-piperazinilo sustituido, morfolinilo, y piperidinilo; R^{3-} es H o F; R^4 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, OH, NR^1R^2 , imidazolilo, 1-2-4-triazolilo, piperazinilo, N-alquil
15 piperazinilo C_1-C_4 , N-bencilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo, 2-piridilpiperazinilo y -A-NH- R^{10} ; y cuando R^4 o R^7 es imidazolilo, 1-2-4-triazolilo, piperazinilo, N-alquil piperazinilo C_1-C_4 , N-bencilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo, 2-piridilpiperazinilo o -A-NH- R^{10} , un punto de unión de R^4 o R^7 a la unidad estructural CH
20 de G^1 es un átomo N de R^4 o R^7 ; R^5 es alquilo C_1-C_4 ; R^6 es H o OH; R^8 se selecciona del grupo que consiste de: NR^1R^2 , imidazolilo, 1-2-4-triazolilo, piperazinilo, N-alquil piperazinilo C_1-C_4 , N-bencilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo, 2-piridilpiperazinilo y -A-NH- R^{10} ; y cuando R^8 es imidazolilo, 1-2-4-triazolilo,
25 piperazinilo, N-alquilo piperazinilo C_1-C_4 , N-bencilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo, 2-piridilpiperazinilo o -A-NH- R^{10} un punto

000022

de unión de R^8 a la unidad estructural CH de G^4 es un átomo N de R^8 ; R^9 y R^{10} son independientemente H o alquilo C_1-C_4 ; A es $-NH-(CH_2)_m-CO-$ o un residuo de aminoácido alfa; m es 1, 2 o 3; y dado que: por lo menos uno de G^1 , G^2 , G^{3-} y G^4 comprende por lo menos una unidad estructural de flúor; cuando G^1 es $CH(R^4)CF_3$ - y R^4 es H o OH, entonces (i) G^{3-} es $CH_2NR^1R^2$, CH_2-A-OH , $CH_2-A-NHR^9$ o (ii) G^4 es Halo o $CH(NR^1R^2)CF_3$; y cuando G^{3-} es $CH(R^6)CF_3$, entonces G^1 es



En realizaciones ilustrativas de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto descrito aquí para el tratamiento de una afección médica relacionada con una concentración tóxica de hierro. El uso puede ser para la preparación de un medicamento. La afección médica relacionada con una concentración tóxica de hierro se puede seleccionar del grupo que consiste de: cáncer, enfermedad pulmonar, enfermedad progresiva de riñón y Ataxia de Frederich.

En realizaciones ilustrativas de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento médico que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito aquí a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una afección médica relacionada con una concentración tóxica de hierro. La afección médica relacionada con una concentración tóxica de hierro se puede seleccionar del grupo que consiste de: cáncer, enfermedad pulmonar, enfermedad progresiva de riñón y Ataxia de Frederich.

Otros aspectos y características de la presente invención serán evidentes para aquellos medianamente versados en la técnica luego de revisión de la siguiente descripción de las realizaciones específicas de la invención en conjunto con las figuras que acompañan.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 es una representación diagramática de la zona $E_{1/2}$ de los fármacos establecidos tal como deferiprona y desferrioxamina B. Cuando un quelato férrico tiene un valor $E_{1/2}$ que cae por debajo de -320 mV (mV vs. NHE), el quelato no tiene redox activa y sus propiedades caen dentro de la zona $E_{1/2}$ de los fármacos establecidos tal como deferiprona y desferrioxamina B, y la proteína corporal tal como transferrina. Los compuestos de la Fórmula I tienen valores $E_{1/2}$ que caen dentro de la zona entre ferrioxamina B (quelato de hierro de desferrioxamina B) y $\text{Fe}(\text{deferiprona})_3$. La deferiprona y Apo7041 son derivados 3-hidroxipiridin-4-ona. La Deferiprona es 3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona y el Apo7041 es 2-[1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil]-3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona.

La FIGURA 2 es una representación diagramática de la voltametría cíclica (CV) del quelato Fe para tres compuestos representativos de la Fórmula I, Apo7041 ($G^2 = \text{Me}$, $G^1 = \text{CH}(\text{NMe}_2)\text{CF}_3$, $G^4 = \text{H}$, $G^3 = \text{H}$), Apo7053- ($G^2 = \text{Me}$, $G^1 = \text{Me}$, $G^4 =$

000622

$\text{CH}(\text{NMe}_2)\text{CF}_3$, $\text{G}^{3-} = \text{H}$), Apo7069 ($\text{G}^2 = \text{CH}_2\text{CHF}_2$, $\text{G}^1 = \text{Me}$, $\text{G}^4 = \text{H}$, $\text{G}^{3-} = \text{H}$).

La FIGURA 3A es una representación diagramática de una
 5 Gráfica Job de Apo 7053-5-[1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil]-
 3-hidroxil-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona, un compuesto de la
 Fórmula I.

La FIGURA 3B es una representación diagramática de una
 10 gráfica Job para el sistema Fe-Apo7041 con $[\text{Fe}]_{\text{total}} +$
 $[\text{Apo7041}]_{\text{total}} = 8 \times 10^{-4} \text{ M}$ en 0.1 M MOPS a pH 7.4.

La FIGURA 4 es una representación diagramática de la gráfica
 de especiación Fe del sistema Fe : deferiprona en la relación de
 15 1 : 10 con $[\text{Fe}] = 1 \times 10^{-6} \text{ M}$ y $[\text{deferiprona}] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$.

La FIGURA 5 es una representación diagramática de la gráfica
 de especiación Fe del sistema Fe : Apo7041 en la relación de 1 :
 10 con $[\text{Fe}] = 1 \times 10^{-6} \text{ M}$ y $[\text{Apo7041}] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$.

20

La FIGURA 6 es una representación diagramática de la
 protonación del quelato de Apo7041. El quelato Fe de una base
 débil es un disipador de protones. Las especies FeL_3 protonadas
 por medio de la protonación de las unidades estructurales de
 25 amina FeL_3 -to FeL_2 están presentes en medio ácido. La conversión
 de FeL_3 - a FeL_2 ocurre solo a pH ácido muy bajo.

000025

La FIGURA 7 es una representación diagramática de la degradación de FeL_3 a FeL_2 para 3-hidroxipiridin-4-onas neutras.

La FIGURA 8 es una representación diagramática del ligando Apo7041. La masa estérica en la posición C2 se diseña para bloquear el metabolismo fase II que implica glucuronidación del oxígeno C3.

La FIGURA 9. Una representación diagramática muestra que un compuesto de la Fórmula I y la deferiprona suprime la formación del ácido hidroxibenzoico cuando el ácido benzoico se trata con peróxido de hidrógeno y sales de hierro. El eje y se refiere a la concentración total de ácido 2-hidroxibenzoico, ácido 3-hidroxibenzoico, y ácido 4- hidroxibenzoico formado (unitario: μM).

La FIGURA 10 es una representación diagramática de la acción neuroprotectora de la deferiprona en células SV-NRA tratadas con MPP^+ . El tratamiento MPP^+ reduce la viabilidad celular cuando se compara con el vehículo de control no tratado. El tratamiento con deferiprona, un fármaco quelator de hierro que resulta en aumento de aproximadamente 20 % en la viabilidad celular ($p < 0.05$).

La FIGURA 11 es una representación diagramática que muestra la acción neuroprotectora de Apo7021, un compuesto de la Fórmula I, en células SV-NRA tratadas con MPP^+ .

000026

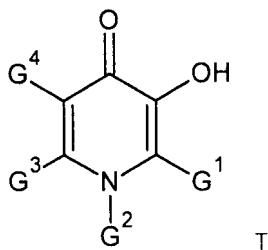
La FIGURA 12 es una representación diagramática que muestra la acción neuroprotectora de Apo7060, un compuesto de la Fórmula I, en células SV-NRA tratadas con MPP+.

5 La FIGURA 13-es una representación diagramática que muestra la acción neuroprotectora de Apo6995, un compuesto de la Fórmula I, en células SV-NRA tratadas con MPP+.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

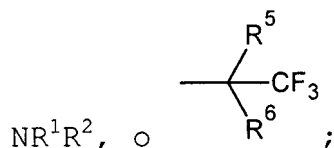
10

Los compuestos de la presente invención comprenden los compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula I:



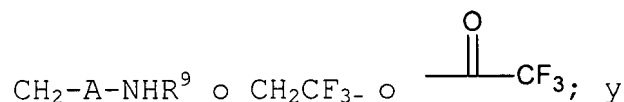
en donde

15 G^1 es H, alquilo C_1-C_4 , CH_2OH , $CH_2NR^1R^2$, $CH(R^4)CF_3$, $CH(R^7)CF_2H$,



G^2 es H, alquilo C_1-C_4 , ciclopropilo o $(CH_2)_nCF_2R^3$;

G^3 -es H, alquilo C_1-C_4 , CH_2OH , $CH_2NR^1R^2$, $CH(R^6)CF_3$, CH_2-A-OH ,



20 G^4 es H, alquilo C_1-C_4 , halo o $CH(R^8)CF_3$;

n es 1, 2 o 3;

R^1 y R^2 son (a) dos grupos independientes o (b) juntos
000027
forman un grupo de anillo único;

R^1 y R^2 , cuando son grupos independientes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alilo, y propargilo;

R^1 y R^2 , cuando están juntos forman un grupo de anillo
5 único, se seleccionan del grupo que consiste de: piperazinilo, N-(alquilo C_1-C_4)-piperazinilo sustituido, morfolinilo, y piperidinilo;

R^3 es H o F;

R^4 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que
10 consiste de: H, OH, NR^1R^2 , imidazolilo, 1-2-4-triazolilo, piperazinilo, N-alquil piperazinilo C_1-C_4 , N-bencilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo, 2-piridilpiperazinilo y $-A-NH-R^{10}$; y cuando R^4 o R^7 es imidazolilo, 1-2-4-triazolilo, piperazinilo, N-alquil piperazinilo C_1-C_4 , N-bencilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo, 2-
15 piridilpiperazinilo o $-A-NH-R^{10}$, un punto de unión de R^4 o R^7 a la unidad estructural CH de G^1 es un átomo N de R^4 o R^7 ;

R^5 es alquilo C_1-C_4 ;

R^6 es H o OH;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de: NR^1R^2 ,
20 imidazolilo, 1-2-4-triazolilo, piperazinilo, N-alquilo piperazinilo C_1-C_4 , N-bencilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo, 2-piridilpiperazinilo y $-A-NH-R^{10}$; y cuando R^8 es imidazolilo, 1-2-4-triazolilo, piperazinilo, N-alquilo piperazinilo C_1-C_4 , N-bencilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo, 2-piridilpiperazinilo o
25 $-A-NH-R^{10}$ un punto de unión de R^8 a la unidad estructural CH de G^4 es un átomo N de R^8 ;

R^9 y R^{10} son independientemente H o alquilo C_1-C_4 ;

A es $-NH-(CH_2)_m-CO-$ o un residuo de aminoácido alfa;

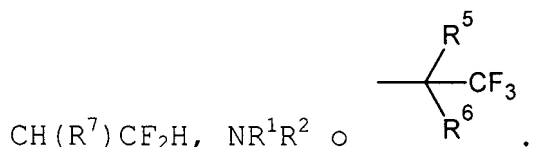
000028

m es 1, 2 o 3; y

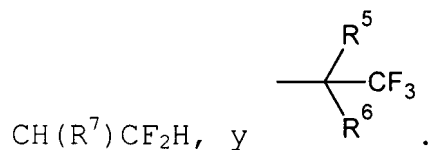
dado que:

por lo menos uno de G^1 , G^2 , G^{3-} y G^4 comprende por lo menos una unidad estructural de flúor;

- 5 cuando G^1 es $\text{CH}(\text{R}^4)\text{CF}_3$ -and R^4 es H o OH, entonces (i) G^{3-} es $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{CH}_2\text{-A-OH}$, $\text{CH}_2\text{-A-NHR}^9$ o (ii) G^4 es Halo o $\text{CH}(\text{NR}^1\text{R}^2)\text{CF}_3$; y
cuando G^{3-} es $\text{CH}(\text{R}^6)\text{CF}_3$, entonces G^1 es $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{CH}(\text{R}^4)\text{CF}_3$,

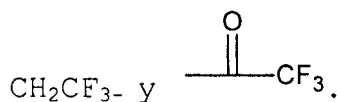


- 10 Cuando G^1 comprende una unidad estructural de flúor, entonces G^1 se selecciona del grupo que consiste de: $\text{CH}(\text{R}^4)\text{CF}_3$,



- Cuando G^2 comprende una unidad estructural de flúor,
15 entonces G^2 es $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_2\text{R}^3$.

Cuando G^{3-} comprende una unidad estructural de flúor, entonces G^{3-} se selecciona del grupo que consiste de: $\text{CH}(\text{R}^6)\text{CF}_3$,



20

Cuando G^4 comprende una unidad estructural de flúor, entonces G^4 es $\text{CH}(\text{R}^8)\text{CF}_3$.

000023

Como se utiliza a lo largo de este documento, a menos que se haga otra cosa claro por el contexto, A puede ser $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_m\text{-CO-}$ en donde m es 1, 2, o 3- o un residuo de aminoácido alfa. A tiene una punto de adhesión al compuesto por medio de un átomo de nitrógeno (átomo N). El punto de adhesión puede estar, por ejemplo, en el terminal N del residuo de aminoácido. Si el aminoácido es lisina u ortinina, es posible que el alfa N o epsilon N de lisina o la alfa N o delta N de ortinina puede ser el punto de adhesión. En las unidades estructurales A-NHR^9 o A-NHR^{10} , el ácido carboxílico de las formas de residuo de aminoácido forma una amida con el átomo de nitrógeno de NHR^9 o NHR^{10} . En las unidades estructurales A-OH , el terminal C del residuo de aminoácido es un ácido carboxílico;

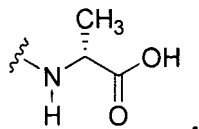
Como se utiliza aquí, un residuo de aminoácido incluye, pero no se limita a, cualesquier ácidos alfa-, beta-, y gama-amino carboxílicos que ocurren en forma natural, que incluyen sus isómeros ópticos D y L, y los derivados de alquilo inferior N-fenilo y N- alquilo de estos aminoácidos. El residuo de aminoácido se une a través de un nitrógeno del aminoácido. Los aminoácidos que ocurren en forma natural que se pueden incorporar dentro de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, alanina (ala), arginina (arg), asparagina (asn), ácido aspártico (asp), cisteína (cys), cistina, ácido glutámico (glu), glutamina (gln), glicina (gly), histidina (his), isoleucina (iso), leucina (leu), lisina (lys), metionina (met), ortinina (orn), fenilalanina (phe), prolina (pro), serina (ser), treonina (thr), tiroxina, triptofán (trp), tirosina (tyr), valina (val), beta-

alanina (β -ala), y ácido gama-aminobutírico (gaba). Los residuos de aminoácido preferidos incluyen prolina, leucina, fenilalanina, isoleucina, alanina, ácido gama-amino butírico, valina, glicina, y fenilglicina.

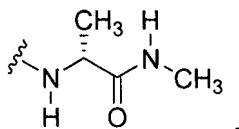
5

Todos los aminoácidos alfa excepto glicina contienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico. Como resultado, ellos son ópticamente activos, que existen en forma D o L como una mezcla racémica. De acuerdo con lo anterior, se pueden preparar algunos de los compuestos de la presente invención en forma ópticamente activa, o como mezclas racémicas de los compuestos reivindicados aquí.

Por ejemplo, el término A-OH en donde A es D-alanilo tiene la siguiente estructura:

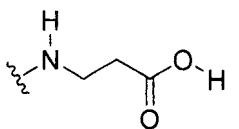


El término A-NHMe en donde A es D-alanilo tiene la siguiente estructura



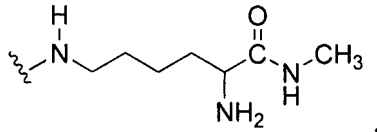
20

El término A-OH en donde A es $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-$ y m es 2 tiene la siguiente estructura:



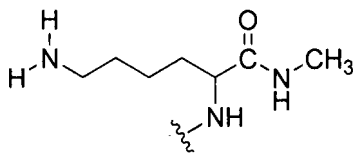
000031

El término A-NHMe en donde A es epsilon-lisilo tiene la siguiente estructura:



5

El término A-NHMe en donde A es alfa-lisilo tiene la siguiente estructura:



10 Como se utiliza aquí, el término "alquilo," en sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada, y puede incluir radicales di- y multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designado (es decir C₁-C₁₀ o

15 1- a 10 miembros significa uno a diez carbonos). Si no se indica expresamente, el número de carbonos en un grupo alquilo se puede considerar que es C₁-C₁₀ y cualquiera de los otros rangos y/o números específicos allí. Ejemplos de radicales de hidrocarburo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metilo, etilo,

20 n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. El término "alquilo," a menos que se anote otra cosa, significa que incluye derivados de alquilo tal como "heteroalquilo."

25

000032

El término "cicloalquilo", en sí mismo o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique otra cosa, versiones cíclicas de "alquilo". Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, 5 cicloheptilo, y similares.

Los términos "halo" o "halógeno" en sí mismo o como parte de otro sustituyentes, significan, a menos que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. Adicionalmente, los 10 términos tales como "haloalquilo," significa que incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo (C₁-C₄)" significa que incluye, pero no se limita a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

15

Como se utiliza aquí, el término "sustituido" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno en un compuesto con un grupo sustituyente. Un sustituyente puede ser un átomo no hidrógeno o múltiples átomos de los que por lo menos uno es un átomo no 20 hidrógeno y uno o más pueden ser o no pueden ser átomos de hidrógeno. Por ejemplo, sin limitación, los compuestos sustituidos pueden comprender uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de: R'', OR'', NR''R''', SR'', halógeno, SiR''R''R''', OC(O)R'', C(O)R'', CO₂R'', 25 CONR''R''', NR'''C(O)₂R'', S(O)R'', S(O)₂R'', CN y NO₂. Como se utiliza aquí, cada R'', R''', y R'''' se pueden seleccionar, independientemente, del grupo que consiste de: hidrógeno, halógeno, oxígeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, 000023

arilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, grupos alcoxi o tioalcoxi, y grupos arilalquilo.

"Unidad estructural" se refiere al radical de una molécula que se une a otra unidad estructural. En particular, el término "Unidad estructural de flúor" se refiere al radical de una molécula que comprende por lo menos un radical y/o átomo de flúor.

10 Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos en donde cuando G^1 es $\text{CH}(\text{NR}^1\text{R}^2)\text{CF}_3$, entonces G^3 - y G^4 son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y G^2 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o ciclopropilo.

15 Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos en donde cuando G^2 es $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_2\text{R}^3$, entonces G^1 y G^3 -son independientemente H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, CH_2OH o $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$.

20 Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos en donde cuando G^2 es H, entonces G^4 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos en donde cuando G^3 - es $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{—CF}_3$, entonces G^1 y G^4 son
 25 independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

000034

Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos en donde cuando G^{3-} es CH_2CF_3 , entonces G^1 es NR^1R^2 .

Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan 5 compuestos en donde cuando G^1 es $CH_2NR^1R^2$, entonces G^2 es $(CH_2)_nCF_2R^3$.

Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos en donde cuando G^1 es $CH(R^7)CF_2H$, entonces G^{3-} y G^4 son 10 independientemente H o alquilo C_1-C_4 , y G^2 es alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo.

Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos en donde cuando G^1 es $CH(R^4)CF_3$, entonces G^2 es alquilo 15 C_1-C_4 o ciclopropilo; dado que cuando R^4 es H o OH, entonces G^{3-} es $CH_2NR^1R^2$, CH_2-A-OH , $CH_2-A-NHR^9$.

Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos en donde cuando G^1 es $CH(R^4)CF_3-$ y R^4 es H o OH, 20 entonces G^4 es Halo.

Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos en donde cuando G^1 o G^{3-} es CH_2OH , entonces G^2 es 25 $(CH_2)_nCF_2R^3$.

Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos en donde cuando G^1 es NR^1R^2 , entonces G^{3-} es CH_2CF_3 , G^4 es H o alquilo C_1-C_4 y G^2 es alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo.

000035

Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos en donde cuando G^4 es $\text{CH}(\text{R}^8)\text{CF}_3$, entonces G^1 y G^3 son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y G^2 es Hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o ciclopropilo.

Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos en donde cuando G^3 es $\text{CH}_2\text{-A-OH}$ o $\text{CH}_2\text{-A-NHR}$, entonces G^4 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, G^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o ciclopropilo y G^1 es $\text{CH}(\text{R}^4)\text{CF}_3$ en donde R^4 es H o OH.

Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos en donde cuando G^3 es $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, y G^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o ciclopropilo, entonces G^4 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y G^1 es $\text{CH}(\text{R}^4)\text{CF}_3$ en donde R^4 es H o OH.

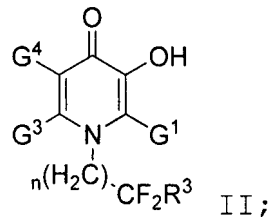
Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos en donde cuando G^1 es $\text{CH}(\text{R}^4)\text{CF}_3$ y R^4 es H o OH, entonces G^3 es $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ o G^4 es Halo.

20

Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos en donde cuando G^3 es $\text{CH}(\text{R}^6)\text{CF}_3$, entonces G^1 es $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ o NR^1R^2 .

Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos que tienen una estructura de la Fórmula II

000036



en donde

G^1 es H, alquilo C_1-C_4 , $-CH_2OH$, o $-CH_2NR^1R^2$;

5 G^3 - es H, alquilo C_1-C_4 , $-CH_2OH$, o $-CH_2NR^1R^2$;

G^4 es H, alquilo C_1-C_4 , o halo;

R^1 y R^2 son (a) dos grupos independientes o (b) juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen;

10

R^1 y R^2 , cuando son grupos independientes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alilo, y propargilo;

15

R^1 y R^2 , cuando están juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen, se seleccionan del grupo que consiste de: piperazinilo, N-(alquilo C_1-C_4)-piperazinilo sustituido, morfolino, y piperidinilo;

20

n es 1, 2 o 3; y

R^3 - es H, o F.

Algunas realizaciones de la Fórmula II proporcionan compuestos en donde n es 1.

25

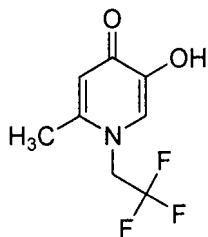
000037

Algunas realizaciones de la Fórmula II proporcionan compuestos en donde G^4 es H.

Algunas realizaciones de la Fórmula II proporcionan 5 compuestos en donde R^{3-} es H.

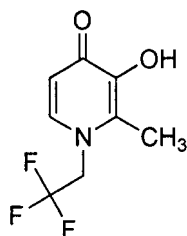
Algunas realizaciones de la Fórmula II proporcionan compuestos en donde R^{3-} es F.

10 Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la Fórmula II es un compuesto en el que G^4 es H; G^{3-} es metilo, R^{3-} es F, G^2 es trifluoroetilo, y G^1 es H. Este compuesto se puede denominar 5-hidroxi-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona,



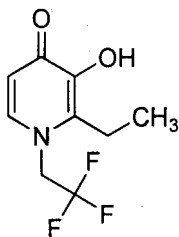
15

Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la Fórmula II es un compuesto en el que G^4 es H; G^{3-} es H, R^{3-} es F, G^2 es trifluoroetilo, y G^1 es metilo. Este compuesto se puede denominar 3-hidroxi-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona,

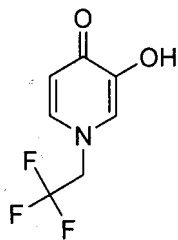


000038

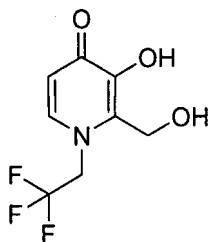
Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula II es un compuesto en el que G^4 es H; G^3 - es H, R^3 - es F,
 G^2 es trifluoroetilo, y G^1 es etilo. Este compuesto se puede
 denominar 2-etil-3-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-
 5 ona,



Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula II es un compuesto en el que G^4 es H; G^3 - es H, R^3 - es F,
 10 G^2 es trifluoroetilo, y G^1 es H. Este compuesto se puede
 denominar 3-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona,

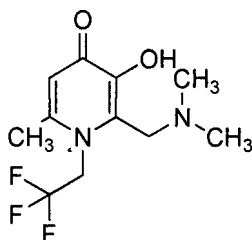


Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 15 Fórmula II es un compuesto en el que G^4 es H; G^3 - es H, R^3 - es F,
 G^2 es trifluoroetilo, y G^1 es CH_2OH . Este compuesto se puede
 denominar 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-(2,2,2-
 trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona,

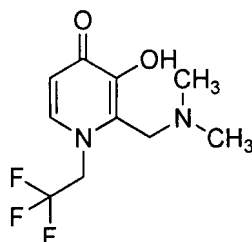


000039

Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula II es un compuesto en el que G^4 es H; G^3 - es metilo, R^3 -
 es F, G^2 es trifluoroetilo, y G^1 es $CH_2NR^1R^2$ en donde R^1 es metilo
 y R^2 es metilo. Este compuesto se puede denominar 2-
 5 [(dimetilamino)metil]-3-hidroxi-6-metil-1-(2,2,2-
 trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona,



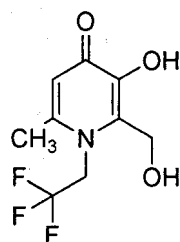
Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 10 Fórmula II es un compuesto en el que G^4 es H; G^3 - es H, R^3 - es F,
 G^2 es trifluoroetilo, y G^1 es $CH_2NR^1R^2$ en donde R^1 es metilo y R^2
 es metilo. Este compuesto se puede denominar 2-
 [(dimetilamino)metil]-3-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-
 4(1H)-ona,



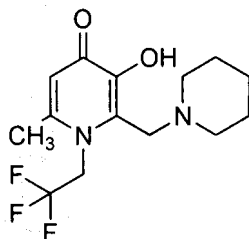
15

Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula II es un compuesto en el que G^4 es H; G^3 - es metilo, R^3 -
 es F, G^2 es trifluoroetilo, y G^1 es CH_2OH . Este compuesto se puede
 20 denominar 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-6-metil-1-(2,2,2-
 trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona,

000040

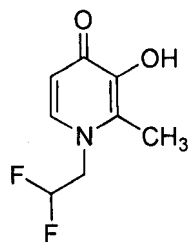


Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula II es un compuesto en el que G^4 es H; G^3 - es metilo, R^3 -
 5 es F, G^2 es trifluoroetilo, y G^1 es $CH_2NR^1R^2$ en donde NR^1R^2 es
 piperidinilo. Este compuesto se puede denominar 3-hidroxi-6-
 metil-2-(piperidin-1-ilmetil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-
 4(1H)-ona,



10

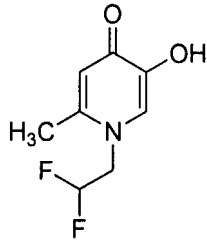
Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula II es un compuesto en el que G^4 es H; G^3 - es H, R^3 - es H,
 G^2 es difluoroetilo, y G^1 es metilo. Este compuesto se puede
 denominar 1-(2,2-difluoroetil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-
 15 ona,



Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula II es un compuesto en el que G^4 es H; G^3 - es metilo, R^3 -

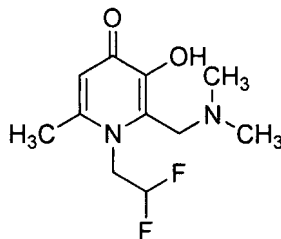
000041

es H, G^2 es difluoroetilo, y G^1 es H. Este compuesto se puede denominar 1-(2,2-difluoroetil)-5-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-ona,

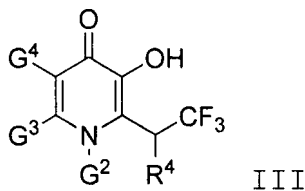


5

Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la Fórmula II es un compuesto en el que G^4 es H; G^3 - es metilo, R^3 - es H, G^2 es difluoroetilo, y G^1 es $CH_2NR^1R^2$, R^1 es metilo y R^2 es metilo. Este compuesto se puede denominar 1-(2,2-difluoroetil)-5-
10 hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-ona,



Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos que tienen una estructura de la Fórmula III



15

en donde

G^2 es H, alquilo C_1 - C_4 , o ciclopropilo;

G^3 - es H, alquilo C_1 - C_4 , CH_2 -A-OH, CH_2 -A-NHR⁹, o $CH_2NR^1R^2$;

20 G^4 es H, alquilo C_1 - C_4 , o halo;

000042

R^4 se selecciona del grupo que consiste de: H, OH, NR^1R^2 , imidazol, 1,2,4-triazol, piperazina, N-alquil piperazina C_1-C_4 , N-bencilpiperazina, N-fenilpiperazina, 2-piridilpiperazina, y -A-NH- R^{10} ; y cuando R^4 es NR^1R^2 , imidazol, 1,2,4-triazol, piperazina, N-alquil piperazina C_1-C_4 , N-bencilpiperazina, N-fenilpiperazina, 2-piridilpiperazina, o -A-NH- R^{10} , un punto de unión de R^4 a la unidad estructural -CH de G^1 es un átomo N de R^4 ;

R^1 y R^2 son (a) dos grupos independientes o (b) juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen;

R^1 y R^2 , cuando son grupos independientes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alilo, y propargilo;

R^1 y R^2 , cuando están juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen, se seleccionan del grupo que consiste de: piperazinilo, N-(alquilo C_1-C_4)-piperazinilo sustituido, morfolino, y piperidinilo;

A es $-NH-(CH_2)_m-CO-$ o un residuo de aminoácido alfa;

m es 1, 2 o 3; y

R^9 y R^{10} son independientemente H, o alquilo C_1-C_4 .

25

Los compuestos de la Fórmula III incluyen los compuestos de la Fórmula I en donde G^1 es $CH(R_4)CF_3$. Los compuestos de la Fórmula III se pueden subdividir adicionalmente en tres

000043

subcategorías principales, fórmula IIIA, fórmula IIIB y fórmula IIIC.

Los compuestos de la Fórmula IIIA son compuestos de la
 5 Fórmula III en donde G^2 es alquilo C_1-C_4 , o ciclopropilo; G^3- es H, o alquilo C_1-C_4 ; y R^4 se selecciona del grupo que consiste de: NR^1R^2 , imidazol, 1,2,4-triazol, piperazina, N-alquilo C_1-C_4 piperazina, N-bencilpiperazina, N-fenilpiperazina, 2-piridilpiperazina y $-A-NH-R^{10}$.

10

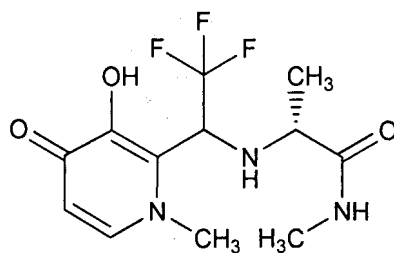
Algunas realizaciones de la Fórmula IIIA son compuestos en donde G^2 es metilo.

Algunas realizaciones de la Fórmula IIIA son compuestos en
 15 donde G^3- es H y G^4 es H.

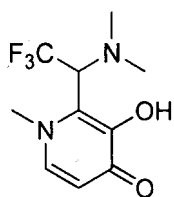
Algunas realizaciones de la Fórmula IIIA son compuestos en donde R^4 es NR^1R^2 .

20 Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la Fórmula IIIA es un compuesto en el que G^4 es H; G^3- es H, G^2 es metilo, R^4 es $A-NHR^{10}$, A es D-alanilo y R^{10} es metilo. Este compuesto se puede denominar N-metil- N^2 -[2,2,2-trifluoro-1-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)etil]-D-alaninamida
 25 y tiene la siguiente estructura:

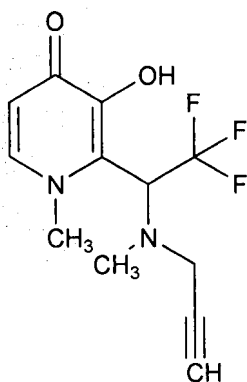
000044



Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula IIIA es un compuesto en el que G^4 es H; G^3 es H, G^2 es
 5 metilo, R^4 es NR^1R^2 , R^1 es metilo, y R^2 es metilo. Este compuesto
 se puede denominar 2-[1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil]-3-
 hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente estructura:

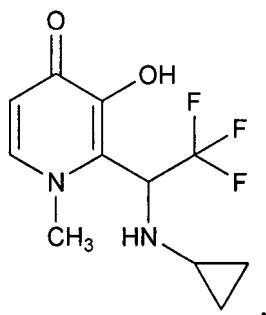


10 Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula IIIA es un compuesto en el que G^4 es H; G^3 es H, G^2 es
 metilo, R^4 es NR^1R^2 , R^1 es metilo, y R^2 es propargilo. Este
 compuesto se puede denominar 3-hidroxi-1-metil-2-{2,2,2-
 trifluoro-1-[metil(prop-2-in-1-il)amino]etil}piridin-4(1H)-ona y
 15 tiene la siguiente estructura:

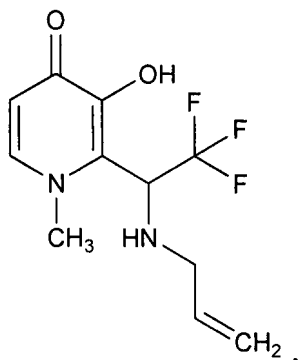


000045

Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula IIIA es un compuesto en el que G^4 es H; G^3 - es H, G^2 es
 metilo, R^4 es NR^1R^2 , R^1 es H, R^2 es ciclopropilo. Este compuesto
 se puede denominar 2-[1-(ciclopropilamino)-2,2,2-trifluoroetil]-
 5 3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente
 estructura:



Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 10 Fórmula IIIA es un compuesto en el que G^4 es H; G^3 - es H, G^2 es
 metilo, R^4 es NR^1R^2 , R^1 es H, R^2 es alilo. Este compuesto se puede
 denominar 3-hidroxi-1-metil-2-[2,2,2-trifluoro-1-(prop-2-en-1-
 ilamino)etil]piridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente estructura:

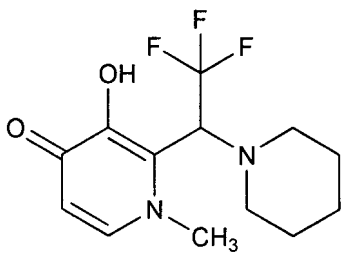


15

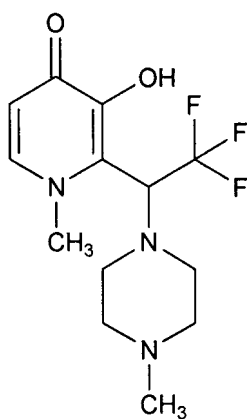
Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula IIIA es un compuesto en el que G^4 es H; G^3 - es H, G^2 es
 metilo, R^4 es NR^1R^2 , NR^1R^2 es piperidinilo. Este compuesto se
 puede denominar 3-hidroxi-1-metil-2-[2,2,2-trifluoro-1-

000046

(piperidin-1-il)etil]piridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente estructura:



5 Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula IIIA es un compuesto en el que G^4 es H; G^3 - es H, G^2 es
 metilo, R^4 es NR^1R^2 , NR^1R^2 es N-metilpiperazinilo. Este compuesto
 se puede denominar 3-hidroxi-1-metil-2-[2,2,2-trifluoro-1-(4-
 metilpiperazin-1-il)etil]piridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente
 10 estructura:



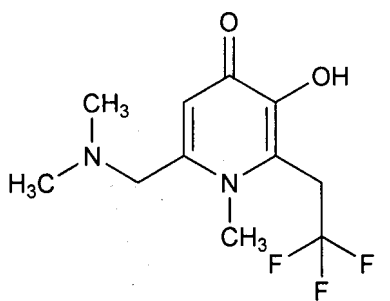
Los compuestos de la Fórmula IIIB son compuestos de la
 Fórmula III en donde G^3 - es CH_2-A-OH , $CH_2-A-NHR^9$, o $CH_2NR^1R^2$; G^4 es
 15 H, o alquilo C_1-C_4 ; y R^4 es H, o OH.

Algunas realizaciones de la Fórmula IIIB son compuestos en
 donde G^2 es metilo.

000047

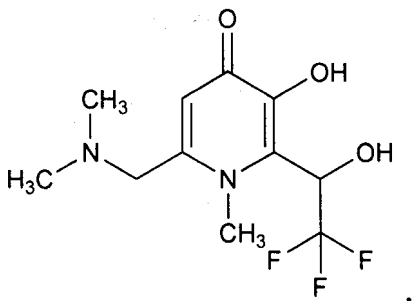
Algunas realizaciones de la Fórmula IIIB son compuestos en donde G^4 es H.

Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la Fórmula IIIB es un compuesto en el que G^4 es H; G^3- es $CH_2NR^1R^2$, R^1 es metilo, R^2 es metilo, G^2 es metilo, y R^4 es H. Este compuesto se puede denominar 6-[(dimetilamino)metil]-3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente estructura:



10

Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la Fórmula IIIB es un compuesto en el que G^4 es H; G^3- es $CH_2NR^1R^2$, R^1 es metilo, R^2 es metilo, G^2 es metilo, y R^4 es OH. Este compuesto se puede denominar 6-[(dimetilamino)metil]-3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente estructura:

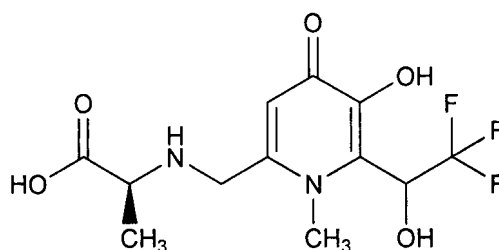


20

Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la Fórmula IIIB es un compuesto en el que G^4 es H; G^3- es $CH_2NR^1R^2$, R^1 es metilo, R^2 es metilo, G^2 es metilo, y R^4 es OH. Este compuesto se puede denominar 6-[(dimetilamino)metil]-3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente estructura:

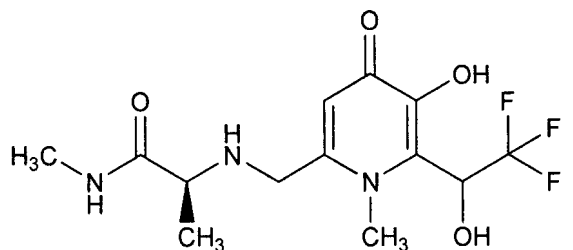
000043

es L-alanilo, G^2 es metilo y R^4 es OH. Este compuesto se puede denominar $N\text{-}\{[5\text{-hidroxi-1-metil-4-oxo-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1,4-dihidropiridin-2-il]metil}\}\text{-L-alanine}$ y tiene la siguiente estructura:



5

Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la Fórmula IIIB es un compuesto en el que G^4 es H; $G^3\text{-}$ es $\text{CH}_2\text{-A-NHR}^9$, A es L-alanilo, R^9 es metilo, G^2 es metilo y R^4 es OH. Este compuesto se puede denominar $N^2\text{-}\{[5\text{-hidroxi-1-metil-4-oxo-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1,4-dihidropiridin-2-il]metil}\}\text{-N-metil-L-alaninamida}$ y tiene la siguiente estructura:



Los compuestos de la Fórmula IIIC son compuestos de la Fórmula III en donde $G^3\text{-}$ es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; y G^4 es Halo.

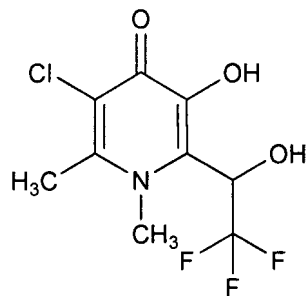
Algunas realizaciones de la Fórmula IIIC son compuestos en donde G^2 es metilo.

20

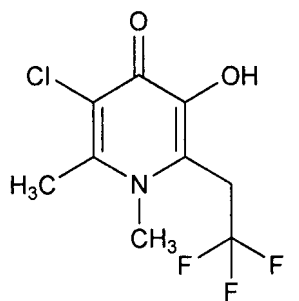
Algunas realizaciones de la Fórmula IIIC son compuestos en donde G^4 es cloro.

000049

Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula IIIC es un compuesto en el que G^4 es cloro, G^3 - es
 metilo, G^2 es metilo, y R^4 es OH. Este compuesto se puede
 5 denominar 3-cloro-5-hidroxi-1,2-dimetil-6-(2,2,2-trifluoro-1-
 hidroxietil)piridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente estructura:

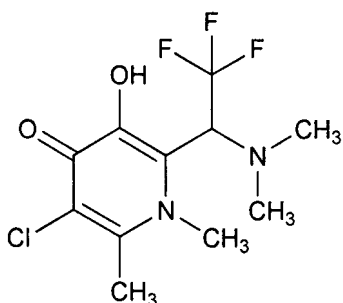


Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 10 Fórmula IIIC es un compuesto en el que G^4 es cloro, G^3 - es
 metilo, G^2 es metilo, y R^4 es H. Este compuesto se puede
 denominar 3-cloro-5-hidroxi-1,2-dimetil-6-(2,2,2-
 trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente estructura:

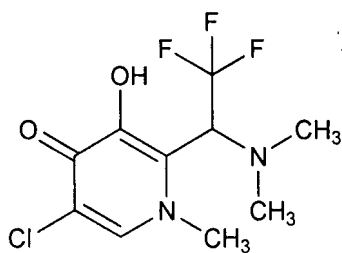


15

Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula IIIC es un compuesto en el que G^4 es cloro, G^3 - es
 metilo, G^2 es metilo, R^4 es NR^1R^2 , R^1 es metilo y R^2 es metilo.
 Este compuesto se puede denominar 3-cloro-6-[1-(dimetilamino)-
 2,2,2-trifluoroetil]-5-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona y
 20 tiene la siguiente estructura:

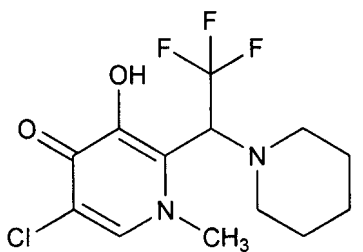


Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula IIIC es un compuesto en el que G^4 es cloro, G^3 es H, G^2
 5 es metilo, R^4 es NR^1R^2 , R^1 es metilo y R^2 es metilo. Este
 compuesto se puede denominar 5-cloro-2-[1-(dimetilamino)-2,2,2-
 trifluoroetil]-3-hidroxil-1-metilpiridin-4(1H)-ona y tiene la
 siguiente estructura:



10

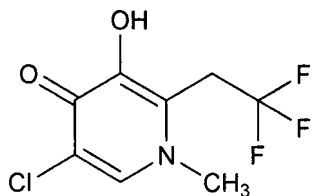
Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula IIIC es un compuesto en el que G^4 es cloro, G^3 es H, G^2
 es metilo, R^4 es NR^1R^2 , y NR^1R^2 es piperidinilo. Este compuesto se
 puede denominar 5-cloro-3-hidroxil-1-metil-2-[2,2,2-trifluoro-1-
 15 (piperidin-1-il)etil]piridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente
 estructura:



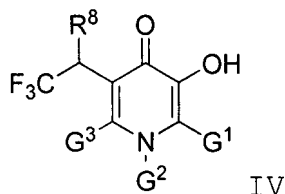
000051

Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la Fórmula IIIC es un compuesto en el que G^4 es cloro, G^3 - es H, G^2 es metilo, R^4 es H. Este compuesto se puede denominar 5-cloro-3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona y tiene

5 la siguiente estructura:



Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos que tienen una estructura de la Fórmula IV



en donde

G^1 es H, o alquilo C_1 - C_4 ;

G^2 es H, alquilo C_1 - C_4 , o ciclopropilo;

G^3 - es H, o alquilo C_1 - C_4 ;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de: NR^1R^2 , imidazol, 1,2,4-triazol, piperazina, N-alquilo C_1 - C_4 piperazina, N-bencilpiperazina, N-fenilpiperazina, 2-piridilpiperazina, y -A-

20 $NH-R^{10}$; un punto de unión de R^8 a la unidad estructural -CH de G^1 es un átomo N de R^8 ;

000052

R^1 y R^2 son (a) dos grupos independientes o (b) juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen;

5 R^1 y R^2 , cuando son grupos independientes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alilo, y propargilo;

10 R^1 y R^2 , cuando están juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen, se seleccionan del grupo que consiste de: piperazinilo, N-(alquilo C_1-C_4)-piperazinilo sustituido, morfolino, y piperidinilo;

A es $-NH-(CH_2)_m-CO-$ o un residuo de aminoácido alfa;
 15 m es 1, 2 o 3; y
 R^{10} es H, o alquilo C_1-C_4 .

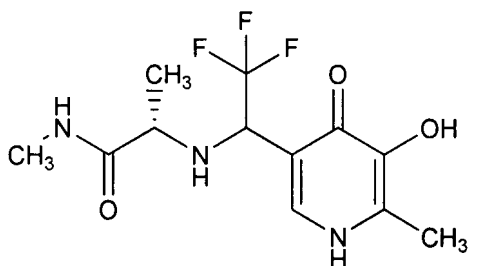
Algunas realizaciones de la Fórmula IV son compuestos en donde G^{3-} es H.
 20

Algunas realizaciones de la Fórmula IV son compuestos en donde G^1 es metilo.

Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 25 Fórmula IV es un compuesto en el que G^{3-} es H; G^1 es metilo, G^2 es H, R^8 es $A-NHR^{10}$, A es L-alanilo, y R^{10} es metilo. Este compuesto se puede denominar N-metil- N^2 -[2,2,2-trifluoro-1-(5-hidroxi-6-

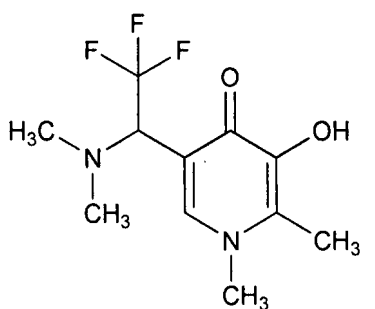
000053

metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)etil]-L-alaninamida y tiene la siguiente estructura:



5 Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la Fórmula IV es un compuesto en el que G^3 - es H; G^1 es metilo, G^2 es metilo, R^8 es NR^1R^2 ; R^1 es metilo, y R^2 es metilo. Este compuesto se puede denominar 5-[1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil]-3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente

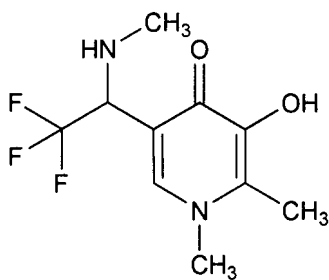
10 estructura:



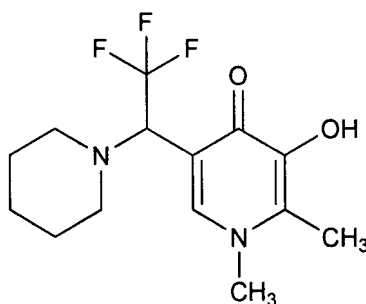
Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la Fórmula IV es un compuesto en el que G^3 - es H; G^1 es metilo, G^2 es metilo, R^8 es NR^1R^2 ; R^1 es H, y R^2 es metilo. Este compuesto se puede denominar 3-hidroxi-1,2-dimetil-5-[2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil]piridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente

15 estructura:

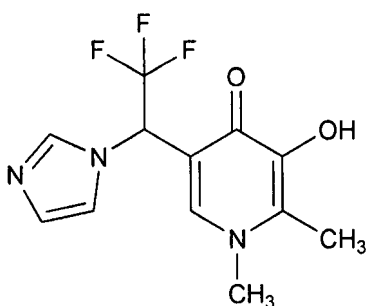
000054



Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula IV es un compuesto en el que G^3 - es H; G^1 es metilo, G^2 es
 5 metilo, R^8 es NR^1R^2 ; NR^1R^2 es piperidinilo. Este compuesto se puede
 denominar 3-hidroxi-1,2-dimetil-5-[2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-
 1-il)etil]piridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente estructura:

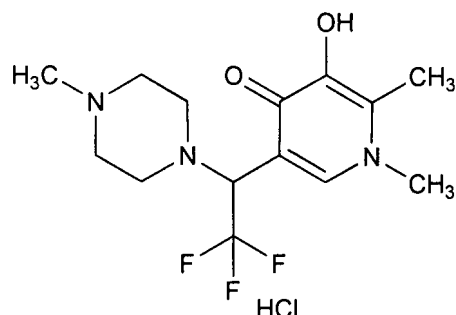


10 Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula IV es un compuesto en el que G^3 - es H; G^1 es metilo, G^2 es
 metilo, R^8 es NR^1R^2 ; NR^1R^2 es imidazolilo. Este compuesto se puede
 denominar 3-hidroxi-1,2-dimetil-5-[2,2,2-trifluoro-1-(1H-
 imidazol-1-il)etil]piridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente
 15 estructura:

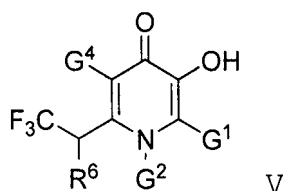


000355

Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
 Fórmula IV es un compuesto en el que G^3 es H; G^1 es metilo, G^2 es
 metilo, R^8 es NR^1R^2 ; y NR^1R^2 es N-metilpiperazinilo. Este
 compuesto se puede denominar clorhidrato de 3-hidroxi-1,2-
 5 dimetil-5-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metilpiperazin-1-il)etil]piridin-
 4(1H)-ona y tiene la siguiente estructura:



Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan
 10 compuestos que tienen una estructura de la Fórmula V



en donde

- 15 G^1 es $CH_2NR^1R^2$, o NR^1R^2 ;
 G^2 es alquilo C_1 - C_4 , o ciclopropilo;
 G^4 es H, o alquilo C_1 - C_4 ;
 R^6 es H, o OH; y

R^1 y R^2 son (a) dos grupos independientes o (b) juntos
 20 forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se
 unen;

000056

R^1 y R^2 , cuando son grupos independientes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alilo, y propargilo;

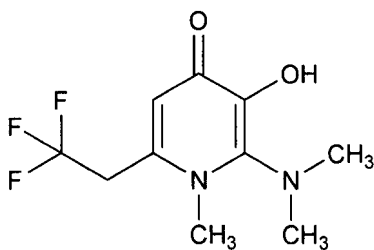
5 R^1 y R^2 , cuando están juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen, se seleccionan del grupo que consiste de: piperazinilo, N-(alquilo C_1-C_4)-piperazinilo sustituido, morfolino, y piperidinilo.

10 Algunas realizaciones de la Fórmula V son compuestos en donde G^4 es H.

Algunas realizaciones de la Fórmula V son compuestos en donde G^2 es metilo.

15 Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la Fórmula V es un compuesto en el que G^4 es H; R^6 es H, G^2 es metilo, G^1 es NR^1R^2 , R^1 es metilo y R^2 es metilo. Este compuesto se puede denominar 2-(dimetilamino)-3-hidroxi-1-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona

20

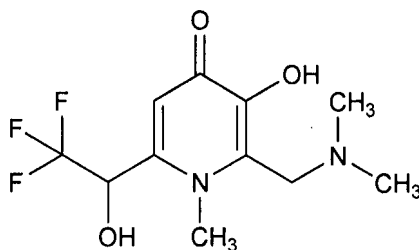


Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la Fórmula V es un compuesto en el que G^4 es H; R^6 es OH, G^2 es metilo, G^1 es $CH_2NR^1R^2$, R^1 es metilo y R^2 es metilo, R^1 es metilo y

25

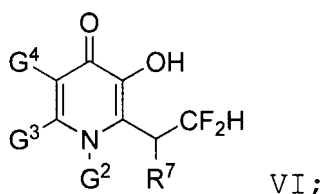
000057

R^2 es metilo. Este compuesto se puede denominar 2-[(dimetilamino)metil]-3-hidroxi-1-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona



5

Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos que tienen una estructura de la Fórmula VI:



10 en donde

G^2 es H, alquilo C_1-C_4 , o ciclopropilo;

G^3 es H, o alquilo C_1-C_4 ;

G^4 es H, o alquilo C_1-C_4 ;

15 R^7 se selecciona del grupo que consiste de: H, OH, NR^1R^2 , imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, piperazinilo, N-alquil piperazinilo C_1-C_4 , N-bencilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo, 2-piridilpiperazinilo, y $-CH_2-A-NH-R^{10}$; y cuando R^7 es NR^1R^2 , imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, piperazinilo, N-alquil piperazinilo C_1-C_4 , N-bencilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo, 2-piridilpiperazinilo o $-CH_2-A-NH-R^{10}$, un punto de unión de R^7 a la unidad estructural $-CH$ de G^1 es un átomo N de R^7 ;

000058

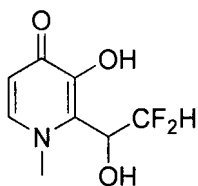
R^1 y R^2 son (a) dos grupos independientes o (b) juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen;

5 R^1 y R^2 , cuando son grupos independientes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alilo, y propargilo;

10 R^1 y R^2 , cuando están juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen, se seleccionan del grupo que consiste de: piperazinilo, N-(alquilo C_1-C_4)-piperazinilo sustituido, morfolino, y piperidinilo;

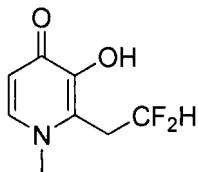
A es $-NH-(CH_2)_m-CO-$ o un residuo de aminoácido alfa;
15 m es 1, 2 o 3; y
 R^{10} es H, alquilo C_1-C_4 .

Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
Fórmula VI es un compuesto en el que G^3- es H, G^4 es H, G^2 es
20 metilo, G^1 es $CH(R^7)CF_2H$, y R^7 es Hidroxi. Este compuesto se puede denominar
2-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente estructura:



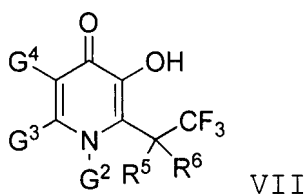
25 Otro ejemplo de una realización ilustrativa particular de la
Fórmula VI es un compuesto en el que G^3- es H, G^4 es H, G^2 es
000059

metilo, G^1 es $\text{CH}(\text{R}^7)\text{CF}_2\text{H}$, y R^7 es H. Este compuesto se puede denominar 2-(2,2-difluoroetil)-3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente estructura:



5

Algunas realizaciones de la Fórmula I proporcionan compuestos que tienen una estructura de la Fórmula VII:



10 en donde

G^2 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o ciclopropilo;

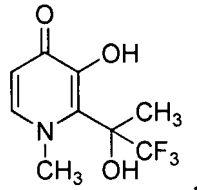
G^3 - es H, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; y

G^4 es H, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

15 Realizaciones ilustrativas particulares de la Fórmula VII incluyen compuestos en los que G^2 es metilo, G^3 - es H, G^4 es H, R^5 es metilo, y R^6 es H o OH. Un ejemplo de una realización ilustrativa particular de la Fórmula VII es un compuesto en el que G^2 es metilo, G^3 - es H, G^4 es H, R^5 es metilo, y R^6 es OH.

20 Este compuesto se puede denominar 3-hidroxi-1-metil-2-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)piridin-4(1H)-ona y tiene la siguiente estructura:

000060

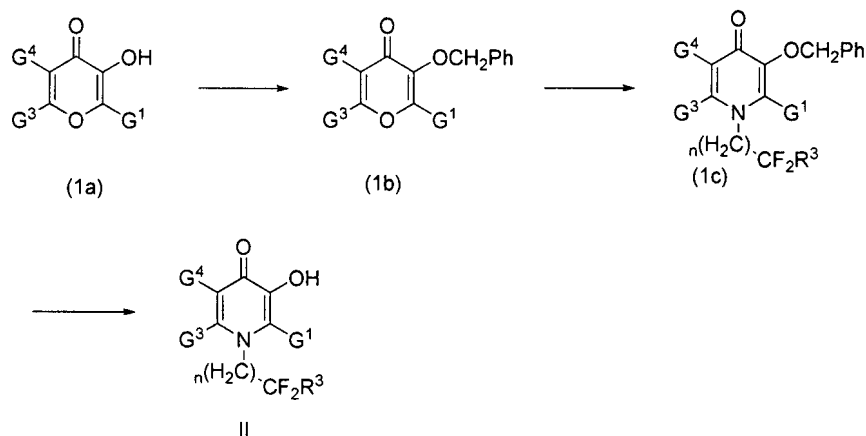


En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención comprenden una unidad estructural 3-hidroxipiridin-4-ona que tiene un grupo halo, unido a la posición C5 del anillo (G⁴ es Halo), y una unidad estructural trifluoroetilo, en la posición G¹ o G² o G³. En algunas de estas realizaciones, el grupo halo es un grupo cloro.

Los siguientes Esquemas 1-9 describen ejemplos de los métodos que se pueden utilizar para la preparación de los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, y VII. Todos los materiales de partida se preparan mediante los procedimientos descritos en estos esquemas, mediante los procedimientos bien conocidos por una persona medianamente versada en la técnica en la química orgánica o se pueden obtener comercialmente. Todos los compuestos finales de la presente invención se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en estos esquemas o mediante los procedimientos análogos.

000061

Esquema 1



5 Los compuestos de la Fórmula I en donde $G^2 = -(\text{CH}_2)_n\text{CF}_2\text{R}^3$ se pueden preparar mediante el método como se muestra en el Esquema 1, o mediante los métodos dados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Como se muestra en el Esquema 1, el compuesto (1a) en donde G^1 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, G^3 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, G^4 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, se puede tratar con hidróxido de sodio y bromuro de bencilo o cloruro de bencilo para dar el compuesto (1b). La inserción de amina con el compuesto (1b) se puede conducir con clorhidrato de trifluoroetilamina y una base orgánica tal como piridina en un disolvente inerte para dar el

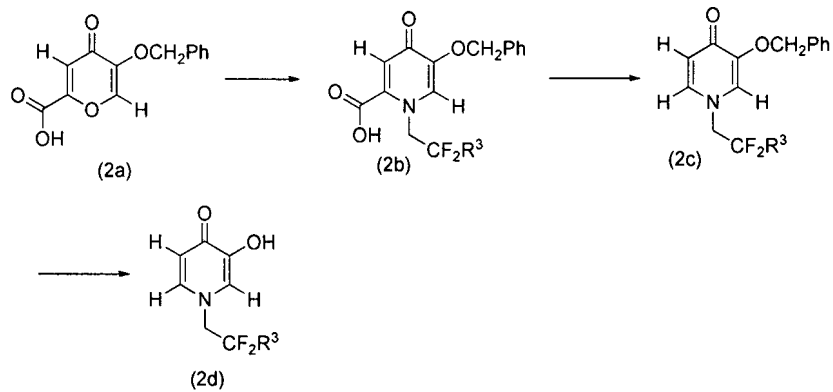
10 compuesto (1c) en donde n es 1 y R^3 es F, que se puede desproteger mediante hidrólisis con solución de ácido clorhídrico o mediante hidrogenación catalítica sobre 10% de Pd/C para dar un compuesto de la Fórmula II. El compuesto de la Fórmula II es un compuesto de la Fórmula I en donde R^3 es F, y n es 1.

20

Como un ejemplo ilustrativo, los compuestos de la Fórmula I en donde G^1 es H, G^3 es H, G^4 es H, n es 1, R^3 es F se pueden preparar mediante el método conocido en el Esquema 2.

000062

Esquema 2



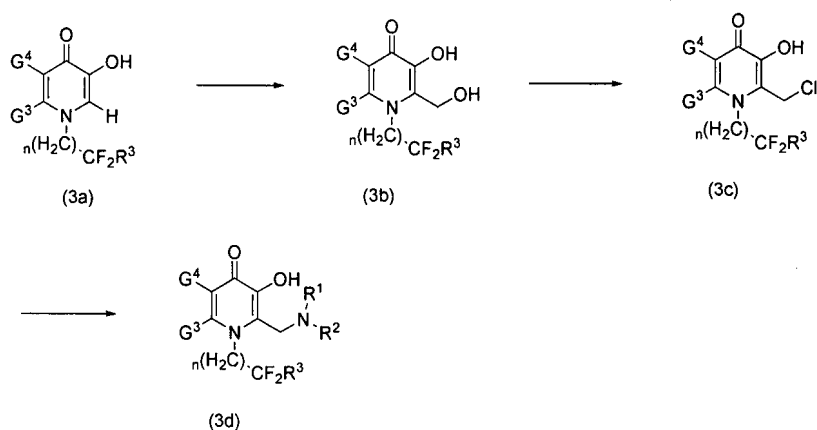
5 El compuesto (2a) se puede hacer reaccionar con $\text{CF}_2\text{R}^3\text{CH}_2\text{NH}_2$ en agua para dar un compuesto (2b), que luego de calentamiento en el disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida, proporciona el compuesto (2c), que se puede desproteger con hidrogenación catalítica utilizando hidrógeno, paladio sobre

10 carbono catalítico para dar un compuesto (2d), que es el compuesto de la Fórmula II en donde n es 1, G^1 es H, G^3 - es H, G^4 es H. El compuesto (2d) también es un compuesto de la Fórmula I en donde G^1 es H, G^3 - es H, G^4 es H, n es 1, G^2 es $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{R}^3$.

15 Los compuestos de la Fórmula I en donde n es 1, G^2 es $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{R}^3$, G^1 es $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, CH_2OH , o un compuesto de la Fórmula II en donde G^1 es CH_2OH o $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ se preparan mediante el método como se muestra en el Esquema 3.

000063

Esquema 3



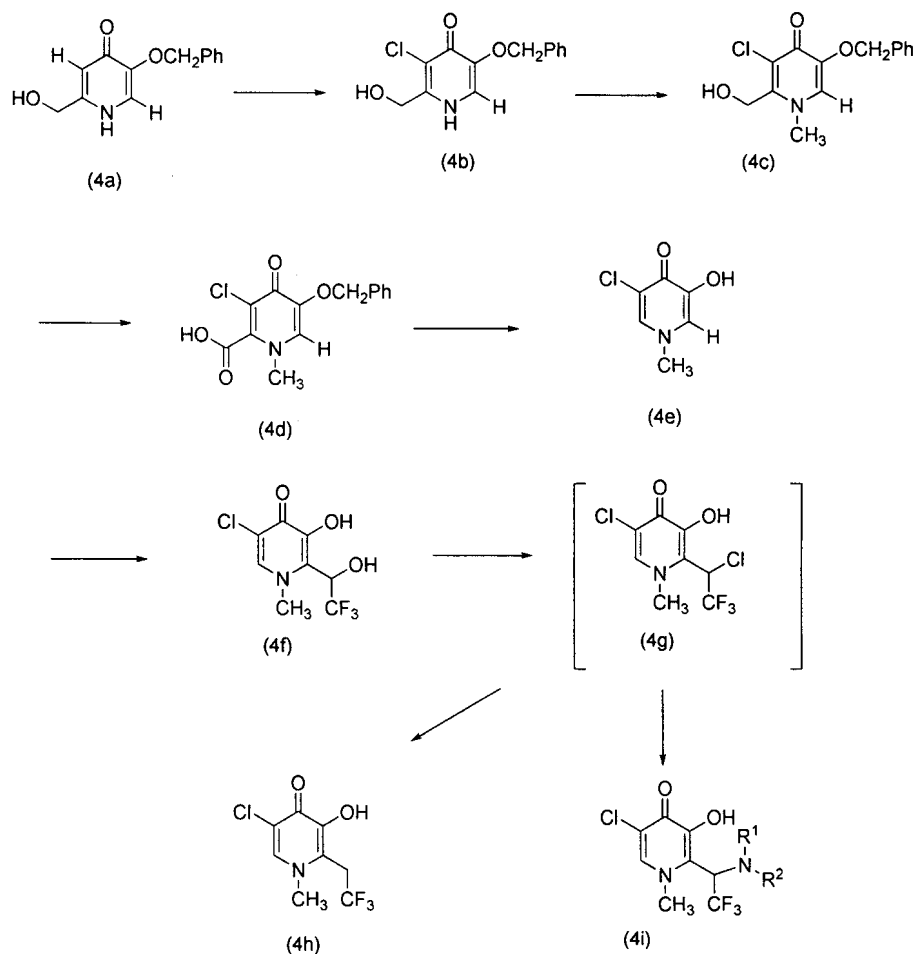
El compuesto (3a) se puede hacer reaccionar con formaldehído
 5 e hidróxido de sodio para dar el compuesto (3b). La reacción del
 compuesto (3b) con cloruro de tionilo en un disolvente inerte tal
 como acetonitrilo proporciona el compuesto de cloro (3c), que se
 puede apagar con una amina $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ para dar el compuesto de la
 Fórmula (3d), que es un compuesto de la Fórmula I cuando G^1 es
 10 $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$. El compuesto se puede aislar mediante medios
 convencionales. Alternativamente, cuando $n = 1$, el compuesto (3a)
 se puede hacer reaccionar directamente con bis-
 (dimetilamino)metano para dar el compuesto (3d), que es un
 compuesto de la Fórmula I en donde G^1 es $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

15

Los compuestos de la Fórmula I en donde G^1 es $\text{CH}(\text{R}^4)\text{CF}_3$, R^4
 es NR^1R^2 , OH, H o los compuestos de la Fórmula III en donde R^4 es
 NR^1R^2 , OH, H; G^2 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; G^3 - es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; G^4 es
 H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, halo; se pueden preparar mediante el método
 20 como se muestra en el Esquema 4. Para propósitos de ilustración,
 el esquema muestra la síntesis de un compuesto de la Fórmula I o
 IIIA o IIIC en donde G^3 - es H.

000064

Esquema 4



El compuesto (4a) se puede hacer reaccionar con hipoclorito de sodio en 2N NaOH para dar el derivado de cloro (4b), que luego se puede hacer reaccionar con carbonato de potasio y yoduro de metilo en dimetilformamida para dar el compuesto N-metilo (4c). La oxidación TEMPO en un disolvente inerte tal como acetona proporciona el ácido carboxílico (4d). La desprotección y descarboxilación del ácido con ácido clorhídrico 6N proporciona el material de partida (4e). El compuesto (4e) se puede hacer reaccionar con $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{OH}$ para dar el diol (4f). El tratamiento de cloruro de tionilo y piridina produce el cloruro (4g). Luego de hacer reaccionar el compuesto (4g) con borohidruro de sodio, se puede formar el compuesto (4h). El compuesto (4i) se obtiene del apagado del cloruro (4g) con $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$.

000085

El compuesto (4i) es un compuesto de la Fórmula I en donde G^1 es $CH(R^4)CF_3$, R^4 es NR^1R^2 en donde R^1 , R^2 son metilo, G^2 es metilo, G^{3-} es H, y G^4 es cloro. Este también es un compuesto de
 5 la Fórmula III en donde R^4 es NR^1R^2 en donde R^1 , R^2 are metilo, G^2 es metilo, G^{3-} es H, y G^4 es cloro.

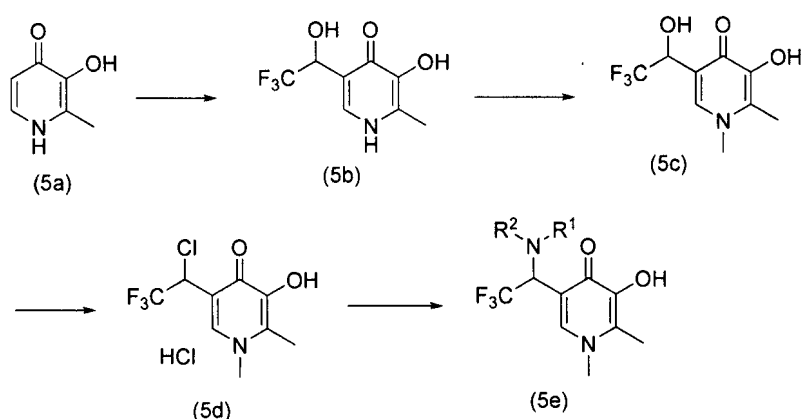
El compuesto (4h) es un compuesto de la Fórmula I en donde G^1 es $CH(R^4)CF_3$, R^4 es H, G^2 es metilo, G^{3-} es H, G^4 es cloro. Este
 10 también es un compuesto de la Fórmula III en donde R^4 es H, G^2 es metilo, G^{3-} es H, G^4 es cloro.

El compuesto (4f) es un compuesto de la Fórmula I en donde G^1 es $CH(R^4)CF_3$, R^4 es OH, G^2 es metilo, G^{3-} es H, G^4 es cloro.
 15 Este también es un compuesto de la Fórmula III en donde R^4 es OH, G^2 es metilo, G^{3-} es H, G^4 es cloro.

El compuesto de la Fórmula I en donde G^4 es $CH(R^8)CF_3$, R^8 es NR^1R^2 , G^{3-} es H, G^1 es alquilo C_1-C_4 , G^2 es alquilo C_1-C_4 o el
 20 compuesto de la Fórmula IV en donde R^8 es NR^1R^2 , G^{3-} es H, G^1 es metilo, G^2 es metilo se puede preparar de acuerdo con los procedimientos representativos como se bosqueja en el Esquema 5 adelante:

000066

Esquema 5

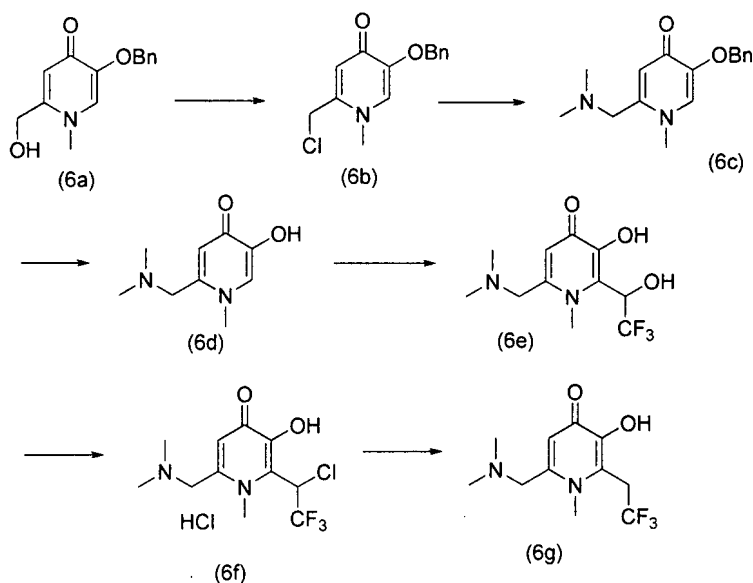


El compuesto (5c) se puede preparar de acuerdo con el
 5 procedimiento bosquejado en la WO20080242706. La reacción del
 compuesto (5c) con cloruro de tionilo da (5d) que se puede apagar
 con una amina R^1R^2NH para dar el compuesto (5e). El compuesto
 (5e) es un compuesto de la Fórmula I en donde $G^4 = CH(R^8)CF_3$, R^8 es
 NR^1R^2 , G^3- es H, G^1 es metilo, G^2 es metilo. Este también es un
 10 compuesto fórmula IV en donde R^8 es NR^1R^2 , G^3- es H, G^1 es metilo,
 $G^2 =$ metilo. Cuando R^1 es metilo, R^2 es metilo, el compuesto (5e)
 tiene el nombre químico 5-[1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil]-
 3-hidroxipiridin-4(1H)-ona.

15 Un compuesto de la Fórmula I en donde G^1 es $CH(R^4)CF_3$, R^4 es
 H o OH, G^2 es alquilo C_1-C_4 , G^3- es $CH_2NR^1R^2$, G^4 es H o un
 compuesto de la Fórmula IIIB en donde R^4 es H o OH, G^2 es metilo,
 G^3- es CH_2NMe_2 , G^4 es H se puede preparar de acuerdo con los
 procedimientos representativos como se bosqueja en el Esquema 6
 20 adelante:

000067

Esquema 6



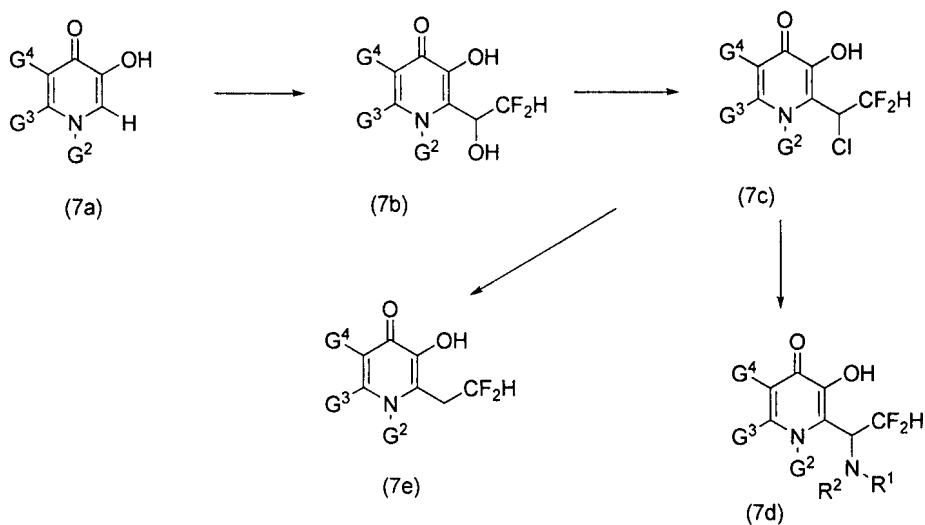
El alcohol (6a) se puede convertir al compuesto de cloro (6b) con cloruro de tionilo. Luego de apagar con dimetilamina, se forma el compuesto (6c), que se puede desproteger mediante hidrogenación catalítica con paladio sobre carbono para dar el compuesto (6d). La reacción del compuesto (6d) con $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OH})\text{OCH}_3$ - y carbonato de potasio proporciona el diol (6e), que reacciona con cloruro de tionilo para dar el compuesto (6f). La reducción del compuesto de cloro con hidrogenación catalítica produce el compuesto (6g). El compuesto (6e) es un compuesto de la Fórmula I en donde G^4 es H, G^3 - es $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, R^1 es metilo, R^2 es metilo, G^2 es metilo, G^1 es $\text{CH}(\text{R}^4)\text{CF}_3$, R^4 es OH. Este también es un compuesto de la Fórmula IIIB en donde G^4 es H, G^3 - es $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, R^1 es metilo, R^2 es metilo, G^2 es metilo, R^4 es OH. El compuesto (6e) tiene el nombre químico 6-[(dimetilamino)metil]-3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona.

El compuesto (6g) es un compuesto de la Fórmula I en donde G^4 es H, G^3 - es $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, R^1 es metilo, R^2 es metilo, G^2 es metilo,

G^1 es $CH(R^4)CF_3$, R^4 es H. Este también es un compuesto de la
 Fórmula IIIB en donde $G^4 = H$, $G^3 = CH_2NR^1R^2$, R^1 es metilo, R^2 es
 metilo, G^2 es metilo, $G^1 R^4$ es H. El compuesto (6e) tiene el
 nombre químico 6-[(dimetilamino)metil]-3-hidroxi-1-metil-2-
 5 (2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona.

Un compuesto de la Fórmula I en donde G^3 es H o alquilo C_1 -
 C_4 ; G^4 es H, o alquilo C_1 - C_4 ; G^1 es $CH(R^7)CF_2H$, o un compuesto de
 la Fórmula VI en donde G^3 es H o alquilo C_1 - C_4 ; G^4 es H, o
 10 alquilo C_1 - C_4 ; R^7 es H, OH, NR^1R^2 se puede preparar de acuerdo con
 los procedimientos representativos como se bosqueja en el Esquema
 7 adelante:

Esquema 7



15

El compuesto (7a) se puede hacer reaccionar con etil
 hemiacetal difluoroacetaldehído y carbonato de potasio para dar
 el compuesto de la Fórmula (7b). Este intermedio se puede
 20 convertir a compuestos (7e) y (7d) en una forma similar como se
 describe para la conversión del compuesto (4f) a (4h) y (4i)
 (Esquema 4). (7b) es un compuesto de la Fórmula I en donde G^1 es

000069

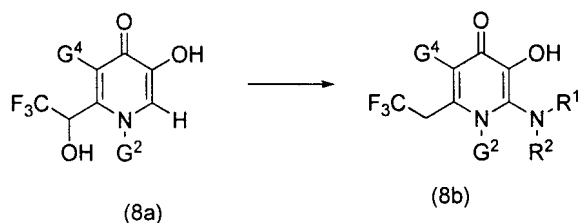
CH(R⁷)CF₂H, R⁷ es OH o un compuesto de la Fórmula VI en donde R⁷ es OH. (7e) es un compuesto de la Fórmula I en donde R⁷ es H, o un compuesto de la Fórmula VI en donde R⁷ es H y (7d) es un compuesto de la Fórmula I en donde G¹ es CH(R⁷)CF₂H, R⁷ es NR¹R² o un compuesto de la Fórmula VI en donde R⁷ es NR¹R². Por ejemplo, cuando G² es metilo, G³⁻ es H, G⁴ es H in esquema 1, el compuesto (7e) es 2-(2,2-difluoroetil)-3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona y el compuesto (7b) es 2-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona.

10

El compuesto de la Fórmula I en donde G³⁻ es CH(R⁶)CF₃, R⁶ es H, G¹ es NR¹R² o un compuesto de la Fórmula V en donde R⁶ es H, G³⁻ es CH₂CF₃, G¹ es NR¹R² se puede preparar de acuerdo con los procedimientos representativos como se bosqueja en el Esquema 8 adelante:

15

Esquema 8



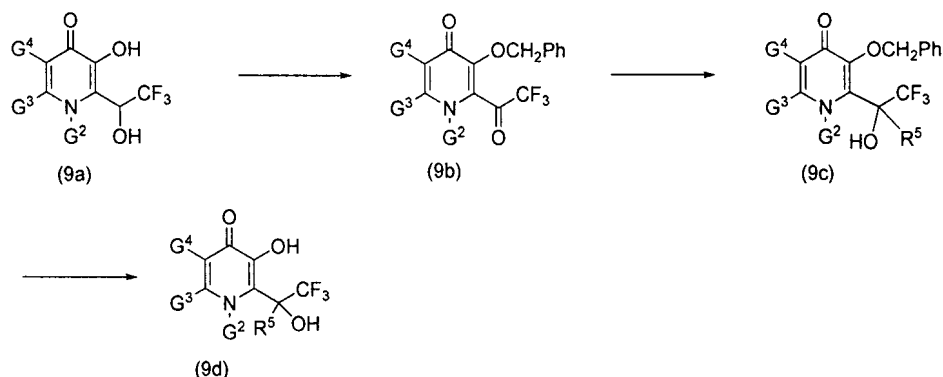
El compuesto (8a) en donde G² es alquilo C₁-C₄, G⁴ es H primero se puede hacer reaccionar con cloruro de tionilo en un disolvente inerte. Apagar la reacción con una amina R¹R²NH proporciona el compuesto (8b). La estructura de (8b) se puede confirmar por espectroscopía de RMN y MS. El compuesto de la Fórmula (8b) es un compuesto de la Fórmula I en donde G² es alquilo C₁-C₄, G⁴ es H, o alquilo C₁-C₄, R⁶ es H; o un compuesto de

000070

la Fórmula V en donde R^6 es H, G^2 es alquilo C_1-C_4 , G^1 es NR^1R^2 , G^4 es H. Por ejemplo, el compuesto 5-hidroxil-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona es un compuesto (8a) en donde G^4 es H, G^2 es metilo. El compuesto (8a) se puede convertir a 2-(dimetilamino)-3-hidroxil-1-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona, un compuesto de (8b) en donde R^1 es metilo, R^2 es metilo, G^2 es metilo, G^4 es Hidrógeno con dimetilamina de acuerdo con el método descrito en el Esquema 8.

El compuesto de la Fórmula I en donde G^1 es $C(R^5)(R^6)CF_3$, R^5 es alquilo C_1-C_4 , R^6 es OH o un compuesto de la Fórmula VII en donde R^5 es alquilo C_1-C_4 , R^6 es OH se puede preparar de acuerdo con los procedimientos representativos como se muestra en el Esquema 9 adelante:

Esquema 9



El compuesto (9a) primero se puede hacer reaccionar con reactivo de oxidación Dess-Martin para dar el compuesto 9b, que se puede hacer reaccionar con el reactivo Grignard R^5-MgCl o R^5-MgBr para dar el compuesto 9c. La hidrogenación catalítica de 9c con paladio sobre carbono proporciona el compuesto 9d, que es un compuesto de la Fórmula I cuando R^5 es alquilo C_1-C_4 , R^6 es OH.

000071

Por ejemplo, cuando G^2 es metilo, G^3 es H, G^4 es H, R^5 es metilo en el Esquema 9, el producto (9d) es el compuesto 3-hidroxi-1-metil-2-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)piridin-4(1H)-ona.

5 Muchos compuestos de esta invención o para uso en esta invención se pueden formar como sales. En tales casos, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención pueden comprender una sal de tal compuesto, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, que se conocen en la técnica. Las
10 preparaciones farmacéuticas comprenderán uno o más portadores aceptables para el modo de administración de la preparación, es mediante inyección, inhalación, administración tópica, lavado, o otros modos adecuados para el tratamiento seleccionado. Los portadores adecuados son aquellos conocidos en la técnica para
15 uso en tales modos de administración.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas se pueden formular por medio de la técnica conocida y su modo de administración y dosis determinada por el practicante experto. Para la
20 administración parenteral, un compuesto se puede disolver en agua estéril o solución salina o un vehículo farmacéuticamente aceptable utilizado para la administración de compuestos solubles sin agua tales como aquellos utilizados para la vitamina K. Para la administración entérica, el compuesto se puede administrar en
25 un comprimido, cápsula o disuelto en forma líquida. El comprimido o cápsula puede ser recubrimiento entérico, o en una formulación para liberación sostenida. Se conocen muchas formulaciones adecuadas, que incluyen, micropartículas poliméricas o proteínas

000072

que encapsulan un compuesto que se va a liberar, ungüentos, pastas, geles, hidrogeles, o soluciones que se pueden utilizar tópicamente o localmente para administrar un compuesto. Se puede emplear un parche de liberación sostenida o implante para proporcionar liberación durante un periodo prolongado. Se describen muchas técnicas conocidas por un experto en la técnica en *Remington: the Science & Practice of Pharmacy* by Alfonso Gennaro, 20th ed., Lippencott Williams & Wilkins, (2000). Las formulaciones para la administración parenteral, por ejemplo, pueden contener excipientes, polialquilenglicoles tal como polietilenglicol, aceites de origen vegetal, o naftalenos hidrogenados. Se pueden utilizar el polímero de lacturo biodegradable, biocompatible, copolímero lacturo/glicoluro, o copolímeros polioxietileno-polioxipropileno para controlar la liberación de los compuestos. Otros sistemas de suministro parenteral potencialmente útiles para compuestos moduladores incluyen las partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables, y liposomas. Las formulaciones para inhalación contienen excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato y desoxicolato, o pueden ser soluciones aceitosas para la administración para forma de gotas nasales, o como un gel.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención o para uso en esta invención se pueden administrar por medio de un dispositivo médico o aparato tal como un

000073

implante, injerto, prótesis, stent, etc. También, se puede prever que los implantes se destinen a contener y liberar tales compuestos o composiciones. Un ejemplo sería un implante hecho de un material polimérico adaptado para liberar el compuesto durante un periodo.

Una "cantidad efectiva" de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención incluye una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad profilácticamente efectiva. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, en dosificaciones y durante periodos necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado, tal como distribución de hierro mejorado o niveles reducidos de hierro tóxico. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de enfermedad, edad, sexo, y peso del sujeto, y la capacidad del compuesto para provocar una respuesta deseada en el sujeto. Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad terapéuticamente efectiva también es una en la que los efectos tóxicos o perjudiciales del compuesto se ven compensados por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, en dosificaciones y durante periodos necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado, tal como distribución de hierro mejorada o niveles reducidos de hierro tóxico. Típicamente, se utiliza una dosis profiláctica en sujetos antes de o en una etapa temprana de enfermedad, de tal manera que una

000074

cantidad profilácticamente efectiva puede ser menor a la cantidad terapéuticamente efectiva.

Se observa que los valores de dosificación pueden variar con la severidad de la afección que se va a aliviar. Para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos se pueden ajustar durante el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio del profesional de la persona que va a administrar o supervisar la administración de las composiciones. Los rangos de dosificación establecidos aquí son solo de ejemplo y no limitan los rangos de dosificación que se pueden seleccionar por los practicantes médicos. La cantidad del compuesto o los compuestos activos en la composición puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, edad, sexo, y peso del sujeto. Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se puede administrar un bolo único, se pueden administrar diversas dosis divididas durante el tiempo o la dosis se puede reducir proporcionalmente o aumentar como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Puede ser ventajoso formular composiciones parenterales en la forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación.

En general, los compuestos de la invención se deben utilizar sin provocar toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos de la invención se puede determinar utilizando técnicas estándar, por ejemplo, mediante prueba en cultivos celulares o animales

000075

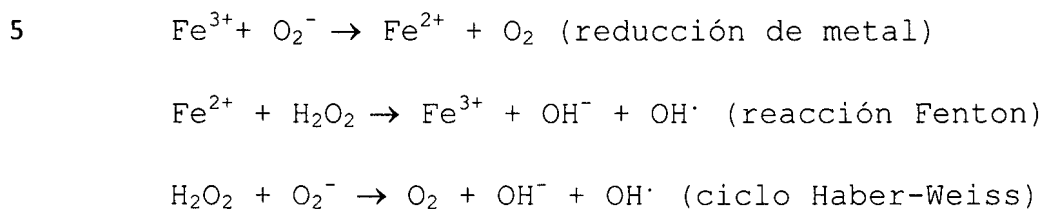
experimentales y determinando el índice terapéutico, es decir, la relación entre el LD50 (la dosis letal a 50 % de la población) y el LD100 (la dosis letal a 100 % de la población). En algunas circunstancias sin embargo, tal como en diversas condiciones de enfermedad, puede ser necesario administrar el exceso sustancial de las composiciones.

Como se utiliza aquí, un "sujeto" puede ser un humano, primate diferente a humano, rata, ratón, vaca, caballo, cerdo, oveja, cabra, perro, gato, etc. El sujeto se sospecha que tiene o está en riesgo de tener una afección médica relacionada con una concentración tóxica de hierro. La afección médica relacionada con una concentración tóxica de hierro se puede seleccionar del grupo que consiste de: cáncer, enfermedad pulmonar, enfermedad progresiva de riñón y ataxia de Frederich. Se conocen, por parte aquellas personas medianamente versadas en la técnica, métodos diagnósticos de diversas afecciones médicas relacionadas con una concentración tóxica de hierro y la desalineación clínica de diversas afecciones médicas relacionadas con una concentración tóxica de hierro y sus diagnósticos.

Una propiedad importante del hierro es su capacidad para donar y aceptar fácilmente un electrón entre las especies ferrosas (Fe^{2+}) y férricas (Fe^{3+}). Esto puede ser una desventaja ya que el hierro puede cumplir una función crítica en las reacciones Fenton y Haber-Weiss en catalizar la producción de los radicales hidroxilo. Así, en condiciones en donde se facilita la reducción de Fe(III) a Fe(II) , la generación de estas especies

000076

activas de oxígeno (radical hidroxilol) puede provocar daño considerable a las biomoléculas en el sistema vivo que incluyen las membranas celulares, proteínas y ADN.



Los quelatores de hierro pueden inhibir o facilitar la
 10 participación del hierro en las reacciones Fenton y Haber-Weiss que producen radicales de oxígeno tóxicos. Debido a que ciertos quelatores de hierro pueden promover potencialmente la reducción de Fe^{3+} , son esenciales las evaluaciones tempranas en el quelator pueden promover, evitar, o no tiene efecto en la reducción de
 15 Fe^{3+} .

Existen diversos métodos por excelencia y modelos químicos que se han utilizado para estudiar la capacidad de los quelatores para restringir la participación de hierro en el radical que
 20 genera reacciones por medio de la observación indirecta de la formación de radical (Dean RT and Nicholson P (1994) Free Radical Res 20:83-101 y Gutteridge JM (1990) Free Radical Res Commun 9:119-125). El uso de voltametría cíclica, y el ensayo de hidroxilación de ácido benzoico en la detección de los compuestos
 25 de la Fórmula I se ilustran en los ejemplos 30 y 31, respectivamente.

000077

El efecto neuroprotector de los compuestos de la Fórmula I se demuestra en el peróxido de hidrógeno que induce apoptosis en el ensayo de células de neuroblastoma SH-SY5Y en el ejemplo 32A. El efecto protector de los compuestos de la Fórmula I contra la toxicidad A β endógenamente producida se conoce en el ejemplo 32B. La citotoxicidad también se induce por la neurotoxina dopaminérgica MPP⁺ en células SV-NRA. La acción neuroprotectora de los compuestos seleccionados de la Fórmula I se demuestra adicionalmente en células SV-NRA tratadas con MPP⁺ en el Ejemplo 33 adelante.

Se realizan estudios farmacocinéticos *in-vivo* (PK) y de barrera hematoencefálica (BBB) en ratas Sprague-Dawley macho utilizando la dosificación de casete por medio de administración oral. Se ha revisado el tópico de la dosificación de casete por Manitpisitkul, P. y White, R. E. (August 2004), Drug Discovery, Vol 9. No. 15, pp. 652-658. Los resultados se resumen en la Tabla adelante:

Estudios de dosificación de casete oral de un compuesto de la Fórmula I en ratas Sprague-Dawley macho, los AUC se normalizan a la dosis 1 mg/kg				
Comp.	Cerebro AUC (ug-h/mL) *	Plasma AUC (ug-h/mL) *	Cerebro AUC /plasma AUC	CL (L/h- kg)
Apo6995	0.30	0.26	1.2	3.89
Apo7030	0.59 (cal.)	0.59	1.00	1.68
Apo7041	0.45	0.60	0.75	1.67
Apo7080	0.7	0.92	0.76	1.09
Apo7067	0.74	0.5	1.50	2.00
Apo7056	0.77	1.38	0.56	0.72
Clioquinol	0.042	0.028	1.5	3.52

000073

Lista de compuestos de la Fórmula I probados en los estudios BBB
de Dosificación de Casete

Comp.	G ⁴	G ³	G ²	G ¹
Apo6995	H	H	CF ₃ CH ₂	CH ₃
Apo7030	H	H	CF ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂
Apo7041	H	H	CH ₃	CF ₃ CH (NMe ₂) -
Apo7080	H	H	CH ₃	CF ₂ HCH ₂ -
Apo7067	H	H	CF ₃ CH ₂	Me ₂ NCH ₂ -
Apo7056	CF ₃ CH (NHMe) -	H	CH ₃	CH ₃

5

Se acepta de manera general que la 1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona y sus derivados alquilo son ligandos bidentados (Ls) y reaccionan con Fe(III) para formar quelatos 1 : 3 neutros. En la gráfica de especiación como se muestra en La Figura 4, el porcentaje de las especies FeL₃ es cercano a 100 a pH 7.4 cuando se utiliza deferiprona como ligando. El quelato Fe resultante (FeL₃) no es redox activo, como se evidencia por el análisis voltamétrico cíclico. Sin embargo, si el pH baja a 6.0, una mezcla de las especies FeL₂⁺ y FeL₃ ahora están presentes en la solución. La deferiprona (1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona) es efectiva en la remoción de Fe(III) a pH > 7.2 en condiciones fisiológicas, pero a pH menor, la deferiprona y sus derivados alquilo son significativamente menos efectivos.

15

20

Hider et al. (J. Pharm. Pharmacol. 2000, 52, 263-273; European Journal of Medicinal Chemistry 2008, 42, 1035-1047) reporta el uso de derivados alquilamino de 3-hidroxi-4-piridinonas. Se ilustran dos gráficas de especiación con dos concentraciones diferentes de 2-etil-3-hidroxi-1-[2-(piperidin-1-yl)-

il)etil]piridin-4(1H)-ona [L] a 1×10^{-5} M y 7×10^{-4} M, respectivamente, mientras que se mantiene la concentración de [Fe] fija a 1×10^{-6} M. El quelato FeL_3 tiene un perfil de estabilidad más amplio solo a $\text{pH} > 5$ y por encima, y cuando [L] es 7×10^{-4} M (Figura 9 de J. Pharm. Pharmacol. 2000, 52, 271). Sin embargo, en una concentración de [L] a 1×10^{-5} M, el perfil de estabilidad de FeL_3 es muy similar a aquel del complejo de Fe-deferiprona.

Los compuestos amino seleccionados de esta invención tal como Apo7041 tienen estabilidad de quelato FeL_3 que se extiende de $\text{pH} 5$ y por encima. El análisis de los datos fotoespectroscópicos del quelato Fe muestra que la 3-hidroxipiridin-4-ona fluorada con el grupo amino base débil es un receptor de protón más fuerte que el átomo de oxígeno en el enlace Fe-O del quelato. Entre $\text{pH} 5$ a 7.2 , se atrapa el Fe(III) como un quelato férrico en la forma de FeL_3^- y FeL_3H . La gráfica de especiación Apo7041 en la Figura 5 muestra que no está presente FeL_2 por encima de $\text{pH} 5.0$. Adicionalmente, la concentración de ligando [L] no afecta el resultado de la gráfica de especiación en este estudio químico.

El número de aminos básicas débiles disponibles como el receptor de protón es tres en el quelato férrico. Antes de escisión del enlace Fe-O del quelato 1 : 3, todos los tres grupos amino se han protonado. La característica de este compuesto se comporta como disipador de protón interno resulta en una mejora en la estabilidad de quelato a pH bajo, que ofrece ventaja clara

000080

sobre las 3-hidroxipiridin-4-onas neutras tales como deferiprona. La FIGURA 6 y la FIGURA 7 bosquejan la comparación de los quelatos de amina neutros y básicos. Luego de dejar caer el pH a aproximadamente 5.0, una cantidad significativa de FeL_3 descompuesto para dar FeL_2 por medio de la división del enlace Fe-O cuando L es un ligando neutro. Sin embargo, los quelatos de los derivados de amina básicos de la Fórmula I en esta invención son estables a pH bajos.

La deferiprona experimenta metabolismo Fase II que resulta en glucuronidación extensiva en el oxígeno C3 del esqueleto 3-hidroxipiridin-4-ona. Por lo tanto, se requiere una alta dosis oral de deferiprona para lograr el efecto terapéutico. Los compuestos seleccionados de esta invención se designan específicamente para bloquear el oxígeno C3 de glucuronidación mediante la introducción de una unidad estructural trifluroroetilo C3 o C5 en masa sustituido con un derivad amina. En estudios de modelamiento, un grupo trifluoroetilo simple tiene la misma masa estérica como un grupo isopropilo. Por ejemplo, la masa estérica de un sustituyente 1-dimetilamino-2-trifluoroetilo puede evitar la C3-O-glucuronidación sin afectar la formación del quelato férrico FeL_3 . El modelamiento 3D del compuesto $\text{Fe}(\text{Apo7041})_3$ se conoce en la FIGURA 8.

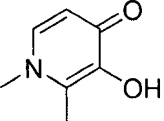
Los experimentos voltamétricos cíclicos muestran que se forma un $\text{Fe}(\text{Apo7041})_3^-$ estable con $E_{1/2} = -731 \text{ mV}$ (FIGURA 2). Los datos muestran que el $\text{Fe}(\text{Apo7041})_3^-$ no es activo en redox y es una entidad química estable. El valor acumulativo $\log \beta_{130}$ de

000081

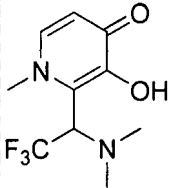
Apo7041 para Fe(III) es 38.8 (Tabla 29B en el ejemplo 29B), que es relativamente mayor que aquel de deferiprona con un valor de 37.24 (Tabla 1). A diferencia de otros derivados amina de 3-hidroxipiridin-4-ona reportado por Hider et al., el pKa de la unidad estructural C2-amino de Apo7041 es 3.5 en 0.1 M NaCl acuoso. Así, a pH 3.5, la forma protonada y la forma no protonada de la amina existe en una relación 1 : 1. Con una unidad incremental aumentada en pH, habrá significativamente más base libre presente en el medio.

Los derivados amino seleccionados de esta invención tiene mejor selectividad de metal cuando se compara con deferiprona. Las propiedades de unión de metal de Apo7041 se comparan con aquellos de deferiprona en la Tabla 1. Por ejemplo, el log β_{120} acumulativo para Zn(II) y Cu(II) son 13.2 y 17.3, respectivamente, para Apo7041, que son 2 a 3 órdenes de magnitud menor cuando se compara con aquellos para deferiprona a 15.0 y 20.5, respectivamente, en 0.1 M NaCl / MeOH acuoso, 1/1, v/v. Así, los derivados amina de esta invención son selectivos para Fe(III). La clasificación de acuerdo con las afinidades de unión son Fe(III) >> Cu(II) >>Zn(II).

Tabla 1: Comparación de las propiedades de unión de metal del compuesto amino Apo7041 y deferiprona.^{a,b}

Propiedades	Deferiprona	Apo7041
		

000082

		
pKa ^a	pKa ₁ = 10.6 pKa ₂ = 4.0	pKa ₁ = 10.1 pKa ₂ = 3.2 pKa ₃ = 2.0
Quelación Cu ²⁺ ^a	Logβ ₁ = 10.8 Logβ ₂ = 20.5 pCu ²⁺ = 9.9	Logβ ₁₁₁ = 14.1 Logβ ₁₂₂ = 27.9 Logβ ₁₂₁ = 23.0 Logβ ₁₂₀ = 17.3 pCu ²⁺ = 7.7
Quelación Zn ²⁺ ^a	Logβ ₁ = 8.1 Logβ ₂ = 15.0 pZn ²⁺ = 6.3	Logβ ₁₁₁ = 13.1 Logβ ₁₂₁ = 19.6 Logβ ₁₂₀ = 13.2 pZn ²⁺ = 6.0
Quelación Fe ³⁺ ^b	pKa ₁ = 9.92 pKa ₂ = 3.55 Logβ ₁₁₀ = 14.85 Logβ ₁₂₀ = 27.25 Logβ ₁₃₀ = 37.24 pFe ³⁺ = 20.2	pFe ³⁺ = 23.4

^a Excepto para Fe³⁺, los pKa y los valores log β se determinan en 0.1 M NaCl / MeOH acuoso, 1/1, mezcla v/v.

^b Para Fe³⁺, los pKa y los valores log β se determinan en 0.1 M NaCl acuoso. Para detalles, ver Ejemplo 29B

5

Una utilidad de los compuestos de esta invención puede estar en el tratamiento de pacientes con enfermedad de riñón en el que la presencia del hierro se detecta en la orina. La detección del contenido de proteína y el hierro libre en la orina como un método posible para supervisar la enfermedad de riñón se ha reportado en la US 6,906,052.

Una función biológica del riñón es retener proteínas. El término "proteinuria" significa la presencia de un exceso de proteínas de suero en la orina, y puede ser un signo de daño

renal (riñón). La lesión en el glomérulo o túbulo o páncreas puede afectar adversamente la capacidad del riñón para retener las proteínas. En la orina de los animales con síndrome nefrítico, el pH de la orina puede variar de pH 5.2 a 7.8. Los
5 experimentos en animales han mostrado que el hierro se une a la transferrina a un pH de 6.05. Cuando el pH cae por debajo de 6.0, existe un aumento marcado en el hierro no unido. El hierro disociado de la transferrina es capaz de provocar daño de radical libre potencialmente serio al riñón. El quelator molecular bajo
10 pequeño tal como deferiprona se ha utilizado para quelar el hierro libre como una posible terapia de tratamiento.

Cooper *et al.* reporta la especiación de hierro urinario (American Journal of Kidney Diseases, 25, 1995, 314-319) en el
15 síndrome nefrótico en donde el hierro se presenta en el fluido de túbulo en una forma no reactiva en asociación con transferrina como un resultado de la filtración glomerular de proteína. En ratas nefróticas, el hierro permanece unido a la transferrina a través del nefrón y se excreta como tal en la orina a pH
20 alcalino. Cuando el pH en la orina se reduce por debajo de 6, el hierro empieza a disociarse de la transferrina. Como se mencionó anteriormente, el hierro libre es activo en redox y puede provocar progresión adicional de las enfermedades renales.

25 Un compuesto de base débil se puede acumular en un compartimiento ácido para ejercer su acción biológica. Los compuestos neutros y bases fuertes no se acumulan en tal forma. Por ejemplo, el agente antisecretor omeprazol es una base débil

000084

que se concentra en el compartimiento ácido de la célula parietal para ejercer sus propiedades farmacológicas. Los derivados amino de 3-hidroxipiridin-4-ona de esta invención favorecen la acumulación en sitios en donde el compartimiento es ligeramente ácido. Un tal ejemplo puede ser el nefrón de pacientes con enfermedad de riñón.

Los derivados amino de 3-hidroxipiridin-4-ona de esta invención tienen por lo menos uno de un número de propiedades:

(a) estos son aminos débiles que se pueden acumular en el compartimiento ácido de un sistema biológico; (b) los quelatos 1:3-FeL₃ son estables a pH menor entre 5 y 7.2 cuando se compara con el quelato de los derivados alquilo neutros de 3-hidroxipiridin-4-ona tal como deferiprona; (c) estos no son activos en redox cuando se evidencia por el estudio voltamétrico cíclico; (d) estos llevan un sustituyente en masa en la posición C2 o C5 que puede bloquear la glucuronidación del C3-OH, y así puede requerir una dosis terapéutica menor de fármaco; (e) índice mayor de depuración que la deferiprona en estudios farmacocinéticos de dosificación de casete. Así los compuestos de esta invención pueden tener una propensión a experimentar excreción urinaria, y se entiende que el sitio relevante de hierro libre para pacientes con enfermedad renal es el riñón.

Otra posible utilidad de los compuestos amino de esta invención es en el tratamiento de cáncer y trastornos de pulmón inflamatorios. Buss et al. revisa la función de quelación de hierro en terapia de cáncer (Current Medicinal Chemistry, 2003,

000085

12, 1021-1034). El daño de ADN después de estrés oxidativo implica un metal de transición tal como hierro. Los lisosomas contienen una concentración comparativamente alta de hierro activo en redox, que se genera principalmente a partir de la degradación de proteínas que contienen hierro. El compartimiento ácido de el lisosoma facilita adicionalmente las reacciones oxidativas catalizadas por hierro (Kurz et al., Biochem. J. (2004) 378, 1039-1045). Se ha reportado que El DFO de quelator de hierro inhibe la síntesis de ADN y la proliferación celular. EL DFO es una base débil con un terminal amino libre y se puede acumular en el lisosoma para ejercer su mecanismo de quelación. Desafortunadamente, el DFO es un quelator hexadentado de péptido grande y no penetrará fácilmente la célula. Los compuestos amina de esta invención son compuestos de bajo peso molecular. La naturaleza básica débil del compuesto y sus carácter lipófilo permite acumular el compuesto en el compartimiento ácido de los lisosomas.

Richardson et al. reporta que el grupo celular más importante de hierro activo en redox puede existir dentro de los lisosomas, haciendo los organelos vulnerables al estrés oxidativo (Expert Opinion on Investigational Drugs, August 2005, Vol. 14, No. 8, Páginas 997-1008). El estrés oxidativo resultará en daño de tejido. Como resultado, la terapia de quelación de hierro que dirige el lisosoma puede ser una estrategia de tratamiento posible para enfermedades pulmonares inflamatorias. Los queladores de hierro de bajo peso molecular permeables a la célula de base débil se pueden acumular en el compartimiento

000086

acídico de los lisosomas, y por lo tanto pueden ser más efectivos que la desferrioxamina como agentes citoprotectores. Por lo tanto, otra posible utilidad para las bases débiles de esta invención es el uso de tales compuestos para el tratamiento de enfermedades pulmonares inflamatorias.

La mayor parte de los derivados no amino N^1 -trifluoroetilo o C^2 -difluoroetilo de 3-hidroxipiridin-4-ona de esta invención son intermediarios para la síntesis de los derivados amino.

Adicionalmente, los compuestos de la Fórmula I en donde G^1 es alquilo C_1-C_6 y G^2 es trifluoroetilo o G^1 es difluoroetilo y G^2 es alquilo C_1-C_6 son ejemplos de los derivados de 3-hidroxipiridin-4-onas sin una cadena lateral amina. Algunos de estos derivados neutros de 3-hidroxipiridin-4-ona de esta invención son significativamente más lipófilos que la deferiprona. En los estudios de dosificación del casete BBB, estos exhiben mayor relación de concentración de cerebro a plasma, haciéndolos más favorables para acumulación en el cerebro. Estos compuestos se pueden dirigir para acumulación en el cerebro y se utilizan hacia el tratamiento de enfermedades tales como Ataxia de Friedreich donde se utiliza el quelator para reducir la ataxia y el hierro cerebelar en el cerebro.

Todos los compuestos de esta invención tienen especificidad para la complejación de Fe(III) con los pKa C3-OH fenólicos favorables y $pFe(III) > 19$, una formación de quelato férrico 1:3 lisa cuando es evidente por la gráfica de Job, y un valor $D_{7.4} > 0.1$. Adicionalmente, los estudios de selectividad de metal

000087

muestran que el compuesto no quela los metales esenciales tal como calcio, magnesio y zinc.

Aunque se describen diversas realizaciones de la invención
5 aquí, se pueden hacer muchas adaptaciones y modificaciones dentro
del alcance de la invención de acuerdo con el conocimiento
general común de aquellos expertos en esta técnica. Tales
modificaciones incluyen la sustitución de los equivalentes
conocidos por cualquier aspecto de la invención con el fin de
10 lograr el mismo resultado en sustancialmente la misma forma. Los
rangos numéricos son inclusivos de los números que definen el
rango. La palabra "que comprende" se utiliza aquí como un término
de extremo abierto, sustancialmente equivalente a la frase "que
incluye, pero no se limita a", y la palabra "comprende" tiene un
15 significado correspondiente. Como se utiliza aquí, las formas
singulares "un", "uno" y "el" incluyen referentes plurales a
menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Así, por
ejemplo, la referencia a "una cosa" incluye más de tal cosa. La
citación de las referencias allí no es una admisión que tales
20 referencias son de la técnica anterior para la presente
invención. Cualesquier documentos de prioridad se incorporan aquí
como referencia como si cada documento de prioridad individual se
indicara específica e individualmente que se incorpora como
referencia y como se establece completamente aquí. La invención
25 incluye todas las realizaciones y variaciones sustancialmente
como se describió aquí anteriormente y con referencia a los
ejemplos y dibujos.

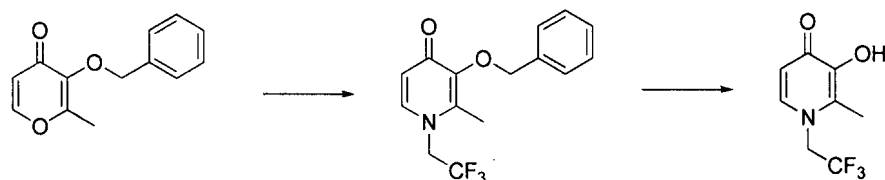
000088

Diversas realizaciones alternativas y ejemplos de la invención se describen aquí. Estas realizaciones y ejemplos son ilustrativos y no se deben constituir como limitantes del alcance de la invención.

5

Ejemplo 1

Preparación de 3-hidroxi-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona



10

(a) Preparación de 3-(benciloxi)-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona.

Se mezcla 3-(Benciloxi)-2-metil-4H-piran-4-ona (1.00 g, 4.6 mmol) con clorhidrato de trifluoroetilamina (1.35 g, 10.0 mmol) en piridina (10 mL). La mezcla de reacción se calienta en un matraz sellado a 75 °C durante 5 horas. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con 5 % de metanol en acetato de etilo como eluyente para dar 3-(benciloxi)-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (0.82 mg) como sólido beige. Rendimiento = 60%; ¹H RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 7.02 - 7.58 (m, 6H), 6.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.30 (q, J = 8.3-Hz, 2H) y 2.10 (s, 3H).

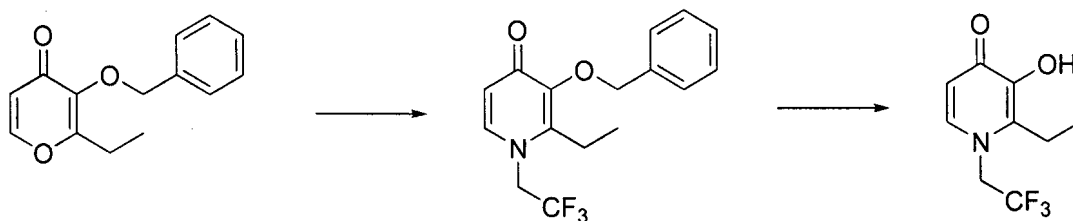
(b) Preparación de 3-hidroxi-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona.

00000g

Se mezcla 3-(Benciloxi)-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (820 mg, 2.8 mmol) con 10 % de paladio sobre carbono (húmedo, 84 mg) en metanol (20 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo hidrógeno a 30 psi en un aparato Parr durante 35 minutos. La mezcla se filtra a través de Celite™ y el filtrado se concentra. El residuo se tritura con éter para dar 3-hidroxi-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (511 mg) como sólido blancuzco. Rendimiento = 89%; ¹H RMN (DMSO-D₆, 90 MHz) δ (ppm): 7.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.99 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H) y 2.29 (s, 3H).

Ejemplo 2

Preparación de 3-hidroxi-2-etil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona



15

(a) En una forma similar como en el ejemplo 1(a), 3-(benciloxi)-2-etil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (1.10 g) se prepara a partir de 3-(benciloxi)-2-etil-4H-piran-4-ona (1.20 g, 5.2 mmol) y clorhidrato 2,2,2,- de trifluoroetilamina (3.57 g, 26.1 mmol) en piridina (10 mL). Rendimiento = 67%; ¹H RMN (MeOD-D₄, 90 MHz) δ (ppm): 7.07 - 7.59 (m, 6H), 6.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.38 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.58 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H) y 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); MS *m/z* 312 [M+1]⁺.

25

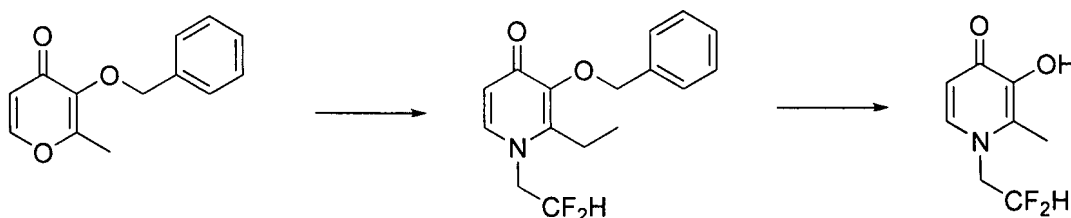
000090

(b) En una forma similar como se describe en el ejemplo 1(b), 2-etil-3-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (0.30g) se prepara a partir de 3-(benciloxi)-2-etil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (0.90g, 2.9 mmol) con 10 % de paladio sobre carbono (húmedo, 90 mg) en metanol (5 mL) y etanol (35 mL) bajo hidrógeno a 15 psi durante 1.5 horas. Rendimiento = 47%; ^1H RMN (DMSO- D_6 , 400MHz) δ (ppm): 7.58 (d, $J = 7.3\text{-Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J = 7.3\text{-Hz}$, 1H), 4.92 (q, $J=8.1$, 2H), 2.72 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H) y 1.20 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H); MS m/z 222 $[\text{M}+1]^+$.

10

Ejemplo 3

Preparación de 1-(2,2-difluoroetil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-ona



15

(a) Preparación de 3-(benciloxi)-1-(2,2-difluoroetil)-2-metilpiridin-4(1H)-ona.

Se mezcla 3-(Benciloxi)-2-metil-4H-piran-4-ona (432 mg, 2.0 mmol) con 2,2-difluoroetilamina (655 mg, 8.0 mmol) y clorhidrato de trietilamina (1.10 g, 8.0 mmol) en piridina (6 mL) en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se calienta a 110 °C durante la noche. El sólido se filtra y se lava con acetato de etilo. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo se mezcla con agua, y luego se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y solución salina. El producto se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel

25

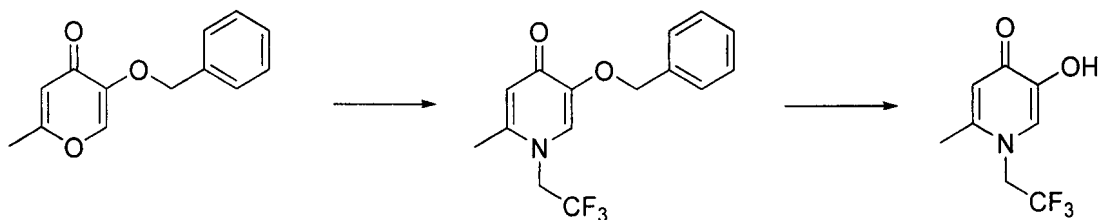
000091

de sílice con 5 % de metanol en acetato de etilo como eluyente para dar 3-(benciloxi)-1-(2,2-difluoroetil)-2-metilpiridin-4(1H)-ona (337 mg) como sólido amarillo pálido. Rendimiento = 60%; ^1H RMN (MeOD- D_4 , 90 MHz) δ (ppm): 7.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.16-7.55 (m, 5H), 6.46 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 55.0$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 14.8$ Hz, 1H) y 2.20 (s, 3H); MS m/z 280 $[\text{M}+1]^+$.

(b) En una forma similar como en el ejemplo 1(b), 1-(2,2-difluoroetil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-ona (160 mg) se prepara a partir de 3-(benciloxi)-1-(2,2-difluoroetil)-2-metilpiridin-4(1H)-ona (337 mg, 1.2 mmol) con 10 % de Pd/C (húmedo, 90 mg) en metanol bajo 1 atmósfera de hidrógeno utilizando un balón durante 5 minutos. Rendimiento = 70%; ^1H RMN (MeOD- D_4 , 90 MHz) δ (ppm): 7.60 (d, $J = 7.3$ -Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 7.3$ -Hz, 1H), 6.23-(tt, $J = 54.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.51 (td, $J = 14.8, 2.9$ Hz, 2H) y 2.43-(s, 3H); MS m/z 190 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 4

Preparación de 5-hidroxi-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona



(a) Preparación de 5-(benciloxi)-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona.

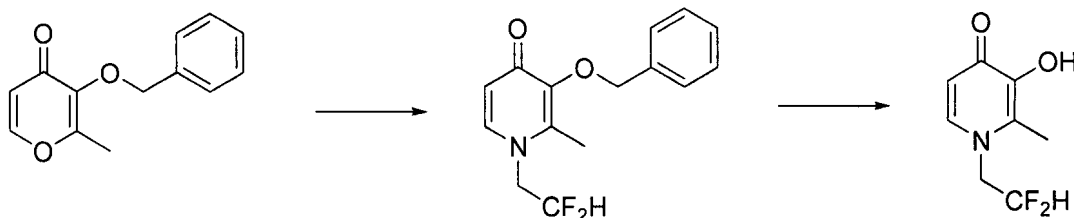
000092

Se mezcla 5-(Benciloxi)-2-metil-4H-piran-4-ona (4.32 g, 20.0 mmol) con trifluoroetilamina (6.92 g, 70.0 mmol) en HCl 6N (11.7 mL) y etanol (5.8 mL). La mezcla de reacción se calienta en un matraz sellado a 100° C durante 20 horas. La mezcla luego se concentra in vacuo y el residuo se diluye con agua. El sólido se filtra, se lava con agua y éter para dar 5-(benciloxi)-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (5.01 g) como sólido blanco. Rendimiento = 84%; ¹H RMN (MeOD - D₄, 90 MHz) δ (ppm): 7.99 (s, 1H), 7.14 - 7.65 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 4.91 - 5.25 (m, 4H), 2.53-(s, 3H).

(b) Se mezcla 5-(Benciloxi)-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (45.8 g, 164 mmol) con 6N HCl (100 mL) e isopropanol (20 mL). La mezcla se calienta a baño de aceite a 110° C durante 8 horas y luego se concentra mediante evaporador rotatorio. El residuo se tritura con acetona y éter para dar clorhidrato de 5-hidroxi-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (24.5 g). Rendimiento = 65%; ¹H RMN (MeOD-D₄, 90 MHz) δ (ppm): 8.18 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.31 (q, J = 8.2 Hz, 2H) y 2.67 (s, 3H).

Ejemplo 5

Preparación de 1-(2,2-difluoroetil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-ona



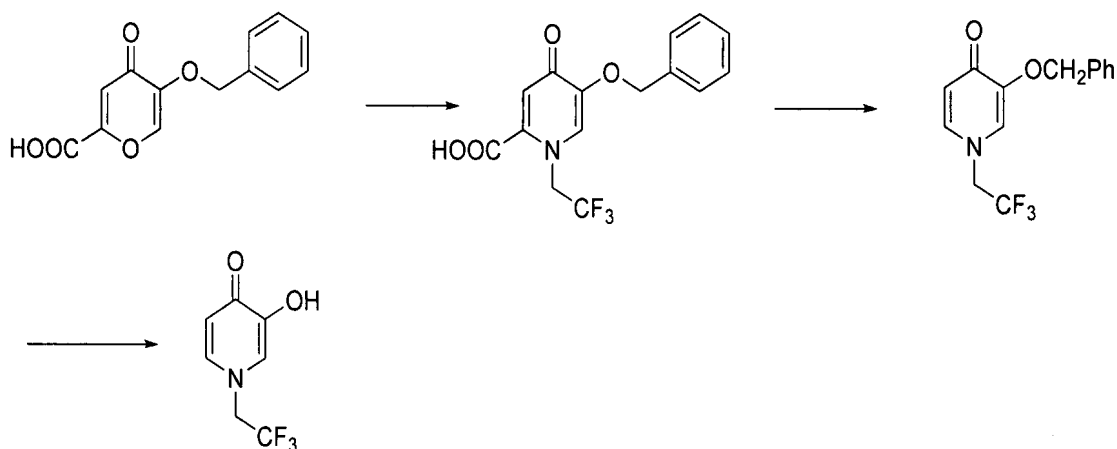
(a) En una forma similar como se describe en el ejemplo 4(a), se prepara 3-(benciloxi)-1-(2,2-difluoroetil)-2-metilpiridin-4(1H)-ona (2.20 g) a partir de una mezcla de 5-(benciloxi)-2-metil-4H-piran-4-ona (3.00 g, 13.8 mmol), difluoroetilamina (2.48 g, 55.2 mmol), clorhidrato de trietilamina (5.58 g, 55.2 mmol) y piridina (15 mL). Rendimiento = 58%; ^1H RMN (90 MHz, MeOD- D_4) δ (ppm): 7.53-(s, 1H), 7.27-7.45 (m, 5H), 6.36 (s, 1H), 5.56-6.77 (tt, J = 54.9, 3.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.24-4.60 (td, J = 14.9, 2.7, 2H) y 2.36 (s, 3H); MS m/z 280 $[\text{M}+1]^+$.

(b) En una forma similar como se describe en el ejemplo 1(b), se prepara 1-(2,2-difluoroetil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-ona (230 mg) a partir de 3-(benciloxi)-1-(2,2-difluoroetil)-2-metilpiridin-4(1H)-ona (500 mg, 1.80 mmol) con 10 % de Pd/C (húmedo, 50 mg) en metanol (40 mL) bajo hidrógeno en presión 15 psi en un aparato Parr durante 27 minutos. Rendimiento = 99%; ^1H RMN (MeOD- D_4 , 90 MHz) δ (ppm): 7.46 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.62-6.83-(tt, J = 54.9, 3.6 Hz, 1H), 4.26-4.60 (td, J = 15.3, 2.4 Hz, 2H) y 2.38 (s, 3H); MS m/z 190 $[\text{M}+1]^+$.

000094

Ejemplo 6

Preparación de 3-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona



- 5 (a) Se disuelve ácido 5-(Benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (10.5 g, 42.7 mmol) en solución de hidróxido de sodio (1.71 g, 42.7 mmol en 77 mL de agua desionizada). Se agrega clorhidrato de 2,2,2- trifluoroetilamina (23.1 g, 171 mmol) y la suspensión resultante se agita a 70° C (temperatura de baño de aceite) en un
- 10 matraz sellado durante 17 horas. La mezcla de reacción luego se filtra y el sólido blancuzco se lava con agua desionizada (20mL x 5) para dar ácido 5-(benciloxi)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridina-2-carboxílico (6.00 g). Rendimiento = 43%; ¹H RMN (MeOD-D₄, 90MHz) δ 7.30 (s, 1H), 6.76 - 7.09 (m, 5H), 6.71
- 15 (s, 1H), 4.93-(d, J = 8.4 Hz, 2H) y 4.65 (s, 2H); MS m/z 328 [M+1]⁺.

- (b) Se mezcla ácido 5-(Benciloxi)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridina-2-carboxílico (4.70 g, 14.4 mmol) con DMF (25
- 20 mL) y se calienta a 130° C (temperatura del baño) durante 3- horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida utilizando un evaporador rotatorio y el residuo se mezcla con acetato de etilo (50 mL). Esto luego se agita durante 2 horas a temperatura

ambiente y se filtra. El filtrado se concentra para dar 3-(benciloxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (3.58 g).

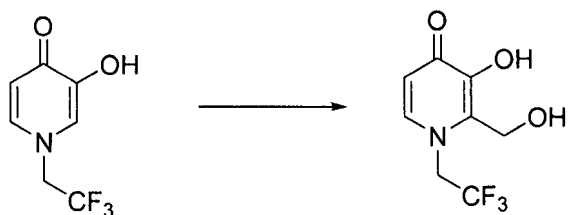
Rendimiento = 69%; ^1H RMN (DMSO- D_6 , 400MHz) δ (ppm) 7.57 - 7.84 (m, 2H), 7.22 - 7.57 (m, 5H), 6.25 (br. s, 1H) y 4.69 - 5.28 (m, 4H); MS m/z 284 $[\text{M}+1]^+$.

(c) Se mezcla 3-(Benciloxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (1.2 g, 4.2 mmol) con 10 % de paladio sobre carbono (húmedo, 0.12 g) en etanol (70 mL). La mezcla resultante se hidrogena a 15 psi de presión de hidrógeno durante 1.5 horas. Se retira el paladio mediante filtración a través de una capa de Celite™ y la torta de Celite™ se lava con metanol (5 mL x 3). El filtrado se evapora para dar 3-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (0.78 g) como sólido blanco.

Rendimiento = 95%; ^1H RMN (DMSO- D_6 , 400MHz) δ (ppm) 7.60 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.23-(d, J = 7.1 Hz, 1H) y 4.80 - 5.00 (m, 2H); MS m/z 194 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 7

Preparación de 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona



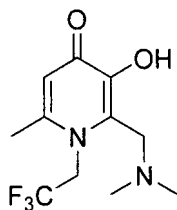
Se mezcla clorhidrato de 5-Hidroxi-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (4.87 g, 20.0 mmol) con 37 % de formaldehído (30 mL) y 6N hidróxido de sodio (7 mL, 42.0 mmol).

000096

La mezcla de reacción se agita a 39-42 °C durante 11 horas, y luego se agrega 37 % de formaldehído adicional (30 mL). La mezcla de reacción se agita a 37 °C durante 12 horas y luego se deja a temperatura ambiente durante 12 horas adicionales. El sólido se filtra y el filtrado se acidifica a pH de aproximadamente 5 a 6. La solución se concentra sobre gel de sílice y el producto se purifica mediante cromatografía de columna con una mezcla de gradiente de 5-10 % de metanol en acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto del título 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (3.02 g) como sólido melocotón pálido. Rendimiento 63.5%; ¹H RMN (DMSO-D₆ + D₂O, 90 MHz) δ (ppm): 6.20 (s, 1H), 5.15 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.33-4.92 (m, 2H) y 2.37 (s, 3H); MS *m/z* 238 [M+1]⁺.

15 Ejemplo 8

A. Preparación de 2-[(dimetilamino)metil]-3-hidroxi-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona

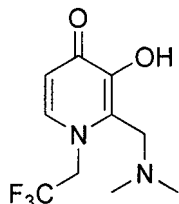


20 Se mezcla clorhidrato de 5-Hidroxi-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (415 mg, 1.7 mmol) con N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (4 mL) en etanol (10 mL) y se calienta a 80 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentra mediante evaporador rotatorio y el residuo se tritura con agua para dar 2-[(dimetilamino)metil]-3-hidroxi-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (315 mg) como sólido blanco.

000397

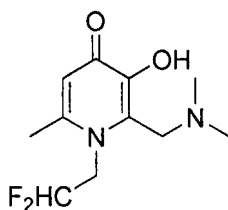
Rendimiento = 70%; ^1H RMN (DMSO- D_6 + D_2O , 90 MHz) δ (ppm): 6.20 (s, 1H), 5.15 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.69 (br. s, 2H) y 2.37 (s, 3H); MS m/z 265 $[\text{M}+1]^+$.

5 **B. Preparación de 2-[(dimetilamino)metil]-3-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona**



En una forma similar, se prepara 2-[(dimetilamino)metil]-3-
 10 hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (0.21 g) a
 partir de 3-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona
 (0.60g, 3.1 mmol) se hace reaccionar con N,N,N',N'-
 tetrametildiaminometano (8.50 mL, 62.2 mmol) en etanol (10 mL) a
 75° C durante 20 horas. Rendimiento = 27%; ^1H RMN (MeOD- D_4 ,
 15 90MHz) δ (ppm): 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.5 Hz,
 1H), 5.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H) y 2.94 (s, 6H); MS
 m/z 251 $[\text{M}+1]^+$.

**C. Preparación de 1-(2,2-difluoroetil)-2-[(dimetilamino)metil]-
 20 3-hidroxi-6-metilpiridin-4(1H)-ona**

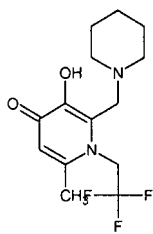


000098

En una forma similar, se prepara 1-(2,2-difluoroetil)-2-
 [(dimetilamino)metil]-3-hidroxi-6-metilpiridin-4(1H)-ona (0.41 g)
 a partir de 1-(2,2-difluoroetil)-5-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-
 ona (0.40 g, 2.1 mmol) y N,N,N',N'-tetrametildiaminometano (4.3-
 5 mL, 31.7 mmol) en etanol (10 mL) a 75° C durante 19 h.
 Rendimiento = 78 %; ¹H RMN (DMSO-D₆, 90MHz) δ ppm: 6.45 (tt, J =
 55.1, 3.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.74 (td, J = 14.6, 3.5 Hz, 2H),
 3.55 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (s, 6H); MS m/z 247 [M+1]⁺.

10 Ejemplo 9

Preparación de 3-hidroxi-6-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona



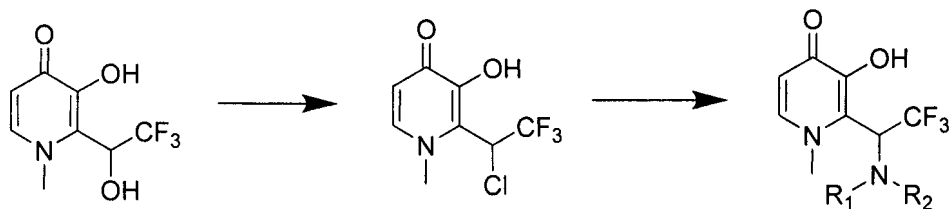
15 Se mezcla 3-Hidroxi-2-(hidroximetil)-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (375 mg, 1.6 mmol) con
 acetonitrilo a 80 °C y se agrega cloruro de tionilo (753-mg, 6.3-
 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos y luego
 se concentra mediante evaporador rotatorio para dar clorhidrato
 20 de 2-(clorometil)-3-hidroxi-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona. El compuesto de cloruro se
 agrega a una solución de piperidina (672 mg, 7.9 mmol) en
 isopropanol (5 mL) a temperatura ambiente. Cinco minutos después,
 la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato
 25 de etilo. La capa orgánica se lava con agua dos veces y solución
 salina, se seca y se concentra. El residuo se tritura con

000799

éter/hexanos para dar 3-hidroxi-6-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)-
 1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (165 mg) como sólido
 naranja pálido. Rendimiento = 34%; ^1H RMN ($\text{MeOD}-\text{D}_4$, 90 MHz) δ
 (ppm): 6.37 (s, 1H), 3.72 (br. s, 2H), 2.45 (br. m, 7H) y 1.51
 5 (br. m, 6H); MS m/z 305 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 10

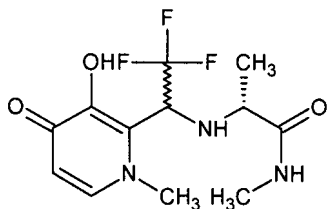
Preparación de *N*-metil-*N*2-[2,2,2-trifluoro-1-(3-hidroxi-1-metil-
 4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)etil]-*D*-alaninamida y *N*-metil-*N*2-
 10 [2,2,2-trifluoro-1-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-
 il)etil]-*L*-alaninamida (Apo6998 y Apo6999)



A una solución de clorhidrato de 3-hidroxi-1-metilpiridin-
 15 4(1H)-ona (100.0 g, 0.62 mol) disuelta en una solución de 6N NaOH
 (206.9 mL) en baño de agua helada se agrega metil hemiacetal
 trifluoroacetaldehído (131.9 mL, 1.24 mmol). La solución
 resultante se calienta a 95° C durante la noche. La mezcla de
 reacción luego se enfría, y en baño de agua helada el pH de la
 20 mezcla se ajusta a aproximadamente 5 utilizando una solución 6N
 HCl. El sólido precipitado se recolecta mediante filtración, y el
 sólido se lava vigorosamente con agua desionizada (100mL x 2), y
 luego se seca bajo vacío a 43° C durante la noche para
 proporcionar 3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-
 25 hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (94.8 g) como un sólido blanco.
 Rendimiento = 68% rendimiento; ^1H RMN (90 MHz, $\text{MeOD} - \text{D}_4$) δ (ppm):

000100

7.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.92 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); MS m/z 224 $[M+1]^+$, 158 (100%).



5 A una suspensión enfriada en hielo de 3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (1.60 g, 7.2 mmol) en 50 mL de acetonitrilo se agrega en forma de gotas SOCl_2 (0.80 mL, 10.8 mmol) seguido por piridina (0.6 mL, 7.2 mmol). La suspensión resultante se agita durante 0.5 h y luego se pone en
10 reflujo durante 2h. La mezcla de reacción se evapora hasta secado. A una suspensión del residuo en 10 mL de acetonitrilo se agrega una suspensión de L-H-Ala-NHMe.HCl (1.19 g, 8.6 mmol) y Et_3N (4.0 mL, 28.7 mmol) en 20 mL de acetonitrilo. La mezcla resultante se agita a TA durante la noche. La mezcla de reacción
15 se evapora hasta secado, y el residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (10% de NH_4OH conc. en IPA como eluyente) para proporcionar 2.20 g de los dos diastereómeros, Apo6988 y Apo6999. Se obtiene una muestra de cada uno de los diastereoisómeros a través de purificación adicional
20 por Biotage utilizando cartucho C18 de fase inversa.

Isómero más polar mediante HPLC ($T_R = 3.43$ -min) (110 mg). ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOD} - \text{D}_4$) δ (ppm): 7.68 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.68 - 4.80 (m, 1H), 3.83-(s, 3H), 3.41 -
25 3.56 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H); MS m/z 330 $[M+\text{Na}]^+$, 308 $[M+1]^+$, 126 (100%).

000101

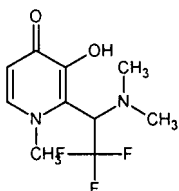
Isómero menos polar mediante HPLC ($R_t = 3.68$ min) (100 mg).

^1H RMN (400 MHz, MeOD - D_4) δ (ppm): 7.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 3.79 (s., 3H), 3.20-
5 3.24 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H); MS m/z 330 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 308 $[\text{M}+1]^+$, 126 (100%).

Condición HPLC: Columna: Simetría C18, 5 μm ; 3.9 mm x 150 mm; Índice de flujo: 1.0 mL/min; Fase móvil: A = 0.035 % de
10 HClO_4 , B = Acetonitrilo; Gradiente (min-B%): 0-10, 10-100, 12-100, 14-50.

Ejemplo 11

Preparación de 2-[1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil]-3-
15 hidroxil-1-metilpiridin-4(1H)-ona (Apo7041)



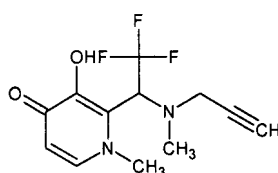
A una suspensión de 3-hidroxil-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (5.00 g, 22.4 mmol) en 40 mL de
20 acetonitrilo en baño de agua helada se agrega reactivo de Vilsmeier (4.30 g, 33.6 mmol) en forma de porciones. La mezcla resultante se agita durante 2h antes de ser agregada a una suspensión de clorhidrato de dimetilamina (6.00 g, 73.6 mmol) y Et_3N (15.0 mL, 107.6 mmol) en 30 mL de acetonitrilo. La
25 suspensión resultante se agita a TA durante la noche. El sólido se filtra y el filtrado se concentra hasta secado. El residuo se

000102

purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (10 % de MeOH en EtOAc como eluyente) para proporcionar el compuesto del título, Apo7041 (1.8 g). Rendimiento = 32%; ^1H RMN (90 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} - \text{D}_4$) δ (ppm): 7.63-(d, $J = 7.3\text{-Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J = 7.3\text{-Hz}$, 1H), 4.78 (q, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.41 (s, 6H); MS m/z 273- $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 251 $[\text{M}+1]^+$, 206 (100%).

Ejemplo 12

A. Preparación de 3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-[metil(prop-2-in-1-il)amino]etil)piridin-4(1H)-ona (Apo7057)

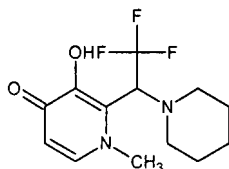


A 20 mL de acetonitrilo frío en un baño de agua helada se agrega DMF (0.42 mL, 5.4 mmol) seguido por cloruro de oxalilo (0.47 mL, 5.4 mmol) en forma de gotas. A esta suspensión resultante se agrega 3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (1.0 g, 4.5 mmol) en una porción. La mezcla luego se agita durante 2h. Luego, se agrega Et_3N (2.50 mL, 17.9 mmol) a esta mezcla de reacción seguido por N-metil propargilamina (0.75 mL, 9.0 mmol). La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. El sólido se filtra, y el filtrado se concentra hasta secado. El residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (5 % de MeOH en CH_2Cl_2 como eluyente) para proporcionar el compuesto del título, Apo7057 (570 mg) como un polvo naranja. Rendimiento = 46.4%; ^1H RMN (400 MHz, DMSO + unas pocas gotas de D_2O) δ (ppm): 7.6 (br. s., 1H),

000103

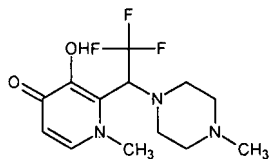
6.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.15 (br. s., 1H), 3.87 (s, 3H), 3.37 - 3.67 (m, 2H), 3.23-(br. s., 1H), 2.32 (br. s., 3H); MS m/z 275 $[M+1]^+$, 206 (100%).

5 **B. Preparación de 3-hidroxi-1-metil-2-[2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-1-il)etil]piridin-4(1H)-ona (Apo7058)**



En una forma similar, se prepara Apo7058 a partir de 3-
 10 hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-
 ona (1.0 g, 4.5 mmol) y piperidina (0.88 mL, 8.9 mmol). El
 compuesto del título Apo7058 (700 mg) se obtiene como un sólido
 blanco después de purificación mediante cromatografía flash (4 %
 de MeOH en CH_2Cl_2 como eluyente). Rendimiento = 54%; 1H RMN (400
 15 MHz, $DMSO-D_6$, $75^\circ C$) δ (ppm): 7.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.19 (d, J
 = 6.8 Hz, 1H), 4.82 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.46 -
 2.84 (m, 4H), 1.29 - 1.74 (m, 6H) MS m/z 291 $[M+1]^+$, 206 (100%).

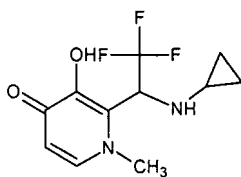
20 **C. Preparación de 3-hidroxi-1-metil-2-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metilpiperazin-1-il)etil]piridin-4(1H)-ona (Apo7073)**



En una forma similar, se prepara Apo7073 a partir de 3-
 hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-
 25 ona (1.0 g, 4.5 mmol) y 1-metilpiperazina (1.0 mL, 9.0 mmol). El

compuesto del título Apo7073-(401 mg) se obtiene después de purificación mediante Columna C18 inversa Biotage. Rendimiento = 29%; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 75°C) δ (ppm): 7.63-(d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.94 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (br. s., 4H), 2.92 (br. s., 4H), 2.64 (s, 3H); MS m/z 306 $[\text{M}+1]^+$, 206 (100%).

D. Preparación de 2-[1-(ciclopropilamino)-2,2,2-trifluoroetil]-3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona (Apo7074)

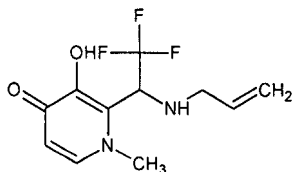


10

En una forma similar, se prepara Apo7074 a partir de 3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (1.0 g, 4.5 mmol) y ciclopropilamina (0.62 mL, 9.0 mmol). Se obtiene el compuesto del título Apo7074 (470 mg) después de purificación mediante cromatografía flash (5 % de MeOH en CH_2Cl_2 como eluyente). Rendimiento = 40%; ^1H RMN (400 MHz, DMSO + unas pocas gotas de D_2O) δ (ppm): 7.67(d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.70 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.04 (br. s., 1H), 0.34-0.43-(m, 4H); MS m/z 263- $[\text{M}+1]^+$, 206 (100%).

20

E. Preparación de 3-hidroxi-1-metil-2-[2,2,2-trifluoro-1-(prop-2-en-1-ilamino)etil]piridin-4(1H)-ona (Apo7075)



000105

En una forma similar, se prepara Apo7075 a partir de 3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (1.0 g, 4.5 mmol) y alilamina (0.67 mL, 9.0 mmol). El compuesto del título Apo7075 (497 mg) se obtiene después de purificación mediante cromatografía flash (5 % de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyente). Rendimiento = 42%; ¹H RMN (400 MHz, DMSO + unas pocas gotas de D₂O) δ (ppm): 7.65 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 5.14 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.63-(q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.15-3.19 (m, 2H); MS *m/z* 263-[M+1]⁺, 206 (100%).

Ejemplo 13

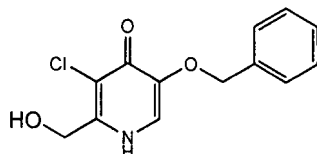
A. Preparación de 5-(benciloxi)-3-cloro-2-metilpiridin-4(1H)-ona.

A una solución de 5-(benciloxi)-2-metilpiridin-4(1H)-ona (9.00 g, 41.8 mmol) en 2M hidróxido de sodio (62.5 mL, 125 mmol) bajo baño de agua helada, una solución de 10-14% de hipoclorito de sodio (62.5 mL) se agrega lentamente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla de reacción se neutraliza cuidadosamente con 6N HCl a pH aproximadamente 7 con enfriamiento externo para mantener la temperatura interna por encima de 25 °C. El sólido se filtra y se lava con agua (3-x), luego se seca en un horno de vacío durante la noche. Así, se obtiene 5-(benciloxi)-3-cloro-2-metilpiridin-4(1H)-ona (9.03-g) como un sólido blanco.

000106

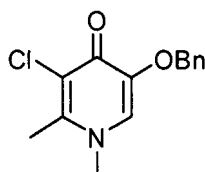
Rendimiento = 86%; ^1H RMN (DMSO- D_6 , 90 MHz) δ (ppm): 11.74 (br. s, 1H), 7.14-7.68 (m, 6H), 5.02 (s, 2H) y 2.33-(s, 3H).

B. Preparación de 5-(benciloxi)-3-cloro-2-(hidroximetil)piridin-4(1H)-ona



En una forma similar, se prepara 5-(benciloxi)-3-cloro-2-(hidroximetil)piridin-4(1H)-ona (10.50 g) a partir de 5-(benciloxi)-2-(hidroximetil)piridin-4(1H)-ona (11.56 g, 50 mmol) y una solución de 10-14 % de hipoclorito de sodio (75 mL) en 2M solución de hidróxido de sodio (75 mL). Rendimiento = 81%; ^1H RMN (DMSO- D_6 , 90 MHz) δ (ppm): 11.35 (br. s, 1H), 7.05-7.66 (m, 6H), 5.79-6.32 (m, 1H), 5.03-(s, 2H) y 4.54 (s, 2H).

C. Preparación de 5-(benciloxi)-3-cloro-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona.



Se suspende 5-(Benciloxi)-3-cloro-2-metilpiridin-4(1H)-ona (3.00 g, 12.0 mmol) en 25mL de DMF. Se agrega carbonato de potasio (3.30 g, 24.0 mmol) seguido por la adición de yodometano (1.53- mL, 24.0 mmol). El progreso de la reacción se supervisa mediante TLC (30 % de acetato de etilo en hexanos). Luego de

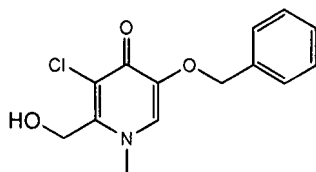
000107

terminación, la reacción se deja agitar a temperatura ambiente. Se agrega agua y se forma un precipitado blanco. El sólido se recolecta mediante filtración por succión, se deja secar al aire y luego se seca adicionalmente bajo vacío. Así, se obtiene 5-

5 (benciloxi)-3-cloro-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona (2.00 g).

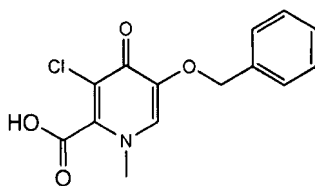
Rendimiento = 63%; ^1H RMN (MeOD- D_4 , 90 MHz,) δ (ppm): 7.61 (s, 1H), 7.27-7.46 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 3.75 (s, 3H) y 2.54 (s, 3H).

10 D. Preparación de 5-(benciloxi)-3-cloro-2-(hidroximetil)-1-metilpiridin-4(1H)-ona



En una forma similar, 5-(benciloxi)-3-cloro-2-(hidroximetil)-1-metilpiridin-4(1H)-ona (7.52 g) se prepara a partir de 5-(benciloxi)-3-cloro-2-(hidroximetil)piridin-4(1H)-ona (10.0 g, 37.6 mmol), yodometano (10.7 g, 75.2 mmol) y carbonato de potasio (10.3-g, 75.2 mmol) en DMF (50 mL). Rendimiento = 72%; ^1H RMN (DMSO- D_6 , 90 MHz) δ (ppm): 7.77 (s, 1H), 7.17-7.58 (m, 5H), 5.65 (br. s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.70 (br. s, 2H) y 3.81 (s, 3H).

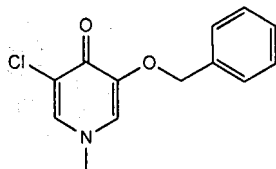
E. Preparación de ácido 5-(benciloxi)-3-cloro-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxílico.



000108

A una mezcla de 5-(benciloxi)-3-cloro-2-(hidroximetil)-1-metilpiridin-4(1H)-ona (4.90 g, 17.5 mmol), TEMPO (120 mg, 0.77 mmol) y bromuro de potasio (120 mg, 1.00 mmol) en acetona (50 mL) y bicarbonato de sodio saturado (40 mL) por debajo de 7 °C se agrega en forma de gotas a 10-14% de solución de hipoclorito de sodio (50 mL) durante 30 minutos. Después de ser agitado durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con agua y se ajusta a pH aproximadamente 1.5 con 6N HCl. El sólido se filtra y se lava con agua para dar ácido 5-(benciloxi)-3-cloro-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxílico (2.89 g) como un sólido blanco. Rendimiento = 56%; ^1H RMN (DMSO- D_6 , 90 MHz) δ (ppm): 7.79 (s, 1H), 7.16-7.62 (m, 5H), 5.03-(s, 2H) y 3.67 (s, 3H); MS m/z 294 $[\text{M}+1]^+$.

F. Preparación de 3-(benciloxi)-5-cloro-1-metilpiridin-4(1H)-ona.



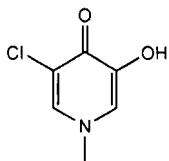
Se calienta 5-(Benciloxi)-3-cloro-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxílico (3.50 g, 11.9 mmol) en DMF (10 mL) durante una hora. La mezcla de reacción se concentra mediante evaporación rotatoria y el residuo se tritura con acetato de etilo/éter para dar 3-(benciloxi)-5-cloro-1-metilpiridin-4(1H)-ona (2.80 g) como un sólido café pálido. Rendimiento = 94%; ^1H

000'ng

RMN (DMSO- D_6 , 90 MHz) δ (ppm): 8.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.19-7.58 (m, 5H), 5.01 (s, 2H) y 3.67 (s, 3H).

Ejemplo 14

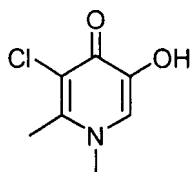
5 A. Preparación de 3-cloro-5-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona.



Se mezcla 3-(Benciloxi)-5-cloro-1-metilpiridin-4(1H)-ona
 10 (2.70 g, 10.8 mmol) en 6N HCl (15 mL) y etanol (10 mL). Después de ser puesto en reflujo durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentra mediante evaporador rotatorio. El residuo se mezcla con agua (5 mL) y se basifica a pH 8-9 con amoníaco concentrado. Sale un precipitado blancuzco, y la mezcla se concentra de nuevo
 15 in vacuo para retirar los volátiles. El sólido blancuzco se recolecta mediante filtración por succión y se seca para dar 3-cloro-5-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona (1.32 g). Rendimiento = 76.6%; ^1H RMN (DMSO- D_6 , 90 MHz) δ (ppm): 7.98 (s, 1H), 7.47 (s, 1H) y 3.67 (s, 3H).

20

B. Preparación de 3-cloro-5-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona

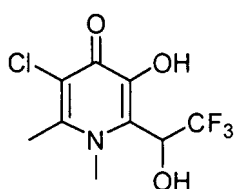


000'10

En una forma similar, se prepara 3-cloro-5-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona (600 mg), al poner en reflujo una mezcla de 5-(benciloxi)-3-cloro-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona (2.00 g, 7.6 mmol) con 6N HCl (20 mL) y metanol (10 mL) a 100 °C durante 2 horas. Rendimiento = 46%; ¹H RMN (MeOD-D₄, 90 MHz) δ (ppm): 8.08 (s, 1H) 4.08 (s, 3H) y 2.72 (s, 3H); MS m/z 174 [M+1]⁺.

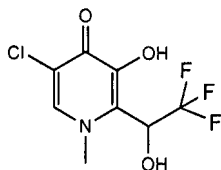
Ejemplo 15

A. Preparación de 3-cloro-5-hidroxi-1,2-dimetil-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona.



Se suspende 3-Cloro-5-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona (500 mg, 2.80 mmol) en metil hemiacetal trifluoroacetaldehído (3-mL). Se agrega carbonato de potasio (119 mg, 0.86 mmol) y la mezcla se calienta a 120 °C. Después de 2.5 horas, la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, luego se diluye con metanol y se filtra. El filtrado se concentra hasta secado y se diluye con acetona. La solución se filtra y el filtrado se concentra para dar 3-cloro-5-hidroxi-1,2-dimetil-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (650 mg) como sólido rosado. Rendimiento = 85%; ¹H-NMR (MeOD-D₄, 90 MHz) δ (ppm): 5.9 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H) y 2.65 (s, 3H); MS-ESI m/z 272 [M+1]⁺.

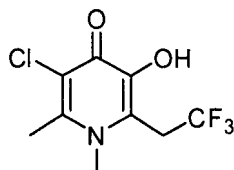
B. Preparación de 5-cloro-3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona



- 5 En una forma similar, se prepara 5-cloro-3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (1.40 g) a partir de 3-cloro-5-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona (1.27 g, 8.0 mmol) y metil hemiacetal trifluoroacetaldehído (12.7 mL) en la presencia de carbonato de potasio (0.22 g, 1.6 mmol).
- 10 Rendimiento = 68%; ^1H RMN ($\text{DMSO}-D_6$) δ (ppm): 8.10 (s, 1H), 5.80 (q, $J = 8.7$ Hz, 1H) y 3.88 (s, 3H); MS m/z 258 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 16

- A. Preparación de 3-cloro-5-hidroxi-1,2-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona.
- 15



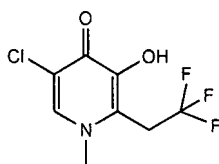
- Se suspende 3-Cloro-5-hidroxi-1,2-dimetil-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (300 mg, 1.10 mmol) en 10 mL de acetonitrilo y cloruro de tionilo (398 μL , 5.50 mmol) se agrega en forma de gotas. La reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se concentra. El crudo se diluye con 10 mL de metanol y borohidruro de sodio (329 mg, 8.80 mmol) se agrega en porciones pequeñas. Después de 15 horas,

000112

la reacción se filtra y el filtrado se concentra in vacuo. El sólido resultante se disuelve en metanol y se agrega acetato de etilo, se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de Columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de 30 % de EtOAc en MeOH como eluyente. Las fracciones ricas en producto se combinan y se evaporan hasta secado. El residuo del producto se recrystaliza a partir de metanol/acetato de etilo para dar 3-cloro-5-hidroxi-1,2-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (172 mg) como un sólido blanco.

10 Rendimiento = 61%; ^1H RMN (MeOD- D_4 , 90 MHz) δ (ppm): 4.1 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H) y 2.77 (s, 3H); MS m/z 256 $[\text{M}+1]^+$.

B. Preparación de 5-cloro-3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona



15

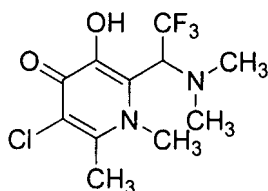
En una forma similar, se prepara 5-cloro-3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (117 mg) a partir de 5-cloro-3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (580 mg, 2.30 mmol). Rendimiento = 22%; ^1H RMN (MeOD- D_4 , 90 MHz) δ (ppm): 8.04 (s, 1H), 3.91 (q, J = 9.9 Hz, 2H) y 3.84 (s, 3H); MS m/z 242 $[\text{M}+1]^+$.

20

000113

Ejemplo 17

A. Preparación de 3-cloro-6-[1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil]-5-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona



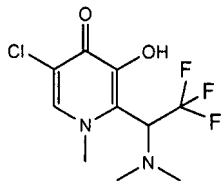
5

Se mezcla 3-Cloro-5-hidroxi-1,2-dimetil-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (618 mg, 2.3 mmol) con piridina (276 μ L, 3.4 mmol) en acetonitrilo (10 mL) a temperatura ambiente. Se agrega cloruro de tionilo (249 μ L, 3.41 mmol) en forma de gotas. Después de ser agitado a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se concentra mediante evaporación rotatoria. El residuo se seca bajo vacío y luego se mezcla con etanol (20 mL) bajo baño de agua helada. Se agrega una dimetilamina etanólica (5.6 M, 4.06 mL, 22.8 mmol) a aproximadamente 5 °C y la mezcla se agita durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentra mediante evaporación rotatoria. El residuo se mezcla con agua (10 mL) y el pH de la solución se ajusta a 5.5. El sólido precipitado se recolecta mediante filtración por succión, y se lava con agua, luego se tritura con éter/hexanos para dar 3-cloro-6-[1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil]-5-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona (380 mg) como un sólido blancuzco. Rendimiento = 56%; ^1H RMN (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 4.88 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.65 - 2.81 (m, 3H) y 2.39 (s, 6H); MS m/z 299 $[\text{M}+1]^+$.

25

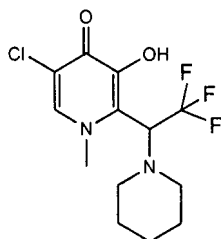
000'14

B. Preparación de 5-cloro-2-(1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona



5 En una forma similar, se prepara 5-cloro-2-(1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)-3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona (290 mg) a partir de 5-cloro-3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (386 mg, 1.5 mmol). Rendimiento = 68%; ^1H RMN ($\text{MeOD}-D_4$, 90 MHz) δ (ppm): 8.04 (s, 1H), 4.69 - 4.85 (m, 1H), 4.05 (br. s, 3H) y 2.42 (br. s, 6H); MS m/z 285 $[\text{M}+1]^+$.

C. Preparación de 5-cloro-3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-1-il)etil)piridin-4(1H)-ona



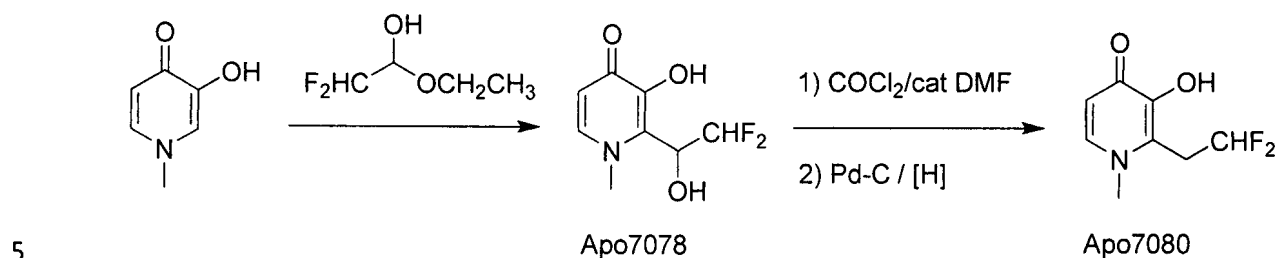
15

En una forma similar, se prepara 5-cloro-3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-1-il)etil)piridin-4(1H)-ona (302 mg) a partir de 5-cloro-3-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (386 mg, 1.5 mmol). Rendimiento = 60%; ^1H RMN ($\text{MeOD}-D_4$, 90 MHz) δ (ppm): 8.03-(br. s, 1H), 4.57 - 4.83-(m, 1H), 3.74 - 4.35 (m, 3H), 2.21 - 3.02 (m, 4H) y 1.44 - 1.89 (m, 6H); MS m/z 325 $[\text{M}+1]^+$.

00015

Ejemplo 18

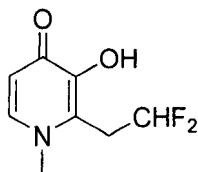
A. Preparación de 2-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona (Apo7078)



Una suspensión sellada de 3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona (1.00 g, 8.0 mmol) y carbonato de potasio (0.11 g, 0.8 mmol) en 2.4 mL de etil hemiacetal difluoroacetaldehído se calienta a 50° C durante 18 h. Los componentes volátiles se evaporan bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 3-mL de agua desionizada luego se enfría en un baño de agua helada, y el pH se ajusta a 5-6 con una solución 1N HCl. El precipitado se recolecta mediante filtración por succión y se seca. Así, se obtiene el compuesto del título Apo7078 (410 mg) como un sólido blanco. Rendimiento = 25%; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.30 (dt, ³*J* = 55.8 Hz, ²*J* = 5.1 Hz, 1H), 5.45 (dt, ²*J* = 5.1 Hz, ³*J* = 11.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H); MS *m/z* 206 [M+1]⁺, 188 (100%).

20

B. Preparación de 2-(2,2-difluoroetil)-3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona (Apo7080)



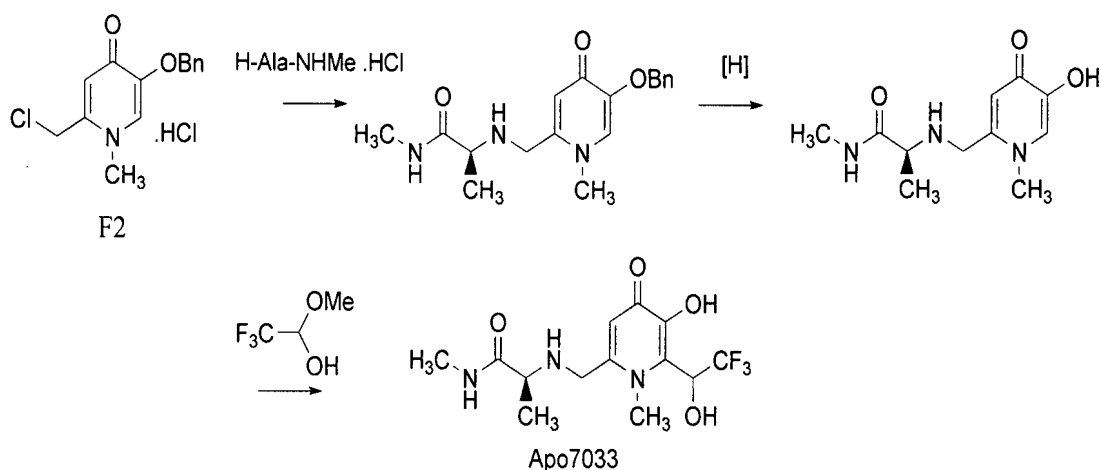
000116

A 10 mL de acetonitrilo en baño de agua helada se agrega DMF (0.14 mL, 1.8 mmol) seguido por cloruro de oxalilo (0.15 mL, 1.8 mmol) en forma de gotas. A esta suspensión resultante se agrega
5 2-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona (0.30 g, 1.5 mmol) en una porción, y la mezcla resultante se agita durante 2h. Se recolecta un sólido mediante filtración, y se disuelve en 150 mL de acetonitrilo. A esta solución resultante se agrega Pd/C (10%, húmedo, 0.20 g, 66.7% p/p), y la mezcla se
10 somete a hidrogenación bajo 40 psi de presión de hidrógeno durante 2h. El catalizador se filtra, y el filtrado se evapora hasta secado. El residuo se disuelve en agua desionizada, y el pH se ajusta a 5-6 utilizando 6N solución NaOH. El precipitado se recolecta por medio de filtración por succión para proporcionar
15 el producto crudo (100 mg) como un sólido blancuzco. El crudo se purifica adicionalmente mediante Biotage utilizando cartucho C18 de fase inversa para proporcionar el compuesto del título, Apo7080 (66 mg) como sólido blanco. Rendimiento = 24%; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J =
20 7.2 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 56.5, 4.7 Hz, 1H), 3.83-(s, 3H), 3.51 (dt, 3J = 15.9 Hz, 2J = 4.6 Hz, 2H); MS m/z 190 $[\text{M}+1]^+$, 188 (100%).

000'17

Ejemplo 19

Preparación de *N*-2-([5-hidroxi-1-metil-4-oxo-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1,4-dihidropiridin-2-il]metil)-*N*-metil-L-alaninamida (Apo7033)



5

Una mezcla de clorhidrato de 5-(benciloxi)-2-(clorometil)-1-metilpiridin-4(1*H*)-ona (7.55 g, 25.0 mmol), H-Ala-NHMe.HCl (5.14 g, 37.0 mmol) y diisopropiletilamina (12.5 mL, 72.0 mmol) en CH₃CN (50 mL) se calienta a 85 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Los volátiles se remueven in vacuo, y el residuo se pre-purifica mediante cromatografía de Columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de MeOH y acetato de etilo como eluyente (Gradiente de solvente de 10, 15 y 20 % de MeOH en acetato de etilo). Las fracciones ricas en producto se combinan y se evaporan hasta secado. La purificación adicional mediante cromatografía de Columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de H₂O y CH₃CN (1-5 % de contenido de H₂O) y luego a 10 % de MeOH en solución de diclorometano proporciona (S)-2-((5-(benciloxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metilamino)-*N*-metilpropanamida (7.17 g) en 87 % de rendimiento. MS *m/z* 352 [M+Na]⁺, 330 (100%) [M+1]⁺, 228, 138, 91.

000*18

Una mezcla de (S)-2-((5-(benciloxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metilamino)-N-metilpropanamida (7.04 g, 21.4 mmol) y 10 % de Pd/C (0.90 g) en MeOH (70 mL) se somete a
 5 hidrogenación en un aparato Parr a 50 psi de presión de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtra sobre celita y el filtrado se concentra in vacuo. El sólido resultante se seca en un horno de vacío a 44 °C durante la noche. Así, se obtiene (S)-
 10 2-((5-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metilamino)-N-metilpropanamida como un sólido naranja (4.90 g) en 96 % de rendimiento. ¹H RMN (CD₃COOD) δ (ppm): 7.77 (s, 1H), 7.03-(s, 1H), 4.30 - 4.34 (m, 3H, OCH₂ + CHCH₃), 3.98 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.3-Hz, 3H, CHCH₃); MS m/z 262 [M+Na]⁺, 240 (100%) [M+1]⁺, 138, 110.

15

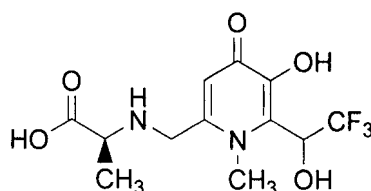
Una mezcla de (S)-2-((5-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metilamino)-N-metilpropanamida (3.13-g, 13.1 mmol), metil hemiacetal trifluoroacetaldehído (3.6 mL, 38.0 mmol) y carbonato de potasio (2.62 g, 19.0 mmol) en CH₃CN (35 mL) se
 20 calienta a 75 - 80 °C durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mediante TLC utilizando una mezcla de solvente de 28-30 % de NH₄OH conc. en IPA como eluyente que indica el consumo incompleto del material de partida. Se agrega una porción adicional de metil hemiacetal trifluoroacetaldehído (4 mL), y la
 25 mezcla se calienta a 95 - 100 °C durante otras 24 h. Al enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purifica mediante cromatografía de Columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de MeOH y acetato de etilo como eluyente (gradiente de

000'19

solvente de 10, 15 y 20 % de MeOH en acetato de etilo). Así, el compuesto del título N-2-{[5-hidroxi-1-metil-4-oxo-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1,4-dihidropiridin-2-il]metil}-N-metil-L-alaninamida, Apo7033, se obtiene como un sólido amarillento (1.53-g) in 35% rendimiento. ¹H RMN (DMSO - D₆) δ (ppm): 7.79 (t, J = 4.4 Hz, 1H, NH), 6.30 (s, 1H), 5.87 (q, J = 8.7 Hz, 1H, CHCF₃), 3.82 (s, 3H, NCH₃), 3.61 - 3.65 (dd, ²J = 14.5 y ⁴J = 1.9 Hz, 1H, 0.5 NHCH₂), 3.47 - 3.52 (t evidente, J = 15.2 Hz, 1H, 0.5 NHCH₂), 3.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CHCH₃), 2.59 (d, J = 4.2 Hz, 3H, NHCH₃), 1.12 (dd, ²J = 6.8 y ⁴J = 2.3-Hz, 3H, CHCH₃); ¹³C RMN (DMSO - D₆) δ (ppm): 175.0 (C=O), 169.6 (C=O), 149.2, 147.3, 125.6, 125.0 (q, J = 283-Hz, CHCF₃), 113.1 (CH), 65.2 (q, J = 33-Hz, CHCF₃), 56.9 (CH), 48.9 (CH₂), 36.6 (NCH₃), 25.8 (NHCH₃), 19.6 (CH₃); MS m/z 360 [M+Na]⁺, 338 (100%) [M+1]⁺, 236.

Ejemplo 20

N-{[5-hidroxi-1-metil-4-oxo-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1,4-dihidropiridin-2-il]metil}-L-alanina (Apo7032)



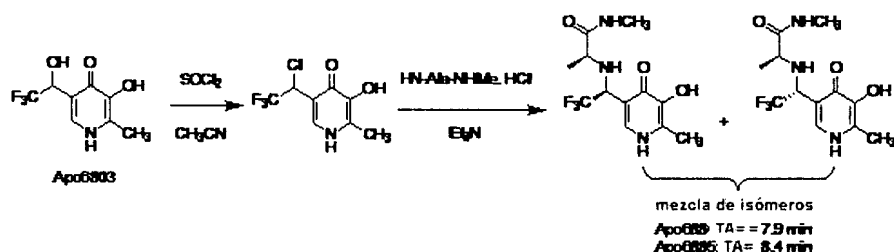
El experimento en la última etapa del ejemplo previo (ejemplo 19) se repite (2.9 mmol escala) excepto que la mezcla se purifica mediante cromatografía de Columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de 28-30 % de NH₄OH conc.y IPA como eluyente (gradiente de solvente de 10, 15 y 20 y 25% NH₄OH en IPA). En este caso, el compuesto ácido del título N-{[5-hidroxi-

1-metil-4-oxo-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1,4-dihidropiridin-2-il]metil}-L-alanina (Apo7032) se obtiene como un sólido naranja (0.7 g) en 78 % de rendimiento. MS m/z 347 $[M+Na]^+$, 325 (100%) $[M+1]^+$, 236.

5

Ejemplo 21

Preparación de los diastereómeros de N-metil-2-[2,2,2-trifluoro-1-(5-hidroxi-6-metil-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-il)-etilamino]-propionamida (Apo6884 y Apo6885)



10

Se agrega cloruro de tionilo (2.5 mL, 33.7 mmol) a una suspensión de 3-hidroxi-2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-piridin-4-ona (1.50 g, 6.7 mmol) en acetonitrilo (33-mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita durante 30 min hasta que resulta una solución clara. El progreso de la reacción se supervisa mediante TLC (metanol : diclorometano, 1:10, v:v), que indica el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se evapora hasta secado para dar 5-(1-cloro-2,2,2-trifluoro-etil)-3-hidroxi-2-metil-1H-piridin-4-ona crudo como un sólido.

15

20

El sólido se disuelve en acetonitrilo (35 mL), y sal de ácido clorhídrico H-Ala-NHMe (1.15 g, 8.3 mmol) se agrega seguido por trietilamina (4.0 mL, 28.7 mmol). La mezcla

25

000'21

heterogénea se agita durante 60 min, mientras que el progreso de la reacción se supervisa mediante HPLC. Método 1. El análisis HPLC de la mezcla de reacción cruda indica la presencia de dos picos de producto en una relación de aproximadamente 4/3, y con TA de 7.9 y 8.4 min, respectivamente. La mezcla de reacción se filtra para retirar los materiales sólidos, y el filtrado se evapora hasta secado para dar un sólido. El sólido se disuelve en acetato de etilo, y la solución orgánica se extrae con una solución de cloruro de amonio al 20 % (3-x 40 mL). Las fracciones acuosas se combinan (pH 6) y el pH se ajusta a 7 con una solución de NaOH. La solución acuosa luego se extrae con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fracciones de acetato de etilo se combinan y se evaporan hasta secado para dar *N*-metil-2-[2,2,2-trifluoro-1-(5-hidroxi-6-metil-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-il)-etilamino]-propionamida como un par de diastereómeros (850 mg, 41 % de rendimiento, Método HPLC: Columna: XTerra MS C18, 4.6 x 250 mm; A = Fase acuosa: 4 mM Tris, 2 mM EDTA, pH 7.4; B = Fase orgánica: CH₃CN; Índice de flujo = 1.0 mL/min; Volumen de inyección = 5 µL; Longitud de onda (λ): 220, 254, 280, 450 nm. Método de gradiente; min-B% 0-5, 15-55, 25-55, 25.05-5, 30-5. Apo6884, TA = 7.9 min, AUC = 44 % a λ = 280 nm, y Apo6885, TA = 8.4 min, AUC = 35 % a λ = 280 nm). Se obtienen muestras de los dos diastereómeros después de purificación repetida utilizando el sistema Biotage® (cartucho de fase inversa C18; una mezcla de acetonitrilo y agua desionizada como eluyente; Elución de gradiente). Apo6884: 82 mg, TA = 7.9 min, Pureza HPLC (AUC): 99 % a λ = 280 nm; ¹H RMN (DMSO-D₆) δ (ppm): 11.59 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.09 (d, 000122

$J = 6.3\text{-Hz}$, 3H); MS-ESI m/z 308 $[M+1]^+$, 249, 206 (100%), 103.

Apo6885: 95 mg, TA = 8.4 min, Pureza HPLC (AUC): 99 % a $\lambda = 280$

nm; ^1H RMN (DMSO- D_6) δ (ppm): 11.65 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H),

7.63-(br s, 1H), 4.43-(m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.93-(m, 1H), 2.62

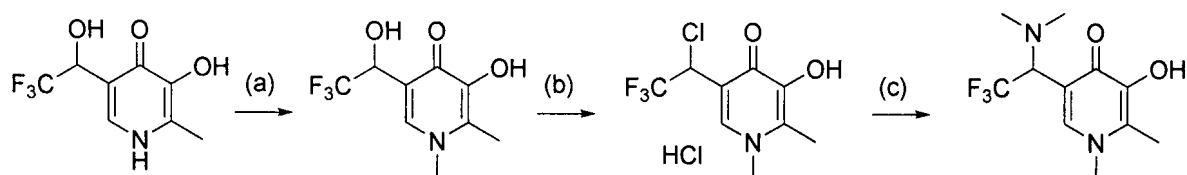
5 (d, $J = 4.7\text{ Hz}$, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H); MS-

ESI m/z 308.0 $[M+1]^+$, 249, 206 (100%), 103.

Ejemplo 22

Preparación de 5-[1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil]-3-

10 hidroxil-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona (Apo7053)



Apo7053

(a) A una suspensión de 3-hidroxil-2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)piridin-4(1H)-ona (5.33-g, 23.9 mmol) y acetonitrilo (50 mL) se agrega carbonato de potasio (4.96 g, 35.9 mmol). La

15 mezcla se agita a temperatura ambiente y se agrega yodometano (15

mL, 239.8 mmol). El progreso de la reacción se supervisa mediante

HPLC (Columna: XTerra MS C18, 4.6 x 250 mm; A = Fase acuosa: 4 mM

Tris, 2 mM EDTA, pH 7.4; B = Fase orgánica: CH_3CN ; Índice de

flujo = 1.0 mL/min; Volumen de inyección = 5 μL ; Longitud de onda

20 (λ): 220, 254, 280, 450 nm. Método de gradiente; min-B% 0-5, 15-

55, 25-55, 25.05-5, 30-5.

Después de agitación a temperatura ambiente durante 1 h, el

análisis HPLC de la mezcla de reacción indica aproximadamente 80

25 % de conversión. La mezcla de reacción se filtra. Se recolectan

000'93

el sólido y el filtrado. El sólido se lava con acetonitrilo (40 mL x 2), seguido por agua DI y finalmente con éter para dar 3-hidroxi-1,2-dimetil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona. Cultivo 1, 1.14 g, Rendimiento = 20%.

5

El filtrado se combina con soluciones de lavado de acetonitrilo y se concentra hasta secado para dar un sólido. Este sólido se lava con agua DI y éter para dar un segundo cultivo del producto deseado (2.46 g, 44%). Total rendimiento (cultivos 1 y 2) = 64%; ^1H RMN (CD_3OD) δ (ppm): 7.79 (s, 1H), 5.43-(q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

10

(b) Se agrega cloruro de tionilo (7.5 mL, 102.7 mmol) en forma de gotas a una suspensión de 3-hidroxi-1,2-dimetil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (3.00 g, 12.7 mmol) y acetonitrilo (110 mL) con enfriamiento externo utilizando un baño de agua de grifo bajo una manta de nitrógeno. El progreso de la reacción se supervisa mediante TLC (eluyente: metanol : diclorometano, 1 : 10, v : v). Después de la adición de SOCl_2 , resulta una solución clara, y se forma una solución blanca gradualmente sólida luego de agitación adicional. La mezcla de reacción se concentra repetidamente en acetonitrilo para dar un sólido, que luego se recolecta y se lava con acetonitrilo (15 mL x 2). Así, se obtiene clorhidrato de 5-(1-cloro-2,2,2-trifluoroetil)-3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona, como un sólido blanco (2.89 g). Rendimiento = 78 %; ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.17 (s, 1H), 6.19 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

15

20

25

. 000'24

(c) Una mezcla de clorhidrato de 5-(1-cloro-2,2,2-trifluoroetil)-3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona (395 mg, 1.4 mmol) y acetonitrilo (30 mL) se agrega a 40 % en peso de dimetilamina en agua (3.5 mL, 27.7 mmol). La solución amarillenta resultante se agita vigorosamente, y el progreso de la reacción se supervisa mediante TLC (eluyente: metanol/diclorometano, 1/10, v/v). El material de partida se consume completamente dentro de 5 min. La mezcla de reacción se concentra para dar un sólido. El sólido se disuelve en diclorometano (30 mL), que luego se lava con 10 % de una solución de cloruro de amonio (15 mL x 2). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra para dar 5-[1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil]-3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona (Apo7053) como un producto sólido (200 mg). Rendimiento = 56%; Método HPLC 1, TA = 10.2 min, Pureza HPLC (AUC): 98.3 % a 280 nm; ¹H RMN (DMSO-D₆) δ (ppm): 7.68 (s, 1H), 4.86 (q, J = 10.1 Hz, 1H), 3.73-(s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23-(s, 6H). MS-ESI m/z 265 [M+1]⁺, 220 (100%), 192.

En una forma similar, se preparan los siguientes compuestos:

(i) Se prepara 3-Hidroxi-1,2-dimetil-5-[2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-1-il)etil]piridin-4(1H)-ona (Apo7054) a partir de la reacción de clorhidrato de 5-(1-cloro-2,2,2-trifluoroetil)-3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona (304 mg, 1.0 mmol) y piperidina (2.0 mL, 20.3 mmol). La reacción se completa dentro de 20 min, y se obtiene Apo7054 como un producto sólido (232 mg). Rendimiento = 73%; Método HPLC 1, pureza (AUC) = 99.4 % a 280 nm;

000'25

^1H RMN (DMSO- D_6) δ (ppm): 7.66 (s, 1H), 4.83- 4.94 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.46 (br, 4H), 1.28 (br, 2H); MS-ESI m/z 305 $[\text{M}+1]^+$ (100%), 220.

5 (ii) Se prepara 3-Hidroxi-1,2-dimetil-5-[2,2,2-trifluoro-1-(1H-imidazol-1-il)etil]piridin-4(1H)-ona (Apo7055) a partir de clorhidrato de 5-(1-cloro-2,2,2-trifluoroetil)-3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona (505 mg, 1.7 mmol) e imidazol (3.5 g, 51.4 mmol). La reacción se detiene cuando el análisis del
10 cromatograma de HPLC (Método 1) de la mezcla de reacción indica más de 98 % de conversión. La mezcla de reacción se concentra para dar un sólido. El sólido se disuelve en agua desionizada (4 mL), y el pH de la solución se ajusta a 6.5 con 6.00 N solución de ácido clorhídrico. La solución resultante se extrae
15 repetidamente con diclorometano (15 mL x 4, 30 mL x 2). Las fracciones orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se concentran. El compuesto Apo7055 deseado se obtiene como un sólido de diclorometano (320 mg). Rendimiento = 64%; Pureza HPLC (AUC): 99.7 % a 280 nm); ^1H RMN (DMSO- D_6) δ
20 (ppm): 8.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.66 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS-ESI m/z 288 $[\text{M}+1]^+$, 220 (100%).

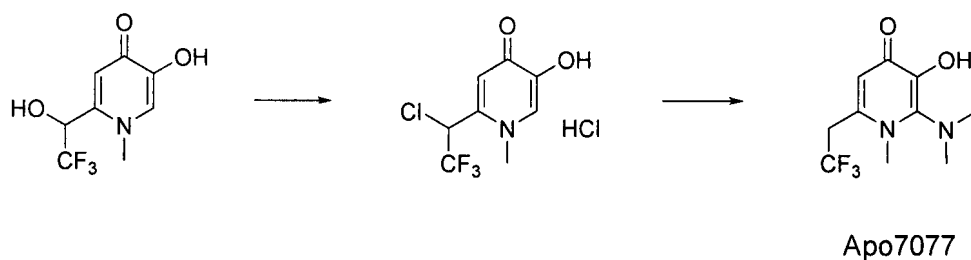
(iii) Se prepara 3-Hidroxi-1,2-dimetil-5-[2,2,2-trifluoro-1-(metilamino)etil]piridin-4(1H)-ona (Apo7056) a partir de
25 clorhidrato de 5-(1-cloro-2,2,2-trifluoroetil)-3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona (400 mg, 1.4 mmol) y metilamina (3.0 mL, 34.4 mmol). La reacción se completa esencialmente dentro de 15

000126

- min. La mezcla de reacción se concentra para dar un sólido. Una muestra del producto Apo7056 libre de sal se obtiene mediante purificación utilizando el instrumento Biotage® (fase inversa C18; eluyente: agua y acetonitrilo; Gradiente, 100 : 0 a 100 : 4). (48 mg). Método HPLC 1, TA = 8.52 min, Pureza HPLC (AUC): 99.3 % a 280 nm; ^1H RMN (CD_3OD) δ (ppm): 7.77 (s, 1H), 4.58 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). MS-ESI (m/z) 251.2 $[\text{M}+1]^+$, 220.2 (100%).
- 10 (iv) Se prepara clorhidrato de 3-Hidroxi-1,2-dimetil-5-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metilpiperazin-1-il)etil]piridin-4(1H)-ona (Apo7063) a partir de clorhidrato de 5-(1-cloro-2,2,2-trifluoroetil)-3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona (550 mg, 1.9 mmol) y se agrega 1-metilpiperazina (3.0 mL, 27.0 mmol). La
- 15 reacción se detiene cuando el análisis del cromatograma de HPLC (Método 1) de la mezcla de reacción completa la conversión. La mezcla de reacción se concentra para dar un sólido. Al sólido se agrega metanol (2 mL), la mezcla se centrifuga y se filtra. Así, se obtiene Apo7063- como un sólido (280 mg). Rendimiento = 41 %;
- 20 Método HPLC 1, pureza (AUC) = 99.8 % a 280 nm; ^1H RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$ + unas pocas gotas de D_2O) δ (ppm): 7.69 (s, 1H), 4.93-(q, J = 9.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.60-3.40 (b, 8H), 2.69 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MS-ESI m/z 320 $[\text{M}+1]^+$ (100%), 220.

Ejemplo 23

Preparación de 2-(dimetilamino)-3-hidroxi-1-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona (Apo7077)



5

Se agrega cloruro de tionilo (1.6 mL, 21.9 mmol) en forma de gotas a una suspensión de 5-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (0.82 g, 3.7 mmol) y acetonitrilo (30 mL) bajo una manta de nitrógeno. La reacción se calienta hasta reflujo y resulta una solución clara. El progreso de la reacción se supervisa mediante TLC (eluyente: metanol : diclorometano, 1 : 10, v : v). La mezcla de reacción se concentra repetidamente en acetonitrilo para dar un sólido, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (DMSO-D₆) δ (ppm): 8.35 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.12 (s, 3H).

Una solución del producto de cloruro de la etapa previa en acetonitrilo se agrega a una solución de dimetilamina (40 % en peso en agua, 9.0 mL, 71.1 mmol). La mezcla se agita vigorosamente. El progreso de la reacción se supervisa mediante TLC (eluyente: metanol/diclorometano, 1/10, v/v), y mediante HPLC (Método 1, TA de Apo7077 = 13.37 min, la conversión es aproximadamente 78 %). La mezcla de reacción se concentra hasta secado. El residuo se toma en diclorometano (30 mL), luego se

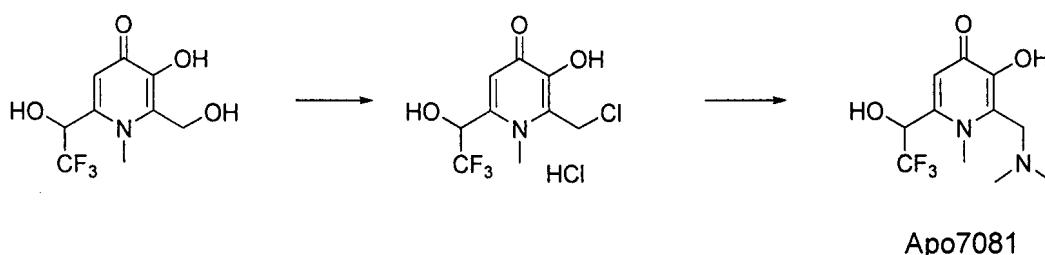
000'28

lava con agua desionizada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra para dar un sólido crudo. La purificación del crudo mediante cromatografía de Columna sobre gel de sílice (eluyente: metanol/diclorometano, 5/100, v/v) proporciona Apo7077 (280 mg). Rendimiento = 30%; Pureza HPLC (AUC): 99.2 % a 280 nm; ^1H RMN (DMSO-D_6) δ (ppm): 6.23-(s, 1H), 3.93-(q, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.63-(s, 3H), 2.74 (s, 6H); ^{19}F RMN (DMSO-D_6) δ (ppm): -63.37 (t, $J = 50.8$ Hz); MS-ESI m/z 251 $[\text{M}+1]^+$ (100%), 236, 221, 207, 166.

10

Ejemplo 24

Preparación de 2-((dimetilamino)metil)-3-hidroxi-1-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (Apo7081)



15

Se agrega cloruro de tionilo (0.48 mL, 6.6 mmol) en forma de gotas a una suspensión de 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (1.50 g, 5.9 mmol) en acetonitrilo (45 mL). El progreso de la reacción se supervisa mediante TLC (eluyente: metanol : diclorometano, 15 : 100, v : v), y el material de partida se consume dentro de 5 min. La mezcla de reacción se concentra repetidamente en acetonitrilo para dar un sólido, que luego se lava con acetonitrilo (15 mL x 1). Así, se obtiene clorhidrato de 2-(clorometil)-3-hidroxi-1-

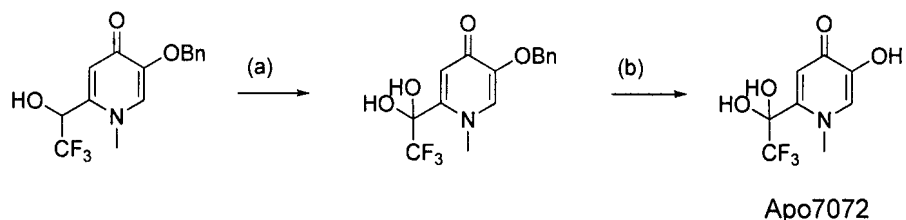
000129

metil-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona como un sólido blanco (1.18 g).

El último compuesto se disuelve en acetonitrilo (20 mL) y se
5 agrega a una solución de dimetilamina (40 % en peso en agua, 15
mL, 118.5 mmol). La solución amarillenta resultante se agita
vigorosamente, y el progreso de la reacción se supervisa mediante
Método HPLC: Columna: XTerra MS C18, 4.6 x 250 mm; A = Fase
acuosa: 4 mM Tris, 2 mM EDTA, pH 7.4; B = Fase orgánica: CH₃CN;
10 Índice de flujo = 1.0 mL/min; Volumen de inyección = 5 µL;
Longitud de onda (λ): 220, 254, 280, 450 nm. Método de gradiente;
min-B% 0-5, 15-55, 25-55, 25.05-5, 30-5. (TA de Apo7081 = 9.45
min, Pureza HPLC (AUC): aproximadamente 60 % a λ = 280 nm). La
mezcla de reacción se concentra para dar un sólido. Al sólido se
15 agrega agua desionizada (15 mL) y metanol (100 mL), la mezcla
resultante se agita y se filtra. El filtrado se recolecta y se
concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía
de Columna sobre gel de sílice (eluyente: metanol/diclorometano,
5/100, v/v). Así, se obtiene Apo7081 (24 mg). Método HPLC 1, TA
20 = 9.59 min, pureza (AUC): 98.6 % a 280 nm; ¹H RMN (CD₃OD) δ (ppm):
6.82 (s, 1H), 5.54 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.76 (s,
2H), 2.32 (s, 6H); MS-ESI m/z 281 [M+1]⁺, 236 (100%), 208.

Ejemplo 25

Preparación de 5-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)piridin-4(1H)-ona (Apo7072)



5

(a) A una suspensión enfriada en sal helada de 5-(benciloxi)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-4(1H)-ona (1.20 g, 3.8 mmol) y 10 % de una solución de bicarbonato de sodio (4 mL) en acetona (36 mL) se ponen en 250-mL de un RB 1-N equipado con una barra de agitación magnética para dar una suspensión que se agrega una solución de bromato de potasio (99 mg, 0.6 mmol) disuelta en agua desionizada (3-mL). Una solución de TEMPO (31 mg, 0.2 mmol) en acetona (1 mL) se agrega a la suspensión, seguido por una solución de hipoclorito de sodio (0.96 M, 6.5 mL, 6.24 mmol). Se utiliza HPLC para supervisar el progreso de la reacción (Columna HPLC: XTerra MS C18, 4.6 x 250 mm; A = Fase acuosa: 4 mM Tris, 2 mM EDTA, pH 7.4; B = Fase orgánica: CH₃CN; Índice de flujo = 1.0 mL/min; Volumen de inyección = 5 µL; Longitud de onda (λ): 220, 254, 280, 450 nm. Método isocrático; acuoso : orgánico = 75 : 25, TA del SM = 10.30 min, TA del producto = 11.37 min, la conversión es > 99 %). La mezcla de reacción se filtra. El filtrado se recolecta y se concentra para dar un semi-sólido. El semi-sólido se suspende en diclorometano (40 mL) y solución salina (30 mL). La mezcla se agita y el sólido se recolecta mediante filtración por succión. El sólido se lava con agua desionizada (15 mL x 4) y con éter (15 mL x 4). Así se

obtiene 5-(benciloxi)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)piridin-4(1H)-ona (0.93-g). Rendimiento = 73%;
 Método HPLC 2, pureza (AUC) = 99.4 % a 280 nm; ^1H RMN (DMSO- D_6) δ (ppm): 8.45 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.4 (m, 5H), 6.66 (s, 1H),
 5 5.04 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); MS-ESI m/z 330 $[\text{M}+1]^+$, 91 (100%).

(b) Desbencilación de 5-(benciloxi)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)piridin-4(1H)-ona (700 mg, 2.1 mmol) se lleva a cabo en una solución de ácido clorhídrico (4M, 22 mL) mediante
 10 calentamiento hasta reflujo. Se utiliza HPLC para supervisar el progreso de la reacción (Método HPLC 2, TA del SM = 11.47 min, TA del producto = 3.26 min, conversión > 98%). La solución resultante se concentra para dar aceite. Aproximadamente la mitad del residuo aceitoso se pesa, y se disuelve en agua desionizada.
 15 El pH de la solución resultante se ajusta a 6 con 6.00 N solución de hidróxido de sodio (160 μL). Aparece el sólido luego de agitación. El sólido se recolecta mediante filtración, se lava vigorosamente con agua desionizada y éter. Así, se obtiene una muestra de 5-hidroxi-1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)piridin-4(1H)-ona (Apo7072) (118 mg). Rendimiento =
 20 46%; Método HPLC: Columna: XTerra MS C18, 4.6 x 250 mm; A = Fase acuosa: 4 mM Tris, 2 mM EDTA, pH 7.4; B = Fase orgánica: CH_3CN ; Índice de flujo = 1.0 mL/min; Volumen de inyección = 5 μL ; Longitud de onda (λ): 220, 254, 280, 450 nm. Método isocrático; acuoso : orgánico = 75 : 25, pureza (AUC) = 99.5 % a 280 nm; ^1H RMN (DMSO- D_6 + unas pocas gotas de D_2O) δ (ppm): 7.47 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.82 (s, 3H); MS-ESI m/z 240 $[\text{M}+1]^+$, 222 (100%),
 25 125.

000'32

Ejemplo 26**A. Determinación pKa mediante Titulación Potenciométrica**

5 Los valores pKa de los ligandos se determinan mediante titulación potenciométrica cuando se puede preparar una concentración de ligando $> 1 \times 10^{-2}$ M en agua c. En un experimento típico, la solución de la muestra (1.00×10^{-2} M) se prepara mediante el siguiente método: se pesa Apo7041 (125.4 mg) en un
10 matraz volumétrico de 50 mL, y se agrega aproximadamente 40 mL de 0.1 M NaCl. La mezcla se somete a sonicación durante 10 min para dar una solución incolora clara. Se agrega más de 0.1 M NaCl al volumen y la solución resultante se centrifuga para mezcla. Se transfiere 40 mL de la solución en una célula de titulación T70
15 al utilizar una pipeta digital de 10 mL. Se agrega 6.000 N de una solución de hidróxido de sodio (127 μ L, 1.9 equiv), y se registra el pH (11.82) de la solución. La solución se deja equilibrar a 22° C durante 5 min.

20 La solución luego se titula de nuevo a 6.000 N solución de ácido clorhídrico a 22° C al utilizar un autotitulador Mettler Toledo T70, hasta que el pH alcanza 1.5. Se registran volumen de ácido agregado y la lectura de pH. Así, se toman 501 mediciones para este experimento.

25 Los datos establecidos de pH vs. volumen de ácido se analizan utilizando el software Hyperquad 2000 (versión 2.1, Peter Gans, University of Leeds). Se obtienen valores pKa

000'33

utilizando el modelo: $L^- + H^+ \rightleftharpoons LH$ (pK_{a1}), $LH + H^+ \rightleftharpoons LH_2^+$, y $LH_2^+ + H^+ \rightleftharpoons LH_3^{2+}$ (pK_{a3}). Así, Apo7041 has $pK_{a1} = 9.39$, $pK_{a2} = 3.52$, y $pK_{a3} = 1.66$ cuando se determina potenciométricamente.

5 B. Determinación de pK_a mediante Titulación Espectrofotométrica

Se pueden determinar los valores pK_a de ligandos mediante titulación espectrofotométrica cuando el ácido conjugado y el absorbente de base en la región UV visible. En un experimento típico, la solución de muestra se prepara mediante el siguiente método: se pesa la solución madre Apo7041 (12.74 mg) en un matraz volumétrico de 10 mL, y solución de NaCl 0.1 M se agrega al volumen. La mezcla se somete a sonicación y se centrifuga para dar una solución incolora clara. La concentración de Apo7041 de esta solución madre es $5.1 \times 10^{-3} M$.

Solución de muestra Apo7041: se transfiere 727 μL de la solución madre anterior en un matraz volumétrico de 50 mL al utilizar una pipeta digital de 1000 μL , y se agrega 0.1 M NaCl al volumen. La solución resultante se centrifuga hasta mezcla para dar una solución de muestra. La concentración de Apo7041 de esta solución de muestra es $7.4 \times 10^{-5} M$. Se transfiere 20 mL de la solución de muestra en un beaker de 35 mL al utilizar una pipeta digital de 10 mL. La solución de muestra se circula entre el beaker y la célula de flujo utilizando un sistema succionador.

La solución de muestra se titula contra la solución estándar de ácidos clorhídricos a 22°C para alcanzar el pH 1.11. Después

000'34

de cada adición la solución de ácido se deja equilibrar hasta que se logra una lectura de pH constante. El pH y el espectro UV-Vis se registran para cada medición. La solución se titula hasta que no existe cambio obvio en el espectro después de varias adiciones
5 posteriores de ácido. Así, se registran 30 mediciones.

Los datos resultantes establecidos luego se analizan utilizando pHAB (Peter Gans, University of Leeds). Se obtienen valores pKa utilizando el modelo: $LH + H^+ \rightleftharpoons LH_2^+$, y $LH_2^+ + H^+ \rightleftharpoons$
10 LH_3^{2+} (pKa₃). Así, el Apo7041 tiene pKa₂ = 3.51, y pKa₃ = 1.23- cuando se determina espectrofotométricamente.

Ejemplo 27

Estequiometría de complejos Fe- mediante el método de Job

15

En un experimento típico se preparan soluciones de complejo Fe-Apo7053 al mezclar una solución madre de Fe^{2+} (absorción atómica estándar, 989 µg/mL en 1 % en peso de HCl, Aldrich) y una
solución madre de Apo7053- (7.88×10^{-3} M en 0.1 M MOPS, pH 7.4). Se
20 preparan veinte soluciones de muestra. Aunque la suma de la concentración de hierro total ($[hierro]_{total}$) y la concentración de ligando total ($[L]_{total}$) en cada una de las 12 soluciones de muestra se mantienen constantes (8.00×10^{-4} M), la fracción molar del ligando, α ($\alpha = [L]_{total} / ([L]_{total} + [hierro]_{total})$), para las
25 12 soluciones de muestra son diferentes, y se preparan como 0.0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.75, 0.8, 0.9 y 1.0, respectivamente. El volumen total para cada una de las 12 soluciones de muestra es 5 mL, utilizando MOPS (0.1 M, pH 7.4)

000'35

como el disolvente. El pH de las 12 soluciones se ajusta a pH 7.4 con NaOH. Las soluciones de muestra se centrifugan a ω durante 2.5 h, y luego permanece a ω durante la noche. Las soluciones de muestra se centrifugan a 4000 rpm durante 15 min. Se registra el espectro UV-Vis a 22° C para cada una de las 12 soluciones.

Se crea una gráfica de Job con la absorbancia a 458 nm como el eje y y α como el eje x. Se encuentra una absorbancia máxima a $\alpha = 0.75$, que corresponde a una relación de hierro : ligando de 1:3 en los complejos. El resultado de la gráfica de Job se conoce en la FIGURA 3A.

Procediendo en una forma similar, se crea la gráfica de Job para Fe-Apo7041, y se conoce en la FIGURA 3B.

15

Ejemplo 28

Determinación del coeficiente de distribución, $D_{7.4}$

Se utilizan regulador K_2HPO_4 (50 mM, pH=7.4) y 1-octanol como la fase acuosa y la fase orgánica, respectivamente. Se mezclan el regulador K_2HPO_4 y 1-octanol, y se pre-saturan entre sí antes de uso.

En un experimento típico, se prepara una solución acuosa de Apo6995 (3-hidroxi-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4(1H)-ona) al pesar 3-mg del compuesto en un tubo de prueba de 10-mL. Luego esto se mezcla con regulador de K_2HPO_4 (2 mL) y se somete a sonicación durante 30 minutos con agitación frecuente. La

. 000136

solución luego se filtra a través de un filtro de jeringa HPLC (filtro de jeringa PVDF de 4 mm 0.45 μ M) para obtener la solución acuosa. Esto se analiza mediante HPLC (Columna: Simetría Waters C₁₈, 5 μ M, 3.9 x 50mm; Fase móvil: 0.035% HClO₄ / ACN; Método de
 5 gradiente: tiempo en minutos - ACN en %: 0 - 10, 10 - 90, 12 - 90, 14 - 10, 16 - 10; Índice de flujo: 1 mL/min; Volumen de inyección = 2 μ L; detector longitud de onda: 270 nm) para obtener la altura pico (H_I).

10 Se pipetea un mL de esta solución acuosa en otro tubo de prueba de 10-mL y se mezcla con 1 mL de 1-octanol. La mezcla se centrifuga luego durante 1 hora. La solución se centrifuga a 2000 rpm durante 10 minutos. Se pipetea cuidadosamente una cantidad pequeña de la capa acuosa inferior y se analiza mediante HPLC
 15 para obtener la altura pico (H_F). El coeficiente de distribución, $D_{7.4}$, se calcula utilizando la siguiente ecuación: $D_{7.4} = (H_I - H_F) / H_F$.

En una forma similar, se determina $D_{7.4}$ para los siguientes
 20 compuestos:

Apo#	$D_{7.4}$	Log $D_{7.4}$
Deferiprona	0.17	-0.77
6995	2.51	0.40
7030	5.93	0.77
7040	8.76	0.94
7060	4.93	0.69
7065	4.93	0.69
7066	4.69	0.67
7067	2.82	0.45
7069	0.66	-0.18
7070	1.72	0.23
7083	1.70	0.23

000137

Ejemplo 29**Determinación de las Constantes de Complejación de Metal**

.

5 A. Instrumentos y Químicos:

Para titulación espectrofotométrica, un medidor de pH (Accumet Research AR15, 13-636-AR15, Fisher) y un electrodo de combinación (Accumet Standard-size Glass Combination Electrode, 10 13-620-285, Fisher) se utilizan para mediciones de pH. Antes de utilizar, el electrodo se calibra con tres soluciones reguladoras estándar (pH 4.00, pH 7.00, y pH 10.00, Fisher). Se agrega el titulante al utilizar pipetas digitales (Eppendorf). Se utiliza un espectrofotómetro visible de UV (Agilent 8453) para mediciones 15 de absorbancia UV-Vis.

Se utiliza un sistema succionador (89068D Agilent) cuando se miden las absorbancias dependientes de pH. Se utiliza un centrifugador (VX-2500 Multi-tube Vortexer, VWR Scientific 20 Products) para la preparación de las soluciones de prueba en el coeficiente de distribución y los experimentos de gráfica de Job.

Para titulación potenciométrica, se utilizan un autotitulador (Mettler Toledo T70) y un electrodo de combinación 25 (Mettler Toledo DG 115-SC). Antes de utilizar, el electrodo se calibra con tres soluciones reguladoras estándar (pH 4.00, pH 7.00, y pH 10.00, Fisher). Se agrega el titulante automáticamente

000'38

al utilizar T70. Se registra el conjunto de datos de pH vs. el volumen de titulación.

Las soluciones madre de metal se compran de Aldrich:

5 solución estándar de absorción atómica de hierro (1000 $\mu\text{g/ml}$ de Fe en 1 % en peso de HCl); Solución estándar de absorción atómica de aluminio (1000 $\mu\text{g/ml}$ de Al en 1 % en peso de HCl); Solución estándar de absorción atómica de calcio (1000 $\mu\text{g/ml}$ de Ca en 1 % en peso de HCl); Solución estándar de absorción atómica de cobre

10 (1000 $\mu\text{g/ml}$ de Cu en 1 % en peso de HNO_3); Solución estándar de absorción atómica de magnesio (1000 $\mu\text{g/ml}$ de Mg en 1 % en peso de HNO_3); Solución estándar de absorción atómica de manganeso (1000 $\mu\text{g/ml}$ de Mn en 1 % en peso de HNO_3); Solución estándar de absorción atómica de zinc (1000 $\mu\text{g/ml}$ de Zn en 1 % en peso de

15 HCl). Las soluciones de hidróxido de sodio y de ácido clorhídrico estándar se compran de VWR Scientific Products. El MOPS (ácido 3-[N-Morfolino]propanosulfónico) se compra de Sigma-Aldrich.

B. Determinación de las constantes de formación en forma de

20 **etapas para el sistema Fe-Apo7041 mediante titulación**

espectrofotométrica en solución de NaCl 0.1M

Las constantes de formación en forma de etapas para sistemas de ligando M^{n+} se determinan mediante titulación

25 espectrofotométrica cuando los complejos de metal tienen una fuerte absorbancia en la región visible debido a la transferencia de carga de ligando a metal.

000138

En un experimento típico, se prepara la solución de la muestra de acuerdo con el siguiente procedimiento: el compuesto Apo7041 (12.96 mg) se pesa en un matraz volumétrico de 50 mL, y se agrega aproximadamente 40 mL de 0.1 M NaCl. La mezcla se
5 somete a sonicación durante 10 min para dar una solución incolora clara. La solución madre de hierro (estándar de absorción atómico, Aldrich, 565 μ L, 10.00 μ mol) se pipetea dentro de la solución, seguido por la adición de 1.000 N NaOH (170 μ L). Se agrega más de 0.1 M NaCl al volumen y la solución resultante se
10 centrifuga para mezcla. La relación molar entre el hierro total y el Apo7041 total es 1/5.1. La mezcla se centrifuga a t_a durante 1 h. Se transfiere 20 mL de la solución de muestra en un beaker de 35 mL al utilizar una pipeta digital de 10 mL. La solución de muestra se circula entre el beaker y la célula de flujo
15 utilizando un sistema succionador. La solución de muestra se titula contra las soluciones de ácido clorhídrico a 22° C hasta que se alcanza pH 0.021. Después de cada adición de ácido, la solución se deja equilibrar hasta que se alcanza lectura de pH constante. El pH y el espectro UV-Vis se registran para cada
20 medición. Para cada medición se agrega suficiente ácido en la que existe una ligera reducción en la absorbancia del espectro. En total, se toman 68 mediciones para finalizar el experimento.

Luego se analiza el conjunto de datos resultante utilizando
25 pHAB. Las constantes de formación para el sistema Fe-Apo7041 se optimizan utilizando el modelo conocido en la primera Columna de la tabla. Los resultados se conocen en la Tabla 29B adelante.

000'40

Tabla 29B

El modelo	Símbolo	Valor
$\text{Fe}^{3+} + \text{LH} \rightleftharpoons (\text{FeLH})^{3+}$	$\text{Log } \beta_{111}$	18.1
$(\text{FeLH})^{3+} + \text{LH} \rightleftharpoons (\text{FeL}_2\text{H}_2)^{3+}$	$\text{Log } \beta_{122}$	35.0
$(\text{FeL}_3\text{H}_2)^{2+} + \text{H}^+ \rightleftharpoons (\text{FeL}_3\text{H}_3)^{3+}$	$\text{Log } \beta_{133}$	50.5
$(\text{FeL}_3\text{H})^+ + \text{H}^+ \rightleftharpoons (\text{FeL}_3\text{H}_2)^{2+}$	$\text{Log } \beta_{132}$	48.3
$(\text{FeL}_3)^0 + \text{H}^+ \rightleftharpoons (\text{FeL}_3\text{H})^+$	$\text{Log } \beta_{131}$	44.5
$\text{Fe}^{3+} + 3\text{L}^- \rightleftharpoons (\text{FeL}_3)^0$	$\text{Log } \beta_{130}$	38.8
$\text{L}^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{LH}$	pKa_1	9.39
$\text{LH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{LH}_2^+$	$\text{pKa}_1 + \text{pKa}_2$	12.91
$\text{LH}_2^+ + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{LH}_3^{2+}$	$\text{pKa}_1 + \text{pKa}_2 + \text{pKa}_3$	14.57

C. Determinación de las constantes de formación en forma de etapas para el sistema Cu-Apo7041 mediante titulación potenciométrica en 0.1M NaCl / MeOH acuoso, 1/1, mezcla v/v

Las constantes de formación en forma de etapas para el sistema de ligando Cu²⁺- se determinan mediante titulación potenciométrica cuando los complejos de metal (≥ 0.002 M) no precipitan durante la titulación. En un experimento típico, la solución de muestra se prepara mediante el siguiente método: se pesa Apo7041 (126.1 mg, 0.50 mmol) dentro de un matraz volumétrico de 50 mL, y se agrega aproximadamente 35 mL de un solvente mezclado (0.1 M NaCl : MeOH acuoso, 1:1, v:v). La mezcla se somete a sonicación durante 10 min para dar una solución incolora clara. La solución madre de cobre (estándar de absorción atómica, Aldrich, 6.33- mL, 0.10 mmol) se pipetea en la solución. Se agrega más del disolvente mezclado al volumen y la solución resultante se centrifuga para mezcla. La relación molar entre el cobre total y el Apo7041 tota es 1/5. Se transfiere 40 mL de la solución en una célula de titulación T70 al utilizar una pipeta digital de 10 mL. Se agrega una solución de hidróxido de sodio

6.000 N (300 μ L), y se registra el pH (12.17) de la solución. La solución se deja equilibrar a 22° C durante 5 min.

La solución luego se titula contra una solución de ácido clorhídrico 6.000 N a 22° C al utilizar un autotitulador Mettler Toledo T70, hasta que el pH alcanza 1.5. El volumen del ácido agrega y se registran las lecturas de pH. Así, se toman 533 mediciones para este experimento.

Los valores pKa de Apo7041 en el mismo solvente mezclado también se determinan mediante titulación potenciométrica utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

El conjunto de datos de pH vs. volumen ácido para el sistema Cu-Apo7041 se analiza utilizando el software Hyperquad 2000 (versión 2.1, Peter Gans, University of Leeds). Las constantes de formación para el sistema Cu-Apo7041 se optimizan utilizando el modelo conocido en la primera Columna de la Tabla 29C. Se conocen los resultados en la segunda y tercera Columna.

Tabla 29C

El modelo	Símbolo	Valor
$(\text{CuL}_2\text{H})^+ + \text{H}^+ \rightleftharpoons (\text{CuL}_2\text{H}_2)^{2+}$	$\text{Log } \beta_{122}$	27.9
$(\text{CuL}_2)^0 + \text{H}^+ \rightleftharpoons (\text{CuL}_2\text{H})^+$	$\text{Log } \beta_{121}$	23.0
$\text{Cu}^{2+} + 2\text{L}^- \rightleftharpoons (\text{CuL}_2)^0$	$\text{Log } \beta_{120}$	17.3
$\text{L}^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{LH}$	pKa_1	10.1
$\text{LH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{LH}_2^+$	$\text{pKa}_1 + \text{pKa}_2$	13.3
$\text{LH}_2^+ + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{LH}_3^{2+}$	$\text{pKa}_1 + \text{pKa}_2 + \text{pKa}_3$	15.3

000142

D. Determinación de las constantes de formación en forma de etapas para el sistema Zn-Apo7041 mediante titulación potenciométrica en 0.1M NaCl / MeOH acuoso, 1/1, mezcla v/v

5 Las constantes de formación en forma de etapas para el sistema de ligando Zn^{2+} se determinan mediante titulación potenciométrica cuando los complejos de metal ($\geq 0.002 \text{ M}$) no precipitan durante titulación. En un experimento típico, la solución de muestra se prepara mediante el siguiente método: se
10 pesa Apo7041 (126.3-mg, 0.50 mmol) en un matraz volumétrico de 50 mL, y se agrega aproximadamente 35 mL de un disolvente mezclado (0.1 M NaCl : MeOH acuoso, 1:1, v:v). La mezcla se somete a sonicación durante 10 min para dar una solución incolora clara. La solución madre de zinc (estándar de absorción atómico,
15 Aldrich, 6.64 mL, 0.10 mmol) se pipetea dentro de la solución seguido por la adición de solución de hidróxido de sodio (6.000 N, 300 μL). Se agrega más del disolvente mezclado al volumen y la solución resultante se centrifuga para mezcla. La relación molar entre el zinc total y el Apo7041 total es 1/5. Se transfiere 40
20 mL de la solución en una célula de titulación T70 al utilizar una pipeta digital de 10 mL. Se agrega una solución de hidróxido de sodio 6.000 N (160 μL), y se registra el pH (11.95) de la solución. La solución se deja equilibrar a 22°C durante 5 min.

25 La solución luego se titula contra una solución de ácido clorhídrico 6.000 N a 22° C al utilizar un autotitulador Mettler Toledo T70, hasta que el pH alcanza 1.5. Se registran el volumen

del ácido agregado y la lectura de pH. Así, se toman 523 mediciones para este experimento.

El conjunto de datos de pH vs. volumen de ácido para el sistema Zn-Apo7041 se analiza utilizando el software Hyperquad 2000 (versión 2.1, Peter Gans, University of Leeds). Las constantes de formación para el sistema Zn-Apo7041 se optimizan utilizando el modelo conocido en la primera Columna de la tabla 29D. Los resultados se conocen en la segunda y tercera Columna.

10

Tabla 29D

El modelo	Símbolo	Valor
$Zn^{2+} + LH \rightleftharpoons (ZnLH)^{2+}$	$\text{Log } \beta_{111}$	13.1
$(ZnL_2)^0 + H^+ \rightleftharpoons (ZnL_2H)^+$	$\text{Log } \beta_{121}$	19.6
$Zn^{2+} + 2L^- \rightleftharpoons (ZnL_2)^0$	$\text{Log } \beta_{120}$	13.2
$L^- + H^+ \rightleftharpoons LH$	pK_{a1}	10.1
$LH + H^+ \rightleftharpoons LH_2^+$	$pK_{a1} + pK_{a2}$	13.3
$LH_2^+ + H^+ \rightleftharpoons LH_3^{2+}$	$pK_{a1} + pK_{a2} + pK_{a3}$	15.3

Cálculo de pM^{n+}

15

El pM^{n+} se define como $-\log[M(H_2O)_m]^{n+}$ en condiciones fisiológicas, es decir: pH 7.4, una concentración de ligando de 10 μM , y una concentración de metal de 1 μM . Para calcular pM^{n+} para un sistema ML_n , se necesitan los valores μ_n y pK_a (μ_n son las constantes de formación para $M^{n+} + n L^- \rightleftharpoons ML_n$; pK_a son las constantes de equilibrio para $L^- + n H^+ \rightleftharpoons LH_n^{(n-1)+}$). El pM^{n+} se calcula utilizando el software Hyss (HYSS© 2000 Protonic Software).

20

Los datos obtenidos de las determinaciones anteriores para Apo7041, un compuesto de la Fórmula I, se pueden encontrar en la Tabla 1.

5 Ejemplo 30

Voltametría cíclica

Un criterio en el diseño de los compuestos de la Fórmula I se relaciona con controlar el potencial redox del sistema de quelato Fe a pH 7.4 a un valor negativo por debajo de -320 mv (vs NHE) para evitar cualesquier reacciones con las especies de oxígeno. El hierro existe en múltiples estados que incluyen Fe^{2+} y Fe^{3+} . El par de hierro (II)/hierro (III) puede actuar como un par de un agente de reducción de electrón y agente oxidante. De acuerdo con Crumbliss (<http://www.medicine.uiowa.edu/FRRB/VirtualSchool/Crumbliss-Fe.pdf>) y Pierre (BioMetals, 12, 195-199, 1999), la quelación selectiva del hierro con control potencial redox significa que evita que el hierro participe en un ciclo catalítico para producir radicales hidroxilo tóxicos y/o especies de oxígeno reactivas (ROS) (por ejemplo por medio de la reacción Fenton o el ciclo Haber Weiss). El sistema de quelato Fe (III)-tris con el potencial redox por debajo de -320 mv (vs NHE o -540 mv vs Ag/AgCl) a pH 7.4 no se reducirá por cualesquier agentes de reducción biológicos tal como NADPH/NADH, por lo tanto no participarán en el ciclo Haber Weiss para generar ROS (especies reactivas de oxígeno). Dentro del cuerpo del mamífero, el hierro se vincula a diferentes proteínas tal como transferrina en sangre

000'45

humana para asegurar que permanece en una forma que no puede reaccionar con cualesquier moléculas de oxígeno. El valor $E_{1/2}$ de Fe-transferrina es -500 mv (vs. NHE o -720 mv vs. Ag/AgCl).

5 El potencial redox de los complejos de hierro se puede medir mediante voltametría cíclica (CV). El uso de CV para asegurar los potenciales redox de quelatos de hierro deferiprona, deferrioxamina y Apo7041 (un compuesto representativo de esta invención) como quelatores respectivamente, se ilustra en la

10 FIGURA 1. Los quelatos de hierro tal como Fe-desferrioxamina (DFO) y Fe-(deferiprona)₃-tienen valores $E_{1/2}$ de potencial redox a -480 mv (vs. NHE) y -628 mv (vs. NHE), respectivamente, a pH 7.4. Los compuestos de la Fórmula I tal como Fe(Apo7041)₃- tienen un valor $E_{1/2}$ de -530 mv (vs. NHE) ligeramente más negativo cuando se

15 compara con aquel de desferrioxamina. El voltograma cíclico de Fe-DFO, Fe(deferiprona)₃- y Fe(Apo7041)₃- se puede encontrar en la FIGURA 1. Una ventaja de los quelatores de esta invención es que los potenciales redox de sus quelatos de hierro se basan en el rango negativo extremo a pH 7.4 fisiológico, por lo tanto sus

20 quelatos de hierro no participarán en el ciclo redox para generar especies reactivas de oxígeno a pH fisiológico. Cuando se combina con otras propiedades novedosas como se describe en esta invención, los compuestos de la Fórmula I son agentes efectivos en la remoción del hierro por medio del mecanismo de quelación.

Determinación de $E_{1/2}$ de $\text{Fe}(\text{Apo7041})_3$ -**A. Materiales e Instrumentos**

5 El ferricianuro de potasio (III) se compra de Aldrich. El mesilato de deferoxamina (DFO) se compra de Sigma. La solución de estándar de absorción atómica de hierro (contiene 1000 $\mu\text{g/mL}$ de Fe en 1 % en peso de HCl) se compra de Aldrich. Se realizan mediciones electroquímicas con un analizador voltamétrico cíclico
10 (BAS, CV-50W Potentiostat). Se utiliza el software BAS CV-50W Versión 2.31. Se utilizan los siguientes electrodos para determinar los potenciales redox de los complejos de hierro: el electrodo de referencia Ag/AgCl (BAS, MF-2052); electrodo auxiliar de platino (BAS, MW-1032); y electrodo de trabajo de
15 carbono vítreo (BAS, MF-2012). Se utilizan un medidor de pH (Accumet Research AR15, 13-636-AR15, Fisher Scientific) y electrodo de pH (AccupHast combination electrode, 13-620-297, Fisher Scientific) para ajuste de pH de las soluciones de muestra.

20

B. Preparación de las Soluciones de Muestra

Se pesa exactamente solución 2.0 mM de Fe(DFO) en 0.1 M NaCl (pH 7.4) 148.1 mg de mesilato deferoxamina (pureza= 95 %) en
25 un matraz volumétrico 100-mL. El sólido se disuelve en aproximadamente 30 mL de 0.1 M NaCl para dar una solución incolora clara. A la solución se agrega 11.114 mL de la solución de hierro estándar. La solución se diluye con 0.1 M NaCl hasta la

. 00047

marca de 100 ml en el matraz volumétrico. La solución resultante se centrifuga para asegurar la mezcla completa. La solución se transfiere a un beaker 200-mL. El pH de la solución luego se ajusta a aproximadamente 7.1 al agregar soluciones estándar de hidróxido de sodio. El beaker luego se cubre con parapelícula y la solución se deja agitando durante la noche. El pH de la solución se ajusta a 7.40 en el siguiente día de prueba. La relación molar calculada entre $\text{hierro}_{\text{total}}$ y $\text{DFO}_{\text{total}}$ es 1:1.07.

10 Se pesa exactamente la solución de $\text{Fe}(\text{Apo7041})_3$ 1.0 mM en 0.1 M NaCl (pH 7.4) Apo7041 (19.8 mg, 0.079 mmol) en un matraz de fondo redondo de 25-mL. El sólido se disuelve en aproximadamente 14 mL de 0.1 M NaCl para dar una solución incolora clara. A la solución se agrega una solución estándar de hierro (847 μL , 0.015 mmol) seguido por la adición de solución de hidróxido de sodio (6.000 N, 44 μL). La solución resultante se centrifuga para asegurar la mezcla completa. Se registra el pH de la solución (7.5). La relación molar calculada entre $\text{hierro}_{\text{total}}$ y $\text{Apo7041}_{\text{total}}$ es 1/5.3. En una forma similar, se prepara una solución de 2.0 mM de $\text{Fe}(\text{deferiprona})_3$ en 0.1 M NaCl (pH 7.4).

C. Determinación de los Potenciales Redox de Complejos de Hierro

25 Todos los potenciales en el texto se dan versus el electrodo de referencia Ag/AgCl. Los potenciales redox de 2.0 mM de $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ en nitrato de potasio 1.0 M se miden al inicio de cada día de trabajo para verificar el funcionamiento apropiado del

000148

voltámetro cíclico. Se determinan potenciales pico redox de las soluciones de los complejos de hierro a pH 7.4, esto es, Fe(DFO), Fe(deferiprona)₃, y Fe(Apo7041)₃. Por ejemplo, la solución de la muestra Fe(Apo7041)₃ se purga con argón durante aproximadamente 15 min. Se utiliza una trampa de disolvente que contiene 0.1 M NaCl para reducir la evaporación. Los voltamogramas cíclicos de la solución de muestra se registran utilizando electrodo de carbono vítreo (electrodo de trabajo), electrodo Ag/AgCl (electrodo de referencia), y electrodo de platino (electrodo auxiliar). Se utilizan los siguientes parámetros de instrumento:

Inic E (mV) = 0; Alto E (mV) = 0; Bajo E (mV) = -1200; Inic P/N = N; V (mV/s) = 200; No. de Segmentos de Barrido = 3; Sensibilidad (μA/V) = 100; Velocidad de Agitación = 50 rpm.

La FIGURA 1 muestra los voltamogramas cíclicos de los complejos de hierro (III)L_n a pH 7.4: a) Fe(Apo7053)₃; b) Fe(Apo7041)₃; c) Fe(Apo7069)₃. Se miden el potencial pico de reducción (E_p^{rojo}), el potencial pico de oxidación (E_p^{ox}), la diferencia absoluta (μE_p) entre E_p^{rojo} y E_p^{ox} , y el potencial redox ($E_{1/2}$) de los cuatro complejos de hierro. Se calcula el valor $E_{1/2}$ como $(E_p^{\text{rojo}} + E_p^{\text{ox}})/2$.

Los voltamogramas cíclicos de a) Fe(Apo7053)₃; b) Fe(Apo7041)₃; c) Fe(Apo7069)₃ representan un proceso de transferencia de electrón único reversible para cada complejo: Fe(III)L_n / Fe(II)L_n. El valor $E_{1/2}$ de la referencia Fe(DFO) determinado en este laboratorio es -698 mV versus el electrodo de referencia Ag/AgCl, que es en acuerdo excelente para el valor de

la literatura (-688 mV) (A. L. Crumbliss et al., Inorganic Chemistry, 2003, 42, 42-50). El valor $E_{1/2}$ de $\text{Fe}(\text{Apo7041})_3$ es -731 mV, que es ligeramente más electronegativo que aquel de $\text{Fe}(\text{DFO})$.

5 Las propiedades electroquímicas de los complejos de hierro(III) L_n en NaCl acuoso 0.1M a pH 7.4 se mencionan adelante. Se utilizan $\text{Fe}(\text{DFO})$, {DFO = deferioxamina B}; $\text{Fe}(\text{L1})_3$, {L1 = deferiprona}; $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ como controles para la validación del estudio.

10

Complejo	E_{rojo} (mV)	E_{ox} (mV)	ΔE (mV)	$E_{1/2}$ (mV) vs. Ag/AgCl	$E_{1/2}$ (mV) vs. NHE
$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$	197	282	85	+20	+240
FeDFO	-754	-642	112	-698	-478
$\text{Fe}(\text{L1})_3$	-841	-752	89	-797	-577
$\text{Fe}(\text{7041})_3$	-789	-672	117	-731	-511
$\text{Fe}(\text{7053})_3$	-856	-761	95	-809	-589
$\text{Fe}(\text{7069})_3$	-793	-706	87	-750	-530

Ejemplo 31

Ensayo de Hidroxilación de Ácido Benzoico

15 El ácido benzoico es un secuestrante del radical hidroxilo y se hace reaccionar con el radical hidroxilo para dar los ácidos 2-hidroxibenzóico, 3-hidroxibenzóico y 4-hidroxibenzóicos. El ensayo de hidroxilación de ácido benzoico es un ensayo químico designado para detectar el daño provocado por el radical hidroxilo (Dean and Nicholson, Free Radical Research 1994, vol 20, 83-101). Por
20 ejemplo, la deferiprona suprime la formación de ácidos hidroxibenzóicos en la presencia de sales de hierro y peróxido de

hidrógeno, mientras que el EDTA y las sales de hierro permiten que tengan lugar tales reacciones de hidroxilación.

Este ensayo de detección implica el uso de sal de hierro, ácido benzoico, peróxido de hidrógeno y el quelator y mide la capacidad del quelator para inhibir la formación de hidroxibenzoato como un indicador para evitar la formación de radical hidroxilo en el sistema vivo.

El compuesto de la Fórmula I tiene propiedades similares para deferiprona y suprime la formación del ácido hidroxibenzoico cuando el ácido benzoico se trata con peróxido de hidrógeno y sales de hierro. Los resultados se conocen en la Figura 9. Los compuestos de la Fórmula I muestran efecto inhibidor para la transformación del radical hidroxilo de ácido benzoico. Así, estos compuestos son protectores hacia la oxidación del radical hidroxilo en los sistemas biológicos.

En resumen, este procedimiento se basa en la capacidad de los radicales hidroxilo para hidroxilar el benzoato para dar los productos benzoico 2-, 3- y 4-hidroxilatados. El ácido benzoico (1 mM) se incuba durante el tiempo hasta 81 h a temperatura ambiente en la oscuridad en regulador de fosfato 10 mM (pH 7.4) con 6 mM peróxido de hidrógeno, cloruro férrico (30 μ M) y el quelator Fe (30 μ M). El HPLC es el método de elección utilizado para supervisor y la cantidad la cantidad de los productos 2-, 3- y 4-hidroxilatados formados durante el tiempo en la mezcla de reacción, y se puede verificar contra el ácido benzoico auténtico

000'51

y sus productos hidroxilatados por medio de sus tiempos de retención respectivos y áreas bajo la curva. Adicionalmente, se utilizan diversos controles: (i) un control sin agregar solución madre Fe y quelator Fe; (ii) un control sin agregar quelator Fe; 5 (iii) EDTA como control positivo; y (iv) deferiprona como control negativo. El sistema Fe-EDTA es un generador del radical hidroxilo y se sabe que promueve la hidroxilación del ácido benzoico. Bajo condiciones experimentales, el quelato Fe de los compuestos de la Fórmula I (Apo7041, Apo7050, Apo7053- y Apo7077) 10 no promueve la hidroxilación del ácido benzoico.

Ejemplo 32

A. Efecto neuroprotector de los compuestos de la Fórmula I en apoptosis inducida por peróxido de hidrógeno en células de 15 neuroblastoma SH-SY5Y.

El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es un ROS principal (estrés oxidativa reactiva) y puede inducir apoptosis en muchos tipos celulares diferentes. Una de las estrategias de diseño de fármaco 20 del SNC es utilizar los compuestos con propiedades antioxidantes como un tratamiento posible enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas (Kang et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004, 14, 2261-2264). Esto implica probar los compuestos de esta invención por su efecto protector contra la muerte 25 celular inducida por el estrés oxidativo en células de neuroblastoma humano SH-SY5Y. Las células de neuroblastoma SH-SY5Y humano se cultivan en DMEM (ATCC) /F12 (Cellgro) con 10 % de FBS. Las células se ponen en placas a 30, 000 células/cm² y se

hacen crecer durante 1 día en el medio de cultivo regular antes de la adición del compuesto. Las células se tratan rutinariamente con el compuesto de prueba, en un rango pre-determinado de concentraciones, en la presencia o ausencia de 50 μ M de peróxido de hidrógeno en un medio basal que no contiene FBS durante 16-22 h. Luego se mide la viabilidad celular utilizando el método de rutina MTT (Mosmann, T., Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays". J. Immunol. Meth. 1983, 65, 55-63).

10

Para el análisis de datos, la viabilidad celular con relación al control no tratado con H_2O_2 o el compuesto de prueba, se grafica contra la concentración del compuesto. La concentración protectora de umbral (TH) se define como la concentración mayor en la que el compuesto no exhibe un efecto protector significativo (es decir la siguiente concentración mayor tiene un efecto protector significativamente estadístico) contra la agresión por peróxido de hidrógeno. La concentración efectiva máxima (EC_{100}) es una concentración en la que el compuesto exhibe efecto protector máximo. La citotoxicidad del compuesto de prueba se evalúa en la ausencia de peróxido de hidrógeno. La concentración citotóxica (CC1) se define como la concentración menor de compuesto que resulta en viabilidad significativa por debajo de 80 %. La concentración citotóxica (CC2) es la concentración menor de compuesto que resulta en viabilidad significativamente por debajo de 80 % en células tratadas con H_2O_2 .

000'53

B. Evaluación de los compuestos en la protección contra toxicidad A β producida endógenamente

Se forman placas amiloides, mediante la agregación de péptidos pequeños, llamados el péptido β amiloide (A β), que se producen cuando la proteína precursora amiloide (APP) se divide mediante la acción de dos enzimas, la enzima de división β -APP y γ -secretasa. Un método para el tratamiento de Alzheimer es, por lo tanto, limitar la producción de A β de su precursor al inhibir una o ambas de estas enzimas, mientras que otro método es inhibir la agregación de A β por medio del uso de quelatores de metal.

En este ensayo, las células de neuroblastoma humano (células MC-65) se construyen genéticamente por ingeniería para expresar condicionalmente el péptido β amiloide (A β). La producción A β se suprime mediante la presencia de tetraciclina (TET+) en el medio de cultivo, y su producción se activa cuando el TET se retira (TET-). La activación de la producción A β resulta en muerte celular "suicida MC-65".

20

El efecto protector de los compuestos contra el beta amiloide producido endógenamente (A β) se evalúa en células de neuroblastoma MC-65 humanas. Las células MC-65 se han transformado establemente para expresar condicionalmente altos niveles de una proteína de fusión precursora amiloide parcial (AP) (Bryce Sopher et al., Brain Res Mol Brain Res. 1994, 207-17.). Esta proteína se procesa proteolíticamente adicionalmente en las células para formar un conjunto de péptidos A β derivados

000154

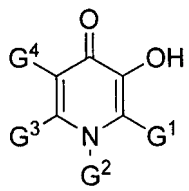
de AP. La expresión condicional AP en estas células es bajo el control del sistema promotor que responde a la tetraciclina y resulta en citotoxicidad pronunciada. La actividad del promotor se regula a fondo por la presencia de la tetraciclina antibiótica (TET) en el medio de cultivo. En la presencia de TET, el promotor está en el estado basal y no se sintetiza el péptido beta amiloide. En la ausencia de TET el promotor está en estado inducido, que resulta en la acumulación de los péptidos A β en las células, cambios degenerativos en la morfología celular y supervivencia reducida.

Se cultivan células de neuroblastoma humano transfectadas (MC-65) en DMEM (ATCC) complementado con aminoácidos no esenciales y 10 % de FBS (VWR) en la presencia de TET (1 μ g/mL). Para el experimento, las células se ponen en placas a 35,000 células/cm² y se hacen crecer durante 1 día en el medio de cultivo regular antes de la adición del compuesto. En el día del ensayo, se retira el sobrenadante de cultivo de los pozos y las células se lavan vigorosamente una vez con la matriz de incubación del compuesto que no contiene FBS y ni TET. Las células MC-65 se tratan con un compuesto de prueba en un rango predeterminado de concentraciones en medio basal que no contiene FBS y en la ausencia o la presencia de 1 μ g/mL de TET durante aproximadamente 48 h. Luego se mide la viabilidad celular utilizando el método MTT.

Para el análisis de los datos, las viabilidades celulares con relación al control no tratado con un compuesto de prueba y

mantenido en la presencia de TET se grafican contra la concentración del compuesto. La concentración protectora de umbral (TH) se define como la concentración mayor en la que el compuesto de prueba no exhibe un efecto protector significativo (es decir la siguiente concentración mayor tiene un efecto protector estadísticamente significativo) en el grupo mantenido en la ausencia de TET. La concentración efectiva máxima (EC₁₀₀) es una concentración en la que el compuesto exhibe el efecto protector máximo. La citotoxicidad del compuesto de prueba se evalúa en las células mantenidas en la presencia de TET. La concentración citotóxica (CC1) se define como la concentración menor del compuesto que resulta en viabilidad significativamente por debajo de 80 %. El CC2 es la concentración menor del compuesto que resulta en viabilidad significativamente por debajo de 80 % en células que expresan AP (es decir cultivado sin tetraciclina).

Estructuras Químicas de los Compuestos



Apo#	G ¹	G ²	G ³	G ⁴
6994	H	CH ₂ CF ₃	Me	H
6995	Me	CH ₂ CF ₃	H	H
6998	CH (CF ₃) -D-ala-NHMe	Me	H	H
7021	CH ₂ CF ₃	Me	CH ₂ NMe ₂	H
7022	CH (OH) CF ₃	Me	CH ₂ NMe ₂	H
7030	Et	CH ₂ CF ₃	H	H
7032	CH (OH) CF ₃	Me	CH ₂ -L-ala-OH	H
7033	CH (OH) CF ₃	Me	CH ₂ -L-ala-	H

Apo#	G ¹	G ²	G ³	G ⁴
			NHMe	
7035	CH(OH)CF ₃	H	CH ₂ NMe ₂	H
7038	CH(OH)CF ₃	Me	Me	Cl
7040	CH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
7041	CH(NMe ₂)CF ₃	Me	H	H
7053	Me	Me	H	CH(NMe ₂)CF ₃
7054	Me	Me	H	CH(piperidinyl) CF ₃
7055	Me	Me	H	CH(imidazolyl) CF ₃
7056	Me	Me	CH(NHMe)CF ₃	H
7057	CH(propargilamino)C F ₃	Me	H	H
7058	CH(piperidinyl)CF ₃	Me	H	H
7059	CH(NMe ₂)CF ₃	Me	Me	Cl
7060	CH(NMe ₂)CF ₃	Me	H	Cl
7061	CH(piperidinyl)CF ₃	Me	H	Cl
7063	Me	Me	H	CH(N- metilpiperazin yl)CF ₃
7065	CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CF ₃	Me	H
7066	CH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
7067	CH ₂ NMe ₂	Me	H	H
7069	Me	CH ₂ CHF ₂	H	H
7071	CH ₂ (piperidinyl)	CH ₂ CF ₃	Me	H
7073	CH(N- metilpiperazinyl)CF 3	Me	H	H
7074	CH (ciclopropilamino)C F ₃	Me	H	H
7075	CH(alilamino)CF ₃	Me	H	H
7077	NMe ₂	Me	CH ₂ CF ₃	H
7080	CH ₂ CHF ₂	Me	H	H
7083	CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CHF ₂	Me	H

000157

Resultados de Prueba del Efecto Neuroprotector de los Compuestos de la Fórmula I en peróxido de hidrógeno que induce apoptosis en células de neuroblastoma SH-SY5Y.

Apo#	TH (μ M)	EC ₁₀₀ (μ M)	CC1 (μ M)	CC2 (μ M)
6994	40	160	160	640
6995	20	160	320	320
6998	10	80	20	100
7021	2.5	640	80	>640
7022	5	160	40	320
7030	10	320	640	>640
7032	160	640	10	>640
7035	20	640	40	>640
7038	20	320	40	>640
7040	10	640	160	>640
7041	10	80	160	320
7053	10	40	2.2	>640
7054	2.5	640	5	>640
7055	2.5	40	10	>640
7057	3	20	5	80
7058	5	640	20	>640
7059	10	320	40	640
7060	20	320	80	>640
7061	10	640	10	10
7066	10	40	160	160
7067	10	40	160	>640
7069	40	160	80	>640
7071	3	20	20	80
7073	5	640	40	>640
7074	3	640	20	>640
7075	3	640	20	>640
7080	10	320	40	>640
7033	160	640	40	>640
7063	5	640	320	>640
7065	5	40	40	>640

5

Resultados de Prueba del Ensayo MC65 en la protección contra la toxicidad A β producida endógenamente

Apo#	TH (μ M)	EC ₁₀₀ (μ M)	CC1 (μ M)	CC2 (μ M)
6994	1	10	>80	>80

000158

Apo#	TH (μM)	EC ₁₀₀ (μM)	CC1 (μM)	CC2 (μM)
6995	0.1	20	80	80
7021	0.1	10	10	20
7022	0.1	20	10	40
7030	1	20	40	40
7032	0.1	10	80	40
7035	0.1	10	40	20
7040	1	40	40	80
7041	0.1	10	10	80
7053	0.1	10	40	20
7054	0.1	1	20	20
7055	1	20	40	40
7056	0.1	10	80	80
7057	1	10	20	20
7058	1	10	10	80
7059	1	10	10	40
7060	1	10	40	20
7061	1	10	40	20
7066	0.1	10	80	80
7067	0.1	10	80	80
7069	0.1	40	80	80
7071	1	10	40	20
7073	0.1	10	40	20
7074	0.1	10	10	20
7075	0.1	10	10	20
7077	1	10	80	80
7080	0.1	10	40	40
7083	0.1	10	40	40

Ejemplo 33

Influencia de MPP⁺ (5 mM) en la viabilidad celular SV-NRA y las acciones neuroprotectoras de los compuestos de la Fórmula I (Apo6995, Apo7060, 7021) en células SV-NRA tratadas con MPP⁺.

Se ponen en placas células SV-NRA en una placa de 96 pozos en una densidad de 10,000 células/pozo en 100μL de DME (dimetoxietano), Líquido 1x alto en glucosa (Sigma) complementado con 10 % de FBS inactivado por calor y 1x de solución antibiótica/antimicótica (Sigma). Al siguiente día, las células

se lavan con medio EMEM (medio esencial mínimo de Eagle; rojo fenol, suero y glutamina libre) y se trata durante 24 h con 5 mM MPP⁺ (1-metil-4-fenilpiridinio) en medio EMEM en la presencia o ausencia del compuesto quelante de hierro probado. Todos los

5 compuestos se prueban en las siguientes concentraciones: 10µM, 20µM, y 40µM. Después de 24 h de incubación, se determina la viabilidad celular con el ensayo MTT de bromuro de ((3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, un tetrazol amarillo) que mide la actividad mitocondrial (Carmichael et al. Cancer

10 Research 1987, 47, 936-942). Se agrega solución de MTT (10 µL, 5 mg/mL) a los pozos y se incuba durante 2 h. Se solubiliza el producto de formazan con 100 µL de 10 % de SDS (dodecil sulfato de sodio) en 0.01M HCl. La densidad óptica se determina a 570 nm utilizando lector de placa Multiscan Ascent (Labsystems) y los

15 datos recolectados se corrigen para la señal de fondo medida a 650 nm. Todos los datos se expresan como el % de control.

El tratamiento MPP⁺ resulta en aproximadamente 40 %-50 % de reducción en la viabilidad celular comparado con el control

20 tratado con vehículo. El cotratamiento con los quelatores de hierro protegen las células de la toxicidad MPP⁺. El tratamiento con 20 µM de deferiprona, un fármaco quelator de hierro resulta en aproximadamente 20 % de aumento en la viabilidad celular (p<0.05). El tratamiento con quelatores de hierro Apo7060,

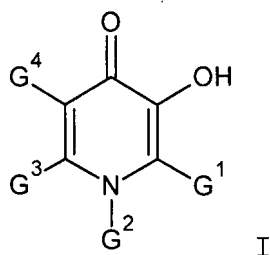
25 Apo6995 y Apo7021 en concentraciones de 10, 20, y 40 µM también aumenta la viabilidad celular mediante 20-30 % (p<0.05) comparado con células tratadas con solo MPP⁺. Los resultados representativos se conocen en la Figura 10, 11, 12, y 13.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

5

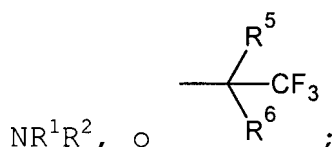
1. Un compuesto de la Fórmula I:



en donde

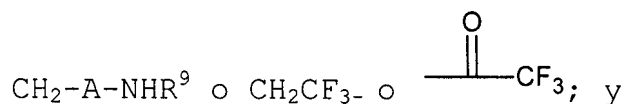
G^1 es H, alquilo C_1-C_4 , CH_2OH , $CH_2NR^1R^2$, $CH(R^4)CF_3$, $CH(R^7)CF_2H$,

10



G^2 es H, alquilo C_1-C_4 , ciclopropilo o $(CH_2)_nCF_2R^3$;

G^3 - es H, alquilo C_1-C_4 , CH_2OH , $CH_2NR^1R^2$, $CH(R^6)CF_3$, CH_2-A-OH ,



G^4 es H, alquilo C_1-C_4 , halo o $CH(R^8)CF_3$;

15

n es 1, 2 o 3;

R^1 y R^2 son (a) dos grupos independientes o (b) juntos forman un grupo de anillo único;

R^1 y R^2 , cuando son grupos independientes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alilo, y propargilo;

20

R^1 y R^2 , cuando están juntos forman un grupo de anillo único, se seleccionan del grupo que consiste de:

000'61

piperazinilo, N-(alquilo C₁-C₄)-piperazinilo sustituido, morfolinilo, y piperidinilo;

R³ es H o F;

R⁴ y R⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, OH, NR¹R², imidazolilo, 1-2-4-triazolilo,

piperazinilo, N-alquilo piperazinilo C₁-C₄, N-bencilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo, 2-

piridilpiperazinilo y -A-NH-R¹⁰; y cuando R⁴ o R⁷ es imidazolilo, 1-2-4-triazolilo, piperazinilo, N-alquilo

piperazinilo C₁-C₄, N-bencilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo, 2-piridilpiperazinilo o -A-NH-R¹⁰, un

punto de unión de R⁴ o R⁷ a la unidad estructural CH de G¹ es un átomo N de R⁴ o R⁷;

R⁵ es alquilo C₁-C₄;

R⁶ es H o OH;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste de: NR¹R², imidazolilo, 1-2-4-triazolilo, piperazinilo, N-alquilo

piperazinilo C₁-C₄, N-bencilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo, 2-piridilpiperazinilo y -A-NH-R¹⁰; y

cuando R⁸ es imidazolilo, 1-2-4-triazolilo, piperazinilo, N-alquil piperazinilo C₁-C₄, N-bencilpiperazinilo, N-

fenilpiperazinilo, 2-piridilpiperazinilo o -A-NH-R¹⁰ un punto de unión de R⁸ a la unidad estructural CH de G⁴ es un átomo N de R⁸;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente H o alquilo C₁-C₄;

A es -NH-(CH₂)_m-CO- o un residuo de aminoácido alfa;

m es 1, 2 o 3; y

dado que:

000'62

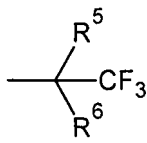
por lo menos uno de G^1 , G^2 , G^{3-} y G^4 comprende por lo menos una unidad estructural de flúor;

cuando G^1 es $\text{CH}(\text{R}^4)\text{CF}_3$ y R^4 es H o OH, entonces (i) G^{3-} es $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{CH}_2\text{-A-OH}$, $\text{CH}_2\text{-A-NHR}^9$ o (ii) G^4 es Halo o

5 $\text{CH}(\text{NR}^1\text{R}^2)\text{CF}_3$; y

cuando G^{3-} es $\text{CH}(\text{R}^6)\text{CF}_3$, entonces G^1 es $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{CH}(\text{R}^4)\text{CF}_3$,

$\text{CH}(\text{R}^7)\text{CF}_2\text{H}$, NR^1R^2 o



2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde cuando G^1 es

10 $\text{CH}(\text{NR}^1\text{R}^2)\text{CF}_3$, entonces G^{3-} y G^4 son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y G^2 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o ciclopropilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en donde cuando G^2 es $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_2\text{R}^3$, entonces G^1 y G^{3-} son independientemente H,

15 alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, CH_2OH o $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde cuando G^2 es H, entonces G^4 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

20 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4

en donde cuando G^{3-} es $\text{---} \overset{\text{O}}{\parallel} \text{---} \text{CF}_3$, entonces G^1 y G^4 son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5

25 en donde cuando G^{3-} es CH_2CF_3 , entonces G^1 es NR^1R^2 .

000163

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde cuando G^1 es $CH_2NR^1R^2$, entonces G^2 es $(CH_2)_nCF_2R^3$.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde cuando G^1 es $CH(R^7)CF_2H$, entonces G^{3-} y G^4 son independientemente H o alquilo C_1-C_4 , y G^2 es alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde cuando G^1 es $CH(R^4)CF_3$, entonces G^2 es alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo; dado que cuando R^4 es H o OH, entonces G^{3-} es $CH_2NR^1R^2$, CH_2-A-OH , $CH_2-A-NHR^9$.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde cuando G^1 es $CH(R^4)CF_3$ y R^4 es H o OH, entonces G^4 es Halo.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde cuando G^1 o G^{3-} es CH_2OH , entonces G^2 es $(CH_2)_nCF_2R^3$.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde cuando G^1 es NR^1R^2 , entonces G^{3-} es CH_2CF_3 , G^4 es H o alquilo C_1-C_4 y G^2 es alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde cuando G^4 es $CH(R^8)CF_3$, entonces G^1 y G^{3-} son

independientemente H o alquilo C_1-C_4 , y G^2 es Hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en donde cuando G^{3-} es CH_2-A-OH o $CH_2-A-NHR$, entonces G^4 es H o alquilo C_1-C_4 , G^2 es alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo y G^1 es $CH(R^4)CF_3$ - en donde R^4 es H o OH.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en donde cuando G^{3-} es $CH_2NR^1R^2$, y G^2 es alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo, entonces G^4 es H o alquilo C_1-C_4 , y G^1 es $CH(R^4)CF_3$ - en donde R^4 es H o OH.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en donde cuando G^1 es $CH(R^4)CF_3$ - y R^4 es H o OH, entonces G^{3-} es $CH_2NR^1R^2$ o G^4 es Halo.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en donde cuando G^{3-} es $CH(R^6)CF_3$, entonces G^1 es $CH_2NR^1R^2$ o NR^1R^2 .

18. El compuesto de la reivindicación 1 en donde

G^1 es H, alquilo C_1-C_4 , $-CH_2OH$, o $-CH_2NR^1R^2$;

G^2 es $(CH_2)_n-CF_2R^3$;

G^{3-} es H, alquilo C_1-C_4 , $-CH_2OH$, o $-CH_2NR^1R^2$;

G^4 es H, alquilo C_1-C_4 , o halo;

000'65

R^1 y R^2 son (a) dos grupos independientes o (b) juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen;

R^1 y R^2 , cuando son grupos independientes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alilo, y propargilo;

R^1 y R^2 , cuando están juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen, se seleccionan del grupo que consiste de: piperazinilo, N-(alquilo C_1-C_4)-piperazinilo sustituido, morfolino, y piperidinilo;

n es 1, 2 o 3; y

R^{3-} es H, o F.

19. El compuesto de la reivindicación 18 en donde n es 1.

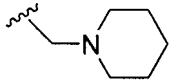
20. El compuesto de la reivindicación 19 en donde G^4 es H.

21. El compuesto de la reivindicación 20 en donde R^{3-} es H.

22. El compuesto de la reivindicación 20 en donde R^{3-} es F.

23. El compuesto de la reivindicación 22 en donde G^1 es Hidrógeno, y G^{3-} es metilo.

24. El compuesto de la reivindicación 22 en donde G^1 es metilo, y G^{3-} es H.

25. El compuesto de la reivindicación 22 en donde G^1 es etilo, y G^{3-} es H.
26. El compuesto de la reivindicación 22 en donde G^1 es H, y G^{3-} es H.
27. El compuesto de la reivindicación 22 en donde G^1 es $-CH_2OH$, y G^{3-} es H.
28. El compuesto de la reivindicación 22 en donde G^1 es $-CH_2NMe_2$, y G^{3-} es metilo.
29. El compuesto de la reivindicación 22 en donde G^1 es $-CH_2NMe_2$, y G^{3-} es H.
30. El compuesto de la reivindicación 22 en donde G^1 es $-CH_2OH$, y G^{3-} es metilo.
31. El compuesto de la reivindicación 22 en donde G^1 es , y G^{3-} es metilo.
32. El compuesto de la reivindicación 21 en donde G^1 es metilo y G^{3-} es H.
33. El compuesto de la reivindicación 21 en donde G^1 es H y G^{3-} es metilo.

34. El compuesto de la reivindicación 21 en donde G^1 es $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ y G^{3-} es metilo.

35. El compuesto de la reivindicación 1 en donde

5

G^1 es $-\text{CH}(\text{R}^4)\text{CF}_3$;

G^2 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o ciclopropilo;

G^{3-} es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $\text{CH}_2\text{-A-OH}$, $\text{CH}_2\text{-A-NHR}^9$, o $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$;

G^4 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o halo;

10

R^4 se selecciona del grupo que consiste de: H, OH, NR^1R^2 , imidazol, 1,2,4-triazol, piperazina, N-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ piperazina, N-bencilpiperazina, N-fenilpiperazina, 2-piridilpiperazina, y $-\text{A-NH-R}^{10}$; y cuando R^4 es NR^1R^2 , imidazol, 1,2,4-triazol, piperazina, N-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ piperazina, N-bencilpiperazina, N-fenilpiperazina, 2-piridilpiperazina, o $-\text{A-NH-R}^{10}$, un punto de unión de R^4 a la unidad estructural $-\text{CH}$ de G^1 es un átomo N de R^4 ;

15

R^1 y R^2 son (a) dos grupos independientes o (b) juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen;

20

R^1 y R^2 , cuando son grupos independientes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alilo, y propargilo;

25

R^1 y R^2 , cuando están juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen, se seleccionan del grupo que consiste de: piperazinilo, N-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)-piperazinilo sustituido, morfolino, y piperidinilo;

A es $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m\text{-CO-}$ o un residuo de aminoácido alfa;

000'68

m es 1, 2 o 3; y

R^9 y R^{10} son independientemente H, o alquilo C_1-C_4 .

36. El compuesto de la reivindicación 35 en donde G^2 es alquilo
 5 C_1-C_4 , o ciclopropilo; G^{3-} es H, o alquilo C_1-C_4 ; y R^4 se
 selecciona del grupo que consiste de: NR^1R^2 , imidazol,
 1,2,4-triazol, piperazina, N-alquilo C_1-C_4 piperazina, N-
 bencilpiperazina, N-fenilpiperazina, 2-piridilpiperazina y -
 A-NH- R^{10} .

10

37. El compuesto de la reivindicación 36 en donde G^2 es metilo.

38. El compuesto de la reivindicación 37 en donde G^{3-} es H y G^4
 es H.

15

39. El compuesto de la reivindicación 38 R^4 es NR^1R^2 .

40. El compuesto de la reivindicación 38 en donde R^4 es A-NH R^{10} ;
 A es D-alanilo; y R^{10} es metilo.

20

41. El compuesto de la reivindicación 39 en donde R^1 es metilo y
 R^2 es metilo.

42. El compuesto de la reivindicación 39 en donde R^1 es metilo y
 25 R^2 es propargilo.

43. El compuesto de la reivindicación 39 en donde R^1 es H y R^2
 es ciclopropilo.

000153

44. El compuesto de la reivindicación 39 en donde R^1 es H y R^2 es alilo.
- 5 45. El compuesto de la reivindicación 39 en donde NR^1R^2 es piperidinilo.
46. El compuesto de la reivindicación 39 en donde NR^1R^2 es N-metilpiperazinilo.
- 10 47. El compuesto de la reivindicación 35 en donde G^{3-} es CH_2-A-OH , $CH_2-A-NHR^9$, o $CH_2NR^1R^2$; G^4 es H, o alquilo C_1-C_4 ; y R^4 es H, u OH.
- 15 48. El compuesto de la reivindicación 47 en donde G^2 es metilo.
49. El compuesto de la reivindicación 48 en donde G^4 es H.
- 20 50. El compuesto de la reivindicación 49 en donde G^{3-} es $CH_2NR^1R^2$; R^1 es metilo; R^2 es metilo; y R^4 es H.
51. El compuesto de la reivindicación 49 en donde G^{3-} es $CH_2NR^1R_2$; R^1 es metilo; R^2 es metilo; y R^4 es OH.
- 25 52. El compuesto de la reivindicación 49 en donde G^{3-} es CH_2-A-OH ; A es L-alanilo; y R^4 es OH.

53. El compuesto de la reivindicación 49 en donde G^{3-} es $CH_2-A-NHR^9$; A es L-alanilo; R^9 es metilo; y R^4 es OH.
54. El compuesto de la reivindicación 35 en donde G^{3-} es H o alquilo C_1-C_4 ; y G^4 es Halo.
55. El compuesto de la reivindicación 54 en donde G^2 es metilo.
56. El compuesto de la reivindicación 55 en donde G^4 es cloro.
57. El compuesto de la reivindicación 56 en donde G^{3-} es metilo; y R^4 es OH.
58. El compuesto de la reivindicación 56 en donde G^{3-} es metilo; y R^4 es H.
59. El compuesto de la reivindicación 56 en donde G^{3-} es metilo; R^4 es NR^1R^2 ; R^1 es metilo; y R^2 es metilo.
60. El compuesto de la reivindicación 56 en donde G^{3-} es H; R^4 es NR^1R^2 ; R^1 es metilo; y R^2 es metilo.
61. El compuesto de la reivindicación 56 en donde G^{3-} es H; R^4 es NR^1R^2 ; y NR^1R^2 es piperidinilo.
62. El compuesto de la reivindicación 56 en donde G^{3-} es H; y R^4 es H.

63. El compuesto de la reivindicación 1 en donde

G^1 es H, o alquilo C_1-C_4 ;

G^2 es H, alquilo C_1-C_4 , o ciclopropilo;

5 G^{3-} es H, o alquilo C_1-C_4 ;

G^4 es $-\text{CH}(\text{CF}_3)(\text{R}^8)$;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de: NR^1R^2 , imidazol, 1,2,4-triazol, piperazina, N-alquil piperazina C_1-C_4 , N-bencilpiperazina, N-fenilpiperazina, 2-piridilpiperazina, y
10 $-\text{A}-\text{NH}-\text{R}^{10}$; un punto de unión de R^8 a la unidad estructural $-\text{CH}$ de G^1 es un átomo N de R^8 ;

R^1 y R^2 son (a) dos grupos independientes o (b) juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen;

15 R^1 y R^2 , cuando son grupos independientes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alilo, y propargilo;

R^1 y R^2 , cuando están juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen, se seleccionan del
20 grupo que consiste de: piperazinilo, N-(alquilo C_1-C_4)-piperazinilo sustituido, morfolino, y piperidinilo;

A es $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-$ o un residuo de aminoácido alfa;

m es 1, 2 o 3; y

R^{10} es H, o alquilo C_1-C_4 .

25

64. El compuesto de la reivindicación 63-en donde G^{3-} es H.

65. El compuesto de la reivindicación 64 en donde G^1 es metilo.

000172

66. El compuesto de la reivindicación 65 en donde G^2 es H; R^8 es $-A-NH-R^{10}$; A es L-alanilo; y R^{10} es metilo.
- 5 67. El compuesto de la reivindicación 65 en donde G^2 es metilo; R^8 es NR^1R^2 ; R^1 es metilo y R^2 es metilo.
68. El compuesto de la reivindicación 65 en donde G^2 es metilo; R^8 es NR^1R^2 ; R^1 es H y R^2 es metilo.
- 10 69. El compuesto de la reivindicación 65 en donde G^2 es metilo; R^8 es NR^1R^2 ; y NR^1R^2 es piperidinilo.
70. El compuesto de la reivindicación 65 en donde G^2 es metilo; R^8 es NR^1R^2 ; y NR^1R^2 es imidazolilo.
- 15 71. El compuesto de la reivindicación 65 en donde G^2 es metilo; R^8 es NR^1R^2 ; y NR^1R^2 es N-metilpiperazinilo.
- 20 72. El compuesto de la reivindicación 1 en donde
- G^1 es $CH_2NR^1R^2$, o NR^1R^2 ;
- G^2 es alquilo C_1-C_4 , o ciclopropilo;
- G^{3-} es $-CH(CF_3)(R^6)$;
- 25 G^4 es H, o alquilo C_1-C_4 ;
- R^6 es H, o OH; y

R^1 y R^2 son (a) dos grupos independientes o (b) juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen;

R^1 y R^2 , cuando son grupos independientes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alilo, y propargilo;

R^1 y R^2 , cuando están juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen, se seleccionan del grupo que consiste de: piperazinilo, N-(alquilo C_1-C_4)-piperazinilo sustituido, morfolino, y piperidinilo.

73. El compuesto de la reivindicación 72 en donde G^4 es H.

74. El compuesto de la reivindicación 73 en donde G^2 es metilo.

75. El compuesto de la reivindicación 74 en donde G^1 es NR^1R^2 ; R^1 es metilo; R^2 es metilo; y R^6 es H.

76. El compuesto de la reivindicación 74 en donde G^1 es $CH_2NR^1R^2$; R^1 es metilo; R^2 es metilo; y R^6 es OH.

77. El compuesto de la reivindicación 1 en donde

G^1 es $-CH(CF_2H)(R^7)$;

G^2 es H, alquilo C_1-C_4 , o ciclopropilo;

G^3 es H, o alquilo C_1-C_4 ;

G^4 es H, o alquilo C_1-C_4 ;

000'74

R^7 se selecciona del grupo que consiste de: H, OH, NR^1R^2 , imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, piperazinilo, N-alquilo piperazinilo C_1-C_4 , N-bencilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo, 2-piridilpiperazinilo, y $-CH_2-A-NH-R^{10}$; y
 5 cuando R^7 es NR^1R^2 , imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, piperazinilo, N-alquilo piperazinilo C_1-C_4 , N-bencilpiperazinilo, N-fenilpiperazinilo, 2-piridilpiperazinilo o $-CH_2-A-NH-R^{10}$, un punto de unión de R^7 a la unidad estructural $-CH$ de G^1 es un átomo N de R^7 ;

10 R^1 y R^2 son (a) dos grupos independientes o (b) juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen;

R^1 y R^2 , cuando son grupos independientes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alilo, y propargilo;

15 R^1 y R^2 , cuando están juntos forman un grupo de anillo único que incluye el N al cual ellos se unen, se seleccionan del grupo que consiste de: piperazinilo, N-(alquilo C_1-C_4)-piperazinilo sustituido, morfolino, y piperidinilo;

20 A es $-NH-(CH_2)_m-CO-$ o un residuo de aminoácido alfa;
 m es 1, 2 o 3; y

R^{10} es H, alquilo C_1-C_4 .

78. El compuesto de la reivindicación 73 en donde G^2 es metilo,
 25 G^{3-} es H, G^4 es H, y R^7 es OH.

79. El compuesto de la reivindicación 73 en donde G^2 es metilo,
 G^{3-} es H, G^4 es H, y R^7 es H.

000175

80. El compuesto de la reivindicación 1 en donde

G^1 es $C(R^5)(R^6)(CF_3)$

5 G^2 es H, alquilo C_1-C_4 , o ciclopropilo;

G^3 - es H, o alquilo C_1-C_4 ; y

G^4 es H, o alquilo C_1-C_4 .

81. El compuesto de la reivindicación 80 en donde G^2 es metilo;

10 G^3 - es H; G^4 es H; R^5 es metilo; y R^6 es H o OH.

82. El compuesto de la reivindicación 81 en donde R^6 es OH.

83. Uso de un compuesto de una cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 82 para el tratamiento de una afección
médica relacionada con una concentración tóxica de hierro.

84. Uso de un compuesto de una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 82 para la preparación de un
20 medicamento para el tratamiento de una afección médica
relacionada con una concentración tóxica de hierro.

85. El uso de la reivindicación 83 u 84 en donde la afección
médica relacionada con una concentración tóxica de hierro se
25 selecciona del grupo que consiste de: cáncer, enfermedad
pulmonar, enfermedad progresiva de riñón y Ataxia de
Frederich.

000176

86. Un método de tratamiento médico que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 82 a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una afección médica relacionada con una concentración tóxica de hierro.

87. El método de la reivindicación 86 en donde la afección médica relacionada con una concentración tóxica de hierro se selecciona del grupo que consiste de: cáncer, enfermedad pulmonar, enfermedad progresiva de riñón y Ataxia de Frederich.

000177

FIGURA 1

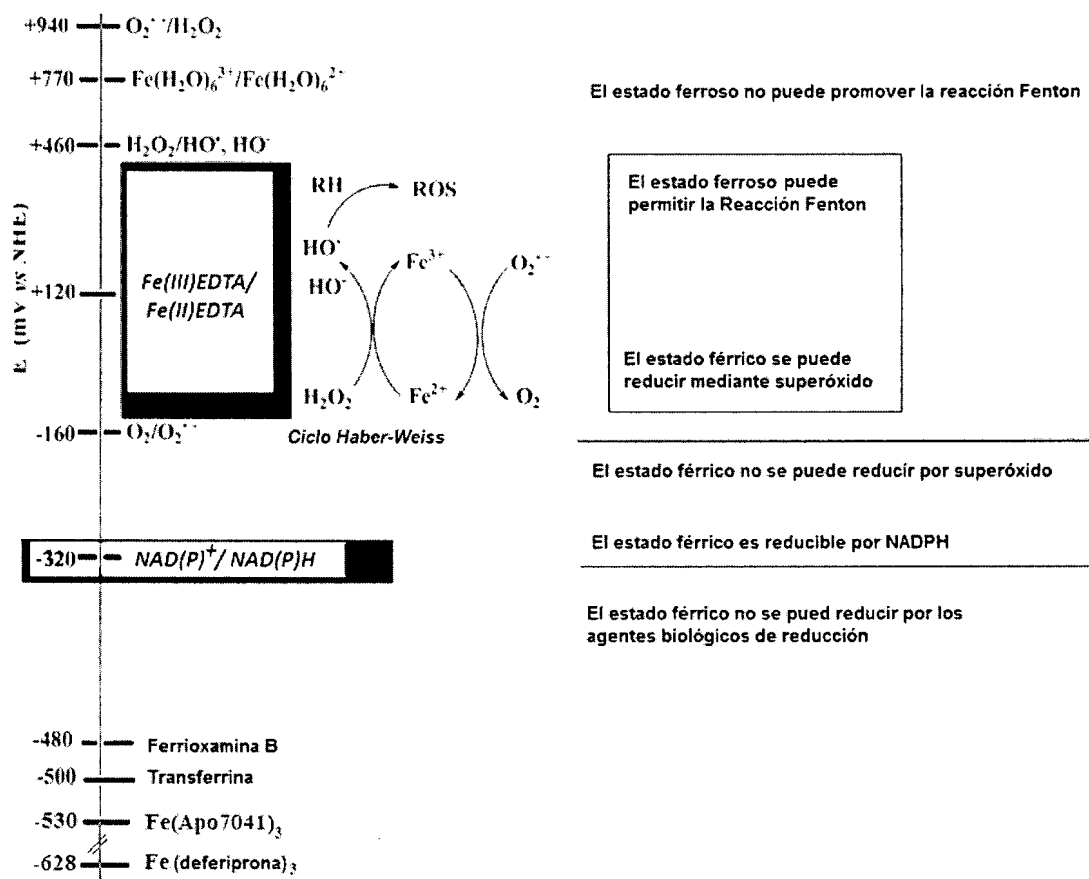
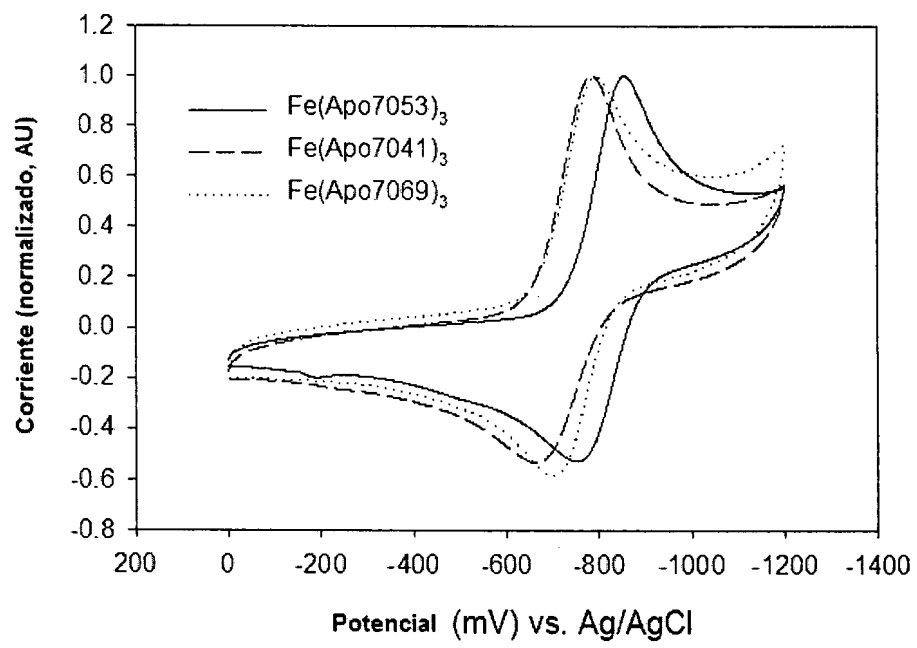


FIGURA 2



000179

FIGURA 3A

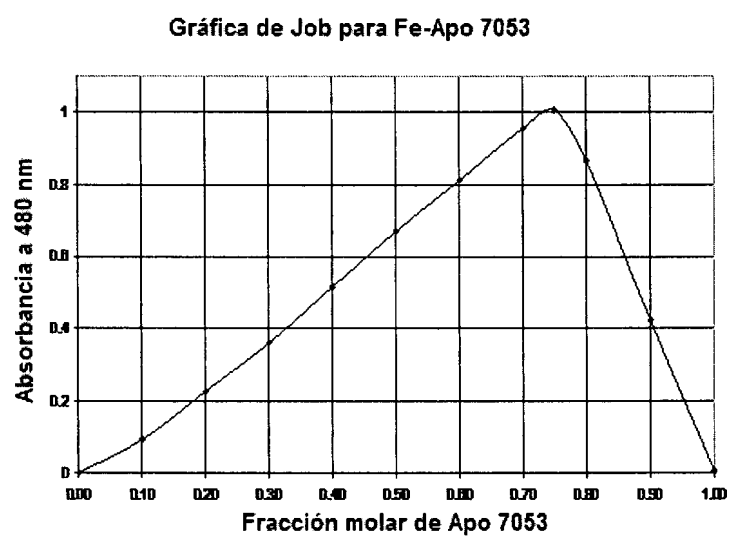
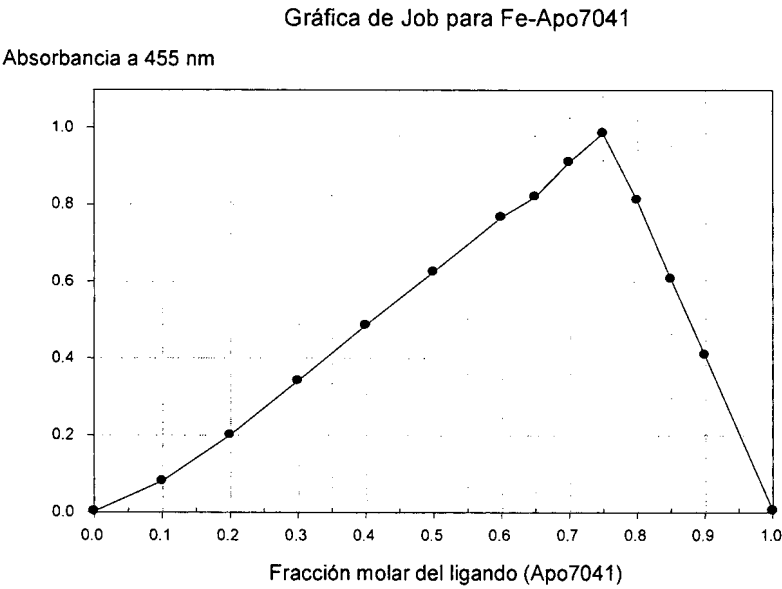


FIGURA 3B



000'81

FIGURA 4

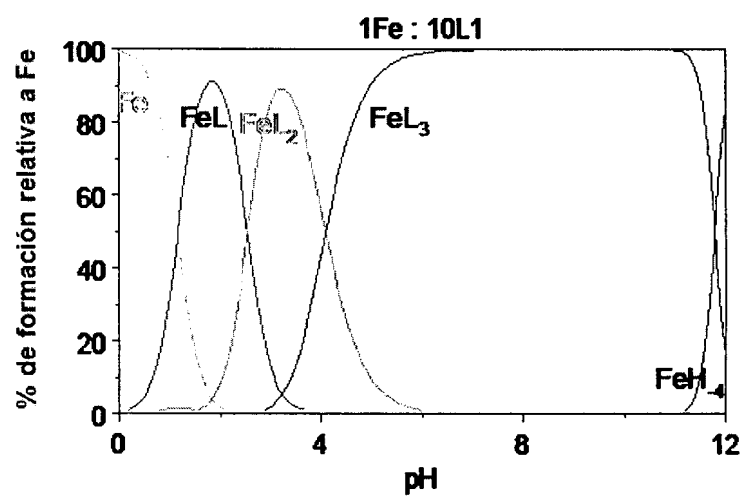
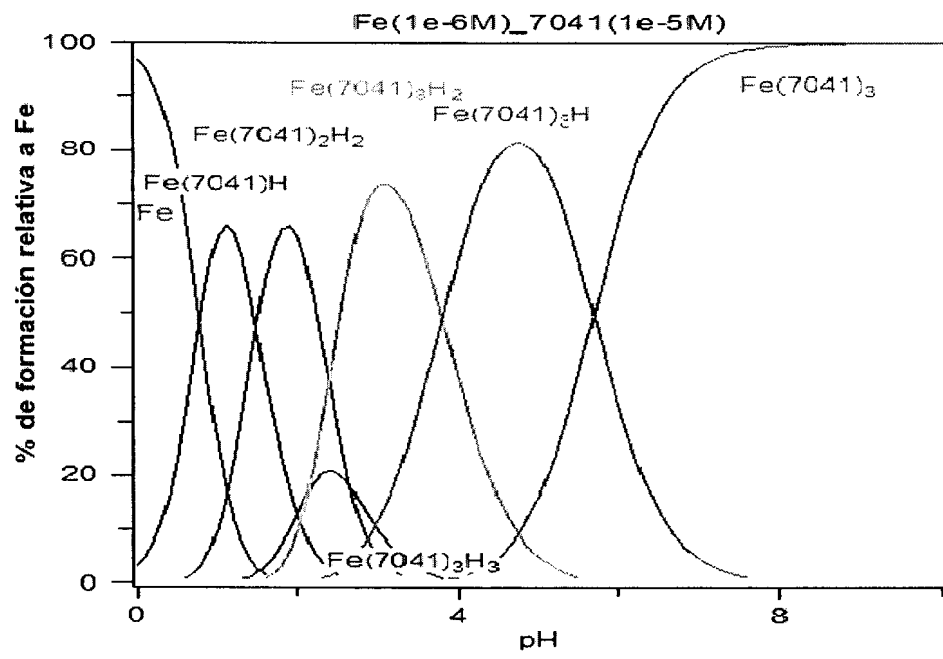


FIGURA 5



000183

FIGURA 6

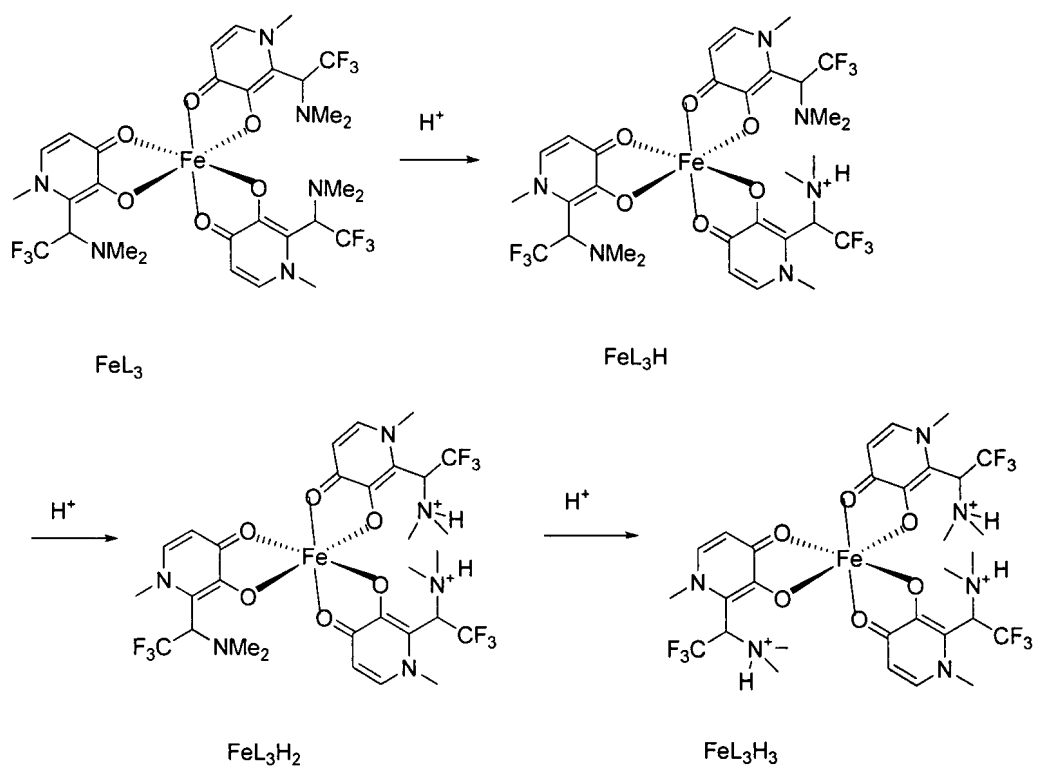


FIGURA 7

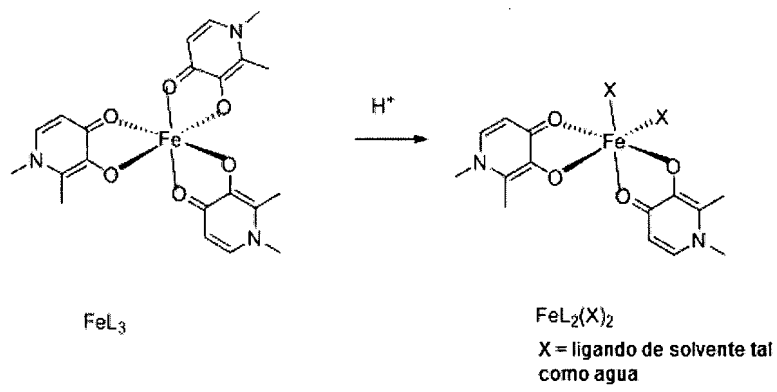


FIGURA 8

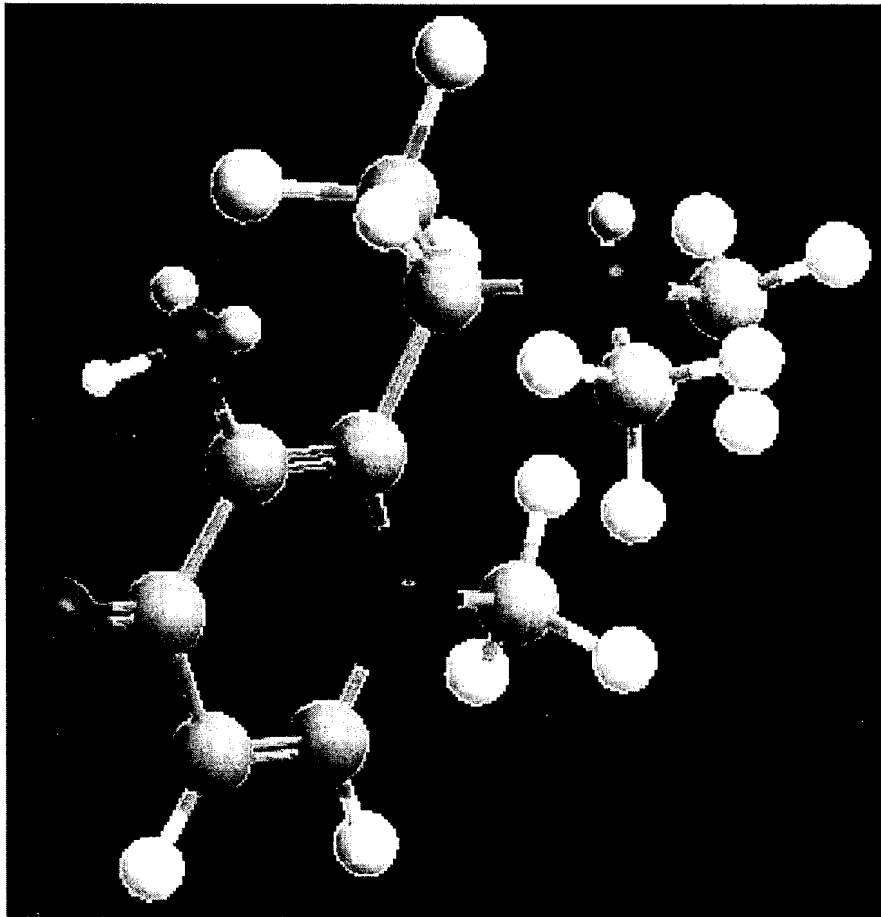


FIGURA 9

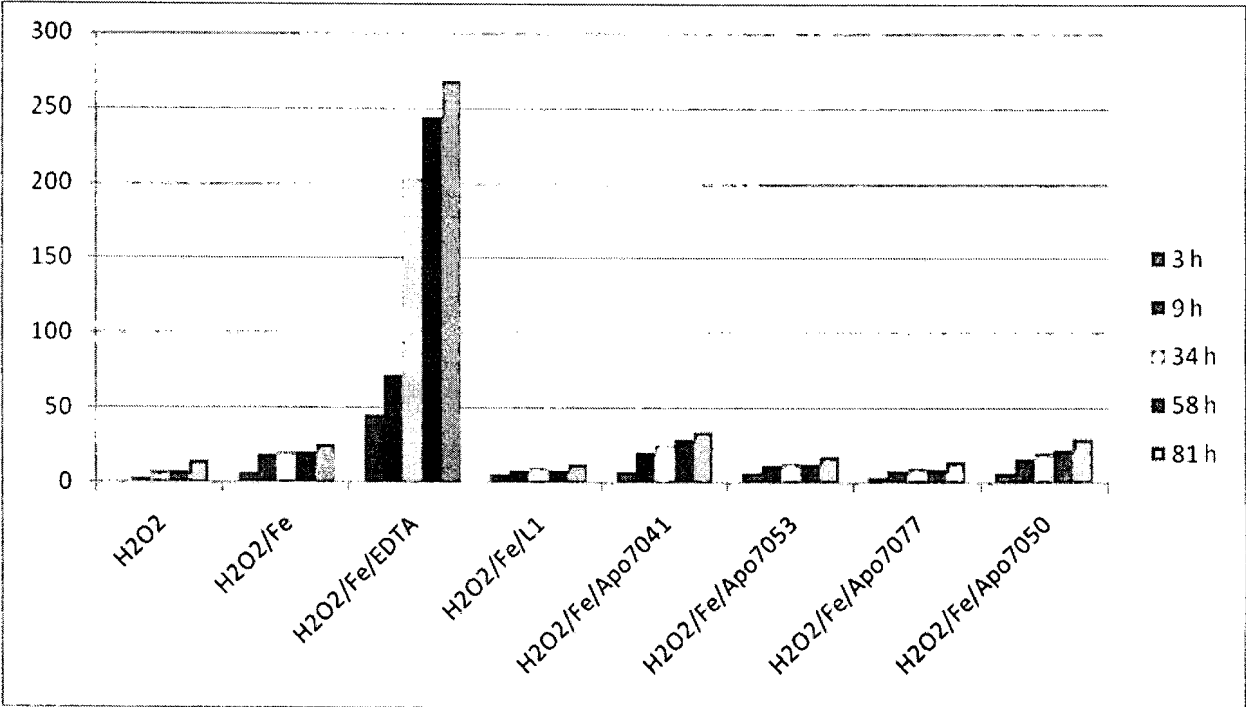
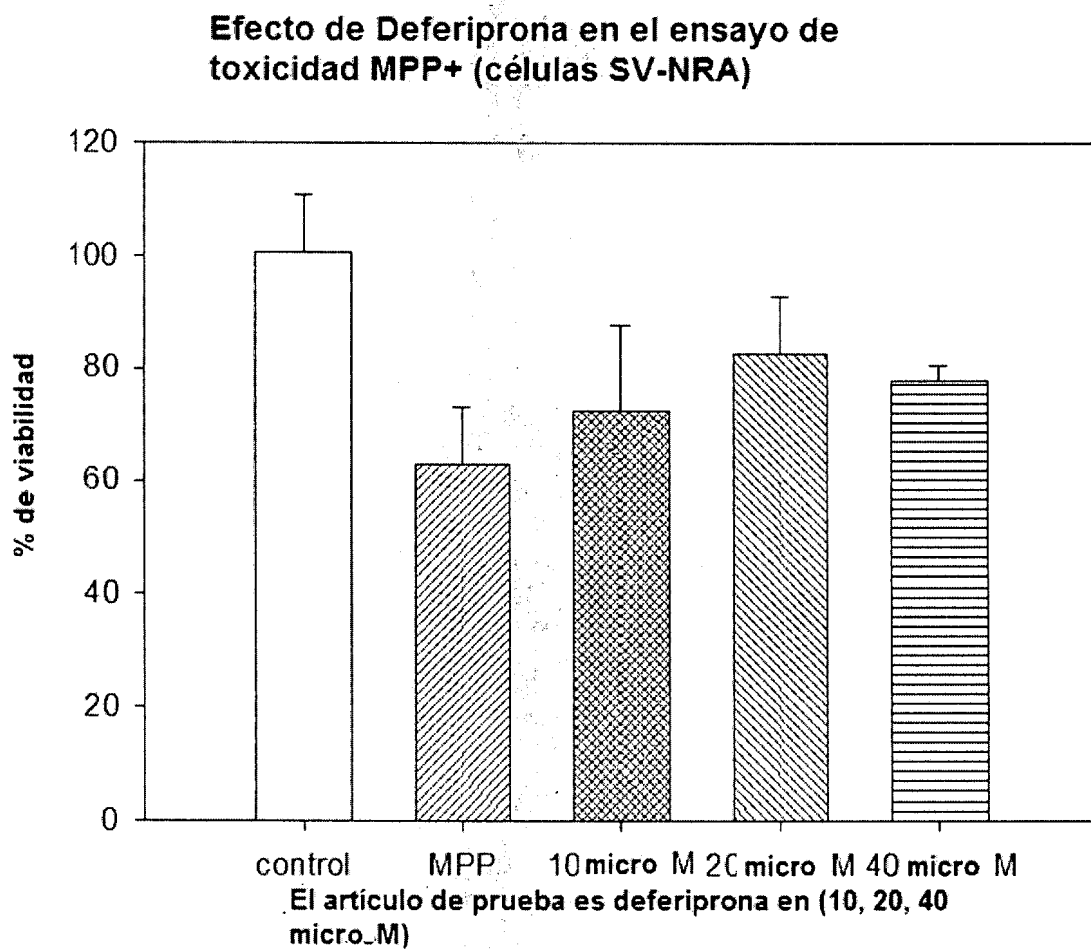
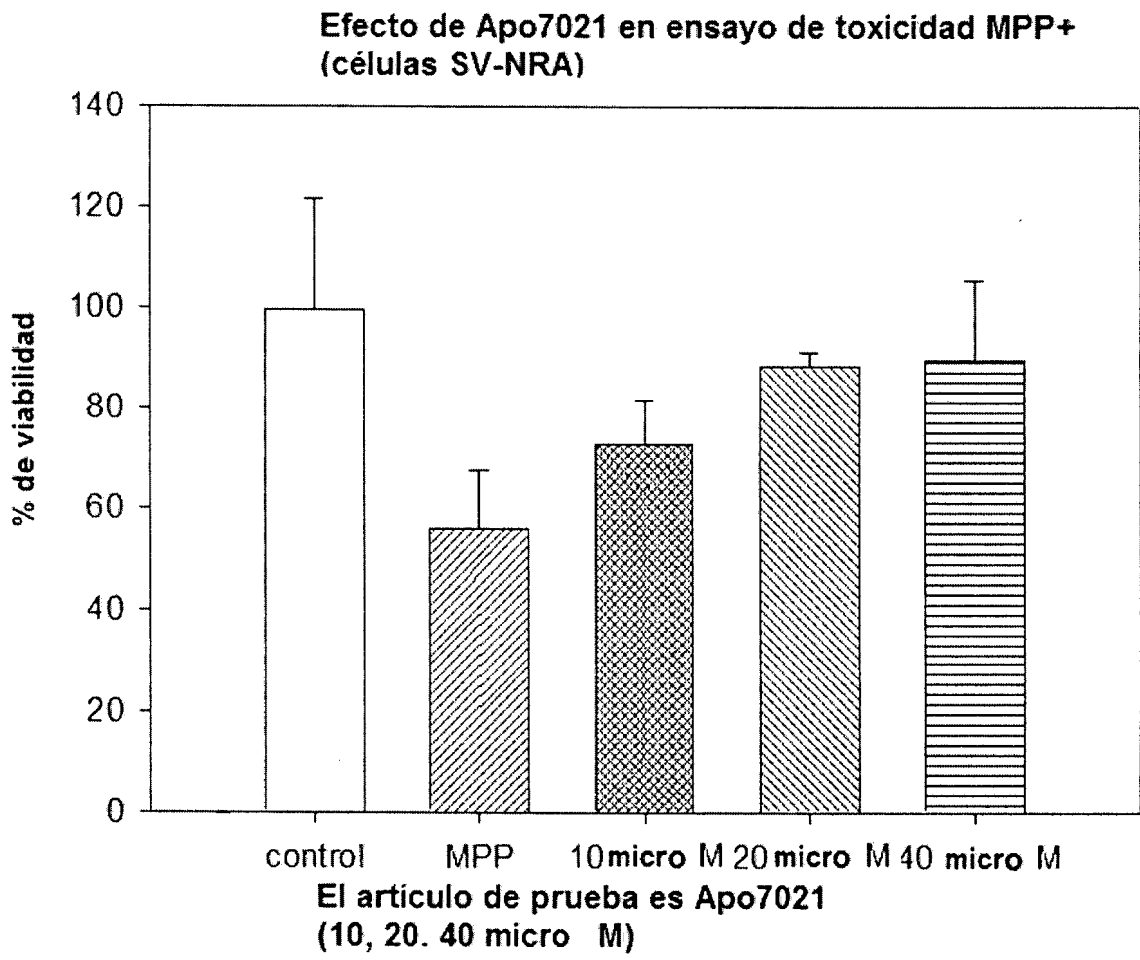


FIGURA 10



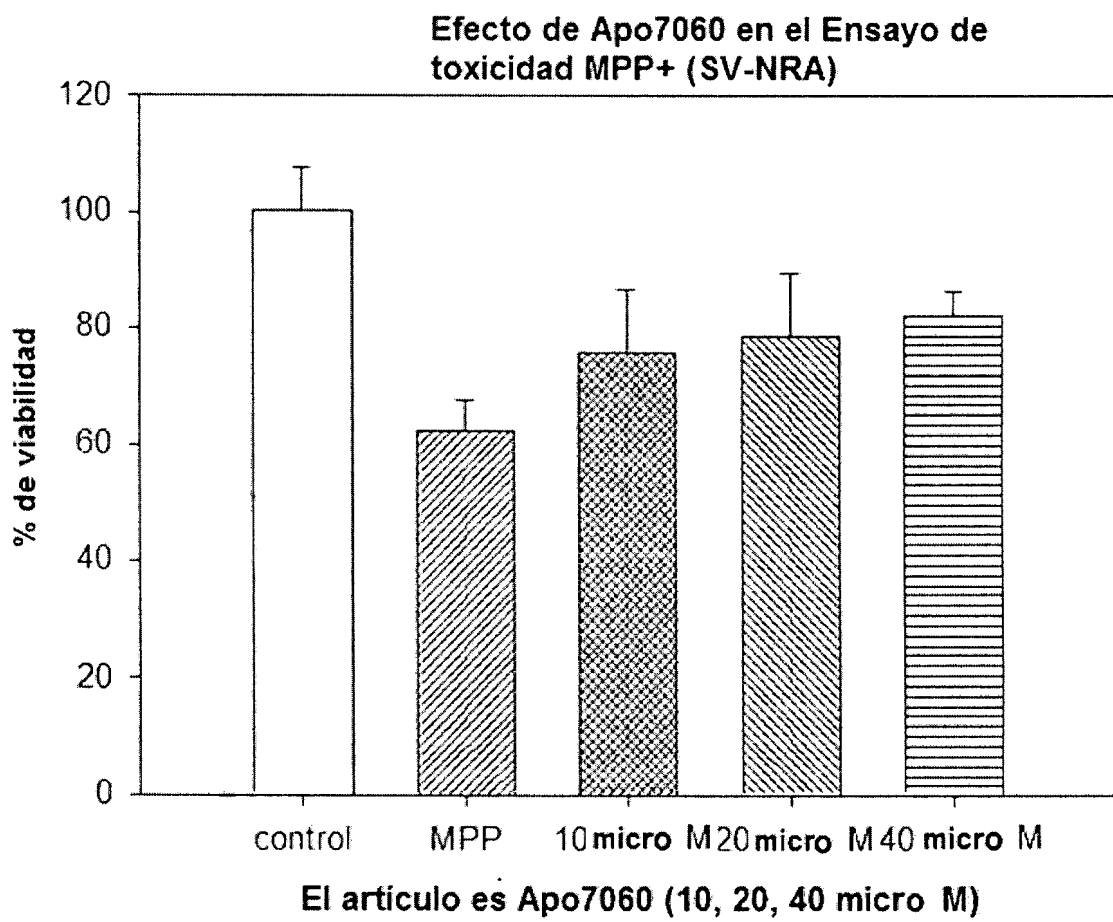
000188

FIGURA 11



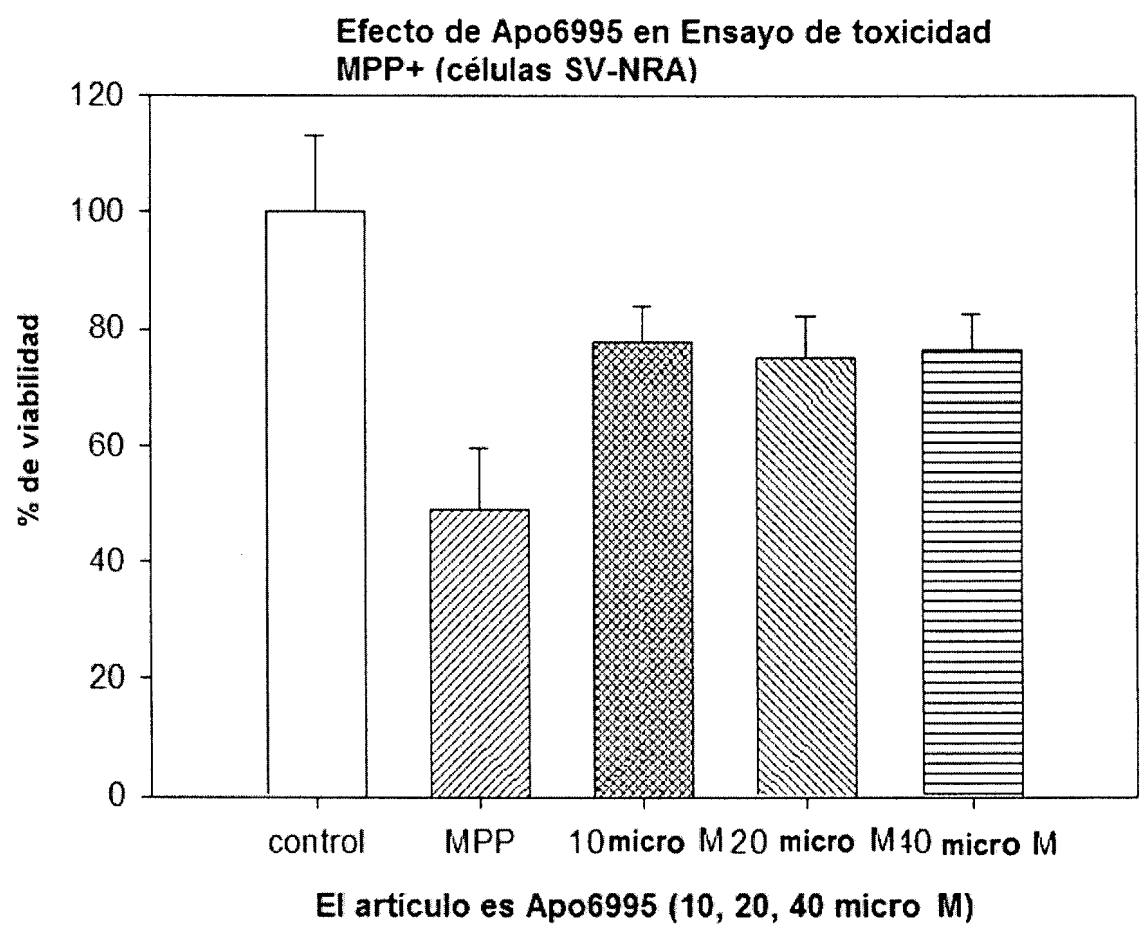
000189

FIGURA 12



000190

FIGURA 13



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 January 2011 (06.01.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/000104 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 213/69 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(CA). WODZINSKA, Jolanta Maria [CA/CA]; 3494
Enniskillen Circle, Mississauga, Ontario, L5C 2N1 (CA).
PREMYSLOVA, Marina [CA/CA]; 86 Pauline Ct,
Vaughan, Ontario, L4K 3G7, (CA).

(21) International Application Number:

PCT/CA2010/001027

(74) Agent: McKINNON, Graham J. K.; Apotex Inc., 150
Signet Drive, Toronto, Ontario, M9L 1T9 (CA).

(22) International Filing Date:

5 July 2010 (05.07.2010)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/222,979 3 July 2009 (03.07.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): APO-
TEX TECHNOLOGIES INC. [CA/CA]; 150 Signet
Drive, Toronto, Ontario, M9L 1T9, (CA).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TAM, Tim Fat
[CA/CA]; 155 Veneto Drive, Vaughan, Ontario, L4L
8X6, (CA). LEUNG-TOUNG, Regis [CA/CA]; 5530
McFarren Blvd, Mississauga, Ontario, L5M 5X9, (CA).
WANG, Yingsheng [CA/CA]; Suite 406A, 710 Humber-
wood Boulevard, Toronto, Ontario, M9W 7J5, (CA).
ZHAO, Yanqing [CA/CA]; 1114-605 Finch Ave W,
Toronto, Ontario, M2R 1P1, (CA). XIN, Tao [CA/CA];
10 Comoq Ave, Vaughan, Ontario, L4H 2B1 (CA).
SHAH, Birenkumar [CA/CA]; 803-1130 Wilson Ave,
Toronto, Ontario, M3M 1K3, (CA). N'ZEMBA, Blaise
[CA/CA]; 22 Prudhomme, Brampton Ontario, L6R 0H1

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: FLUORINATED DERIVATIVES OF 3-HYDROXYPYRIDIN-4-ONES

(57) Abstract: Provided are compounds of Formula I which are derivatives of 3-Hydroxypyridin-4-ones. The compounds may be used in treatment of a medical condition related to a toxic concentration of iron. The compounds may be used for preparation of a medicament for treatment of a medical condition related to a toxic concentration of iron. The medical condition related to a toxic concentration of iron may be selected from the group consisting of: cancer, pulmonary disease, progressive kidney disease and Frederick's Ataxia.

WO 2011/000104 A1

000192



No. 12-019353- -00000-0000

Fecha: 2012-02-03 15:21:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 192

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐