

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 548**

51 Int. Cl.:

A01N 37/36	(2006.01)	A61K 31/18	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01)		
A61K 31/495	(2006.01)		
A61K 31/5375	(2006.01)		
C07C 241/00	(2006.01)		
C07C 243/00	(2006.01)		
C07D 205/04	(2006.01)		
C07D 295/155	(2006.01)		
C07D 295/26	(2006.01)		
C07C 311/16	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2012 PCT/US2012/050948**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2013 WO13025805**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2012 E 12823540 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 2744330**

54 Título: **Análogos de (E)-N¹-(1-feniletiliden) benzohidrazida sustituida como inhibidores de desmetilasas de histonas**

30 Prioridad:

15.08.2011 US 201161523801 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2021

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION
(100.0%)
615 Arapeen Drive, Suite 310
Salt Lake City, UT 84108, US**

72 Inventor/es:

**VANKAYALAPATI, HARIPRASAD;
SORNA, VENKATASWAMY;
WARNER, STEVE, L.;
BEARSS, DAVID, J.;
SHARMA, SUNIL y
STEPHENS, BRET**

74 Agente/Representante:

VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester

ES 2 821 548 T3

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

DESCRIPCIÓN

Análogos de (E)-N'-(1-feniletiliden) benzohidrazida sustituida como inhibidores de desmetilasas de histonas

5 Antecedentes

10 Durante la última década ha quedado claro que los cambios epigenéticos, que alteran la actividad genética sin alterar la secuencia del ADN, contribuyen junto con los errores genéticos para promover el desarrollo y la progresión del cáncer (Tsai, H. C. y Baylin, S. B. *Cell Res* 2011, 21 (3), 502-17; y Fullgrabe, J., Kavanagh, E. y Joseph, B. *Oncogene* 2011). La regulación de las modificaciones en el ADN y las proteínas asociadas con el ADN se ha convertido en un área de gran interés y las enzimas involucradas en estos procesos se han sugerido como una nueva clase de objetivos proteicos para el desarrollo de fármacos. Las principales proteínas asociadas con el ADN son las proteínas histonas. Las colas de las histonas están sujetas a una variedad de modificaciones postraduccionales, como fosforilación, acetilación, metilación y ubiquitinación, y estas modificaciones, especialmente la acetilación y la metilación en residuos de lisina, juegan un papel importante en la regulación de la expresión génica y, a menudo, están desreguladas en el cáncer (Fullgrabe, J., Kavanagh, E. y Joseph, B. *Oncogene* 2011).

15 Los complejos de transición de Co(II), Ni(II), Cu(II) y Zn(II) derivados de la 3-[p-(salicilidinhidrazino-carbonilo sustituido en 5)]fenilsidnona se utilizan como agentes antitumorales (Phaniband M.A., Dhumwad S.D., Jogul J.J., Avaji P.G., *Main Group Chemistry*, 2008, p.285-299)

20 Recientemente se descubrió que una enzima denominada desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1) cataliza la desmetilación oxidativa de la histona H3 monometilada y dimetilada en la lisina 4 (H3K4me1 y H3K4me2) y la lisina 9 (H3K9me1 y H3K9me2) a través de una reacción dependiente del dinucleótido de flavina y adenina (FAD) (Shi, Y., y otros, *Cell* 2004, 119 (7), 941-53; y Metzger, E., y otros, *Nature* 2005, 437 (7057), 436-9). Mientras la acetilación de las histonas se asocia con la cromatina suelta y la activación de genes, la metilación de las histonas es menos sencilla. Con el uso de los residuos de lisina regulados por LSD1 como ejemplo, la metilación en H3K4 generalmente se asocia con la activación de genes, mientras que la metilación de H3K9 se asocia con la represión transcripcional.

25 Actualmente existe un homólogo de mamífero conocido de LSD1 que es una proteína designada de diversas formas como LSD2, KDM1b y AOF1. Comparte una homología de dominio similar, pero exhibe menos del 31 % de identidad de secuencia (Fang, R. y otros, *Molecular Cell* 2010, 39: 222-233). Se ha demostrado que la LSD2 es una desmetilasa H3K4me1/2 que regula específicamente la metilación de histonas en H3K4 dentro de las regiones intragénicas de sus genes diana (*ibid.*). Tanto LSD1 como LSD2 contienen un dominio SWIRM, un motivo de unión a la coenzima FAD y un dominio de amina oxidasa C-terminal, todos los cuales son fundamentales para la actividad enzimática. Sin embargo, a diferencia de LSD1, la proteína LSD2 contiene un dominio de dedos de zinc del tipo CW en su dominio N-terminal, una región que no está estructurada en LSD1. Además, LSD2 carece del "dominio de torre" de LSD1. A nivel celular, se ha sugerido que la LSD2 tiene un papel en la regulación transcripcional (*ibid.*).

30 Como era de esperar, la LSD2 también parece desempeñar un papel en la regulación de la metilación del ADN, aunque el papel en la metilación del ADN puede ser específico de la etapa de desarrollo (*ibid.*; Ciccone, D.N., y otros, *Nature* 2009, 461:415-418; Karytinov, A., y otros, *J. Biol. Chem.* 2009, 284:17775-17782; y Yang, Z., y otros, *Cell Res.* 2010, 20:276-287).

35 Varias líneas de evidencia apuntan a la LSD1 como una posible diana terapéutica en el cáncer. Se informa que la LSD1 se sobreexpresa en una variedad de tumores que incluyen neuroblastoma, tumores de vejiga, pulmón, colorrectales y de mama ER negativos (Schulte, J.H., y otros, *Cancer Res* 2009, 69 (5), 2065-71; Lim, S., y otros, *Carcinogenesis* 2010, 31 (3), 512-20; y Hayami, S., y otros, *Int J Cancer* 2011, 128 (3), 574-86). Se ha demostrado que el aumento de la metilación de la marca permisiva en H3K4 por inhibición de LSD1 reactiva la expresión de genes supresores de tumores en modelos de cáncer (Huang, Y., y otros, *Clin Cancer Res* 2009, 15 (23), 7217-28). Además, se ha encontrado que la LSD1 se asocia con receptores de estrógenos y andrógenos que conducen a la desmetilación específica de la marca represiva en H3K9, lo que aumenta la expresión de genes diana (Metzger, E., y otros, *Nature* 2005, 437 (7057), 436-9; y García-Bassets, I., y otros, *Cell* 2007, 128 (3), 505-18). Por tanto, según los cofactores que se unen a LSD1, la desmetilación por LSD1 puede contribuir al cáncer a través de la marca permisiva en H3K4 y represiva en H3K9. Por lo tanto, la inhibición de LSD1 podría ser una estrategia eficaz para la reexpresión de genes supresores de tumores silenciados epigenéticamente, así como para la regulación negativa de importantes vías en varios tipos de cáncer. Se han informado varios inhibidores de LSD1, pero estos han mostrado una selectividad y/o propiedades farmacológicas deficientes, lo que dificulta la exploración adicional de la biología de LSD1.

40 Se ha informado que los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) como la tranilcipromina y la pargilina son inhibidores de LSD1, y ha habido varios informes sobre intentos de descubrir derivados con mayor selectividad para LSD1 con relación a la MAO (Mimasu, S., y otros, *Biochemistry* 2010, 49 (30), 6494-503; Binda, C., y otros, *J Am Chem Soc* 2010, 132 (19), 6827-33; Culhane, J. C., y otros, *J Am Chem Soc* 2006, 128 (14), 4536-7; Culhane, J. C., y otros, *J Am Chem Soc* 2010, 132 (9), 3164-76; y Ueda, R., y otros, *J Am Chem Soc* 2009, 131 (48), 17536-7). Estos compuestos inactivan irreversiblemente la LSD1 por unión covalente al cofactor FAD. Los derivados de

poliamina también se han evaluado como inhibidores de LSD1, donde se han descrito compuestos con actividad en el rango μM (Huang, Y., y otros, Clin Cancer Res 2009, 15 (23), 7217-28; Sharma, S. K., y otros, J Med Chem 2010, 53 (14), 5197-212; y Huang, Y., y otros, Proc Natl Acad Sci U S A 2007, 104 (19), 8023-8). En general, estos y otros inhibidores de LSD1 reportados no son ni suficientemente selectivos ni lo suficientemente potentes para interactuar de manera óptima con los residuos de aminoácidos cruciales del sitio de unión al sustrato presente en LSD1. Bhat A K y otros en "Chemotherapy of fungus infections: Part III - alkyl or aryl thiosemicarbazones, acid hydrazones & stryl aryl ketones of 5-bromo- & 5-nitrosalicylaldehydes", Indian Journal of Chemistry, vol. 10, 1 de julio de 1972, describen que las alquil o aril tiosemicarbazonas de 5-bromo y 5-nitrosalicylaldehydes se han sintetizado y examinado para detectar actividad antifúngica in vivo contra *C. albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*, así como para la actividad in vitro contra *M. tuberculosis*.

Dave M P y otros en "Preparation and antitubercular activity of some 1-(4-amino-3,5-dibromo)-2-benzalhydrazine and 1-4-phenylthioureido-3,5-dibromobenzoyl-2-substituted-benzalhydrazines", Journal of the Indian Chemical Society, vol. 61, núm. 6, 1 de julio de 1984, describen la preparación de varias 1-(4-amino-3,5-dibromo)-2-benzalhidrazina y 1-4-feniltioureido-3,5-dibromobenzoyl-benzalhidrazinas sustituidas en la posición 2 y la determinación de su actividad antituberculosa.

En resumen, las proteínas LSD juegan un papel clave en la regulación epigenética y transcripcional, y frecuentemente se modifican en los cánceres de mamíferos, lo que las convierte en una diana atractiva para la intervención terapéutica. A pesar de los avances en el descubrimiento de fármacos dirigidos a identificar inhibidores de la actividad de las proteínas LSD1 y/o LSD2, todavía hay una escasez de compuestos inhibidores potentes, eficaces y selectivos de LSD1 o LSD2. Además, existe una escasez de compuestos eficaces en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades asociadas con la disfunción en LSD1 y/o LSD2. Estas y otras necesidades quedan satisfechas por la presente invención.

Resumen

De acuerdo con el (los) fin(es) de la invención, como se realiza y se describe ampliamente en el presente documento, la invención, en un aspecto, se refiere a compuestos útiles como inhibidores de la desmetilasa específica de lisina, o LSD. En un aspecto adicional, los compuestos descritos y los productos de los métodos de preparación descritos, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de estos, son moduladores de la actividad de LSD, los métodos para fabricarlos, las composiciones farmacéuticas que los comprenden y los métodos para el tratamiento de trastornos asociados con una disfunción de la actividad de la LSD mediante el uso de estos. En otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a compuestos que se unen a una proteína LSD y modulan negativamente la actividad de la LSD. Los compuestos descritos pueden, en un aspecto, mostrar selectividad del subtipo. En un aspecto adicional, los compuestos descritos muestran selectividad por el miembro LSD1 de la familia de proteínas LSD. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos muestran selectividad por el miembro LSD2 de la familia de proteínas LSD.

Se describen, además, composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto descrito y un portador farmacéuticamente aceptable.

Se describen, además, métodos de síntesis para preparar los compuestos descritos. En un aspecto adicional, se describen los productos de los métodos de síntesis descritos.

Se describen métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con una disfunción de la actividad de LSD en un mamífero que comprenden la etapa de administrar al mamífero una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto descrito, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo de este farmacéuticamente aceptable.

Se describen, además, métodos para la inhibición de la actividad de LSD en un mamífero que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad con eficacia terapéutica de al menos un compuesto descrito, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo de este farmacéuticamente aceptable.

Se describen, además, métodos para inhibir la actividad de LSD en al menos una célula, que comprenden la etapa de poner en contacto la al menos una célula con una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo de este farmacéuticamente aceptable.

Se describen, además, usos de un compuesto descrito, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo de este farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto descrito, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo de este farmacéuticamente aceptable.

Se describen, además, kits que comprenden al menos un compuesto descrito, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo de este farmacéuticamente aceptable, y uno o más de: (a) al menos un agente conocido por incrementar la actividad de desmetilasa de histonas; (b) al menos un agente conocido por disminuir la actividad de la desmetilasa de histonas; (c) al menos un agente conocido para tratar un trastorno de proliferación celular descontrolada; (d) al menos un agente conocido para tratar un trastorno neurodegenerativo; (e) instrucciones para tratar un trastorno

neurodegenerativo; o (f) instrucciones para tratar un trastorno relacionado con la proliferación celular descontrolada.

Se describen, además, métodos para fabricar un medicamento que comprenden combinar al menos un compuesto descrito o al menos un producto descrito con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto descrito en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con una disfunción de la actividad de la LSD. En otro aspecto adicional, la disfunción de la actividad de la LSD es una disfunción de la actividad de la LSD1. En otro aspecto adicional, la disfunción de la actividad de la LSD es una disfunción de la actividad de la LSD2. En otro aspecto adicional, la invención se refiere al uso del compuesto descrito en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular descontrolada.

Se describen, además, usos de un compuesto descrito o un producto descrito en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con una disfunción de la LSD en un mamífero.

Si bien los aspectos de la presente invención pueden describirse y reivindicarse en una clase legal particular, como la clase legal del sistema, esto es solo por conveniencia y un experto en la técnica entenderá que cada aspecto de la presente invención puede describirse y reivindicarse en cualquier clase legal. A menos que se indique expresamente lo contrario, no se pretende de ninguna manera que cualquier método o aspecto que se expone en este documento se interprete como que requiera que sus etapas se realicen en un orden específico. Por consiguiente, cuando una reivindicación de método no establece específicamente en las reivindicaciones o descripciones que las etapas deben limitarse a un orden específico, no se pretende de ninguna manera que se infiera un orden, en ningún aspecto. Esto es válido para cualquier posible interpretación implícita, incluidas las cuestiones de lógica con respecto a la disposición de las etapas o el flujo operativo, el significado simple derivado de la organización gramatical o la puntuación, o el número o tipo de aspectos descritos en la descripción.

Descripción

La presente invención puede entenderse más fácilmente al hacer referencia a la siguiente descripción detallada de la invención y los ejemplos incluidos en ella.

Antes de que se divulguen y describan los compuestos, composiciones, artículos, sistemas, dispositivos y/o métodos de la presente invención, se debe entender que no se limitan a los métodos de síntesis específicos a menos que se especifique lo contrario, o a reactivos particulares a menos que se especifique lo contrario, ya que, por supuesto, estos pueden variar. Debe entenderse, además, que la terminología utilizada en este documento tiene el fin de describir únicamente aspectos particulares y no pretende ser limitante. Aunque se puede usar cualquier método y material similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o prueba de la presente invención, ahora se describen métodos y materiales ilustrativos.

Las publicaciones analizadas en este documento se proporcionan únicamente para su descripción antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada de lo que se incluye en este documento debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a ser anterior a dicha publicación en virtud de la invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas en este documento pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales, lo que puede requerir una confirmación independiente.

A. Definiciones

Como se usa en el presente documento, la nomenclatura de los compuestos, incluidos los compuestos orgánicos, puede utilizar los nombres comunes y las recomendaciones de nomenclatura de la IUPAC, IUBMB o CAS. Cuando se presentan una o más características estereoquímicas, se pueden emplear las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para la estereoquímica para designar la prioridad estereoquímica, la especificación *E/Z* y similares. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la estructura de un compuesto si se le da un nombre, ya sea mediante la reducción sistémica de la estructura del compuesto mediante el uso de convenciones de denominación o mediante software disponibles comercialmente, como ChemDraw™ (Cambridgesoft Corporation, Estados Unidos).

Como se usa en la descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un grupo funcional", "un alquilo" o "un residuo" incluye mezclas de dos o más de dichos grupos funcionales, alquilos o residuos y similares.

Los intervalos se pueden expresar en el presente documento como desde "aproximadamente" un valor particular y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa tal intervalo, un aspecto adicional incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma un aspecto adicional. Se entenderá además que los extremos de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro extremo como independientemente del otro extremo. También se entiende que existe una serie de valores descritos en este documento, y que cada valor también se describe en este documento como

"aproximadamente" ese valor particular además del valor en sí. Por ejemplo, si se describe el valor "10", entonces también se describe "aproximadamente 10". También se entiende que se describe, además, cada unidad entre dos unidades particulares. Por ejemplo, si se describen 10 y 15, también se describen 11, 12, 13 y 14.

Las referencias en la descripción y las reivindicaciones finales a partes en peso de un elemento o componente particular en una composición denotan la relación de peso entre el elemento o componente y cualquier otro elemento o componente en la composición o artículo para el cual se expresa una parte en peso. Por tanto, en un compuesto que contiene 2 partes en peso del componente X y 5 partes en peso del componente Y, X y Y están presentes en una relación en peso de 2:5, y están presentes en dicha relación independientemente de la presencia de otros componentes en el compuesto.

Un por ciento en peso (% en peso) de un componente, a menos que se indique específicamente lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que se incluye el componente.

Como se usa en este documento, el término "LSD" se refiere colectivamente a una o ambas LSD1 y LSD2.

Como se usa en este documento, los términos "LSD1" y "desmetilasa 1 específica de lisina" pueden usarse indistintamente y se refieren a una desmetilasa de histonas codificada por el gen KDM1A. El gen KDM1A tiene un locus en el mapa de genes de 1p36.12 como se describe en la banda citogenética de Entrez Gene, la banda citogenética de Ensembl y la banda citogenética de HGNC. El término LSD1 se refiere a una proteína nativa que tiene 852 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 92 903 Da, y es miembro de la familia de flavina monoamino oxidasas. El término LSD1 incluye la proteína, el producto génico y/o el gen a los que se hace referencia mediante denominaciones alternativas como: LSD1, KDM1; RP1-184J9.1; AOF2; BHC110; KIAA0601; LSD1; proteína del complejo BRAF35-HDAC BHC110; complejo proteico BRAF35-HDAC de unión a FAD, subunidad de 110 kDa; dominio 2 de amina oxidasa (que contiene flavina); desmetilasa 1 de histonas, específica de lisina; desmetilasa 1A de histonas, específica de lisina; proteína 2 que contiene un dominio de amino oxidasa que contiene flavina; desmetilasa 1 específica de lisina (K); dominio 2 de amina oxidasa (que contiene flavina); y el complejo proteico BRAF35-HDAC de unión a FAD, subunidad de 110 kDa, como los utilizan los expertos en la técnica.

Como se usa en este documento, los términos "LSD2" y "desmetilasa 2 específica de lisina" se pueden usar indistintamente y se refieren a una desmetilasa de histonas codificada por el gen KDM1B. El gen KDM1B tiene un locus en el mapa de genes de 6p22.3 como se describe en la banda citogenética de Entrez Gene, la banda citogenética de Ensembl y la banda citogenética de HGNC. El término LSD2 se refiere a una proteína nativa que tiene 822 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 92 098 Da, y es miembro de la familia de flavina monoamino oxidasas. El término LSD2 incluye la proteína, el producto génico y/o el gen a los que se hace referencia mediante denominaciones alternativas como: LSD2, AOF1; FLJ33898; FLJ34109; FLJ43328; C6orf193; DKFZp686I0412; OTTHUMP00000179125; bA204B7.3; dJ298J15.2; proteína 1 que contiene un dominio de amino oxidasa que contiene flavina; desmetilasa 2 de histonas, específica de lisina; desmetilasa 1B específica de lisina (K); dominio 1 de la amina oxidasa (que contiene flavina); amina oxidasa, que contiene flavina 1; desmetilasa 2 de histonas, específica de lisina; marco de lectura abierto del cromosoma 6 193; y desmetilasa 1B de histonas, específica de lisina, como los utilizan los expertos en la técnica.

Como se usa en este documento, el término "desmetilasa de histonas" se refiere a ese grupo de enzimas que eliminan los grupos metilo de las proteínas histonas. El término incluye tanto lisina desmetilasas de histonas, es decir, enzimas que eliminan grupos metilo de los residuos de lisina en las histonas, como arginina desmetilasas de histonas, es decir, enzimas que eliminan los grupos metilo de los residuos de arginina en las histonas.

Como se usa en el presente documento, los términos "lisina desmetilasa de histonas" o "desmetilasa de histonas específica de lisina" se pueden usar indistintamente, y ambos se refieren al grupo de enzimas que eliminan los grupos metilo de los residuos de lisina de las proteínas histonas. Las lisina desmetilasas de histonas son un grupo de enzimas que comprenden las siguientes formas específicas: LSD1, LSD2, JMJD2A, JMJD2B, JMJD2C y JMJD2D.

Como se usa en este documento, los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que ocurre dicho evento o circunstancia, y casos en los que no ocurre.

Como se usa en este documento, el término "sujeto" puede ser un vertebrado, como un mamífero, un pez, un ave, un reptil o un anfibio. Por tanto, el sujeto de los métodos descritos en este documento puede ser un ser humano, un primate no humano, un caballo, un cerdo, un conejo, un perro, una oveja, una cabra, una vaca, un gato, un cobayo o un roedor. El término no denota una edad o sexo en particular. Por tanto, se incluyen sujetos adultos y recién nacidos, así como fetos, ya sean masculinos o femeninos. En un aspecto, el sujeto es un mamífero. Un paciente se refiere a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno. El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios. En algunos aspectos de los métodos descritos, el sujeto ha sido diagnosticado con la necesidad de tratamiento de un trastorno de proliferación celular descontrolada asociado con una disfunción de la lisina desmetilasa de histonas antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método descrito, el sujeto ha sido diagnosticado con la necesidad de inhibir una lisina desmetilasa de histonas antes de la etapa de

administración.

Como se usa en este documento, el término "tratamiento" se refiere al manejo médico de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, afección patológica o trastorno. Este término incluye el tratamiento activo, es decir, un tratamiento dirigido específicamente a la mejora de una enfermedad, afección patológica o trastorno, e incluye, además, el tratamiento causal, es decir, un tratamiento dirigido a eliminar la causa de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociados. Además, este término incluye el tratamiento paliativo, es decir, un tratamiento diseñado para aliviar los síntomas en lugar de curar la enfermedad, afección patológica o trastorno; el tratamiento preventivo, es decir, un tratamiento dirigido a minimizar o inhibir parcial o completamente el desarrollo de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociados; y el tratamiento de apoyo, es decir, un tratamiento empleado para complementar otra terapia específica dirigida hacia la mejora de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociados. En varios aspectos, el término cubre cualquier tratamiento de un sujeto, incluido un mamífero (por ejemplo, un ser humano), e incluye: (i) prevenir la aparición de la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no se ha diagnosticado que la padece; (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; o (iii) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad. En un aspecto, el sujeto es un mamífero como un primate y, en un aspecto adicional, el sujeto es un ser humano. El término "sujeto" incluye, además, animales domesticados (por ejemplo, gatos, perros, etc.), ganado (por ejemplo, ganado vacuno, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, cobaya, mosca de la fruta, pez cebra, etc.).

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" o "que previene" se refiere a impedir, evitar, precaver, frustrar, detener o dificultar que algo suceda, especialmente mediante una acción anticipada. Se entiende que cuando en la presente descripción se usan los términos reducir, inhibir o prevenir, a menos que se indique específicamente lo contrario, el uso de las otras dos palabras también se describe expresamente.

Como se usa en este documento, el término "diagnosticado" significa haber sido sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico, donde se encontró que el sujeto tiene una afección que puede ser diagnosticada o tratada por los compuestos, las composiciones o los métodos descritos en este documento. Por ejemplo, "diagnosticado con un trastorno de proliferación celular descontrolada" significa haber sido sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico, y descubrir que tiene una afección que puede ser diagnosticada o tratada por un compuesto o una composición que puede inhibir una lisina desmetilasa de histonas. Como un ejemplo adicional, "diagnosticado con la necesidad de inhibir una desmetilasa de histonas" se refiere a haber sido sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico, donde se encontró que tiene una afección caracterizada por una disfunción de una desmetilasa de histonas. Dicho diagnóstico puede ser en referencia a un trastorno, tal como un trastorno de proliferación celular descontrolada, cáncer y similares, como se analiza en el presente documento. Por ejemplo, el término "diagnosticado con la necesidad de inhibir la actividad de desmetilasa de histonas" se refiere a haber sido sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico, donde se encontró que tiene una afección que puede diagnosticarse o tratarse mediante la inhibición de la actividad de desmetilasa de histonas. Por ejemplo, "diagnosticado con la necesidad de tratar uno o más trastornos de proliferación celular descontrolada relacionados con una disfunción de una desmetilasa de histonas" significa haber sido sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico, donde se encontró que tiene uno o más trastornos de proliferación celular descontrolada relacionados con una disfunción de una desmetilasa de histonas.

Como se usa en el presente documento, la frase "identificado porque necesita tratamiento para un trastorno", o similar, se refiere a la selección de un sujeto sobre la base de la necesidad de tratamiento del trastorno. Por ejemplo, se puede identificar que un sujeto necesita tratamiento para un trastorno (por ejemplo, un trastorno relacionado con una disfunción de la actividad de desmetilasa de histonas) sobre la base de un diagnóstico anterior realizado por un experto y posteriormente someterlo a tratamiento para el trastorno. En un aspecto, se contempla que la persona que realiza la identificación es diferente de la que realiza el diagnóstico. Se contempla, además, en un aspecto adicional, que la administración pueda realizarla alguien que posteriormente realiza la administración.

Como se usa en el presente documento, los términos "administrar" y "administración" se refieren a cualquier método para proporcionar una preparación farmacéutica a un sujeto. Dichos métodos son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, entre otros, administración oral, administración transdérmica, administración por inhalación, administración nasal, administración tópica, administración intravaginal, administración oftálmica, administración intraaural, administración intracerebral, administración rectal, administración sublingual, administración oral, administración intrauretral y administración parenteral, incluidas las inyectables tales como administración intravenosa, administración intraarterial, administración intramuscular y administración subcutánea. La administración puede ser continua o intermitente. En varios aspectos, una preparación puede administrarse de manera terapéutica; es decir, que se administra para tratar una enfermedad o afección existente. En varios aspectos adicionales, una preparación se puede administrar de manera profiláctica; es decir, que se administra para la prevención de una enfermedad o afección.

El término "poner en contacto", como se usa en este documento, se refiere a unir un compuesto descrito y una célula, receptor diana u otra entidad biológica de tal manera que el compuesto pueda afectar la actividad de la diana

(por ejemplo, receptor, célula, etc.), ya sea directamente; es decir, mediante interacción con la propia diana, o indirectamente; es decir, mediante interacción con otra molécula, cofactor, factor o proteína de la que depende la actividad de la diana.

5 Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para lograr el resultado deseado o para tener un efecto sobre una afección no deseada. Por ejemplo, una "cantidad con
 10 eficacia terapéutica" se refiere a una cantidad que es suficiente para lograr el resultado terapéutico deseado o para tener un efecto sobre los síntomas no deseados, pero generalmente es insuficiente para provocar efectos secundarios adversos. El nivel específico de la dosis con eficacia terapéutica para cualquier paciente en particular
 15 dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de la administración; la vía de administración; la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentemente con el compuesto
 20 específico empleado y factores similares bien conocidos en la técnica médica. Por ejemplo, está bien dentro del conocimiento de la técnica comenzar con dosis de un compuesto a niveles más bajos que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se logre el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis para fines de administración. En consecuencia, las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de estas para constituir la dosis diaria. El médico del individuo puede ajustar la dosis en caso de contraindicaciones. La dosificación puede variar y se puede administrar en una o más dosis diarias, durante uno o varios días. En la bibliografía se pueden encontrar orientaciones sobre las dosis adecuadas para determinadas clases de productos farmacéuticos. En varios aspectos adicionales, se puede administrar una preparación en una "cantidad con eficacia profiláctica"; es decir, una cantidad eficaz para la prevención de una enfermedad o afección.

25 Como se usa en el presente documento, "EC₅₀" se refiere a la concentración de una sustancia (por ejemplo, un compuesto o un fármaco) que se requiere para lograr el 50 % de agonismo o activación de un proceso biológico, o componente de un proceso, incluida una proteína, subunidad, orgánulo, ribonucleoproteína, etc. En un aspecto, una EC₅₀ puede referirse a la concentración de una sustancia que se requiere para lograr un 50 % de agonismo o activación *in vivo*, como se define adicionalmente en este documento. En un aspecto adicional, EC₅₀ se refiere a la
 30 concentración del agonista o activador que provoca la mitad de la respuesta entre la línea base y la respuesta máxima.

Como se usa en el presente documento, "IC₅₀" se refiere a la concentración de una sustancia (por ejemplo, un compuesto o un fármaco) que se requiere para un 50 % de inhibición de un proceso biológico, o componente de un
 35 proceso, que incluye una proteína, subunidad, orgánulo, ribonucleoproteína, etc. Por ejemplo, una IC₅₀ puede referirse a la concentración de una sustancia que se requiere para un 50 % de inhibición *in vivo* o la inhibición se mide *in vitro*, como se describe en otra parte en este documento. Alternativamente, IC₅₀ se refiere a la mitad (50 %) de la concentración inhibitoria (IC) máxima de una sustancia. La inhibición se puede medir en una línea celular como AN3 CA, BT-20, BT-549, HCT 116, HER218, MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-235, MDA-MB-435S, MDA-MB-468, PANC-1, PC-3, SK-N-MC, T-47D y U-87 MG. En otro aspecto adicional, la inhibición se mide en una línea celular, por ejemplo, HEK-293 o HeLa, transfectada con una desmetilasa de histonas de mamífero natural o mutante, por ejemplo, LSD1 o LSD2.

45 El término "farmacéuticamente aceptable" describe un material que no es indeseable biológicamente ni de ningún otro modo, es decir, que no provoca un nivel inaceptable de efectos biológicos indeseables o que no interactúa de una manera perjudicial.

El término "estable", como se usa en este documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertos aspectos, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines descritos en este documento.

50 Como se usa en este documento, el término "derivado" se refiere a un compuesto que tiene una estructura derivada de la estructura de un compuesto original (por ejemplo, un compuesto descrito en este documento) y cuya estructura es suficientemente similar a los descritos en este documento y en base a esa similitud, un experto en la técnica esperaría que exhiba las mismas o similares actividades y utilidades que los compuestos reivindicados, o que induzca, como precursor, las mismas o similares actividades y utilidades que los compuestos reivindicados. Los derivados ilustrativos incluyen sales, ésteres, amidas, sales de ésteres o amidas y N-óxidos de un compuesto original.

60 Como se usa en este documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, estériles, así como polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales (como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del

tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos tales como parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares.

5 También puede ser conveniente incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante la inclusión de agentes, tales como monoestearato de aluminio y gelatina, que retrasan la absorción. Las formas de depósito inyectables se preparan mediante la formación de matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido, poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Según la relación del fármaco al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales. Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante la filtración a través de un filtro que retiene bacterias o la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso. Los portadores inertes adecuados pueden incluir azúcares tales como lactosa. De manera conveniente, al menos el 95 % en peso de las partículas del ingrediente activo tienen un tamaño de partícula efectivo en el intervalo de 0,01 a 10 micrómetros.

20 Un residuo de una especie química, como se usa en la descripción y las reivindicaciones finales, se refiere al resto que es el producto resultante de la especie química en un esquema de reacción particular o formulación o producto químico posterior, independientemente de si el resto se obtiene realmente de la especie química. Por tanto, un residuo de etilenglicol en un poliéster se refiere a una o más unidades $-OCH_2CH_2O-$ en el poliéster, independientemente de si se utilizó etilenglicol para preparar el poliéster. De manera similar, un residuo de ácido sebácico en un poliéster se refiere a uno o más restos $-CO(CH_2)_8CO-$ en el poliéster, independientemente de si el residuo se obtiene haciendo reaccionar ácido sebácico o un éster de este para obtener el poliéster.

30 Como se usa en este documento, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos y aromáticos y no aromáticos de los compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos a continuación. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta descripción, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de los compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Esta descripción no pretende estar limitada de ninguna manera por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. Además, los términos "sustitución" o "sustituido con" incluyen la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no experimenta espontáneamente transformación tal como por transposición, ciclación, eliminación, etc. Se contempla, además, que, en ciertos aspectos, a menos que se indique expresamente lo contrario, los sustituyentes individuales pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente (es decir, sustituidos adicionalmente o sin sustituir).

45 Al definir varios términos, "A¹ⁿ", "A²ⁿ", "A³ⁿ" y "A⁴ⁿ" se utilizan en este documento como símbolos genéricos para representar varios sustituyentes específicos. Estos símbolos pueden ser cualquier sustituyente, sin limitarse a los descritos en este documento, y cuando se definen como ciertos sustituyentes en un caso, pueden, en otro caso, definirse como algunos otros sustituyentes.

50 El término "alquilo", como se usa en este documento, es un grupo hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado de 1 a 24 átomos de carbono, como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *s*-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo y similares. El grupo alquilo puede estar ramificado o no. Un grupo "alquilo inferior" es un grupo alquilo que contiene de uno a seis (por ejemplo, de uno a cuatro) átomos de carbono.

55 Por ejemplo, un grupo "alquilo C1-C3" puede seleccionarse de metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo y/o de un subconjunto de estos. En ciertos aspectos, el grupo "alquilo C1-C3" puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente. Como ejemplo adicional, un grupo "alquilo C1-C4" puede seleccionarse de metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo y/o de un subconjunto de estos. En ciertos aspectos, el grupo "alquilo C1-C4" puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente. Como ejemplo adicional, un grupo "alquilo C1-C6" se puede seleccionar entre metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *i*-pentilo, *s*-pentilo, *t*-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, *i*-hexilo, 3-metilpentano, 2,3-dimetilbutano, neohexano y/o de un subconjunto de estos. En ciertos aspectos, el grupo "alquilo C1-C6" puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente. Como ejemplo adicional, un grupo "alquilo C1-C8" se puede seleccionar entre metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *i*-pentilo, *s*-pentilo, *t*-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, *i*-hexilo, 3-metilpentano, 2,3-dimetilbutano, neohexano, heptano, octano y/o de un subconjunto de estos. En ciertos aspectos, el grupo "alquilo C1-C8" puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente. Como ejemplo adicional, un grupo "alquilo C1-C12" se puede seleccionar de metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *i*-pentilo, *s*-pentilo, *t*-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, *i*-hexilo, 3-metilpentano, 2,3-dimetilbutano, neohexano, heptano, octano, nonano,

decano, undecano, dodecano y/o de un subconjunto de estos. En ciertos aspectos, el grupo "alquilo C1-C12" puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente.

A lo largo de la descripción, "alquilo" se usa generalmente para referirse a grupos alquilo no sustituidos, sin embargo, los grupos alquilo sustituidos también se mencionan específicamente en el presente documento identificando el (los) sustituyente(s) específico(s) en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "alquilo halogenado" o "haloalquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más haluros, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. El término "alcoxialquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos alcoxi, como se describe a continuación. El término "alquilamino" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos amino, como se describe a continuación, y similares. Cuando en un caso se usa "alquilo" y en otro se usa un término específico como "alquilalcohol", no se pretende que el término "alquilo" no se refiera también a términos específicos como "alquilalcohol" y similares.

Esta práctica también se usa para otros grupos descritos en este documento. Es decir, los restos sustituidos pueden identificarse, además, específicamente en el presente documento; por ejemplo, un cicloalquilo sustituido particular puede denominarse, por ejemplo, un "alquilcicloalquilo". De manera similar, un alcoxi sustituido puede denominarse específicamente, por ejemplo, como un "alcoxi halogenado", un alqueno sustituido particular puede ser, por ejemplo, un "alquenilalcohol" y similares. De nuevo, la práctica de usar un término general, como "cicloalquilo", y un término específico, como "alquilcicloalquilo", no significa que el término general no incluya también el término específico.

El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, es un anillo basado en carbono, no aromático, compuesto por al menos tres átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares. El término "heterocicloalquilo" es un tipo de grupo cicloalquilo como se definió anteriormente, y se incluye dentro del significado del término "cicloalquilo", donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza con un heteroátomo tal como, entre otros, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, entre otros, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo, nitrilo, sulfonamida o tiol como se describe en este documento.

El término "grupo polialquilenos" como se usa en este documento es un grupo que tiene dos o más grupos CH_2 unidos entre sí. El grupo polialquilenos se puede representar por la fórmula $-(\text{CH}_2)_a-$, donde "a" es un número entero de 2 a 500.

Los términos "alcoxi" y "alcoxilo", como se usan en este documento, se refieren a un grupo alquilo o cicloalquilo unido a través de un enlace éter; es decir, un grupo "alcoxi" se puede definir como $-\text{OA}^1$ donde A^1 es alquilo o cicloalquilo como se definió anteriormente. "Alcoxi" incluye, además, polímeros de grupos alcoxi como se acaba de describir; es decir, un alcoxi puede ser un poliéter como $-\text{OA}^1-\text{OA}^2$ u $-\text{OA}^1-(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$, donde "a" es un número entero de 1 a 200 y A^1 , A^2 , y A^3 son grupos alquilo y/o cicloalquilo.

El término "alqueno", como se usa en este documento, es un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Las estructuras asimétricas tales como $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ están destinadas a incluir tanto los isómeros E como Z. Esto se puede suponer en las fórmulas estructurales de la presente en donde está presente un alqueno asimétrico, o se puede indicar explícitamente mediante el símbolo de enlace $\text{C}=\text{C}$. El grupo alqueno puede estar sustituido con uno o más grupos, incluidos, entre otros, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, nitrilo, sulfonamida o tiol, como se describe en el presente documento.

El término "cicloalqueno" como se usa en este documento es un anillo basado en carbono, no aromático, compuesto por al menos tres átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, es decir, $\text{C}=\text{C}$. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen, entre otros, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexeno, ciclohexadieno, norborneno y similares. El término "heterocicloalqueno" es un tipo de grupo cicloalqueno como se definió anteriormente, y está incluido dentro del significado del término "cicloalqueno", donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza con un heteroátomo como, entre otros, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalqueno y el grupo heterocicloalqueno pueden estar sustituidos o no. El grupo cicloalqueno y el grupo heterocicloalqueno pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, entre otros, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, nitrilo, sulfonamida o tiol como se describe en este documento.

El término "alquino", como se usa en este documento, es un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El grupo alquino puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos que incluyen, entre otros, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro,

hidroxi, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, nitrilo, sulfonamida o tiol, como se describe en el presente documento.

El término "cicloalquinilo" como se usa en este documento es un anillo basado en carbono, no aromático, compuesto por al menos siete átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquinilo incluyen, entre otros, cicloheptinilo, ciclooctinilo, ciclónoninilo y similares. El término "heterocicloalquinilo" es un tipo de grupo cicloalquinilo como se definió anteriormente, y se incluye dentro del significado del término "cicloalquinilo", donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza con un heteroátomo como, entre otros, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquinilo y el grupo heterocicloalquinilo pueden estar sustituidos o no. El grupo cicloalquinilo y el grupo heterocicloalquinilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, entre otros, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxi, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, nitrilo, sulfonamida o tiol como se describe en este documento.

El término "arilo" como se usa en este documento es un grupo que contiene cualquier grupo aromático basado en carbono que incluye, entre otros, benceno, naftaleno, fenilo, bifenilo, fenoxibenceno y similares. El término "arilo" incluye, además, "heteroarilo", que se define como un grupo que contiene un grupo aromático que tiene al menos un heteroátomo incorporado dentro del anillo del grupo aromático. Los ejemplos de heteroátomos incluyen, entre otros, nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. Asimismo, el término "no heteroarilo", que también se incluye en el término "arilo", define un grupo que contiene un grupo aromático que no contiene un heteroátomo. El grupo arilo puede estar sustituido o no. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, entre otros, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxi, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, nitrilo, sulfonamida o tiol como se describe en el presente documento. El término "biarilo" es un tipo específico de grupo arilo y se incluye en la definición de "arilo". Biarilo se refiere a dos grupos arilo que se unen mediante una estructura de anillo condensado, como en el naftaleno, o que se unen mediante uno o más enlaces carbono-carbono, como en el bifenilo.

El término "aldehído" como se usa en este documento se representa por la fórmula $-C(O)H$. A lo largo de esta descripción "C(O)" es una notación abreviada para un grupo carbonilo, es decir, $C=O$.

Los términos "amina" o "amino" como se usan en este documento se representan por la fórmula $-NA^1A^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo hidrógeno o alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo como se describe en este documento.

El término "alquilamino" como se usa en este documento se representa por la fórmula $-NH(-alquilo)$ donde alquilo se describe en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, entre otros, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo isobutilamino, grupo (sec-butil)amino, grupo (terc-butil)amino, grupo pentilamino, grupo isopentilamino, grupo (terc-pentil)amino, grupo hexilamino y similares.

El término "dialquilamino" como se usa en este documento se representa por la fórmula $-N(-alquil)_2$ donde alquilo es como se describe en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, entre otros, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo dipropilamino, grupo diisopropilamino, grupo dibutilamino, grupo diisobutilamino, grupo di(sec-butil)amino, grupo di(terc-butil)amino, grupo dipentilamino, grupo diisopentilamino, grupo di(terc-pentil)amino, grupo dihexilamino, grupo N-etil-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino, grupo N-etil-N-propilamino y similares.

El término "ácido carboxílico" como se usa en este documento se representa por la fórmula $-C(O)OH$.

El término "éster", como se usa en este documento, se representa por la fórmula $-OC(O)A^1$ o $-C(O)OA^1$, donde A^1 puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo como se describe en este documento. El término "poliéster" como se usa en este documento se representa por la fórmula $-(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a-$ o $-(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a-$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo descritos en el presente documento y "a" es un número entero de 1 a 500. "Poliéster" es el término utilizado para describir un grupo que se produce mediante la reacción entre un compuesto que tiene al menos dos grupos de ácido carboxílico con un compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo.

El término "éter" como se usa en este documento se representa por la fórmula A^1OA^2 , donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo descritos en este documento. El término "poliéter" como se usa en este documento se representa por la fórmula $-(A^1O-A^2O)_a-$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo descritos en el presente documento y "a" es un número entero de 1 a 500. Los ejemplos de grupos poliéter incluyen óxido de polietileno, óxido de polipropileno y óxido de polibutileno.

Los términos "halógeno", "haluro" y "halo", como se usan en este documento, se refieren a los halógenos flúor, cloro, bromo y yodo. Se contempla, además, que, en varios aspectos, el halógeno se puede seleccionar entre flúor, cloro,

bromo y yodo. Por ejemplo, el halógeno se puede seleccionar entre flúor, cloro y bromo. Como ejemplo adicional, el halógeno se puede seleccionar entre flúor y cloro. Como ejemplo adicional, el halógeno se puede seleccionar entre cloro y bromo. Como ejemplo adicional, el halógeno se puede seleccionar entre bromo y yodo. Como ejemplo adicional, el halógeno se puede seleccionar entre cloro, bromo y yodo. En un aspecto, el halógeno puede ser flúor. En un aspecto adicional, el halógeno puede ser cloro. En otro aspecto adicional, el halógeno es bromo. En otro aspecto adicional, el halógeno es yodo.

Se contempla, además, que, en ciertos aspectos, se puedan usar pseudohalógenos (por ejemplo, triflato, mesilato, tosilato, brosilato, etc.) en lugar de halógenos. Por ejemplo, en ciertos aspectos, el halógeno se puede reemplazar por un pseudohalógeno. Como ejemplo adicional, el pseudohalógeno se puede seleccionar entre triflato, mesilato, tosilato y brosilato. En un aspecto, el pseudohalógeno es triflato. En un aspecto adicional, el pseudohalógeno es mesilato. En un aspecto adicional, el pseudohalógeno es tosilato. En un aspecto adicional, el pseudohalógeno es brosilato.

El término "heterociclo", como se usa en el presente documento, se refiere a sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos simples y multicíclicos en los que al menos uno de los miembros del anillo no es carbono. El heterociclo incluye azetidina, dioxano, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, morfolina, oxazol, oxazol, incluidos 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol y 1,3,4-oxadiazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrazina, incluidos 1,2,4,5-tetrazina, tetrazol, incluidos 1,2,3,4-tetrazol y 1,2,4,5-tetrazol, tiadiazol, incluidos 1,2,3-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol y 1,3,4-tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazina, incluidas 1,3,5-triazina y 1,2,4-triazina, triazol, incluidos 1,2,3-triazol, 1,3,4-triazol y similares.

El término "hidroxilo" como se usa en este documento se representa por la fórmula -OH.

El término "cetona", como se usa en el presente documento se representa por la fórmula $A^1C(O)A^2$ donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo como se describen en este documento.

El término "azida" como se usa en el presente documento se representa por la fórmula $-N_3$.

El término "nitro" como se usa en el presente documento se representa por la fórmula $-NO_2$.

El término "nitrilo", como se usa en este documento, se representa por la fórmula $-CN$.

El término "sililo" como se usa en este documento se representa por la fórmula $-SiA^1A^2A^3$, donde A^1 , A^2 y A^3 pueden ser, independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo como se describe en el presente documento.

El término "sulfo-oxo" como se usa en este documento se representa por las fórmulas $-S(O)A^1$, $-S(O)_2A^1$, $-OS(O)_2A^1$, o $-OS(O)_2OA^1$, donde A^1 puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo como se describe en este documento. A lo largo de esta descripción, "S(O)" es una notación abreviada de $S=O$. El término "sulfonilo" se usa en este documento para referirse al grupo sulfo-oxo representado por la fórmula $-S(O)_2A^1$, donde A^1 puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo como se describe en este documento. El término "sulfona" como se usa en este documento se representa por la fórmula $A^1S(O)_2A^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo como se describe en este documento. El término "sulfóxido" como se usa en este documento se representa por la fórmula $A^1S(O)A^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo como se describe en este documento.

El término "tio" como se usa en este documento se representa por la fórmula $-SH$.

" R^1 ", " R^2 ", " R^3 ", " R^n ", donde n es un número entero, como se usa en el presente documento, puede poseer, independientemente, uno o más de los grupos mencionados anteriormente. Por ejemplo, si R^1 es un grupo alquilo de cadena lineal, uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un haluro, y similares. Según los grupos que se seleccionen, un primer grupo puede incorporarse dentro del segundo grupo o, alternativamente, el primer grupo puede colgar (es decir, estar unido) al segundo grupo. Por ejemplo, con la frase "un grupo alquilo que comprende un grupo amino", el grupo amino puede incorporarse dentro de la cadena principal del grupo alquilo. Alternativamente, el grupo amino se puede unir a la cadena principal del grupo alquilo. La naturaleza del (de los) grupo(s) que se selecciona(n) determinará si el primer grupo está integrado o unido al segundo grupo.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan por un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada

posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes contempladas por esta invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. Se contempla, además, que, en ciertos aspectos, a menos que se indique expresamente lo contrario, los sustituyentes individuales pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente (es decir, sustituidos adicionalmente o no sustituidos).

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede sustituirse con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede sustituirse con R° ; $-CH=CHPh$, que puede sustituirse con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que puede sustituirse con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR_2^{\circ}$; $-N(R^{\circ})C(S)NR_2^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR_2^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR_3^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; $SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR_2^{\circ}$; $-C(S)NR_2^{\circ}$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR_2^{\circ}$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR_2^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR_2^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NH)NR_2^{\circ}$; $-P(O)_2R^{\circ}$; $-P(O)R_2^{\circ}$; $-OP(O)R_2^{\circ}$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; SiR_3° ; $-(alquileo C_{1-4}$ lineal o ramificado) $ON(R^{\circ})_2$; o $-(alquileo C_{1-4}$ lineal o ramificado) $C(O)ON(R^{\circ})_2$, en donde cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo arilo, parcialmente insaturado o saturado de 5-6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos casos independientes de R° , que se toma junto con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo arilo, mono o bicíclico, parcialmente insaturado o saturado de 3-12 miembros, que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden estar sustituidos como se define a continuación.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos casos independientes de R° junto con sus átomos intermedios) son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^{\circ}$, $-(haloR^{\circ})$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\circ})_2$; $-O(haloR^{\circ})$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-2}NR_2^{\circ}$, $-NO_2$, $-SiR_3^{\circ}$, $-OSiR_3^{\circ}$, $-C(O)SR^{\circ}$, $-(alquileo C_{1-4}$ lineal o ramificado) $C(O)OR^{\circ}$, o $-SSR^{\circ}$ en donde cada R° no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de arilo, parcialmente insaturado o saturado de 5-6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=O$ y $=S$.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNR_2^*$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, en donde cada caso independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo arilo no sustituido, parcialmente insaturado o saturado de 5-6 miembros, que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a carbonos sustituibles vecinos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, en donde cada caso independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo arilo, no sustituido, parcialmente insaturado o saturado de 5-6 miembros, que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^*$, $-(haloR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR_2^*$ o $-NO_2$, en donde cada R^* no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo arilo, de 5-6 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^{\dagger}$, $-NR_2^{\dagger}$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR_2^{\dagger}$, $-C(S)NR_2^{\dagger}$, $-C(NH)NR_2^{\dagger}$, o $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$; en donde cada R^{\dagger} es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo arilo, parcialmente insaturado o saturado, de 5-6 miembros, no sustituido, que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos casos independientes de R^{\dagger} , que se toma junto con su átomo(s) intermedio(s) forman un anillo de arilo mono o bicíclico, no sustituido de 3 a 12 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^{\dagger} son independientemente halógeno, $-R^{\dagger}$, $-(haloR^{\dagger})$, $-OH$, $-OR^{\dagger}$, $-O(haloR^{\dagger})$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-NH_2$, $-NHR^{\dagger}$, $-NR_2^{\dagger}$, o $-NO_2$, en donde cada R^{\dagger} no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo arilo, parcialmente insaturado o saturado de 5-6 miembros que tiene de 0 a 4

heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

El término "grupo saliente" se refiere a un átomo (o un grupo de átomos) con capacidad de extracción de electrones que puede desplazarse como una especie estable, llevándose consigo los electrones del enlace. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen haluros, incluidos cloro, bromo y yodo; y pseudohaluros (ésteres de sulfonato), incluidos triflato, mesilato, tosilato y brosilato. Se contempla, además, que un resto hidroxilo se puede convertir en un grupo saliente mediante la reacción de Mitsunobu.

Los términos "grupo hidrolizable" y "resto hidrolizable" se refieren a un grupo funcional que puede experimentar hidrólisis, por ejemplo, en condiciones básicas o ácidas. Los ejemplos de residuos hidrolizables incluyen, sin limitación, haluros de ácido, ácidos carboxílicos activados y varios grupos protectores conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

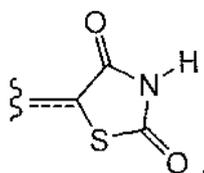
El término "grupo protector" significa un grupo que protege uno o más grupos funcionales de un compuesto dando lugar a un derivado protegido del compuesto especificado. Los grupos funcionales que pueden protegerse incluyen, a modo de ejemplo, grupos amino, grupos hidroxilo y similares. Los grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en T. W. Greene and G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias allí citadas.

El término "grupo protector de amino" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un grupo amino, que incluyen, entre otros, terc-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxycarbonilo (Cbz), 9-fluorenil-metoxycarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), terc-butildimetilsililo (TBS), bencilo, p-metoxibencilo, p-fluorobencilo, p-clorobencilo, p-bromobencilo, difenilmetil naftilmetilo, tetrahidropirano (THP) y similares.

El término "grupo protector de hidroxilo" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseables en un grupo hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, entre otros, grupos sililo que incluyen grupos tri(1-6C)-alquilsililo, tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), terc-butildimetilsililo (TBS) y similares; ésteres (grupos acilo) que incluyen grupos (1-6C)-alcanoilo, tales como formilo, acetilo y similares; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), difenilmetilo (benzidrido, DPM), tetrahidropirano (THP), metoxilmetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), benciloximetilo (BOM), y similares.

El término "residuo orgánico" define un residuo que contiene carbono, es decir, un residuo que comprende al menos un átomo de carbono, e incluye, pero no se limita a, los grupos, residuos o radicales que contienen carbono definidos anteriormente. Los residuos orgánicos pueden contener varios heteroátomos o estar unidos a otra molécula a través de un heteroátomo, que incluye oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o similares. Los ejemplos de residuos orgánicos incluyen, entre otros, grupos alquilo o alquilos sustituidos, alcoxi o alcoxi sustituido, amino mono o disustituido, amida, etc. Los residuos orgánicos pueden comprender preferentemente de 1 a 18 átomos de carbono, 1 a 15 átomos de carbono, 1 a 12 átomos de carbono, 1 a 8 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono o 1 a 4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un residuo orgánico puede comprender de 2 a 18 átomos de carbono, de 2 a 15 átomos de carbono, de 2 a 12 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono.

Un sinónimo muy cercano del término "residuo" es el término "radical", que como se usa en la descripción y las reivindicaciones finales, se refiere a un fragmento, grupo o subestructura de una molécula descrita en este documento, independientemente de cómo se prepare la molécula. Por ejemplo, un radical 2,4-tiazolidindiona en un compuesto particular tiene la estructura:



independientemente de si se usa tiazolidindiona para preparar el compuesto. En algunas modalidades, el radical (por ejemplo, un alquilo) se puede modificar adicionalmente (es decir, alquilo sustituido) al tener unidos a este uno o más "radicales sustituyentes". La cantidad de átomos en un radical dado no es crítica para la presente invención a menos que se indique lo contrario en otra parte de la presente.

Los "radicales orgánicos", como se define y usa el término en este documento, contienen uno o más átomos de carbono. Un radical orgánico puede tener, por ejemplo, 1-26 átomos de carbono, 1-18 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono o 1-4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un radical orgánico puede tener 2-26 átomos de carbono, 2-18 átomos de carbono, 2-12 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono o 2-4 átomos de carbono. Los radicales orgánicos a menudo tienen hidrógeno unido a al menos algunos de los átomos de carbono del radical orgánico. Un ejemplo de un radical orgánico que no comprende átomos inorgánicos es un radical 5, 6, 7, 8-tetrahidro-2-naftilo. En algunas

modalidades, un radical orgánico puede contener de 1 a 10 heteroátomos inorgánicos unidos a este o en este, incluidos halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo y similares. Los ejemplos de radicales orgánicos incluyen, entre otros, un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, aciloxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, radicales heterocíclicos o heterocíclicos sustituidos, en donde los términos se definen en otra parte de la presente. Algunos ejemplos no limitantes de radicales orgánicos que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi, radicales acetoxi, radicales dimetilamino y similares.

Los "radicales inorgánicos", como se define y usa el término en este documento, no contienen átomos de carbono y por lo tanto comprenden sólo átomos distintos de carbono. Los radicales inorgánicos comprenden combinaciones enlazadas de átomos seleccionados entre hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, azufre, selenio y halógenos como flúor, cloro, bromo y yodo, que pueden estar presentes individualmente o unidos entre sí en sus combinaciones químicamente estables. Los radicales inorgánicos tienen 10 o menos, o preferentemente de uno a seis o de uno a cuatro átomos inorgánicos como se mencionan anteriormente unidos entre sí. Los ejemplos de radicales inorgánicos incluyen, pero sin limitación, amino, hidroxilo, halógenos, nitro, tiol, sulfato, fosfato y radicales inorgánicos similares comúnmente conocidos. Los radicales inorgánicos no tienen unidos a ellos los elementos metálicos de la tabla periódica (como los metales alcalinos, los metales alcalinotérreos, los metales de transición, los metales lantánidos o los metales actínidos), aunque dichos iones metálicos a veces pueden servir como un catión farmacéuticamente aceptable para radicales inorgánicos aniónicos tales como un sulfato, fosfato o un radical inorgánico aniónico similar. Los radicales inorgánicos no comprenden elementos metaloides tales como boro, aluminio, galio, germanio, arsénico, estaño, plomo o telurio, o los elementos de gases nobles, a menos que se indique específicamente lo contrario en otra parte del presente documento.

Los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o más dobles enlaces y, por tanto, potencialmente dan lugar a isómeros *cis/trans* (*E/Z*), así como a otros isómeros conformacionales. A menos que se indique lo contrario, la invención incluye todos estos posibles isómeros, así como mezclas de dichos isómeros.

A menos que se indique lo contrario, una fórmula con enlaces químicos mostrados solo como líneas continuas y no como cuñas o líneas discontinuas contempla cada isómero posible, por ejemplo, cada enantiómero y diastereómero, y una mezcla de isómeros, como una mezcla racémica o escalémica. Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, potencialmente dan lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. A menos que se indique lo contrario, la presente invención incluye todos estos posibles diastereómeros así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos y sus sales farmacéuticamente aceptables. También se incluyen las mezclas de estereoisómeros, así como los estereoisómeros específicos aislados. Durante el transcurso de los procedimientos de síntesis usados para preparar tales compuestos, o al usar procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la técnica, los productos de tales procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

Existen muchos compuestos orgánicos en formas ópticamente activas que tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos *D* y *L* o *R* y *S* se utilizan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos *d* y/o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación del plano de la luz polarizada que produce el compuesto, donde (-) o *l* significa que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o *d* es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos compuestos, denominados estereoisómeros, son idénticos excepto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica. Muchos de los compuestos descritos en este documento pueden tener uno o más centros quirales y, por tanto, pueden existir en diferentes formas enantioméricas. Si se desea, un carbono quiral se puede designar con un asterisco (*). Cuando los enlaces al carbono quiral se representan como líneas rectas en las fórmulas descritas, se entiende que las configuraciones (*R*) y (*S*) del carbono quiral y, por tanto, los enantiómeros y mezclas de estos, se incluyen en la fórmula. Como se usa en la técnica, cuando se desea especificar la configuración absoluta sobre un carbono quiral, uno de los enlaces al carbono quiral se puede representar como una cuña (enlaces a los átomos por encima del plano) y el otro se puede representar como una serie o cuña de líneas paralelas cortas (enlaces a los átomos debajo del plano). El sistema Cahn-Ingold-Prelog se puede utilizar para asignar la configuración (*R*) o (*S*) a un carbono quiral.

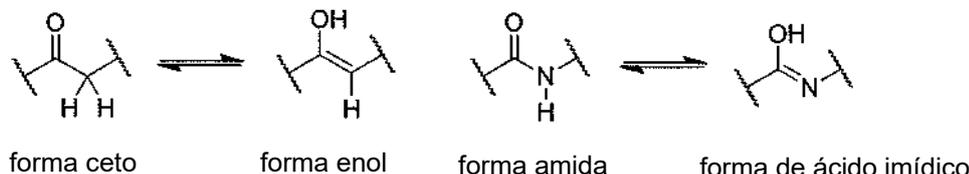
Los compuestos descritos en el presente documento comprenden átomos tanto en su abundancia isotópica natural como en su abundancia no natural. Los compuestos descritos pueden ser compuestos marcados isotópicamente o sustituidos isotópicamente idénticos a los descritos, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos comprenden además las sales

farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos que están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de los fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su fácil preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un mayor tiempo de vida media in vivo o una reducción de los requisitos de dosificación y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención generalmente se pueden preparar mediante los procedimientos siguientes, al sustituir un reactivo marcado isotópicamente disponible en el mercado por un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos descritos en la invención pueden estar presentes como un solvato. En algunos casos, el solvente usado para preparar el solvato es una solución acuosa, y el solvato se denomina entonces hidrato. Los compuestos pueden estar presentes como un hidrato, que se puede obtener, por ejemplo, por cristalización a partir de un disolvente o de una solución acuosa. A este respecto, uno, dos, tres o cualquier número arbitrario de moléculas de solvato o de agua pueden combinarse con los compuestos de acuerdo con la invención para formar solvatos e hidratos. A menos que se indique lo contrario, la invención incluye todos estos posibles solvatos.

El término "cocrystal" significa una asociación física de dos o más moléculas que deben su estabilidad a través de una interacción no covalente. Uno o más componentes de este complejo molecular proporcionan un marco estable en la red cristalina. En ciertos casos, las moléculas huésped se incorporan en la red cristalina como anhidratos o solvatos, ver por ejemplo "Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O., y otros, The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004. Los ejemplos de cocrystalos incluyen ácido p-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico.

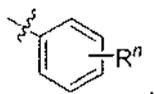
También se aprecia que ciertos compuestos descritos en este documento pueden estar presentes como un equilibrio de tautómeros. Por ejemplo, las cetonas con un α -hidrógeno pueden existir en un equilibrio de la forma ceto y la forma enólica.



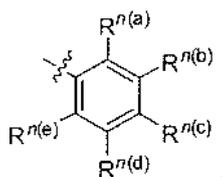
Asimismo, las amidas con un N-hidrógeno pueden existir en un equilibrio de la forma amida y la forma de ácido imídico. A menos que se indique lo contrario, la invención incluye todos estos posibles tautómeros.

Se sabe que las sustancias químicas forman sólidos que están presentes en diferentes estados de orden que se denominan formas polimórficas o modificaciones. Las diferentes modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir mucho en sus propiedades físicas. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentarse en diferentes formas polimórficas, y es posible que determinadas modificaciones sean metaestables. A menos que se indique lo contrario, la invención incluye todas estas posibles formas polimórficas.

En algunos aspectos, la estructura de un compuesto se puede representar mediante una fórmula:



que se entiende que es equivalente a una fórmula:



en donde n es típicamente un número entero. Es decir, se entiende que R^n representa cinco sustituyentes independientes, $\text{R}^{n(a)}$, $\text{R}^{n(b)}$, $\text{R}^{n(c)}$, $\text{R}^{n(d)}$, $\text{R}^{n(e)}$. Por "sustituyentes independientes", se entiende que cada sustituyente R puede definirse independientemente. Por ejemplo, si en un caso $\text{R}^{n(a)}$ es halógeno, entonces $\text{R}^{n(b)}$ no es necesariamente halógeno en ese caso.

Ciertos materiales, compuestos, composiciones y componentes descritos en el presente documento pueden obtenerse comercialmente o sintetizarse fácilmente mediante el uso de técnicas generalmente conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los materiales de partida y los reactivos usados en la preparación de los compuestos y composiciones descritos están disponibles en proveedores comerciales como Sigma-Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, WI.), Acros Organics (Morris Plains, NJ), Fisher Scientific (Pittsburgh, PA.), o Sigma (St. Louis, MO.) o se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo los procedimientos establecidos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1 a 5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª Edición); y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

A menos que se indique expresamente lo contrario, no debe interpretarse de ninguna manera que los métodos establecidos en este documento requieran que sus etapas se realicen en un orden específico. Por consiguiente, cuando una reivindicación de método no menciona realmente un orden a seguir para sus etapas o no se establece específicamente de otra manera en las reivindicaciones o descripciones que las etapas deben limitarse a un orden específico, no se pretende de ninguna manera que se infiera un orden, en ningún aspecto. Esto es válido para cualquier posible interpretación no explícita, que incluye: cuestiones de lógica con respecto a la disposición de las etapas o el flujo operativo; significado simple derivado de la organización gramatical o la puntuación; y el número o tipo de modalidades descritas en la descripción.

Se describen los componentes que se utilizarán para preparar las composiciones de la invención, así como las propias composiciones que se utilizarán dentro de los métodos descritos en este documento. Estos y otros materiales se describen en el presente documento, y se entiende que cuando se describen combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc. de estos materiales, si bien la referencia específica de cada una de las diversas combinaciones individuales y colectivas y la permutación de estos compuestos no se puede describir explícitamente, cada uno se contempla y se describe específicamente en el presente documento. Por ejemplo, si se describe y se analiza un compuesto en particular y se analizan una serie de modificaciones que se pueden realizar a varias moléculas, incluidos los compuestos, se contemplan específicamente todas y cada una de las combinaciones y permutaciones del compuesto y las modificaciones que son posibles a menos que se indique específicamente lo contrario. Por lo tanto, si se describe una clase de moléculas A, B y C, así como una clase de moléculas D, E y F y se describe un ejemplo de una molécula de combinación, A-D, entonces incluso si cada una no se menciona individualmente, cada una se contempla individual y colectivamente, lo que significa que las combinaciones A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, y C-F se consideran descritas. Asimismo, también se describe cualquier subconjunto o combinación de estos. Así, por ejemplo, el subgrupo de A-E, B-F y C-E se consideraría descrito. Este concepto se aplica a todos los aspectos de esta solicitud, incluidos, entre otros, las etapas en los métodos de preparación y uso de las composiciones de la invención. Por tanto, si hay una variedad de etapas adicionales que se pueden realizar, se entiende que cada una de estas etapas adicionales se puede realizar con cualquier modalidad específica o combinación de modalidades de los métodos de la invención.

Se entiende que las composiciones descritas en este documento tienen ciertas funciones. En el presente documento se describen ciertos requisitos estructurales para realizar las funciones descritas, y se entiende que hay una variedad de estructuras que pueden realizar la misma función que están relacionadas con las estructuras descritas, y que estas estructuras típicamente lograrán el mismo resultado.

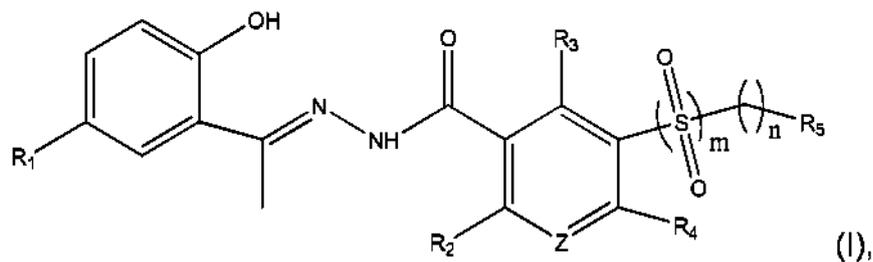
B. Compuestos

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de una desmetilasa de histonas. En un aspecto adicional, los compuestos son útiles como inhibidores de una desmetilasa de histonas específica de lisina ("LSD"). Además, en un aspecto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos de proliferaciones celulares descontroladas. En otro aspecto, el trastorno de proliferación celular descontrolada es un cáncer o un tumor. En otro aspecto adicional, el trastorno de proliferación celular descontrolada se relaciona con una disfunción de la LSD, como se describe con más detalle en el presente documento.

Se contempla que cada derivado descrito puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente. Se contempla, además, que uno o más derivados pueden omitirse opcionalmente de la invención. Se entiende que un compuesto descrito puede proporcionarse mediante los métodos descritos. También se entiende que los compuestos descritos pueden emplearse en los métodos de uso descritos.

1. Estructura

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto que tiene una estructura representada por la Fórmula (I):



en donde

m es 1;

n es un número entero de 0 a 3;

Z se selecciona independientemente de N y CH;

R₁ se selecciona de halo, haloalquilo C1-C3, y polihaloalquilo C1-C3;

cada uno de R₂, R₃ y R₄ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, amino, alcaloxi C2-C6, alcoxi C1-C6, alquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6 y haloalquilo C1-C6;

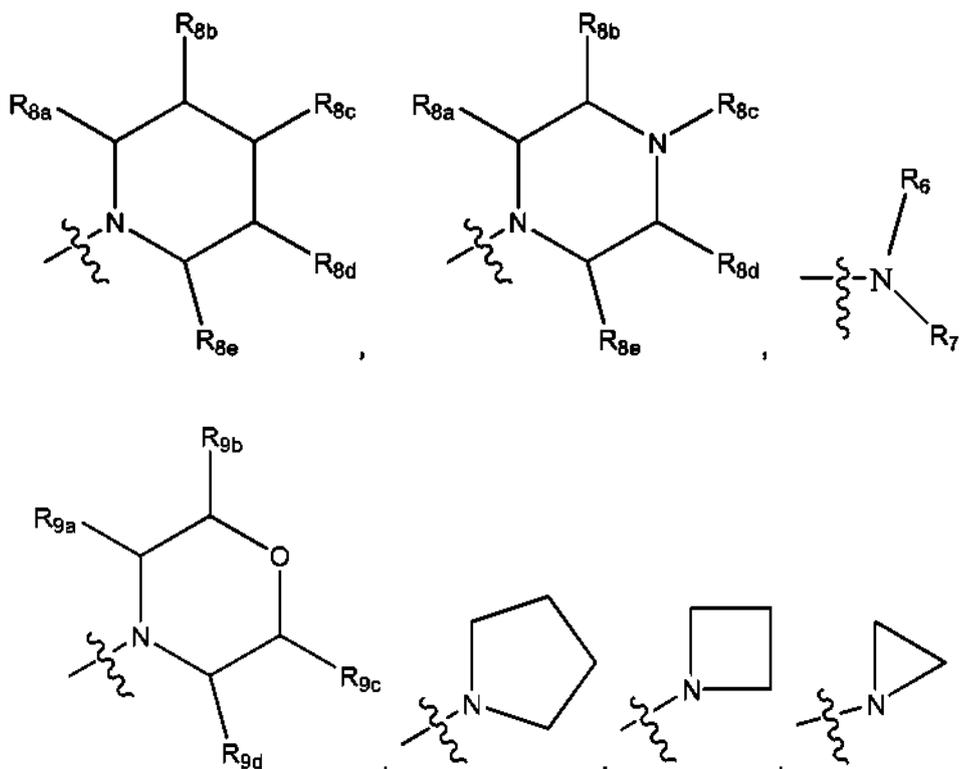
20 R₅ se selecciona de NR₆R₇ y Cy, y está sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, amino, alcaloxi C2-C6, alquilalcohol C1-C6, alcoxi C1-C6, alquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y Cy;

25 Cy es un heterocicloalquilo seleccionado de aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, oxazinanilo, morfolinilo, hexahidrofirimidinilo y hexahidropiridazinilo; y

cada uno de R₆ y R₇ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30 En algunas modalidades, R⁵ se selecciona de:



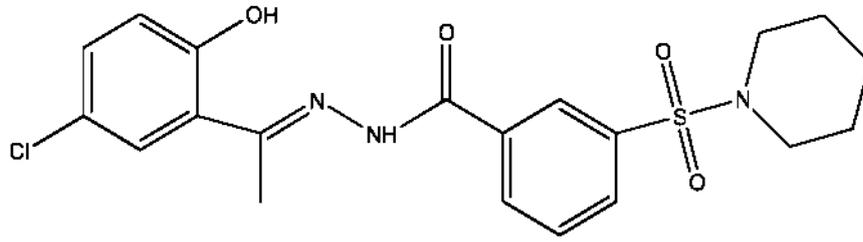
en donde

65 cada uno de R_{8a}, R_{8b}, R_{8c}, R_{8d} y R_{8e} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, amino, hidroxilo, alcoxialquilo C2-C6, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3 y polihaloalquilo C1-C3, y alquilo C1-C6, y

cada uno de R_{9a}, R_{9b}, R_{9c} y R_{9d} se selecciona independientemente de hidrógeno, amino, halo, hidroxilo, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, aziridinilo, azetidino, y pirrolidinilo.

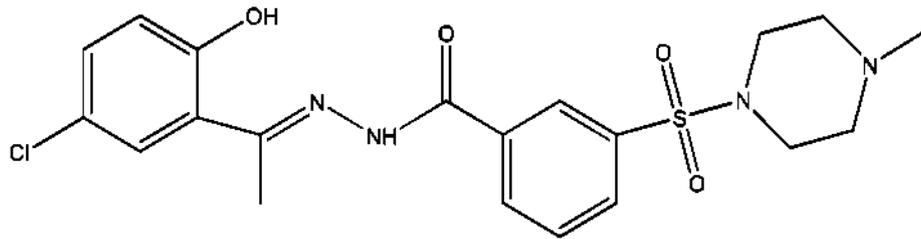
En algunas modalidades, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5



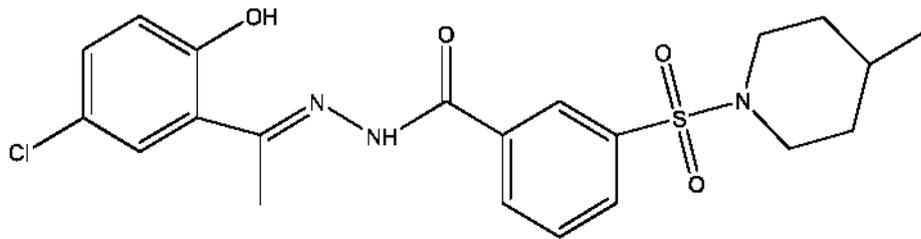
10

15



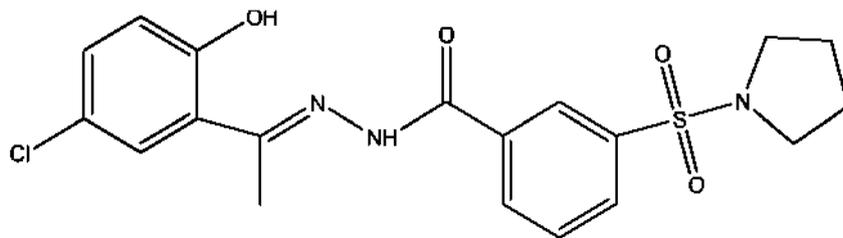
20

25



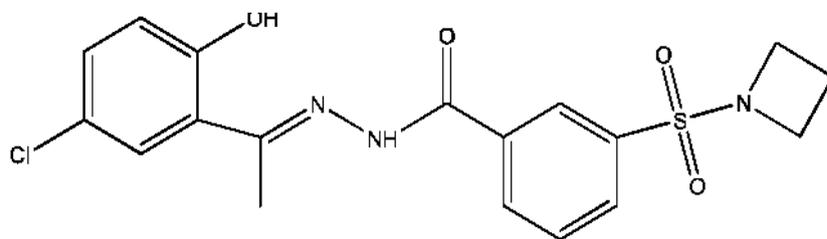
30

35



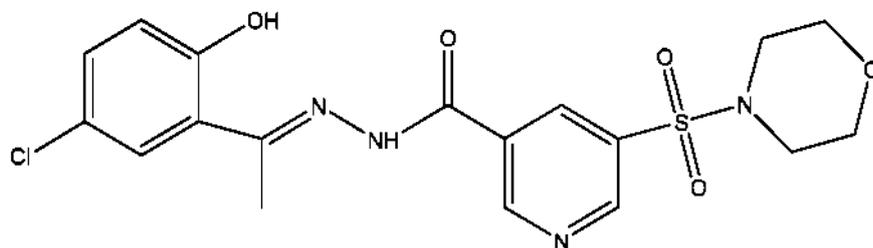
40

45



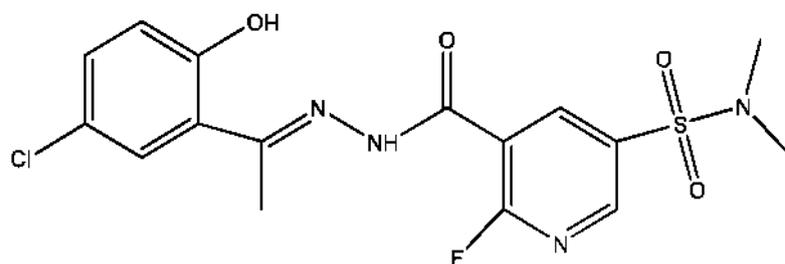
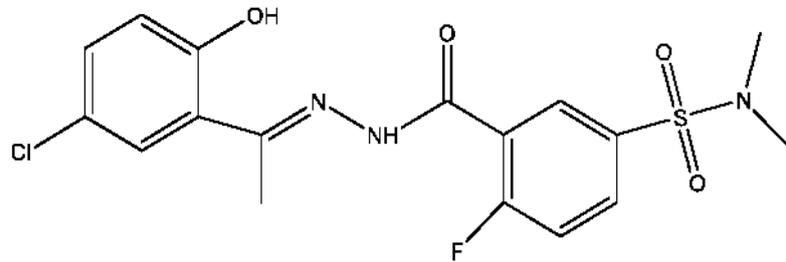
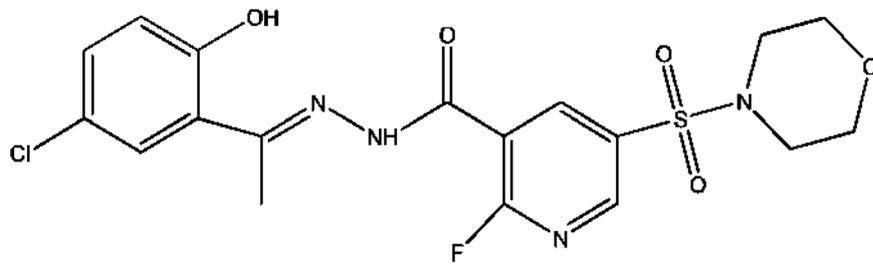
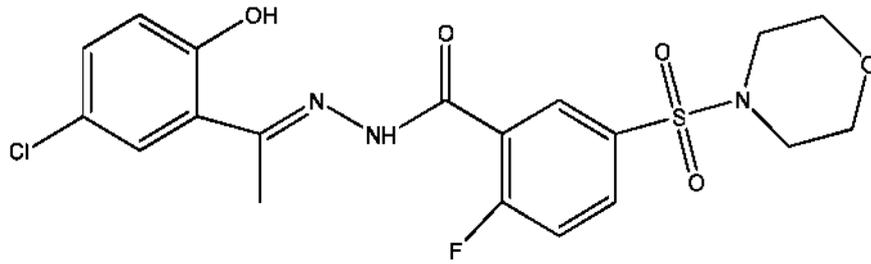
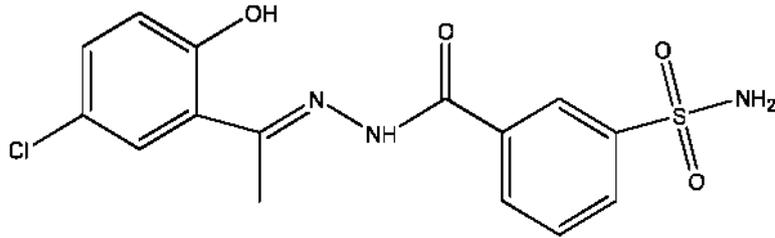
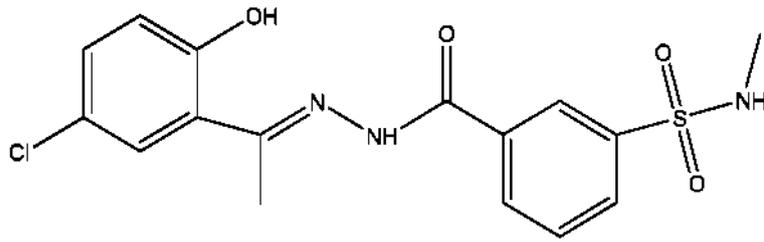
50

55



60

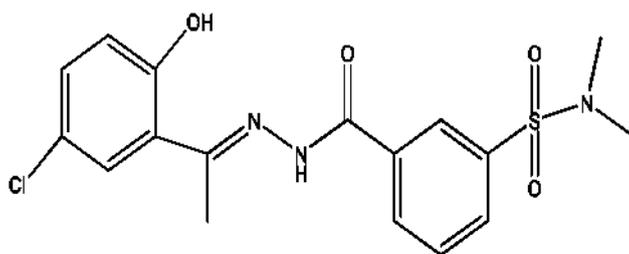
65



y

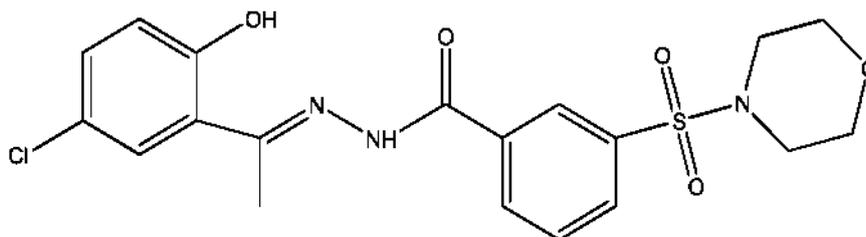
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otras modalidades más, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



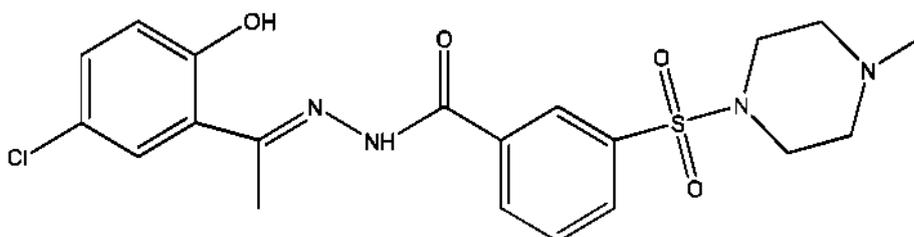
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otras modalidades más, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otras modalidades más, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La invención proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera de los compuestos de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona, además, cualquiera de los compuestos de la invención o una composición que comprende una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer.

2. Inhibición de la actividad de desmetilasa de histonas

En un aspecto, los compuestos descritos muestran inhibición de la actividad de la proteína LSD. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos muestran una inhibición selectiva de la actividad de la proteína LSD1. En un aspecto adicional, los compuestos descritos muestran una inhibición selectiva de la actividad de la proteína LSD2. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos inhiben la actividad desmetilasa de LSD. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos muestran unión al dominio de FAD de LSD. En un aspecto adicional, los compuestos descritos muestran inhibición de la desmetilación, mediada por LSD, de la histona 3 (H3) en la posición

Lys4. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos muestran una inhibición de la desmetilación, mediada por LSD, de H3K3m1 y H3K4me2. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos muestran una inhibición de la desmetilación, mediada por LSD, de H3K9me2 y H3K9me1.

5 En otro aspecto adicional, los compuestos descritos inhiben la actividad desmetilasa de LSD1. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos muestran unión al dominio de FAD de LSD1. En un aspecto adicional, los compuestos descritos muestran inhibición de la desmetilación, mediada por LSD1, de la histona 3 (H3) en la posición Lys4. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos muestran inhibición de la desmetilación, mediada por LSD1, de H3K3m1 y H3K4me2. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos muestran inhibición de la desmetilación, mediada por LSD1, de H3K9me2 y H3K9me1.

10 En otro aspecto adicional, los compuestos descritos inhiben la actividad desmetilasa de LSD2. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos muestran unión al dominio de FAD de LSD2. En un aspecto adicional, los compuestos descritos muestran inhibición de la desmetilación, mediada por LSD2, de la histona 3 (H3) en la posición Lys4. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos muestran inhibición de la desmetilación, mediada por LSD2, de H3K3m1 y H3K4me2.

15 En un aspecto adicional, los compuestos descritos muestran interrupción de la interacción de LSD con un complejo que comprende una o más de las proteínas HDAC1/2, CoREST, CtBP1, BRAF35 y BHC80. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos interrumpen la unión de LSD1 a una o más proteínas seleccionadas entre las proteínas HDAC1/2, CoREST, CtBP1, BRAF35 y BHC80. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos interrumpen la unión de LSD2 a una o más proteínas seleccionadas entre las proteínas G9a, NSD3, HDAC1/2, CoREST, CtBP1, BRAF35 y BHC80.

20 La inhibición de la actividad de LSD se puede determinar mediante una variedad de métodos tanto *in vitro* como *in vivo* conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, la actividad enzimática se puede determinar en sistemas de ensayo enzimáticos *in vitro*. En varios aspectos, la actividad enzimática de LSD1 o LSD2 se puede determinar en un ensayo espectrofotométrico. Brevemente, el ensayo se basa en la reacción enzimática de varias etapas en la que LSD1 o LSD2 primero produce H₂O₂ durante la desmetilación de lisina 4 en un péptido correspondiente a los primeros 21 aminoácidos de la cola N-terminal de la histona H3. En presencia de peroxidasa de rábano picante, el H₂O₂ producido reacciona con ADHP para producir el compuesto altamente fluorescente resorufina que se puede analizar con una longitud de onda de excitación de 530-540 nm y una longitud de onda de emisión de 585-595 nm. El ensayo requiere una fuente de enzima LSD1 o LSD2, purificada de fuentes naturales (por ejemplo, un tejido o células cultivadas), aislada como una proteína expresada de forma recombinante o como una proteína no purificada en extractos de células completas. En un aspecto, los compuestos descritos muestran inhibición de la actividad de la proteína LSD con una IC₅₀ en un ensayo de EMSA de menos de aproximadamente 300 μM, menos de aproximadamente 100 μM, menos de aproximadamente 50 μM, menos de aproximadamente 10 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM o menos de aproximadamente 100 nM. En un aspecto adicional, los compuestos descritos muestran inhibición de la actividad de la proteína LSD1 con una IC₅₀ en un ensayo de EMSA de menos de aproximadamente 300 μM, menos de aproximadamente 100 μM, menos de aproximadamente 50 μM, menos de aproximadamente 10 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM o de menos de aproximadamente 100 nM. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos muestran inhibición de la actividad de la proteína LSD2 con una IC₅₀ en un ensayo de EMSA de menos de aproximadamente 300 μM, menos de aproximadamente 100 μM, menos de aproximadamente 50 μM, menos de aproximadamente 10 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM o menos de aproximadamente 100 nM.

25 En un aspecto, los compuestos descritos son selectivos para LSD. En un aspecto adicional, la inhibición selectiva de la actividad de LSD se determina mediante el uso de un ensayo enzimático. En varios aspectos adicionales, el compuesto inhibe la actividad de LSD en un ensayo enzimático con una IC₅₀ menor que la IC₅₀ para MAO A y/o MAO B. Es decir, un compuesto descrito puede tener selectividad por la proteína LSD frente a MAO A y/o MAO B. Por ejemplo, en un aspecto, un compuesto descrito puede inhibir la LSD con una IC₅₀ de aproximadamente 5 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 10 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 20 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 30 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 50 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 100 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 250 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 500 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO A, y más de aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO A. En un aspecto adicional, un compuesto descrito puede inhibir una LSD con una IC₅₀ de aproximadamente 5 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 10 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 20 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 30 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 50 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 100 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 250 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 500 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO B, y más de aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO B.

30 En un aspecto, los compuestos descritos son selectivos para LSD1. En un aspecto adicional, la inhibición selectiva de la actividad LSD1 se determina mediante el uso de un ensayo enzimático. En varios aspectos adicionales, el

compuesto inhibe la actividad de LSD1 en un ensayo enzimático con una IC_{50} menor que la IC_{50} para una o más de LSD2, MAO A, y MAO B. Es decir, un compuesto descrito puede tener selectividad para la proteína LSD1 frente a una o más de LSD2, MAO A y MAO B. Por ejemplo, en un aspecto, un compuesto descrito puede inhibir LSD1 con una IC_{50} aproximadamente 5 veces menor que la de LSD2, aproximadamente 10 veces menor que la de LSD2, aproximadamente 20 veces menor que la de LSD2, aproximadamente 30 veces menor que la de LSD2, o aproximadamente 50 veces menor que la de LSD2. En un aspecto adicional, un compuesto descrito puede inhibir la LSD1 con una IC_{50} de aproximadamente 5 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 10 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 20 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 30 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 50 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 100 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 250 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 500 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO A, y más de aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO A. En un aspecto adicional, un compuesto descrito puede inhibir LSD1 con una IC_{50} de aproximadamente 5 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 10 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 20 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 30 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 50 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 100 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 250 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 500 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO B, y más de aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO B.

En un aspecto, los compuestos descritos son selectivos para LSD2. En un aspecto adicional, la inhibición selectiva de la actividad de LSD2 se determina mediante el uso de un ensayo enzimático. En varios aspectos adicionales, el compuesto inhibe la actividad de LSD2 en un ensayo enzimático con una IC_{50} menor que la IC_{50} para uno o más de LSD1, MAO A, y MAO B. Es decir, un compuesto descrito puede tener selectividad para la proteína LSD2 frente a una o más de LSD1, MAO A y MAO B. Por ejemplo, en un aspecto, un compuesto descrito puede inhibir LSD2 con una IC_{50} de aproximadamente 5 veces menor que la de LSD1, aproximadamente 10 veces menor que la de LSD1, aproximadamente 20 veces menor que la de LSD1, aproximadamente 30 veces menor que la de LSD1, o aproximadamente 50 veces menor que la de LSD1. En un aspecto adicional, un compuesto descrito puede inhibir LSD2 con una IC_{50} de aproximadamente 5 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 10 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 20 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 30 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 50 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 100 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 250 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 500 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO A y más de aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO A. En un aspecto adicional, un compuesto descrito puede inhibir LSD2 con una IC_{50} de aproximadamente 5 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 10 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 20 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 30 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 50 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 100 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 250 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 500 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO B, y más de aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO B.

En varios aspectos, los compuestos descritos muestran unión a una proteína LSD. En un aspecto adicional, los compuestos descritos muestran unión al dominio de FAD de una proteína LSD. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos muestran unión a la proteína LSD1. En un aspecto adicional, los compuestos descritos muestran unión a la proteína LSD2. La afinidad de unión de un compuesto descrito por una proteína LSD, por ejemplo, la proteína LSD1, se puede determinar mediante varios métodos conocidos por un experto en la técnica. En un aspecto, los compuestos descritos muestran unión a la proteína LSD con una K_D de menos de aproximadamente 50 μM , menos de aproximadamente 10 μM , menos de aproximadamente 1 μM , menos de aproximadamente 500 nM o menos de aproximadamente 100 nM. En un aspecto adicional, la K_D se determina mediante el uso de un método SPR. En otro aspecto adicional, la unión se determina mediante el uso de la proteína LSD1. En otro aspecto adicional, la unión se determina mediante el uso de la proteína LSD2.

En varios aspectos adicionales, la unión a la LSD es selectiva. En un aspecto adicional, los compuestos descritos muestran una K_D para la unión a LSD menor que la K_D de MAO A y/o MAO B. Es decir, un compuesto descrito puede tener selectividad por la proteína LSD frente a las proteínas MAO A y/o MAO B. Por ejemplo, en un aspecto, un compuesto descrito puede unirse a LSD con una K_D de aproximadamente 5 veces menor que la de MAO A, de aproximadamente 10 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 20 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 30 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 50 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 100 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 250 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 500 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO A, y más de aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO A. En un aspecto adicional, un compuesto descrito puede unirse a LSD con una K_D aproximadamente 5 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 10 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 20 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 30 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 50 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 100 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 250 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 500 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO B, y más de aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO B.

En varios aspectos adicionales, la unión a LSD1 es selectiva. En un aspecto adicional, los compuestos descritos

muestran una K_D para la unión a LSD1 menor que la K_D para una o más de LSD2, MAO A y MAO B. Es decir, un compuesto descrito puede tener selectividad por la proteína LSD1 frente a una o más de las proteínas LSD2, MAO A y MAO B. Por ejemplo, en un aspecto, un compuesto descrito puede unirse a LSD1 con una K_D de aproximadamente 5 veces menor que la de LSD2, aproximadamente 10 veces menor que la de LSD2, aproximadamente 20 veces menor que la de LSD2, aproximadamente 30 veces menor que la de LSD2, o aproximadamente 50 veces menor que la de LSD2. En un aspecto adicional, un compuesto descrito puede unirse a LSD1 con una K_D de aproximadamente 5 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 10 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 20 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 30 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 50 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 100 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 250 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 500 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO A y más de aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO A. En un aspecto adicional, un compuesto descrito puede unirse a LSD1 con una K_D de aproximadamente 5 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 10 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 20 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 30 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 50 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 100 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 250 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 500 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO B, y más de aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO B.

En varios aspectos adicionales, la unión a LSD2 es selectiva. En un aspecto adicional, los compuestos descritos muestran una K_D para la unión a LSD2 menor que la K_D para una o más de LSD1, MAO A y MAO B. Es decir, un compuesto descrito puede tener selectividad por la proteína LSD2 frente a una o más de las proteínas LSD1, MAO A y MAO B. Por ejemplo, en un aspecto, un compuesto descrito puede unirse a LSD2 con una K_D de aproximadamente 5 veces menor que la de LSD1, aproximadamente 10 veces menor que la de LSD1, aproximadamente 20 veces menor que la de LSD1, aproximadamente 30 veces menor que la de LSD1 o aproximadamente 50 veces menor que la de LSD1. En un aspecto adicional, un compuesto descrito puede unirse a LSD2 con una K_D de aproximadamente 5 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 10 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 20 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 30 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 50 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 100 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 250 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 500 veces menor que la de MAO A, aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO A, y más de aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO A. En un aspecto adicional, un compuesto descrito puede unirse a LSD2 con una K_D de aproximadamente 5 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 10 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 20 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 30 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 50 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 100 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 250 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 500 veces menor que la de MAO B, aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO B, y más de aproximadamente 1000 veces menor que la de MAO B.

Alternativamente, la inhibición de la actividad de la proteína STAT se puede determinar en un ensayo basado en células. Existe una variedad de ensayos basados en células que son adecuados para la determinación de la inhibición de la actividad de la proteína LSD que conocen los expertos en la técnica. Por ejemplo, la inhibición del crecimiento celular o la detención celular se puede determinar mediante el uso de una célula, ya sea una línea celular permanente o un cultivo celular primario que tenga una proteína LSD con actividad disfuncional. En otro aspecto, la proteína LSD es LSD1. En otro aspecto adicional, la proteína LSD es LSD2. En otro aspecto adicional, la disfunción de la proteína LSD es una en donde la proteína LSD ha adquirido una mutación funcional. Alternativamente, la disfunción de la proteína LSD tiene un fenotipo de actividad persistente o constitutiva. Por ejemplo, la proteína LSD puede tener una actividad persistente o constitutiva debido a una disfunción en una proteína reguladora en la vía ascendente. En un aspecto adicional, la proteína LSD se sobreexpresa debido a una disfunción en la regulación de la transcripción y/o la traducción del gen de LSD. En otro aspecto, la célula alberga un oncogén activo asociado con la disfunción de la LSD.

En un aspecto, los compuestos descritos y los productos de los métodos de preparación descritos inhiben el crecimiento celular. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos y los productos de los métodos descritos inhiben el crecimiento celular en un sistema de ensayo *in vitro*. En otro aspecto adicional, el sistema de ensayo *in vitro* utiliza una línea celular derivada de un cáncer o tumor seleccionado de cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y un sarcoma. En otro aspecto adicional, la línea celular se deriva de una fuente humana. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos inhiben el crecimiento celular en una célula con una proteína LSD activa de manera persistente. En otro aspecto adicional, la línea celular tiene una proteína LSD activada. En otro aspecto adicional, la línea celular se selecciona de AN3 CA, BT-20, BT-549, HCT 116, HER218, MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-235, MDA-MB-435S, MDA-MB-468, PANC-1, PC-3, SK-N-MC, T-47D y U-87 MG. En un aspecto, los compuestos descritos muestran inhibición de la actividad de crecimiento celular en un ensayo basado en células *in vitro* con una IC_{50} de menos de aproximadamente 500 μ M, menos de aproximadamente 250 μ M, menos de aproximadamente 100 μ M, menos de aproximadamente 50 μ M, menos de aproximadamente 10 μ M, menos de aproximadamente 1 μ M, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 10 nM y de menos de aproximadamente 1 nM.

En un aspecto, los compuestos descritos y los productos de los métodos de preparación descritos inhiben la migración celular. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos y los productos de los métodos descritos inhiben la migración celular en un sistema de ensayo *in vitro*. En otro aspecto adicional, el sistema de ensayo *in vitro* utiliza una línea celular derivada de un cáncer o tumor seleccionado de cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y un sarcoma. En otro aspecto adicional, la línea celular se deriva de una fuente humana. En otro aspecto adicional, los compuestos descritos inhiben el crecimiento celular en una célula con una proteína LSD activa de manera persistente. En otro aspecto adicional, la línea celular tiene una proteína LSD activada. En otro aspecto adicional, la línea celular se selecciona de AN3 CA, BT-20, BT-549, HCT 116, HER218, MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-235, MDA-MB-435S, MDA-MB-468, PANC-1, PC-3, SK-N-MC, T-47D y U-87 MG. En un aspecto, los compuestos descritos muestran inhibición de la migración celular en un ensayo basado en células *in vitro* con una IC₅₀ de menos de aproximadamente 300 µM, menos de aproximadamente 100 µM, menos de aproximadamente 50 µM, menos de aproximadamente 10 µM, menos de aproximadamente 1 µM, menos de aproximadamente 500 nM o de menos de aproximadamente 100 nM.

C. Métodos de preparación de los compuestos

En un aspecto, la presente descripción se refiere a métodos para preparar compuestos útiles como inhibidores de LSD. En un aspecto adicional, los productos de los métodos de preparación descritos son moduladores de la actividad de la LSD. En otro aspecto adicional, los productos de los métodos de preparación descritos se unen a una proteína STAT y modulan negativamente la actividad de la LSD. Los compuestos pueden, en un aspecto, mostrar selectividad de subtipo. En otro aspecto adicional, los productos de los métodos de preparación descritos muestran selectividad por el miembro LSD1 de la familia de proteínas LSD. En un aspecto adicional, los productos de los métodos de preparación descritos muestran selectividad por el miembro LSD2 de la familia de proteínas LSD.

En un aspecto, la presente descripción se refiere a métodos para preparar compuestos útiles como inhibidores de desmetilasa de histonas, que pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos de proliferación celular descontrolada. En un aspecto adicional, la desmetilasa de histonas es LSD1. En otro aspecto adicional, la desmetilasa de histonas es LSD2.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante el empleo de reacciones como se muestra en los siguientes esquemas, además de otras manipulaciones estándar que se conocen en la literatura, se ejemplifican en las secciones experimentales o son evidentes para un experto en la técnica. Para mayor claridad, se muestran ejemplos que tienen un solo sustituyente en los que se permiten múltiples sustituyentes según las definiciones descritas en este documento.

Las reacciones usadas para generar los compuestos de esta invención se preparan mediante el empleo de reacciones como se muestra en los siguientes esquemas de reacción, además de otras manipulaciones estándar conocidas en la literatura o por un experto en la técnica. Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención pueda entenderse más completamente, son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes.

En un aspecto, los compuestos descritos comprenden los productos de los métodos de síntesis descritos en este documento. En un aspecto adicional, los compuestos descritos comprenden un compuesto producido mediante un método de síntesis descrito en este documento. En otro aspecto adicional, la invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad con eficacia terapéutica del producto de los métodos descritos y un portador farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto adicional, la invención comprende un método para fabricar un medicamento que comprende combinar al menos un compuesto de cualquiera de los compuestos descritos o al menos un producto de los métodos descritos con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

1. Ruta I

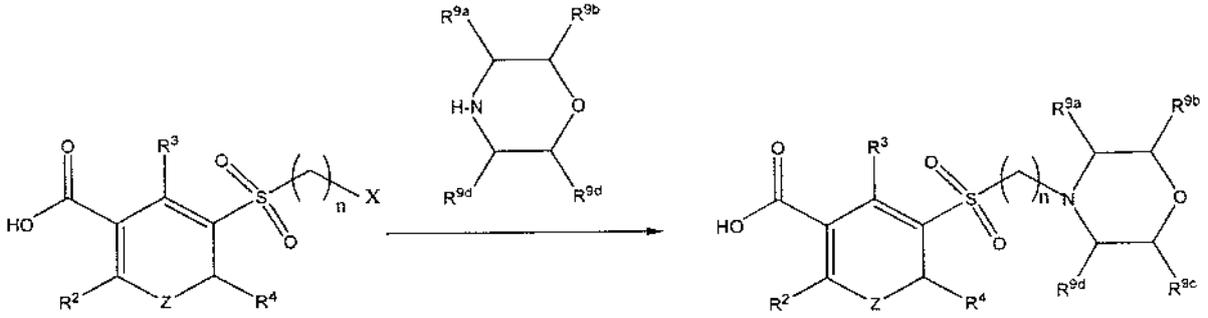
En un aspecto, los análogos de (E)-N'-(1-feniletiliden)benzohidrazida sustituida de la presente invención pueden prepararse genéricamente mediante el esquema de síntesis que se muestra a continuación.

5

10

15

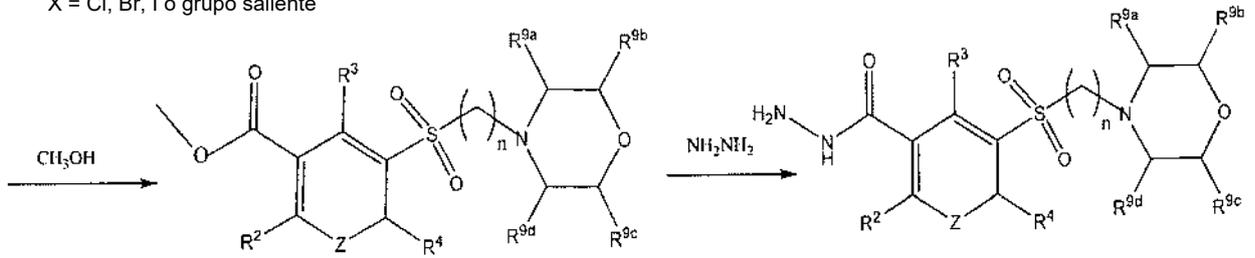
20



X = Cl, Br, I o grupo saliente

25

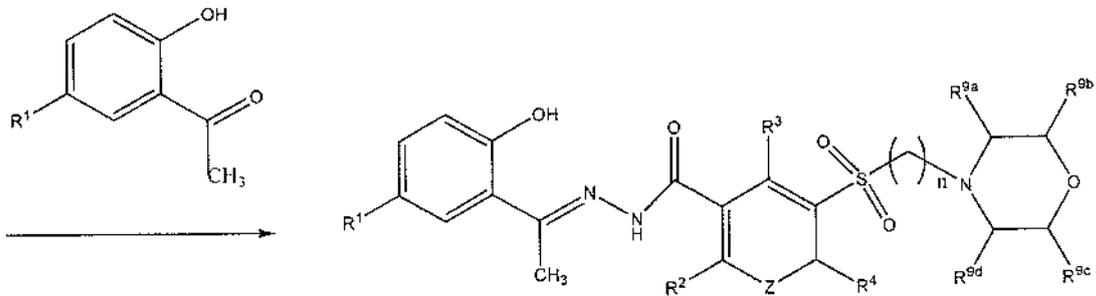
30



35

40

45



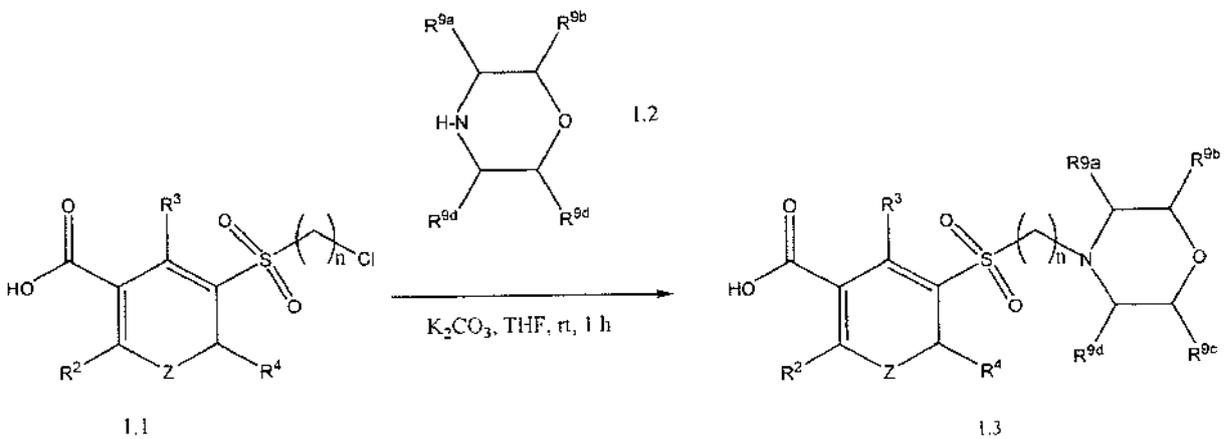
Los compuestos se representan en forma genérica, con sustituyentes como se indica en las descripciones de compuestos en otra parte de este documento. A continuación, se muestra un ejemplo más específico.

50

55

60

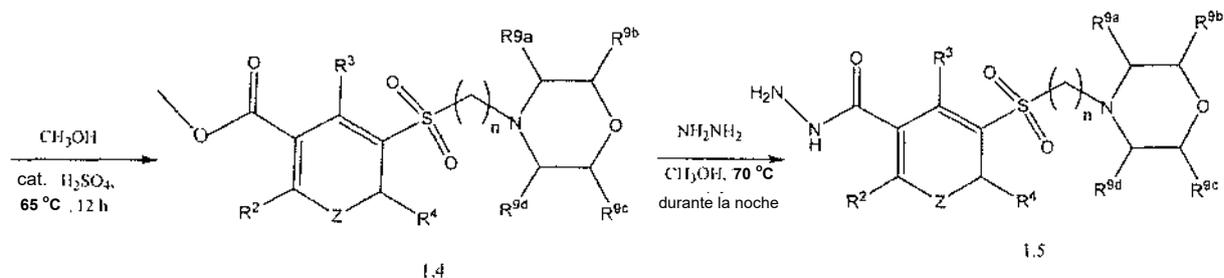
65



5

10

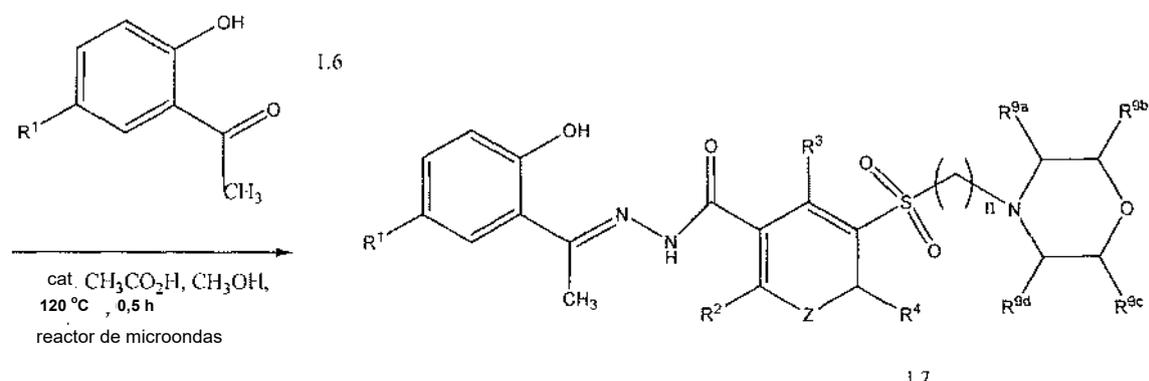
15



20

25

30



35

40

En un aspecto, la Ruta I comienza con un derivado de ácido sustituido adecuado (1.1). Los derivados de ácido sustituidos adecuados (1.1) están disponibles comercialmente o pueden ser preparados fácilmente por un experto en la técnica. En una reacción típica, el compuesto del tipo 1.1 se añade al derivado de amina del tipo 1.2 en presencia de una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente adecuado tal como THF. La reacción se agita a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) durante un tiempo suficiente para completar la reacción, por ejemplo, aproximadamente doce horas. Una vez completada la reacción, el disolvente se elimina al vacío y el compuesto de tipo 1.3 se aísla y se purifica por cromatografía.

45

En un aspecto, los compuestos de tipo 1.4 se pueden preparar mediante la reacción de compuestos de tipo 1.3 con un alcohol mediante una reacción de esterificación. En una reacción típica, un compuesto de tipo 1.3 se calienta a una temperatura adecuada (por ejemplo, a reflujo, aproximadamente 65 °C) en un disolvente alcohólico adecuado, por ejemplo, metanol, en presencia de un catalizador ácido tal como ácido sulfúrico concentrado durante un tiempo suficiente para completar la reacción, por ejemplo, durante la noche (aproximadamente 8-18 h). Una vez completada la reacción, el disolvente se elimina al vacío y el compuesto de tipo 1.4 se aísla y se purifica por cromatografía.

50

55

En un aspecto, los compuestos de tipo 1.4 pueden producir compuestos de tipo 1.5 por reacción con un derivado de hidrazina apropiado (NH₂NHR₄). En una reacción típica, se añade un compuesto de tipo 1.4 a un derivado de hidracina adecuado (NH₂NHR₄) y se calienta a una temperatura adecuada (por ejemplo, a reflujo, aproximadamente 65 °C) en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, durante un tiempo suficiente para completar la reacción (por ejemplo, aproximadamente 12 h). Una vez completada la reacción, el disolvente se elimina al vacío y el compuesto de tipo 1.5 se aísla y se purifica mediante cromatografía.

60

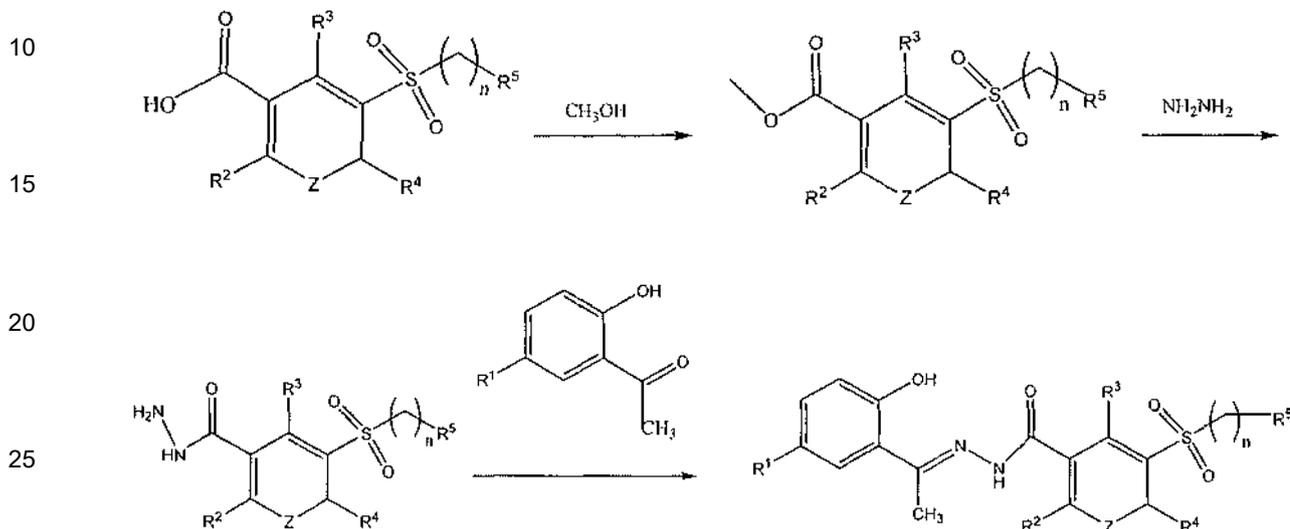
En un aspecto, los compuestos de tipo 1.5 pueden producir compuestos de tipo 1.7 mediante reacción con un compuesto que contiene carbonilo apropiado (1.6). En una reacción típica, un compuesto de tipo 1.6 y un derivado de hidrazina adecuado (1.5) se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, en presencia de un catalizador ácido adecuado (por ejemplo, ácido acético), y la mezcla se calienta mediante el uso de un reactor de microondas a una temperatura adecuada, por ejemplo, aproximadamente 120 °C, durante un tiempo suficiente para completar la reacción (por ejemplo, aproximadamente 30 min). Una vez completada la reacción y después de enfriar, el disolvente se elimina al vacío y los compuestos de tipo 1.7 se aíslan y se purifican mediante cromatografía.

65

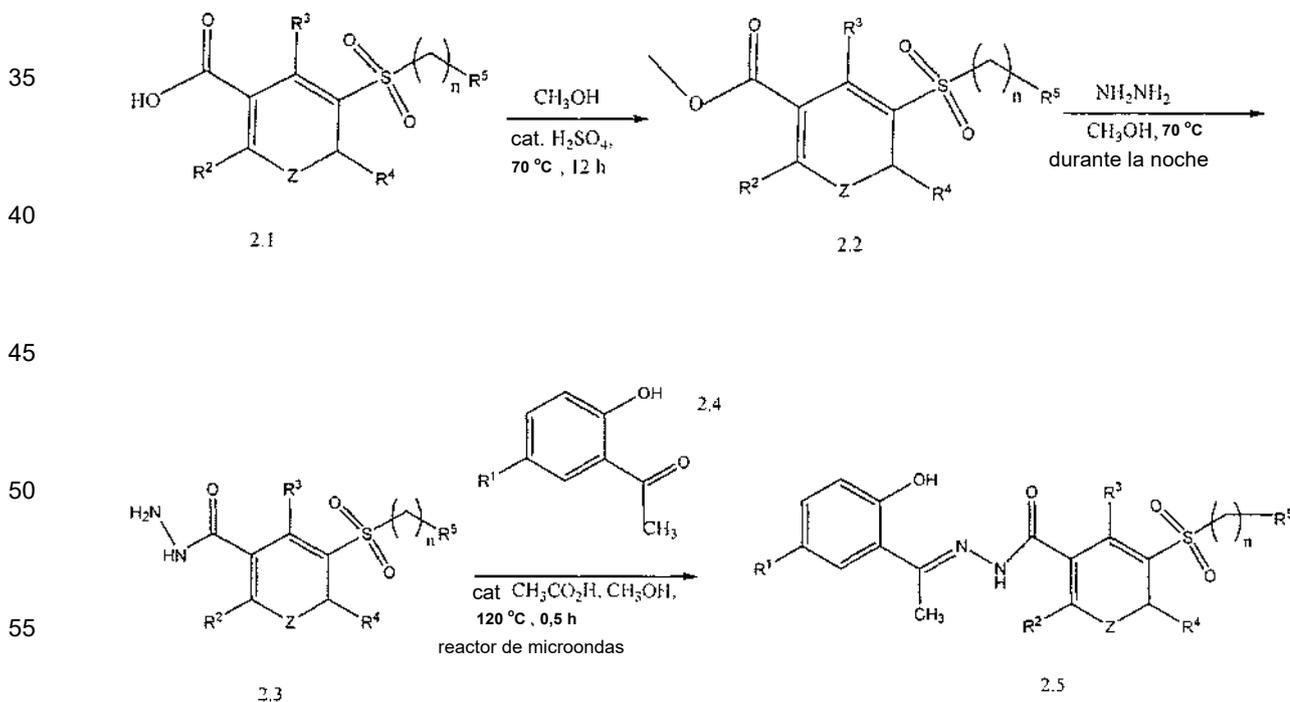
2. Ruta II

En un aspecto, los análogos de (E)-N-(1-feniletilden)benzohidrazida sustituida de la presente invención pueden prepararse genéricamente mediante el esquema de síntesis que se muestra a continuación.

5



30 Los compuestos se representan en forma genérica, con sustituyentes como se indica en las descripciones de compuestos en otra parte de este documento. A continuación, se muestra un ejemplo más específico.



60 En un aspecto, la Ruta II comienza con un derivado de ácido sustituido adecuado (2.1). Los derivados de ácido sustituidos adecuados (2.1) están disponibles comercialmente o pueden ser preparados fácilmente por un experto en la técnica. En un aspecto, los compuestos de tipo 2.2 pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de tipo 2.1 con un alcohol mediante una reacción de esterificación. En una reacción típica, un compuesto de tipo 2.1 se calienta a una temperatura adecuada (por ejemplo, a reflujo, aproximadamente 70 °C) en un disolvente alcohólico adecuado, por ejemplo, metanol, en presencia de un catalizador ácido como ácido sulfúrico concentrado durante un tiempo suficiente para completar la reacción, por ejemplo, durante la noche (aproximadamente 8-18 h). Una vez

65

completada la reacción, el disolvente se elimina al vacío y el compuesto de tipo 2.2 se aísla y se purifica por cromatografía.

En un aspecto, los compuestos de tipo 2.2 pueden producir compuestos de tipo 2.3 mediante reacción con un derivado de hidrazina apropiado (NH_2NHR^4). En una reacción típica, se añade un compuesto de tipo 2.2 a un derivado de hidracina adecuado (NH_2NHR^4) y se calienta a una temperatura adecuada (por ejemplo, a reflujo, aproximadamente 70 °C) en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol durante un tiempo suficiente para completar la reacción tal como durante la noche (8-18 h). Una vez completada la reacción, el disolvente se elimina al vacío y el compuesto de tipo 2.3 se aísla y se purifica por cromatografía.

En un aspecto, los compuestos de tipo 2.3 pueden usarse para proporcionar compuestos de tipo 2.5 por reacción con un compuesto que contiene carbonilo apropiado (2.4). En una reacción típica, un compuesto de tipo 2.4 y un derivado de hidrazina adecuado (2.3) se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, en presencia de un catalizador ácido adecuado (por ejemplo, ácido acético), y la mezcla se calienta mediante el uso de un reactor de microondas a una temperatura adecuada, por ejemplo, aproximadamente 120 °C, en un tiempo suficiente para completar la reacción (por ejemplo, aproximadamente 30 min). Una vez completada la reacción y después de enfriar, el disolvente se elimina al vacío y los compuestos de tipo 2.5 se aíslan y purifican por cromatografía.

En un aspecto adicional, el compuesto producido muestra inhibición de una desmetilasa de histonas. En otro aspecto adicional, la desmetilasa de histonas es un miembro de la familia de desmetilasas de histonas específicas de lisina ("LSD"). En otro aspecto adicional, la desmetilasa de histonas es LSD1. En otro aspecto adicional, la desmetilasa de histonas es LSD2. En otro aspecto adicional, el compuesto producido muestra inhibición de la viabilidad celular.

En un aspecto adicional, el compuesto producido muestra inhibición con una IC_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M. En otro aspecto adicional, el compuesto producido muestra inhibición con una IC_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M. En aún otro aspecto adicional, el compuesto producido muestra inhibición con una IC_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M. En un aspecto incluso adicional, el compuesto producido muestra inhibición con una IC_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M. En otro aspecto adicional, el compuesto producido muestra inhibición con una IC_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M. En otro aspecto adicional, el compuesto producido muestra inhibición con una IC_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

Se contempla que cada método descrito puede comprender además etapas, manipulaciones y/o componentes adicionales. Se contempla, además, que una o más etapas, manipulaciones y/o componentes pueden omitirse opcionalmente de la invención. Se entiende que los métodos descritos se pueden usar para producir los compuestos descritos. También se entiende que los productos de los métodos descritos pueden emplearse en los métodos de uso descritos.

D. Composiciones farmacéuticas

En un aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos. Es decir, se puede proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad con eficacia terapéutica de al menos un compuesto descrito o al menos un producto de un método descrito y un portador farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz del producto de un método de síntesis descrito. En un aspecto adicional, la cantidad eficaz es una cantidad con eficacia terapéutica. En un aspecto adicional, la cantidad eficaz es una cantidad con eficacia profiláctica. En un aspecto adicional, el compuesto es un compuesto descrito.

En ciertos aspectos, las composiciones farmacéuticas descritas comprenden los compuestos descritos (incluidas su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)) como ingrediente activo, un portador farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las presentes composiciones incluyen las adecuadas para la administración oral, rectal, tópica y parenteral (que incluye la vía subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dependerá del hospedero particular, y la naturaleza y la severidad de las afecciones para las cuales se administra el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Como se usa en este documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluidas bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (-ico y -oso), férrico, ferroso, litio, magnesio, manganeso (-ico y -oso), potasio, sodio, zinc y similares. Las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio se prefieren particularmente. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables

incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas sustituidas naturales y sintetizadas. Otras bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Como se usa en este documento, el término "ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables" incluye ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos y sales preparadas a partir de ellos, por ejemplo, ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

En la práctica, los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, de esta invención se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla completa con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador puede adoptar una amplia variedad de formas según la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluida la intravenosa). Por tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse como unidades discretas adecuadas para la administración oral tales como cápsulas, bolsitas o tabletas que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones se pueden presentar como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite en agua o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas de dosificación comunes expuestas anteriormente, los compuestos de la invención, y/o su(s) sale(s) farmacéuticamente aceptable(s), también se pueden administrar mediante medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración. Las composiciones pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, tales métodos incluyen una etapa de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme y profundamente el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos. A continuación, se puede dar forma conveniente al producto en la presentación deseada.

Por tanto, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden incluirse en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

El portador farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, un líquido o un gas. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Los ejemplos de portadores gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

Al preparar las composiciones para una forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, se pueden usar agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares se pueden usar para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y tabletas. Debido a su fácil administración, las tabletas y las cápsulas son las unidades de dosificación oral preferidas mediante las cuales se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, las tabletas se pueden recubrir mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas.

Una tableta que contiene la composición de esta invención se puede preparar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o adyuvantes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar mediante compresión, en una máquina adecuada, del ingrediente activo en una forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse mediante moldeo, en una máquina adecuada, de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de la invención (o sus sales farmacéuticamente aceptables) como ingrediente activo, un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos o adyuvantes adicionales. Las presentes composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluidas las vías subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dependerá del huésped particular y la naturaleza y la severidad de las afecciones para las cuales se administra el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los

métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, adecuadas para la administración parenteral se pueden preparar como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Puede incluirse un tensioactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de estos en aceites. Además, se puede incluir un conservante para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser eficazmente fluida para facilitar la inyección. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; por tanto, preferentemente se debe preservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un medio de dispersión o disolvente que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de estos.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, ungüento, loción, polvos para espolvorear, enjuagues bucales, gárgaras y similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar mediante el uso de un compuesto de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, mediante métodos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, se prepara una crema o ungüento mezclando material hidrófilo y agua, junto con aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso del compuesto, para producir una crema o ungüento que tenga la consistencia deseada.

30 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma adecuada para la administración rectal en donde el portador es un sólido. Se prefiere que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los portadores adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente usados en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente mezclando primero la composición con el portador o portadores ablandados o fundidos, seguido de enfriamiento y moldeado en moldes.

35 Además de los ingredientes portadores antes mencionados, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes portadores adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluidos antioxidantes) y similares. Además, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden preparar en forma de polvo o concentrado líquido.

40 En las condiciones de tratamiento que requieren inhibición o modulación negativa de la actividad de proteínas LSD, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día y se puede administrar en dosis únicas o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; con mayor preferencia de 0,5 a 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg por día o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosis puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5,0 o de 5,0 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de tabletas que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis del paciente a tratar. El compuesto se puede administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

55 Sin embargo, se entiende que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores. Dichos factores incluyen la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente. Otros factores incluyen el tiempo y la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y el tipo y la gravedad de la enfermedad en particular que se somete a terapia.

60 La presente invención se dirige además a un método para la fabricación de un medicamento para inhibir o modular negativamente la actividad de proteínas LSD (por ejemplo, tratamiento de un trastorno de proliferación celular descontrolada, o uno o más trastornos neurodegenerativos asociados con la disfunción de la LSD) en mamíferos (por ejemplo, seres humanos) que comprende combinar uno o más compuestos, productos o composiciones descritos con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por tanto, en un aspecto, la invención se refiere a un método para fabricar un medicamento que comprende combinar al menos un compuesto descrito o al menos un producto descrito con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

65 Las composiciones farmacéuticas descritas pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente

activos, que normalmente se aplican en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente.

Se entiende que las composiciones descritas se pueden preparar a partir de los compuestos descritos. También se entiende que las composiciones descritas se pueden emplear en los métodos de uso descritos.

5

E. Métodos de uso de los compuestos y composiciones

Los compuestos descritos pueden usarse como agentes individuales o en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones antes mencionados para los cuales los compuestos de fórmula I o los otros fármacos tienen utilidad, donde la combinación de fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquier fármaco solo. El (los) otro(s) fármaco(s) se pueden administrar por una vía y en una cantidad comúnmente usada, por lo tanto, simultánea o secuencialmente con un compuesto descrito. Cuando un compuesto descrito se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contenga dichos fármacos y el compuesto descrito. Sin embargo, la terapia de combinación también se puede administrar en esquemas superpuestos. También se prevé que la combinación de uno o más ingredientes activos y un compuesto descrito será más eficaz que cualquiera de ellos como agente único.

10

15

20

Las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos como se indica en el presente documento que se aplican habitualmente en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente.

1. Métodos de tratamiento

25

Los compuestos de la invención pueden usarse en los siguientes métodos de tratamiento. Los compuestos descritos en este documento son útiles para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de una variedad de trastornos en donde el paciente o sujeto se beneficiaría de la inhibición o modulación negativa de una proteína LSD. En un aspecto, un tratamiento puede incluir la inhibición selectiva de LSD hasta un grado eficaz para afectar la actividad de desmetilación de histonas. Por tanto, un trastorno puede asociarse con la actividad de desmetilación de histonas, por ejemplo, la regulación epigenética disfuncional de genes en una célula cancerosa. En un aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir un trastorno en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto al menos un compuesto descrito; al menos una composición farmacéutica descrita; y/o al menos un producto descrito en una dosis y una cantidad eficaces para tratar el trastorno en el sujeto.

30

35

Se proporciona, además, un método para el tratamiento de uno o más trastornos, para los que se prevé que la inhibición de LSD es beneficiosa, en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto al menos un compuesto descrito; al menos una composición farmacéutica descrita; y/o al menos un producto descrito en una dosis y una cantidad eficaces para tratar el trastorno en el sujeto.

40

En un aspecto, se proporciona un método para tratar un trastorno de proliferación celular descontrolada, que comprende: administrar a un sujeto al menos un compuesto descrito; al menos una composición farmacéutica descrita; y/o al menos un producto descrito en una dosis y una cantidad eficaces para tratar el trastorno en el sujeto. En un aspecto adicional, se proporciona un método para tratar o prevenir un trastorno neurodegenerativo, que comprende: administrar a un sujeto al menos un compuesto descrito; al menos una composición farmacéutica descrita; y/o al menos un producto descrito en una dosis y una cantidad eficaces para tratar el trastorno en el sujeto. Se proporciona, además, un método para el tratamiento de un trastorno en un mamífero que comprende la etapa de administrar al mamífero al menos un compuesto, composición o medicamento descritos.

45

50

La invención se dirige al uso de las composiciones químicas descritas para tratar enfermedades o trastornos en pacientes (preferentemente seres humanos) en donde se prevé que la inhibición de LSD tendría un efecto terapéutico, como los trastornos de proliferación celular descontrolada (por ejemplo, cánceres) y los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzhiemer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, mediante la administración de uno o más compuestos o productos descritos.

55

Los compuestos descritos en este documento son útiles para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de una variedad de trastornos de proliferación celular descontrolada. En un aspecto, el trastorno de proliferación celular descontrolada se asocia con una disfunción de una desmetilasa de histonas. En otro aspecto, la disfunción de una desmetilasa de histonas es la desregulación de la LSD. En otro aspecto adicional, la disfunción de la desmetilasa de histonas es la desregulación de la LSD1. En otro aspecto adicional, la disfunción de la desmetilasa de histonas es la desregulación de la LSD2.

60

65

Se proporciona, además, un método de uso de un compuesto, composición o medicamento descritos. En un aspecto, el método de uso se dirige al tratamiento de un trastorno. En un aspecto adicional, los compuestos descritos pueden usarse como agentes individuales o en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones antes mencionados para los que el compuesto o los otros fármacos tienen utilidad, donde la combinación

de fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos solos. El (los) otro(s) fármaco(s) se pueden administrar por una vía y en una cantidad comúnmente usada, por lo tanto, simultánea o secuencialmente con un compuesto descrito. Cuando un compuesto descrito se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contenga dichos fármacos y el compuesto descrito. Sin embargo, la terapia de combinación también se puede administrar en esquemas superpuestos. También se prevé que la combinación de uno o más ingredientes activos y un compuesto descrito puede ser más eficaz que cualquiera de los dos como agente único.

Los ejemplos de trastornos asociados con una disfunción de una desmetilasa de histonas incluyen un trastorno de proliferación celular descontrolada. En otro aspecto adicional, el trastorno de la proliferación celular descontrolada es un cáncer. En otro aspecto adicional, el cáncer es una leucemia. En otro aspecto adicional, el cáncer es un sarcoma. En otro aspecto adicional, el cáncer es un tumor sólido. En otro aspecto adicional, el cáncer es un linfoma.

Se entiende que cáncer se refiere o describe la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. El cáncer puede ser resistente a múltiples fármacos (MDR) o sensible a los fármacos. Los ejemplos de cáncer incluyen, entre otros, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de células escamosas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer peritoneal, cáncer de hígado, por ejemplo, carcinoma hepático, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial, cáncer de riñón y cáncer de tiroides.

En varios aspectos, otros ejemplos de cánceres son carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares; cáncer de hueso; cáncer de cerebro y del SNC; coriocarcinoma; cáncer de tejido conectivo; cáncer de esófago; cáncer de ojo; cáncer de cabeza y cuello; cáncer gástrico; neoplasia intraepitelial; cáncer de laringe; linfoma que incluye linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; melanoma; mieloma; neuroblastoma; cáncer de la cavidad oral (por ejemplo, de labio, lengua, boca y faringe); retinoblastoma; rhabdomyosarcoma; cáncer de recto; cáncer del sistema respiratorio; sarcoma; cáncer de piel; cáncer de estómago; cáncer testicular; cáncer uterino; cáncer del sistema urinario, así como otros carcinomas y sarcomas

En un aspecto adicional, el cáncer es un cáncer hematológico. En un aspecto adicional, el cáncer hematológico se selecciona de leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia de células pilosas, leucemia mielomonocítica crónica (LMC), leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, mieloma solitario, mieloma localizado y mieloma extramedular. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, linfoma no Hodgkin de células B y linfoma de células B grandes.

En otro aspecto, el cáncer es un cáncer de cerebro. En otro aspecto adicional, el cáncer de cerebro se selecciona de un glioma, meduloblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), neuroma acústico, glioma, meningioma, adenoma pituitario, schwannoma, linfoma del SNC, tumor neuroectodérmico primitivo, craneofaringioma, cordoma, meduloblastoma, neuroblastoma cerebral, neurocitoma central, pineocitoma, pineoblastoma, tumor rabdoide teratoide atípico, condrosarcoma, condroma, carcinoma del plexo coroideo, papiloma del plexo coroideo, craneofaringioma, tumor neuroepitelial disembrionárico, gangliocitoma, germinoma, hemangioblastoma, hemangiopericitoma y tumor cerebral metastásico. En otro aspecto adicional, el glioma se selecciona de ependimoma, astrocitoma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma. En otro aspecto adicional, el glioma se selecciona de astrocitoma pilocítico juvenil, astrocitoma subependimario de células gigantes, ganglioglioma, subependimoma, xantastrocitoma pleomórfico, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, glioma de tronco encefálico, oligodendroglioma, ependimoma, oligoastrocitoma, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma infantil desmoplásico, astrocitoma subependimario de células gigantes, astrocitoma difuso, glioma mixto, glioma óptico, gliomatosis cerebral, tumor gliomatoso multifocal, tumor de glioblastoma multiforme multicéntrico, paraganglioma y ganglioglioma.

En un aspecto, el cáncer puede ser un cáncer seleccionado de cánceres de sangre, cerebro, sistema genitourinario, sistema gastrointestinal, colon, recto, mama, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. En un aspecto adicional, el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, glioblastoma multiforme, cáncer de endometrio, cáncer de mama y cáncer de colon. En un aspecto adicional, el cáncer se selecciona de un cáncer de mama, ovario, próstata, cabeza, cuello y riñón. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de cánceres de sangre, cerebro, sistema genitourinario, sistema gastrointestinal, colon, recto, mama, hígado, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de un cáncer de pulmón e hígado. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de un cáncer de mama, ovario, testículos y próstata. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de mama. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de ovario. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de próstata. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de testículos.

En varios aspectos, los trastornos asociados con una disfunción de una desmetilasa de histonas incluyen trastornos neurodegenerativos. En un aspecto adicional, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de la enfermedad de

Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

Los compuestos son además útiles en un método para la prevención, el tratamiento, el control, la mejora o la reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones indicadas en este documento. Los compuestos son además útiles en un método para la prevención, el tratamiento, el control, la mejora o la reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones antes mencionados en combinación con otros agentes.

La presente invención se dirige además a la administración de un inhibidor de LSD para mejorar los resultados del tratamiento en el contexto de trastornos de proliferación celular descontrolada, incluido el cáncer. Es decir, en un aspecto, la invención se refiere a un método coterapéutico que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad y dosificación eficaces de al menos un compuesto de la invención en relación con una terapia contra el cáncer.

En un aspecto adicional, la administración mejora los resultados del tratamiento en el contexto de una terapia contra el cáncer. La administración en relación con una terapia contra el cáncer puede ser continua o intermitente. No es necesario que la administración sea simultánea con la terapia y puede ser antes, durante y/o después de la terapia. Por ejemplo, la terapia contra el cáncer se puede proporcionar dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días antes o después de la administración del compuesto. Como ejemplo adicional, la terapia contra el cáncer puede proporcionarse dentro de 1, 2, 3 o 4 semanas antes o después de la administración del compuesto. Como un ejemplo más, se puede proporcionar terapia cognitiva o conductual antes o después de la administración dentro de un período de tiempo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 tiempos de vida media del compuesto administrado.

En un aspecto, los compuestos descritos se pueden usar en combinación con uno o más fármacos en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos descritos u otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos solos. Dicho(s) otro(s) fármaco(s) se puede(n) administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizada para estos, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contenga dichos otros fármacos y un compuesto descrito. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que un compuesto descrito y uno o más fármacos se administran en diferentes esquemas superpuestos. Se contempla, además, que cuando se usan en combinación con uno o más de otros ingredientes activos, los compuestos descritos y los otros ingredientes activos pueden usarse en dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas que contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención.

Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto descrito no solo con otro compuesto activo, sino también con dos o más de otros compuestos activos. Asimismo, los compuestos descritos pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, el tratamiento, el control, la mejora o la reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que los compuestos descritos son útiles. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizada para estos, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto descrito. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención.

La relación en peso de un compuesto descrito al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se utilizará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la relación en peso de un compuesto descrito al otro agente generalmente variará de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos generalmente también estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

En tales combinaciones, un compuesto descrito y otros agentes activos se pueden administrar por separado o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser antes, simultánea o posterior a la administración de otro(s) agente(s).

Por consiguiente, los compuestos objetivo se pueden usar solos o en combinación con otros agentes que se sabe que son beneficiosos en las indicaciones de interés u otros fármacos que afectan a receptores o enzimas que aumentan la eficacia, la seguridad, la conveniencia o reducen los efectos secundarios no deseados o la toxicidad de los compuestos descritos. El compuesto objetivo y el otro agente pueden coadministrarse, ya sea en terapia concomitante o en una combinación fija.

En un aspecto, el compuesto se puede emplear en combinación con agentes terapéuticos contra el cáncer u otros agentes terapéuticos conocidos.

5 En el tratamiento de afecciones que requieren inhibición o modulación negativa de una LSD, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,01 a 1000 mg por kg de peso corporal del paciente por día, que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; con mayor preferencia de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250
10 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg por día o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosis puede ser de 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 o 5 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones se suministran preferentemente en forma de tabletas que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente a tratar. Los compuestos
15 se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular pueden variar y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el hospedero que se somete a la terapia.

Por tanto, en un aspecto, la invención se refiere a métodos para inhibir o modular negativamente una LSD en al menos una célula, que comprende la etapa de poner en contacto la al menos una célula con al menos un compuesto
25 de la invención, en una cantidad eficaz para modular o activar una respuesta a la actividad de LSD, por ejemplo, LSD1 o LSD2, en al menos una célula. En un aspecto adicional, la célula es de mamífero, por ejemplo, humana. En un aspecto adicional, la célula se ha aislado de un sujeto antes de la etapa de ponerla en contacto. En un aspecto adicional, el contacto se realiza mediante la administración a un sujeto.

30 a. Tratamiento de un trastorno de proliferación celular descontrolada

En un aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular descontrolada en un mamífero, donde el método comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad eficaz
35 de al menos un compuesto descrito o un producto de un método descrito para preparar un compuesto, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo de este farmacéuticamente aceptable, para tratar así el trastorno de proliferación celular descontrolada.

En otro aspecto adicional, la cantidad eficaz es una cantidad con eficacia terapéutica. En otro aspecto adicional, la cantidad eficaz es una cantidad con eficacia profiláctica.

40 En un aspecto adicional, el mamífero es un ser humano. En otro aspecto adicional, el método comprende además la etapa de identificar un mamífero que necesita un tratamiento para un trastorno de proliferación celular descontrolada. En otro aspecto adicional, se ha diagnosticado que el mamífero tiene la necesidad de un tratamiento para un trastorno de proliferación celular descontrolada antes de la etapa de administración.

45 En un aspecto adicional, el trastorno de proliferación celular descontrolada se asocia con una disfunción de una desmetilasa de histonas. En un aspecto adicional, la desmetilasa de histonas es una desmetilasa de histonas específica de lisina. En otro aspecto adicional, la desmetilasa de histonas específica de lisina es LSD1. En otro aspecto adicional, la desmetilasa de histonas específica de lisina es LSD2.

50 En otro aspecto, el trastorno de proliferación celular descontrolada es un cáncer. En otro aspecto adicional, el cáncer es una leucemia. En otro aspecto adicional, el cáncer es un sarcoma. En otro aspecto adicional, el cáncer es un tumor sólido. En otro aspecto adicional, el cáncer es un linfoma. En un aspecto adicional, el cáncer se selecciona de leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, linfoma no Hodgkin de células B y linfoma de células B
55 grandes. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de cánceres de sangre, cerebro, sistema genitourinario, sistema gastrointestinal, colon, recto, mama, hígado, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de un cáncer de pulmón e hígado. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de un cáncer de mama, ovario, testículos y próstata. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de mama. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de ovario. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de próstata. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de testículos.

60 b. Disminución de la actividad de desmetilasa de histonas

En un aspecto, la invención se refiere a un método para disminuir la actividad de desmetilasa de histonas en un mamífero, donde el método comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad eficaz de al menos un
65 compuesto descrito o un producto de un método descrito para preparar un compuesto, o una sal, hidrato, solvato o

polimorfo de este farmacéuticamente aceptable, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo de este farmacéuticamente aceptable, para disminuir así la actividad de desmetilasa de histonas en el mamífero.

5 En otro aspecto adicional, la cantidad eficaz es una cantidad con eficacia terapéutica. En otro aspecto adicional, la cantidad eficaz es una cantidad con eficacia profiláctica.

10 En un aspecto adicional, el mamífero es un ser humano. En otro aspecto adicional, el método comprende además la etapa de identificar un mamífero que necesite disminuir la actividad de desmetilasa de histonas. En otro aspecto adicional, se ha diagnosticado que el mamífero tiene la necesidad de disminuir la actividad de desmetilasa de histonas antes de la etapa de administración.

15 En un aspecto adicional, la desmetilasa de histonas es una desmetilasa de histonas específica de lisina. En otro aspecto adicional, la desmetilasa de histonas específica de lisina es LSD1. En otro aspecto adicional, la desmetilasa de histonas específica de lisina es LSD2.

20 En un aspecto adicional, la necesidad de disminuir la actividad de desmetilasa de histonas se relaciona con una disfunción de una desmetilasa de histonas. En otro aspecto adicional, la disfunción de la desmetilasa de histonas se relaciona con un trastorno de proliferación celular descontrolada. En otro aspecto adicional, el método comprende además la etapa de identificar un mamífero que necesite tratamiento para un trastorno de proliferación celular descontrolada. En otro aspecto adicional, se ha diagnosticado que el mamífero tiene la necesidad de tratar un trastorno de proliferación celular descontrolada antes de la etapa de administración.

25 En otro aspecto adicional, el trastorno de proliferación celular descontrolada es un cáncer. En otro aspecto adicional, el cáncer es una leucemia. En otro aspecto adicional, el cáncer es un sarcoma. En otro aspecto adicional, el cáncer es un tumor sólido. En otro aspecto adicional, el cáncer es un linfoma. En un aspecto adicional, el cáncer se selecciona de leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, linfoma no Hodgkin de células B y linfoma de células B grandes. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de cánceres de sangre, cerebro, sistema genitourinario, sistema gastrointestinal, colon, recto, mama, hígado, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de un cáncer de pulmón e hígado. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de un cáncer de mama, ovario, testículos y próstata. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de mama. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de ovario. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de próstata. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de testículos.

35 c. Disminución de la actividad de desmetilasa de histonas en células

40 En un aspecto, la invención se refiere a un método para disminuir la actividad de desmetilasa de histonas en al menos una célula, donde el método comprende la etapa de poner en contacto la al menos una célula con una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito o un producto de un método descrito para preparar un compuesto, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo de este farmacéuticamente aceptable, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo de este farmacéuticamente aceptable, para disminuir así la actividad de desmetilasa de histonas en la célula.

45 En otro aspecto adicional, la cantidad eficaz es una cantidad con eficacia terapéutica. En otro aspecto adicional, la cantidad eficaz es una cantidad con eficacia profiláctica.

50 En un aspecto adicional, la célula es de mamífero. En otro aspecto adicional, la célula es humana. En otro aspecto adicional, el contacto se realiza mediante administración a un mamífero. En un aspecto adicional, el método comprende además la etapa de identificar que el mamífero tiene la necesidad de disminuir la actividad de desmetilasa de histonas en una célula. En otro aspecto adicional, se ha diagnosticado que el mamífero tiene la necesidad de disminuir la actividad de desmetilasa de histonas antes de la etapa de administración.

55 En un aspecto adicional, la desmetilasa de histonas es una desmetilasa de histonas específica de lisina. En otro aspecto adicional, la desmetilasa de histonas específica de lisina es LSD1. En otro aspecto adicional, la desmetilasa de histonas específica de lisina es LSD2.

60 En un aspecto adicional, la necesidad de disminuir la actividad de desmetilasa de histonas en una célula se asocia con un trastorno celular descontrolado. En otro aspecto adicional, el trastorno de proliferación celular descontrolada es un cáncer. En otro aspecto adicional, el cáncer es una leucemia. En otro aspecto adicional, el cáncer es un sarcoma. En otro aspecto adicional, el cáncer es un tumor sólido. En otro aspecto adicional, el cáncer es un linfoma. En un aspecto adicional, el cáncer se selecciona de leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, linfoma no Hodgkin de células B y linfoma de células B grandes. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de cánceres de sangre, cerebro, sistema genitourinario, sistema gastrointestinal, colon, recto, mama, hígado, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de un cáncer de pulmón e hígado. En otro aspecto adicional, el cáncer se selecciona de un cáncer de mama, ovario, testículos y próstata. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de mama. En otro aspecto adicional, el

cáncer es un cáncer de ovario. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de próstata. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de testículos.

2. Fabricación de un medicamento

En un aspecto, la invención se refiere a un método para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de desmetilasa de histonas en un mamífero que comprende combinar una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto descrito o producto de un método descrito con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

F. Sección experimental

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo se preparan y evalúan los compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o métodos reivindicados en el presente documento, y se pretende que sean puramente ilustrativos de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C o está a la temperatura ambiente y la presión es la atmosférica o cerca de ella.

En los siguientes ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención. Los materiales de partida y los intermediarios necesarios, en algunos casos, están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía o como se ilustra en el presente documento.

Se sintetizaron los siguientes compuestos ilustrativos de la invención. Los ejemplos se proporcionan en el presente documento para ilustrar la invención, y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera. Los ejemplos se representan típicamente en forma de base libre, de acuerdo con la convención de nomenclatura de la IUPAC. Sin embargo, algunos de los ejemplos se obtuvieron o aislaron en forma de sal.

Como se indica, algunos de los ejemplos se obtuvieron como mezclas racémicas de uno o más enantiómeros o diastereómeros. Los compuestos pueden ser separados por un experto en la técnica para aislar enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguida de la separación de los diastereómeros individuales mediante métodos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. Una mezcla racémica o diastereomérica de los compuestos también se puede separar directamente por métodos cromatográficos mediante el uso de fases estacionarias quirales.

1. Materiales y métodos químicos generales

Todos los reactivos de grado analítico o anhidro se adquirieron de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional. Los disolventes eran de calidad analítica o anhidra (Sigma-Aldrich). Los productos químicos especiales y los componentes básicos obtenidos de varios proveedores tenían la pureza más alta ofrecida (siempre $\geq 95\%$).

La espectroscopía de RMN se realizó en un instrumento Varian Unity 400 con una sonda de banda ancha de 5 mm y mediante el uso de secuencias de pulsos estándar. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm) a bajo campo de las referencias de disolventes. Las constantes de acoplamiento (valores de J) se expresan en Hz.

La espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro de masas por electropulverización con trampa de iones (ESI) Finnigan LCQ Duo LCMS. Todas las muestras se analizaron mediante ESI-MS positivo y se informa la relación masa/carga (m/z) del ion molecular protonado.

Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un Biotage Initiator 2.5 a diversas potencias.

Las reacciones de hidrogenación se realizaron en un aparato de hidrogenación Parr estándar.

Las reacciones se monitorearon mediante HPLC o TLC. Cuando se monitoreó por TLC, las reacciones se analizaron en placas de cubierta flexible Baker revestidas con 200 μm de gel de sílice que contenía un indicador fluorescente. La TLC preparativa se realizó en placas Uniplates Analtech de 20 cm x 20 cm recubiertas con una capa de gel de sílice de 1000 o 2000 μm que contenía un indicador fluorescente (UV 254). Las mezclas de elución se informan como v:v. La visualización de las manchas se logró mediante luz ultravioleta.

La cromatografía ultrarrápida se realizó en un Teledyne Isco CombiFlash RF 200 mediante el uso de columnas C-18 de fase reversa o Re-disep Rf Gold o sílice de fase normal estándar, de tamaño apropiado. Los compuestos brutos se adsorbieron en gel de sílice, malla 70-230 40 Å (para la fase normal) o Celite 503 (para la fase reversa) y se cargaron en cartuchos sólidos. Las mezclas de elución se informan como v:v.2. Métodos de modelado molecular y

cribado virtual

Todos los estudios computacionales emplearon PDB ID 2Z5U para las coordenadas estructurales de LSD1. Se implementaron los programas ICM, Glide y GOLD para los métodos de acoplamiento virtual. La estructura de las proteínas se preparó mediante protonación 3D, delección de moléculas de agua y minimización de energía mediante el uso del campo de fuerza de ICM y el potencial dieléctrico dependiente de la distancia con un gradiente de RMS de 0,1; los átomos pesados de la proteína se mantuvieron fijos y los residuos de histidina se consideraron neutrales. Los cálculos de cribado virtual utilizaron parámetros predeterminados (a menos que se especifique explícitamente lo contrario) con las puntuaciones de ICM y Glide como funciones de puntuación, respectivamente. En ambos casos, FAD se definió como el ligando y una región de sitio activo se definió por una esfera de radio 12 Å alrededor del FAD unido en complejo con LSD1.

La confirmación de la precisión y eficiencia del protocolo de acoplamiento aplicado utilizó el fragmento de dinucleótido de adenina del cofactor FAD, y el fragmento de flavina, e inhibidores de LSD1 conocidos (conjunto señuelo) como controles positivos. Se llevaron a cabo dos corridas de acoplamiento separadas con el programa de acoplamiento ICM y Glide; el acoplamiento de GOLD se empleó para volver a calificar.

La base de datos de compuestos se preparó mediante el uso de Ligprep 2.1.23 (Schrödinger, LLC., Nueva York, Nueva York). Se adoptaron dos rondas de VS, incluido acoplamiento HTVS y de precisión estándar (SP). Los 10 000 compuestos principales clasificados por Glide se almacenaron y enviaron para experimentos de acoplamiento adicionales mediante el uso del acoplamiento de ICM. El conjunto final de 2000 resultados se seleccionó en función de las puntuaciones de ICM y los compuestos individuales se inspeccionaron visualmente para comprobar las disposiciones de acoplamiento y las interacciones entre los ligandos y la LSD1. Las funciones de puntuación de consenso de GOLD se emplearon además para volver a calificar estos 2000 resultados seleccionados de Glide e ICM. Finalmente, se compraron 121 compuestos (si estaban disponibles) o se sintetizaron para los estudios de inhibición de LSD1.

3. Métodos de simulación de md

Todas las simulaciones se realizaron mediante el uso del campo de fuerza AMBER ff99SB (Hornak, V., y otros, *Proteins* 2006, 65 (3), 712-25) para LSD1, el campo de fuerza general Amber ("gaff"; ver Wang, J., y otros, *J Comput Chem* 2004, 25 (9), 1157-74) para el compuesto **12**, y se empleó el modelo de TIP3P (Jorgensen, W. L., *Journal of Chemical Physics* 1982, (77), 4156-4163) para el agua. Las simulaciones se aproximaron a interacciones electrostáticas de largo alcance mediante el uso del procedimiento del método de Ewald (PME) de malla de partículas (Essmann, U., y otros, *Journal of Chemical Physics* 1995, (103), 8577-8593; Darden, T., y otros, *Journal of Chemical Physics* 1993, (98), 10089-10092). Mediante el uso de *LEaP*, los modos de unión generados a partir del acoplamiento de ICM en complejo con LSD1 se solvataron a carga neutra y los complejos se minimizaron primero con *PME* (Case, D. A., y otros, *AMBER11*, San Francisco, 2010). Después de la minimización, se ejecutaron 200 ps de simulación de dinámica molecular sin restricciones mediante el uso de un límite de interacción sin unión de 9Å para ambos modos de unión con un límite periódico de presión constante que mantiene 1 atm de presión y escala de posición isotrópica con un tiempo de relajación de 2 ps. *SHAKE* se utilizó para restringir enlaces que implican hidrógeno y la dinámica de Langevin se utilizó para regular la temperatura (Case, D. A., y otros, *AMBER11*, San Francisco, 2010), manteniendo 300 K. Se predijeron las energías libres relativas de enlace para las comparaciones entre los dos modos de unión mediante el uso de *MMPBSA.py*⁹ con 100 instantáneas a intervalos de 1 ps comenzando a 1 ps o 101 ps en la trayectoria.

4. Resultados del cribado virtual

Las primeras estructuras cristalinas de LSD1 que aclararon las características arquitectónicas críticas fueron más tarde por Stavropoulos y otros (*Nat Struct Mol Biol* 2006, 13(7): 626-32; Protein Data Bank o PDB ID 2H94; ver <http://www.wwpdb.org/>), Yang y otros, (*Mol Cell* 2006, 23(3), 377-87; PDB ID 2IW5) y Chen y otros (*Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 103 (38), 13956-61; PDB ID 2HKO). Estas estructuras de 2,9 Å, 2,57 Å y 2,8 Å, respectivamente, muestran una cavidad de unión al sustrato con carga muy negativa lo suficientemente espaciosa para acomodar la cola N-terminal de la histona H3. Además, un dominio SWIRM N-terminal y una inserción en el dominio catalítico central, denominado dominio de torre, se establecieron como motivos estructurales necesarios para la actividad enzimática y las interacciones con cofactores como CoREST. Para los estudios descritos en este documento, la estructura, PDB ID 2Z5U, se usó unida a la tranilcipromina, inhibidora de LSD1, para los estudios computacionales, incluido el cribado virtual, el acoplamiento y la dinámica molecular (Mimasu, S., y otros, *Biochem Biophys Res Commun* 2008, 366 (1), 15-22). Para evaluar el espacio químico fuera de los derivados de tranilcipromina y poliamina, se utilizó HTVS con una biblioteca interna. La biblioteca se seleccionó a partir de bibliotecas de proveedores disponibles públicamente, con un total de aproximadamente 13 millones de compuestos, mediante el uso de filtros personalizados desarrollados internamente. Los compuestos se filtraron según la regla de los cinco de Lipinski, con excepciones que se produjeron solo en 62 000 compuestos. Además, los compuestos estructuralmente redundantes se eliminaron de modo que la biblioteca resultante contuviera un conjunto diverso pero manejable de aproximadamente 2 millones de compuestos. Antes del cribado, los compuestos se prepararon mediante el uso del módulo LigPrep de Schrodinger Suite, así como la preparación incorporada de ICM de ligandos tridimensionales (3D) de modo que se utilizaron estados de protonación de importancia fisiológica.

Después, los ligandos preparados se acoplaron contra tres sitios diferentes en LSD1; el sitio de FAD ubicado en el dominio de la amina oxidasa, y los fragmentos de dinucleótido de adenina y flavina de este bolsillo. Los protocolos de acoplamiento utilizados por ICM y Glide se ejecutaron con FAD, dinucleótido de adenina, fragmentos de flavina e inhibidores de LSD1 conocidos para verificar la precisión. Además de las clasificaciones del algoritmo de acoplamiento, se utilizó la inspección visual de los resultados del acoplamiento para evaluar la posición de unión, la disposición adecuada y la orientación. En conjunto, las funciones de puntuación de ICM y Glide pudieron identificar correctamente los inhibidores conocidos dentro del 2 % superior del conjunto de señuelos utilizado. Se utilizó GOLD para volver a calificar y la función de ajuste de GOLD produjo enriquecimientos similares.

Se estableció un cribado virtual contra el bolsillo de unión a FAD de LSD1 mediante el uso del protocolo de acoplamiento establecido y la base de datos de 2 millones de compuestos. Los primeros 10 000 compuestos se seleccionaron de las funciones de puntuación de ICM y Glide para su posterior análisis. Los dos algoritmos calificaron de forma similar algunos compuestos idénticos; esta redundancia se filtró. Además, se realizó una inspección visual para filtrar compuestos similares y aumentar la diversidad de la selección final. El análisis visual también permitió la identificación de interacciones clave dentro del bolsillo de unión a FAD de LSD1. Estos incluyen enlaces de hidrógeno con Ser289, Arg310 y Arg316, interacciones de van der Waals con Val590 y Leu625 e interacciones π con Trp756. Además, los compuestos con grupos de extracción de electrones hidrófobos e hidroxilo parecían mostrar un mayor enriquecimiento en los resultados de acoplamiento iniciales. El bolsillo de unión a FAD de LSD1 es una hendidura profunda y estrecha en el interior de la proteína y está rodeada por residuos de aminoácidos hidrófobos. Por tanto, el carácter hidrófobo de los compuestos puede desempeñar un papel importante en el camino aleatorio del compuesto hacia el sitio activo.

Sobre la base de los criterios de selección analizados anteriormente, se obtuvieron 121 compuestos estructuralmente distintos y se enviaron al cribado bioquímico contra LSD1. El ensayo bioquímico, como se describe en la sección experimental, mide el H_2O_2 producido a partir de la desmetilación oxidativa de un sustrato peptídico. De los 121 compuestos, se identificaron una serie de compuestos relacionados, que mostraron una potente actividad en el ensayo bioquímico. Las puntuaciones de acoplamiento, los rangos y los resultados de los ensayos bioquímicos correspondientes para la serie se presentan en las Tablas 1, 2 y 6-9.

De los diez compuestos activos en la Tabla 1 (y las tablas relacionadas que proporcionan los datos bioquímicos y celulares, Tablas 6, 8 y 9), que se descubrieron mediante el uso de métodos de cribado virtual, por ejemplo, los compuestos 1, 2, 4 y 5 mostraron modos de unión similares dentro del sitio de unión a FAD de LSD1. Además, las puntuaciones de acoplamiento para los compuestos 1, 2, 4 y 5 se correlacionaron bien con la actividad bioquímica observada. Estos resultados sugirieron que los inhibidores mejorados que se dirigen hacia el bolsillo de dinucleótido de adenina en el dominio de amina oxidasa de LSD1 eran accesibles.

Las puntuaciones de Glide son predictivas y se correlacionan bien con los compuestos que tienen sustituciones de arilo p-OH o m-Cl (compuestos 1 y 5). A partir de estos estudios es evidente que se toleran los grupos de extracción de electrones hidrófobos tales como -Cl, mientras que los sustituyentes alquilo pequeños tales como metilo (por ejemplo, el compuesto 8) o el compuesto 10 que contiene bicíclico condensado tienen menor actividad. La introducción de cualquier grupo donante, en particular el grupo funcional -OCH₃ en la 2^a posición, perdió actividad debido a la falta de interacciones de enlaces de H de Gly314 (por ejemplo, el compuesto 6). La falta de actividad bioquímica del compuesto 6 fue altamente predictiva a partir de las puntuaciones de acoplamiento, donde ICM y Glide proporcionaron energías de -18,39 y -6,63 kcal/mol respectivamente. En el análisis de acoplamiento posterior, se identificaron otras series de compuestos de benzohidrazina, con compuestos que contienen sulfona sustituida en 4 arilo o C metil-hidrazina, como se ejemplifica por el compuesto 9 del resultado virtual, que mostró una potente actividad de inhibición de LSD1 con una IC₅₀ de 19 nM. La baja puntuación de acoplamiento del compuesto 9 se debe principalmente al cambio en la posición del anillo de arilo 2-OH. El compuesto 9, con un sustituyente sulfona/morfolina, se eligió como cadena principal para una mayor optimización debido, en parte, a su estabilidad química.

El modo de unión del compuesto 12 con la sulfona/morfolina se representa con la disposición de acoplamiento predicha por ICM en la Figura 1. En este modelo, el grupo fenólico se ajusta bien en el bolsillo compuesto por los residuos Ser289, Gly314 y Arg316. El grupo carbonilo central parece participar en fuertes interacciones de enlaces de H con el grupo amino de Arg310 y el oxígeno de morfolina muestra interacciones de enlaces de H con Val590. Estos conjuntos de interacciones de enlaces de hidrógeno también se observaron con experimentos de acoplamiento con Glide y GOLD. Los experimentos adicionales mostraron que el anillo de arilo sustituido con morfolina participaba en interacciones π - π con el residuo Trp756 mientras que el oxígeno de la morfolina se retenía en el enlace de H con Val590.

La optimización química también se centró en el diseño de compuestos con anillos heteroarilo en cualquiera de los lados del compuesto 12. Los modelos computacionales que utilizaron estos resultados generaron una variedad de soportes químicamente aceptables, a partir de los cuales se identificó una piridina sustituida como un resto apropiado que puede interactuar con Ser289, Gly314 y Arg316, además de residuos circundantes y propiedades ideales. Un representante es el compuesto 24, que tenía una potente actividad LSD1 de (28 nM) y además mostró un modo de unión similar al del compuesto 12 (ver la Figura 2).

Muchos de los compuestos representativos contienen una C-alkilhidrazina para aumentar la estabilidad metabólica de la serie. Sin embargo, un grupo más voluminoso, como el grupo etilo del compuesto 21, no se adapta bien al bolsillo de unión, como se ilustra en las diferentes actividades bioquímicas de los compuestos 12 y 21. La sustitución de arilo con metilsulfona (compuesto 25) y sustituido con un anillo de morfolina (compuesto 12) aumentó la eficacia bioquímica en aproximadamente un orden de magnitud en comparación con el compuesto 11. La adición de solo un anillo de morfolina mantiene cierta actividad bioquímica, como lo ilustra el compuesto 23. Reemplazar la sulfono-morfolina con sulfono-N-dimetilo también mantuvo la actividad bioquímica como lo ilustra el compuesto 18. Además, se encontró que el remplazo del grupo 2-OH por un cloro no se ajustó bien y se demostró una caída significativa de la actividad entre los compuestos 12 y 16. Los resultados con el compuesto 24 sugieren que el uso de una piridina sustituida se acomoda con la enzima, pero varias otras sustituciones y heterociclos generalmente dieron como resultado una caída en la actividad bioquímica como se ilustra en los compuestos 13, 14, 15, 17, 19, 20 y 22.

Muchos de los compuestos representativos de la Tabla 2 contenían una C-alkilhidrazina para aumentar la estabilidad metabólica de la serie. Sin embargo, un grupo más voluminoso, por ejemplo, el grupo etilo del compuesto 21, se ajusta menos en el bolsillo de unión, como se ilustra en las diferentes actividades bioquímicas de los compuestos 12 y 21. La sustitución de arilo con metilsulfona (por ejemplo, el compuesto 25) y sustituido con un anillo de morfolina (compuesto 12) aumentó la eficacia bioquímica aproximadamente en un orden de magnitud en comparación con el compuesto 11. La adición de un heterociclo, por ejemplo, un anillo de morfolina, mantiene la actividad bioquímica como lo ilustra el compuesto 23. Reemplazar la sulfono-morfolina con sulfono-N-dimetilo también mantuvo la actividad bioquímica como lo ilustra el compuesto 18. Además, se encontró que el remplazo del grupo 2-OH con un cloro no se acomoda y muestra una caída significativa en la actividad entre los compuestos 12 y 16. Como se analizó anteriormente, el compuesto 24 sugiere que el uso de una piridina sustituida se acomoda con la enzima. Un análisis adicional sugiere que el hidroxilo del compuesto 12 se asocia con una mayor actividad bioquímica, por ejemplo, cuando este grupo sustituyente se sustituye con un cloro (compuesto 16), la actividad se reduce. * denota compuestos de referencia.

Tabla 1.

Núm.	Estructura	Puntuación de ICM	Puntuación de Glide	Ajuste de Gold
1*		-42,25	-8,14	56,26
2*		-42,25	-7,92	58,21
3*		-21,91	-7,87	51,29
4*		-37,77	-8,64	57,69
5*		-36,3	-8,84	47,98
6*		-18,39	-6,63	49,93
7*		-8,16	-7,21	41,86

(continuación)

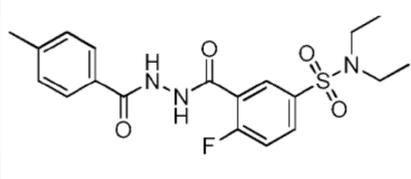
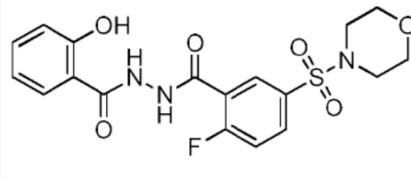
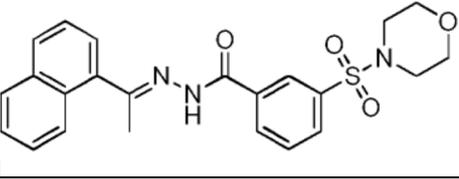
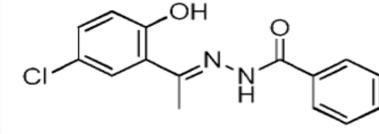
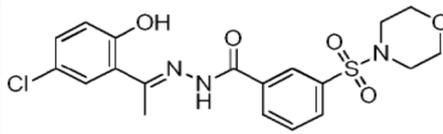
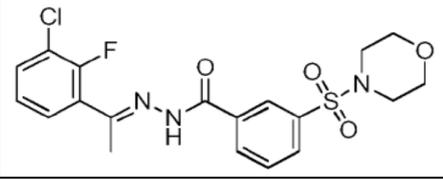
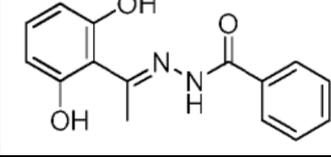
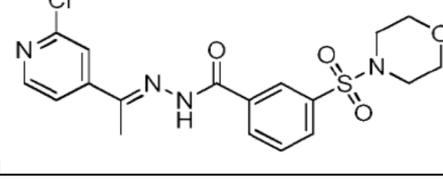
Núm.	Estructura	Puntuación de ICM	Puntuación de Glide	Ajuste de Gold
5 8*		-8,5	-6,81	52,19
10 9*		-24	-6,26	43,26
15 20 25 10*		-20,97	-6,14	46,64

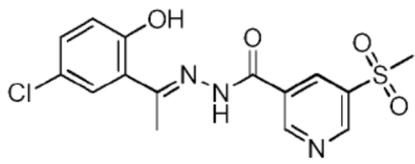
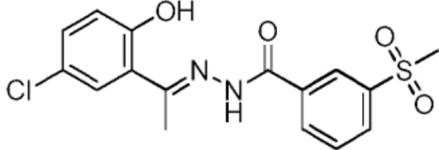
Tabla 2.

Núm.	Estructura	Puntuación de ICM	Puntuación de Glide	Ajuste de Gold
30 35 11*		-29,76	-7,89	58,21
40 12		-38,16	-8,96	58,17
45 13*		-36,14	-9,21	54,88
50 55 14*		-23,81	-6,75	46,21
60 65 15*		-31,24	-7,91	51,29

(continuación)

Núm.	Estructura	Puntuación de ICM	Puntuación de Glide	Ajuste de Gold
5 10		-41,26	-6,87	53,29
15		-29,23	-7,93	43,29
20		-41,96	-9,87	53,92
25		-27,24	-6,87	43,76
30		-21,41	-6,28	37,28
35		-23,11	-7,21	39,84
40		-19,88	-6,97	37,24
45		-38,11	-8,21	46,81
50				
55				
60				
65				

(continuación)

Núm.	Estructura	Puntuación de ICM	Puntuación de Glide	Ajuste de Gold
24*		-37,11	-9,23	51,65
25*		-39,14	-8,21	49,11

5. Resultados de la simulación dinámica molecular

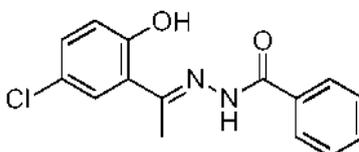
Se llevaron a cabo simulaciones de dinámica molecular ("MD") mediante el uso de las dos disposiciones de acoplamiento diferentes del compuesto 12 para determinar la existencia de una preferencia por una disposición de acoplamiento sobre otra. Estos datos pueden informar mejor sobre las interacciones que juegan un papel en los resultados obtenidos con los compuestos sintetizados. Los resultados de acoplamiento muestran la disposición de mayor rango con el compuesto 12 unido al bolsillo de unión del dinucleótido a través de interacciones directas de enlaces de H con Ser289 o Arg316 a través de su resto hidroxilo (modo de unión 1, ver la Figura 3 y la Tabla 3). Sin embargo, existe otra disposición calificada favorablemente con el anillo de morfolina del compuesto 12 que interactúa con Ser289 y Arg316 (modo de unión 2, ver la Figura 3 y la Tabla 3).

Se utilizó MD con el uso de AMBER suite para evaluar la energía de la unión para ambos modos de unión previstos. Las simulaciones para el modo de unión 1 mostraron interacciones de electrones conjugados π entre el compuesto 12 y Arg 316, así como posibles enlaces de hidrógeno entre el hidroxilo y Ser289. El análisis del modo de unión 2 mostró posibles interacciones π - π entre el compuesto 12 y Trp756 con enlaces de hidrógeno más favorables con Arg310 y Arg316. Además, se predice que el modo de unión 1 tiene enlaces de hidrógeno con Val590, mientras que el modo de unión dos tiene interacciones de van der Waals donde participa el grupo cloro. El análisis de MMPBSA de los 100 ps finales de la simulación mostró la predicción de que el modo de unión 2 tendría una energía libre de unión de $\sim -40,8$ kcal/mol, que es casi 20 kcal/mol más favorable que $\sim -21,0$ para el modo de unión 1. Los primeros 100 ps de simulación probablemente reflejen en parte el equilibrio del complejo de manera que las energías libres de enlace calculadas no sean tan favorables. Este hallazgo contrasta con las calificaciones de las disposiciones de unión durante el proceso de acoplamiento. Es posible que esta diferencia surja de diferencias en la estructura de la proteína durante el acoplamiento y MD, con el uso de una estructura rígida para aumentar la velocidad del protocolo de acoplamiento y el uso de una estructura flexible para MD.

Tabla 3.

MD	Compuesto núm. 12 (Modo de unión 1)	Compuesto núm. 12 (Modo de unión 2)
1-100 ps: Δ G-unión (kcal/mol)	-20,2154	-32,9117
101-200 ps: Δ G-unión	-21,0263	-40,8046
150-200 ps: ligando RMSD (Å)	0,394	1,560

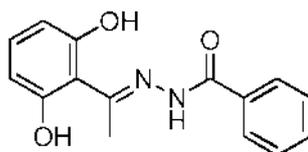
6. Preparación de (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden) benzohidrazida (referencia).



Se disolvieron 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (100 mg, 0,586 mmol) y benzohidrazida (80 mg, 0,586 mmol) en

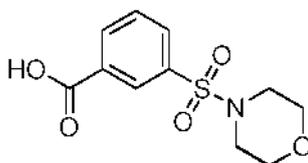
metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador, y después la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %) para producir el compuesto del título (90 mg) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,95 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H, *J* = 2,4 y 8,8 Hz), 6,95 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 3,35 (s, 3H). ESI-MS: 289,0 [M+H]⁺.

7. Preparación de (*E*)-*N*-(1-(2,6-dihidroxifenil)etiliden) benzohidrazida (referencia).



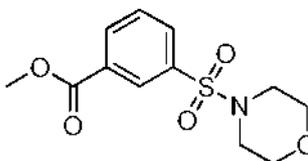
Se disolvieron 1-(2,6-dihidroxifenil)etanona (100 mg, 0,657 mmol) y benzohidrazida (89 mg, 0,657 mmol) en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y después la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %) para producir el compuesto del título (100 mg) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,59 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,45 (m, 2H), 2,35 (s, 3H). ESI-MS: 271,1 [M+H]⁺.

8. Preparación de ácido 3-(morfolinosulfonil)benzoico (referencia).



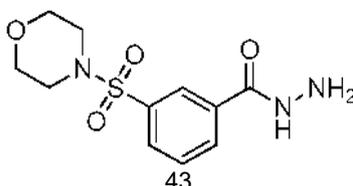
Se añadió ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (250 mg, 1,133 mmol) a morfolina (99 mg, 1,133 mmol) en presencia de carbonato de potasio (313 mg, 2,266 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó por cromatografía en columna (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 3 %) para producir el compuesto del título (160 mg) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34 (m, 1H), 8,32 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,99 (m, 1H), 7,76 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 3,70 (m, 4H), 2,98 (m, 4H). ESI-MS: 272,0 [M+H]⁺.

9. Preparación de 3-(morfolinosulfonil)benzoato de metilo (referencia).



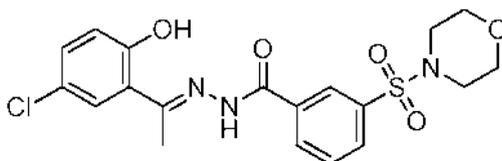
El ácido 3-(morfolinosulfonil)benzoico (100 mg, 0,369 mmol) se sometió a reflujo durante la noche en metanol en presencia de H₂SO₄ catalítico concentrado a 65 °C. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (60 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,38 (t, 1H, *J* = 1,6 Hz), 8,27 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,64 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,00 (m, 4H). ESI-MS: 286,1 [M+H]⁺.

10. Preparación de 3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (referencia).



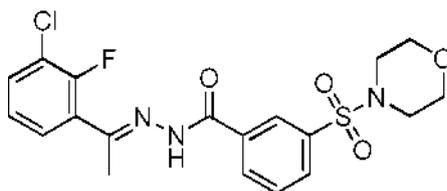
Se añadió 3-(morfolinosulfonil)benzoato de metilo (120 mg, 0,421 mmol) a hidrazina (17,52 mg, 0,547 mmol) en metanol y se sometió a reflujo durante 12 h a 65 °C. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción y el enfriamiento de la mezcla de reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (90 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,63 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 4,19 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,97 (m, 4H). ESI-MS: 286,1 [M+H]⁺.

11. Preparación de (*E*)-*N'*-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida.



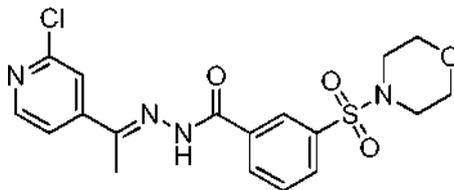
Se disolvieron 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (20 mg, 0,117 mmol) y 3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (33,5 mg, 0,117 mmol) en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %) para producir el compuesto del título (16 mg) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,26 (m, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,72 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,22 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,72 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,43 (s, 3H). ESI-MS: 438,1 [M+H]⁺.

12. Preparación de (*E*)-*N'*-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)etiliden)-3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (referencia).



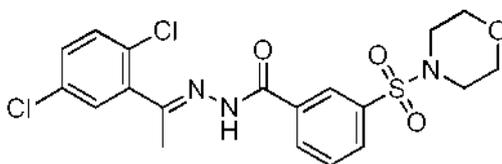
Se disolvieron 1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanona (20 mg, 0,116 mmol) y 3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (33,1 mg, 0,116 mmol) en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %) para producir el compuesto del título (22 mg) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,43 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,65 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,10 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,71 (m, 4H), 2,95 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). ESI-MS: 440,1 [M+H]⁺.

13. Preparación de (*E*)-*N'*-(1-(2-cloropiridin-4-il)etiliden)-3-(morfolinosulfonil)benzo-hidrazida (referencia).



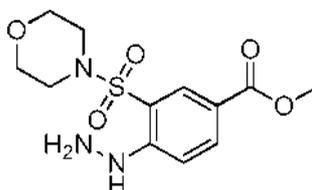
Se disolvieron 1-(2-cloropiridin-4-il)etanona (20 mg, 0,129 mmol) y 3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (36,7 mg, 0,129 mmol) en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para producir el compuesto del título con un rendimiento del 60 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,43 (m, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,15 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,52 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,35 (s, 3H). ESI-MS: 423,1 [M+H]⁺.

14. Preparación de (E)-N'-(1-(2,5-diclorofenil)etiliden)-3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (referencia).



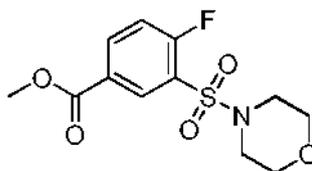
Se disolvieron 1-(2,5-diclorofenil)etanonona (20 mg, 0,106 mmol) y 3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (30,2 mg, 0,106 mmol) en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para producir el compuesto del título con un rendimiento de 10 mg. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,29 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 2,28 (s, 3H). ESI-MS: 456,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15. Preparación de 4-hidrazinil-3-(morfolinosulfonil)benzoato de metilo (referencia).



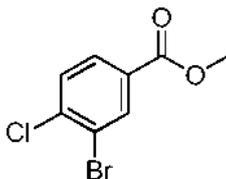
Se añadió 4-fluoro-3-(morfolinosulfonil)benzoato de metilo (30 mg, 0,099 mmol) a hidrazina (4,44 mg, 0,138 mmol) en metanol (8 ml) y se sometió a reflujo durante 5 h a 65 °C. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción y el enfriamiento, el disolvente se eliminó al vacío y el compuesto se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título (20 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,15 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,03 (dd, 1H, $J = 2,4$ y 9,2 Hz), 7,48 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 3,86 (s, 3H), 3,67 (m, 4H), 3,04 (m, 4H). ESI-MS: 316,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

16. Preparación de 4-fluoro-3-(morfolinosulfonil)benzoato de metilo (referencia).



El ácido 4-fluoro-3-(morfolinosulfonil)benzoico (50 mg, 0,173 mmol) se sometió a reflujo durante la noche en presencia de ácido sulfúrico concentrado (1,117 mg, 8,64 μmol) en metanol (8 ml) a 70 °C. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título (20 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,42 (dd, 1H, $J = 2,0$ y 6,4 Hz), 8,33 (m, 1H), 7,49 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 3,94 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 3,16 (m, 4H).

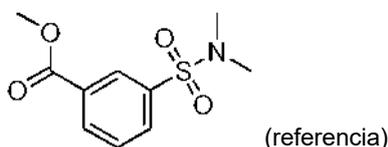
17. Preparación de 3-bromo-4-clorobenzoato de metilo (referencia).



El ácido 3-bromo-4-clorobenzoico (200 mg, 0,849 mmol) se sometió a reflujo en presencia de ácido sulfúrico concentrado (5,49 mg, 0,042 mmol) en metanol (10 ml) a 70 °C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y el compuesto se purificó mediante

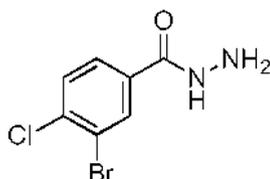
5 cromatografía en columna para producir el compuesto del título (130 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,29 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,91 (dd, 1H, $J = 2,0$ y 8,4 Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,92 (s, 3H). ESI-MS: 250,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

18. Preparación de 3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)benzoato de metilo.



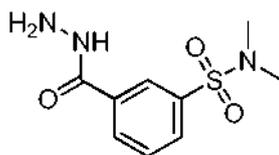
15 El ácido 3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)benzoico (200 mg, 0,872 mmol) se sometió a reflujo durante la noche en presencia de ácido sulfúrico concentrado (5,64 mg, 0,044 mmol) en metanol (10 ml) a 70 °C. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título (125 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, COCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,97 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,65 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 3,96 (s, 3H), 2,74 (s, 6H). ESI-MS: 244,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 19. Preparación de 3-bromo-4-clorobenzohidrazida (referencia).



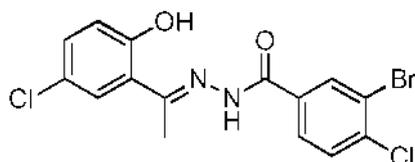
35 Se añadió 3-bromo-4-clorobenzoato de metilo (120 mg, 0,481 mmol) a hidrazina (23,12 mg, 0,721 mmol) en metanol (8 ml) y se sometió a reflujo durante 12 h a 70 °C. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título (30 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,60 (dd, 1H, $J = 2,0$ y 8,0 Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz). ESI-MS: 250,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 20. Preparación de 3-(hidrazinacarbonil)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (referencia).



50 Se añadió 3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)benzoato de metilo (150 mg, 0,617 mmol) a hidrazina (29,6 mg, 0,925 mmol) en metanol (10 ml) y se sometió a reflujo durante 8 h a 65 °C. Después de enfriar, la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título (60 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,65 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 2,73 (s, 6H). ESI-MS: 244,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

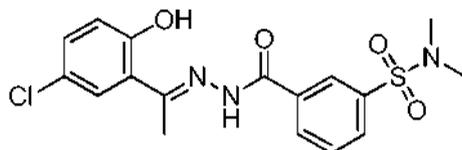
55 21. Preparación de (*E*)-3-bromo-4-cloro-*N'*-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)benzohidrazida (referencia).



65 Se disolvieron 3-bromo-4-clorobenzohidrazida (30 mg, 0,120 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (20,51 mg, 0,120 mmol) en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez

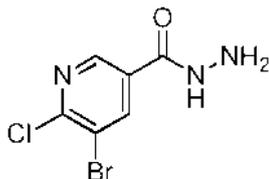
completada la reacción y después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 2 %) para producir el compuesto del título (15 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetona- d_6): δ 8,30 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,29 (dd, 1H, $J = 2,4$ y 8,4 Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 2,55 (s, 3H). ESI-MS: 402,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

22. Preparación de (E)-3-(2-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)hidrazinacarbonil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida.



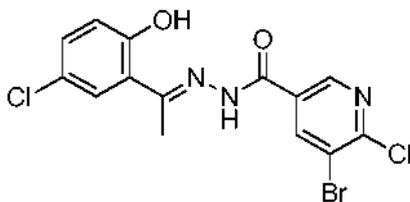
Se disolvieron 3-(hidrazinacarbonil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida (50 mg, 0,206 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (35,1 mg, 0,206 mmol) en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción y después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 2 %) para producir el compuesto del título como un sólido (15 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetona- d_6): δ 8,29 (m, 2H), 8,01 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,83 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,32 (dd, 1H, $J = 2,4$ y 8,8 Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 2,73 (s, 6H), 2,58 (s, 3H). ESI-MS: 396,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

23. Preparación de 5-bromo-6-cloronicotinohidrazida (referencia).



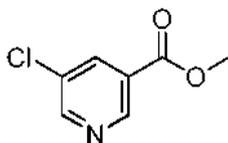
Se añadió 5-bromo-6-cloronicotinato de metilo (100 mg, 0,399 mmol) a hidrazina (19,19 mg, 0,599 mmol) en metanol (8 ml) y se calentó durante la noche a 70 °C. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título (20 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz).

24. Preparación de (E)-5-bromo-6-cloro-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)nicotinohidrazida (referencia).



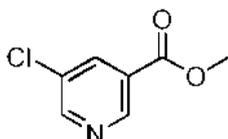
Se disolvieron 5-bromo-6-cloronicotinohidrazida (15 mg, 0,060 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (10,22 mg, 0,060 mmol) en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción y después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 2 %) para producir el compuesto del título como un sólido (8 mg). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,39 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,28 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,32 (dd, 1H, $J = 2,4$ y 8,8 Hz), 7,06 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 2,47 (s, 3H). ESI-MS: 404,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25. Preparación de 5-cloronicotinato de metilo (referencia).



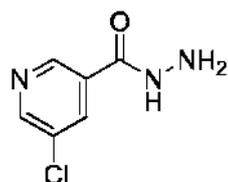
El ácido 5-cloronicotínico (200 mg, 1,269 mmol) se sometió a reflujo durante la noche en presencia de ácido sulfúrico concentrado (8,20 mg, 0,063 mmol) en metanol (10 ml) a 70 °C. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título (120 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,07 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 8,72 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 8,26 (m, 1H), 3,95 (s, 1H).

26. Preparación de 5-cloronicotinato de metilo (referencia)



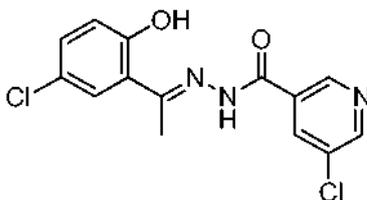
El ácido 5-cloronicotínico (200 mg, 1,269 mmol) se sometió a reflujo durante la noche en presencia de ácido sulfúrico concentrado (8,20 mg, 0,063 mmol) en metanol (8 ml) a 70 °C. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título (120 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,07 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 8,72 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 8,26 (m, 1H), 3,95 (s, 1H).

27. Preparación de 5-cloronicotinohidrazida (referencia).



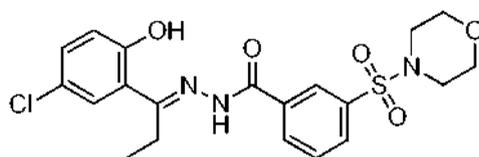
Se añadió hidrazina (17,93 mg, 0,560 mmol) a 5-cloronicotinato de metilo (80 mg, 0,466 mmol) en metanol (8 ml) y se calentó durante la noche a 70 °C. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título (40 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,85 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 8,70 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 8,22 (t, 1H, *J* = 2,0 Hz). ESI-MS: 172,0 [M+H]⁺.

28. Preparación de (*E*)-5-cloro-*N'*-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)nicotinohidrazida (referencia).



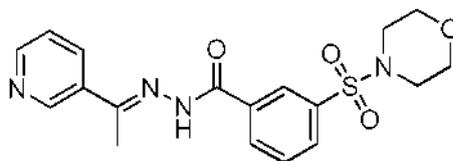
Se disolvieron 5-cloronicotinohidrazida (30 mg, 0,175 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (29,8 mg, 0,175 mmol) en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción y después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %) para producir el compuesto del título como un sólido (20 mg). ¹H NMR (400 MHz, acetona-*d*₆): δ 9,06 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz), 7,31 (dd, 1H, *J* = 2,0 y 8,4 Hz), 6,95 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 2,58 (s, 3H). ESI-MS: 324,0 [M+H]⁺.

29. Preparación de (*E*)-*N'*-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)propiliden)-3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (referencia).



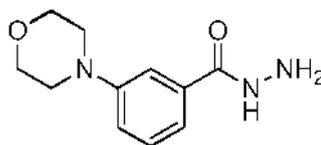
Se disolvieron 3-(morfolinosulfonyl)benzohidrazida (40 mg, 0,140 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)propan-1-ona (25,9 mg, 0,140 mmol) en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción y después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %) para producir el compuesto del título como un sólido (20 mg). ¹H NMR (400 MHz, acetona-*d*₆): δ 8,26 (m, 2H), 8,00 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,84 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,33 (m, 1H), 6,98 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 3,69 (m, 4H), 3,10 (q, 2H, *J* = 7,6 Hz), 2,99 (m, 4H), 1,26 (t, 3H, *J* = 7,6 Hz). ESI-MS: 452,1 [M+H]⁺.

30. Preparación de (*E*)-3-(morfolinosulfonyl)-*N'*-(1-(piridin-3-il)etiliden)benzohidrazida (referencia).



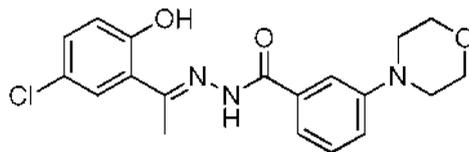
Se disolvieron 3-(morfolinosulfonyl)benzohidrazida (40 mg, 0,140 mmol) y 1-(piridin-3-il)etanona (16,98 mg, 0,140 mmol) en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción y después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %) para producir el compuesto del título como un sólido (15 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,53 (bs, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,89 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,67 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,32 (m, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,39 (s, 3H). ESI-MS: 389,0 [M+H]⁺.

31. Preparación de 3-morfolinobenzohidrazida (referencia).



Se añadió 3-morfolinobenzoato de metilo (100 mg, 0,452 mmol) a hidrazina (14,48 mg, 0,452 mmol) en metanol (10 ml) y se sometió a reflujo durante 12 h a 65 °C. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción y después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el compuesto se purificó por cromatografía en columna (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %) para producir el compuesto del título como un sólido (52 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,69 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 4,45 (bs, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,14 (m, 4H). ESI-MS: 222,1 [M+H]⁺.

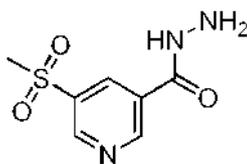
32. Preparación de (*E*)-*N'*-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-morfolinobenzohidrazida (referencia).



Se disolvieron 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (40 mg, 0,234 mmol) y 3-morfolinobenzohidrazida (51,9 mg, 0,234 mmol) en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción y después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %) para producir el compuesto del título (60 mg) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,65 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 3,77 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 2,48 (s, 3H). ESI-MS: 374,1 [M+H]⁺.

33. Preparación de 5-(metilsulfonyl)nicotinohidrazida (referencia).

5



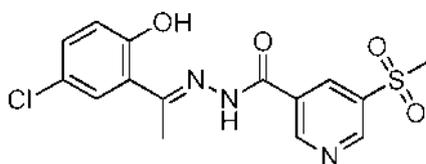
10

Se añadió 5-(metilsulfonyl)nicotinato de metilo (100 mg, 0,465 mmol) a hidrazina (17,87 mg, 0,558 mmol) en metanol (10 ml) y se sometió a reflujo durante 12 h a 70 °C. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción y después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 3 %) para producir el compuesto del título (83 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,20 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 9,17 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,61 (s, 1H), 3,11 (s, 3H). ESI-MS: 216,1 [M+H]⁺.

15

34. Preparación de (*E*)-*N'*-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-5-(metilsulfonyl)nicotinohidrazida (referencia).

20



25

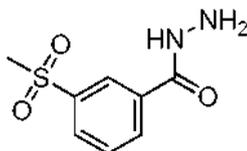
Se disolvieron 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (50 mg, 0,293 mmol) y 5-(metilsulfonyl) nicotinohidrazida (63,1 mg, 0,293 mmol) en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción y después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 3 %) para producir el compuesto del título (70 mg, 63,0 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,86 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,42 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). ESI-MS: 368,8 [M+H]⁺.

30

35

35. Preparación de 3-(metilsulfonyl)benzohidrazida (referencia).

40



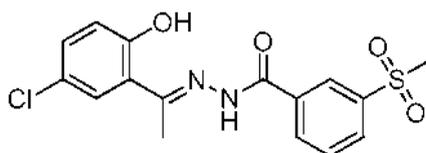
45

Se añadió 3-(metilsulfonyl)benzoato de metilo (100 mg, 0,467 mmol) a hidrazina (22,44 mg, 0,700 mmol) en metanol (10 ml) y se sometió a reflujo durante 12 h a 70 °C. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción y después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 3 %) para producir el compuesto del título (80 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,28 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 3,04 (s, 3H). ESI-MS: 215,1 [M+H]⁺.

50

36. Preparación de (*E*)-*N'*-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-(metilsulfonyl)benzohidrazida (referencia).

55



60

Se disolvieron 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (55 mg, 0,322 mmol) y 3-(metilsulfonyl) benzohidrazida (69,1 mg, 0,322 mmol) en metanol (5 ml) en presencia de ácido acético como catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción y después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 3 %) para producir el compuesto del título (75 mg, 63,4 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,80 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,27 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,19

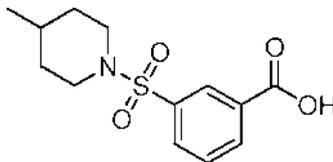
65

(s, 3H), 2,49 (s, 3H). ESI-MS: 367,8 [M+H]⁺.

37. Preparación de ácido 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonyl)benzoico (referencia).

5

10

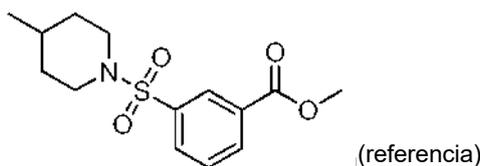


Se añadió 4-metilpiperidina (180 mg, 1,813 mmol) al ácido 3-(clorosulfonyl)benzoico (200 mg, 0,906 mmol) en presencia de carbonato de potasio (251 mg, 1,813 mmol) en THF (volumen: 5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 3 %) para producir el compuesto del título como un sólido. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,32 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,72 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,72 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,29 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 0,88 (d, 3H, J = 6,4 Hz). ESI-MS: 284,1 [M+H]⁺

20

38. Preparación de 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonyl)benzoato de metilo.

25



30

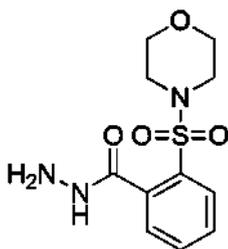
El ácido 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonyl)benzoico (120 mg, 0,424 mmol) se sometió a reflujo en presencia de ácido sulfúrico con. (2,74 mg, 0,021 mmol) en metanol a 70 °C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir el 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonyl)benzoato de metilo (100 mg, 0,319 mmol, 75 % de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,39 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,62 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,29 (m, 3H), 0,90 (d, 3H, J = 4,8 Hz). ESI-MS: 298,1[M+H]⁺

35

40

39. Preparación de 2-(morfolinosulfonyl)benzohidrazida (referencia).

45



50

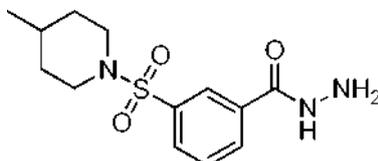
Se añadió hidrazina (22,46 mg, 0,701 mmol) al 2-(morfolinosulfonyl)benzoato de metilo (100 mg, 0,350 mmol) en metanol y se sometió a reflujo durante 12 h a 70 °C. Después del enfriamiento, la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, para producir el compuesto del título 2-(morfolinosulfonyl)benzohidrazida (40 mg, 0,129 mmol, 36,8 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,86 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H, J = 1,2 y 7,6 Hz), 7,40 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,15 (m, 4H). ESI-MS: 286,1[M+H]⁺

55

60

40. Preparación de 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonyl)benzohidrazida.

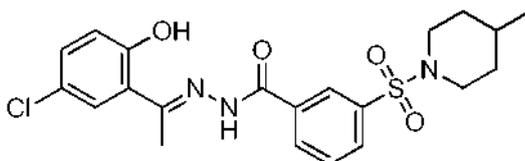
65



(referencia)

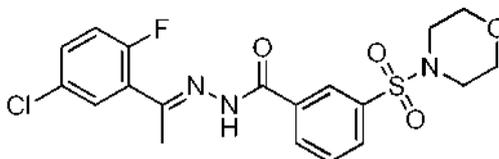
Se añadió 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonyl)benzoato de metilo (100 mg, 0,336 mmol) a la hidrazina (21,55 mg, 0,673 mmol) en metanol y se sometió a reflujo durante 8 h a 65 °C. Después del enfriamiento, la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna para producir 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonyl)benzohidrazida (70 mg, 0,217 mmol, 64,4 % de rendimiento). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,16 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 3,74 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,32-1,16 (m, 3H), 0,90 (d, 3H, J = 6,0 Hz). ESI-MS: 298,1[M+H]⁺

41. Preparación de (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonyl)benzohidrazida.



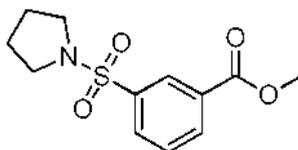
Se disolvió 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonyl)benzohidrazida (70 mg, 0,235 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (40,2 mg, 0,235 mmol) en metanol (volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y después la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %) para producir el compuesto del título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonyl)benzohidrazida (15 mg, 0,032 mmol, 13,60 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,11 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,24 (m, 4H), 0,87 (d, 3H, J = 4,4 Hz). Masa [M+H]⁺: 450,2

42. Preparación de (E)-N'-(1-(5-cloro-2-fluorofenil)etiliden)-3-(morfolinosulfonyl)benzohidrazida (referencia).



Se disolvió 1-(5-cloro-2-fluorofenil)etanona (20 mg, 0,116 mmol) y 3-(morfolinosulfonyl)benzohidrazida (33,1 mg, 0,116 mmol) en metanol (volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como un catalizador y después la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %) para producir el compuesto del título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-fluorofenil)etiliden)-3-(morfolinosulfonyl)benzohidrazida (10 mg, 0,022 mmol, 19,22 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,26 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,37 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,29 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 440,1

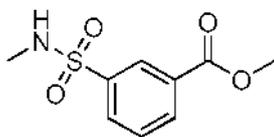
43. Preparación de 3-(pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzoato de metilo (referencia).



El ácido 3-(pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzoico (200 mg, 0,783 mmol) se sometió a reflujo en presencia de ácido sulfúrico con. (5,06 mg, 0,039 mmol) en metanol a 70 °C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, para producir el 3-(pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzoato de metilo (150 mg, 0,535 mmol, 68,3 % de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,47 (m, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,02 (dt, 1H, J = 1,2 y 8,0 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,27 (m, 4H), 1,77 (m, 4H). Masa [M+H]⁺: 270,1

44. Preparación de 3-(N-metilsulfamoil)benzoato de metilo (referencia).

5



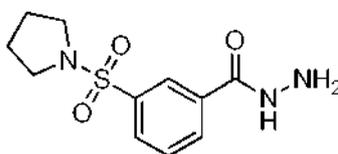
10

El ácido 3-(N-metilsulfamoil)benzoico (200 mg, 0,929 mmol) se sometió a reflujo en presencia de ácido sulfúrico concentrado (6,01 mg, 0,046 mmol) en metanol a 70 °C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, para producir el 3-(N-metilsulfamoil)benzoato de metilo (120 mg, 0,497 mmol, 53,5 % de rendimiento). 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,51 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,06 (dt, 1H, J = 1,2 y 8,0 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 3,96 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 230,1

15

45. Preparación de 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (referencia).

20



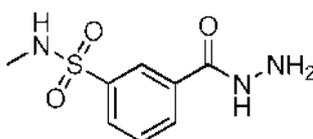
25

Se añadió 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzoato de metilo (150 mg, 0,557 mmol) a la hidrazina (35,7 mg, 1,114 mmol) en metanol y se sometió a reflujo durante 12 h a 65 °C. Después del enfriamiento, la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna para producir 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (110 mg, 0,396 mmol, 71,1 % de rendimiento). 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,18 (m, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,78 (bs, 1H), 7,63 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 4,17 (bs, 2H), 3,25 (m, 4H), 1,77 (m, 4H). Masa [M+H]⁺: 270,1

30

46. Preparación de 3-(hidrazinacarbonil)-N-metilbencenosulfonamida (referencia).

35



40

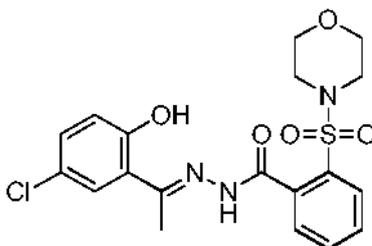
Se añadió hidrazina (43,3 mg, 1,352 mmol) al 3-(N-metilsulfamoil)benzoato de metilo (155 mg, 0,676 mmol) en metanol y se sometió a reflujo durante 12 h a 65 °C. Después del enfriamiento, la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna para producir 3-(hidrazinacarbonil)-N-metilbencenosulfonamida (120 mg, 0,502 mmol, 74,3 % de rendimiento). 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,25 (m, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 2,69 (d, 3H, J = 5,2 Hz). ESI-MS: 230,0 [M+H]⁺

45

50

47. Preparación de (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-2-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (referencia).

55



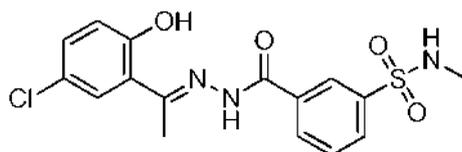
60

Se disolvió 2-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (30 mg, 0,105 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanonona (17,94 mg, 0,105 mmol) en metanol (volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y después la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó

65

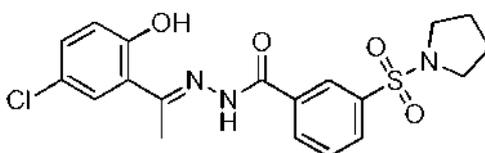
mediante TLC. Una vez completada la reacción, después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 2 %) para producir el compuesto del título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-2-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (10 mg, 0,022 mmol, 21,28 % de rendimiento) como un sólido. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,95 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,95-7,70 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,25 (dd, 1H, $J = 2,8$ y 8,8 Hz), 6,91 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,66 (m, 4H), 3,2(m, 4H), 2,36 (s, 3H). Masa $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438,1

48. Preparación de (E)-3-(2-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)hidrazinacarbonil)-N-metilbencenosulfonamida.



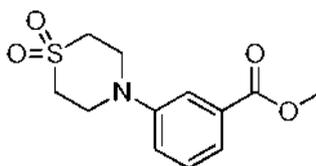
Se disolvió 3-(hidrazinacarbonil)-N-metilbencenosulfonamida (120 mg, 0,523 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (89 mg, 0,523 mmol) en metanol (volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y después la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 2 %), para producir el compuesto del título (E)-3-(2-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)hidrazinacarbonil)-N-metilbencenosulfonamida (75 mg, 0,192 mmol, 36,8 % de rendimiento) como un sólido. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,21 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,95 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,59 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,18 (m, 1H), 6,90 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). Masa $[\text{M}+\text{H}]^+$: 382,1

49. Preparación de (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida.



Se disolvió 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (105 mg, 0,390 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (66,5 mg, 0,390 mmol) en metanol (volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y después la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 2 %) para producir el compuesto del título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (70 mg, 0,163 mmol, 41,7 % de rendimiento) como un sólido. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,18 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,95 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,65 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,41 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 3,23 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,75 (m, 4H). Masa $[\text{M}+\text{H}]^+$: 422,1

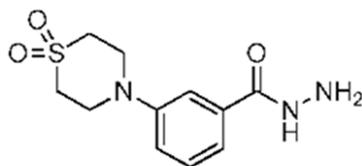
50. Preparación de 3-(1,1-dioxidotiormorfolino)benzoato de metilo (referencia).



El ácido 3-(1,1-dioxidotiormorfolino)benzoico (100 mg, 0,392 mmol) se sometió a reflujo en presencia de ácido sulfúrico con. (2,53 mg, 0,020 mmol) en metanol (5 ml) a 70 °C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir el 3-(1,1-dioxidotiormorfolino)benzoato de metilo (99 mg, 0,353 mmol, 90 % de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,58 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,09 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (m, 4H), 3,11 (m, 4H). Masa $[\text{M}+\text{H}]^+$: 270,1

51. Preparación de 3-(1,1-dioxidotiormorfolino)benzohidrazida.

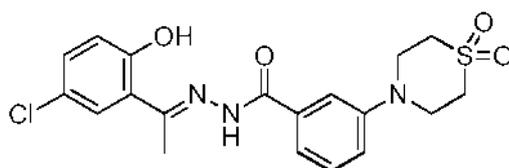
ES 2 821 548 T3



(referencia)

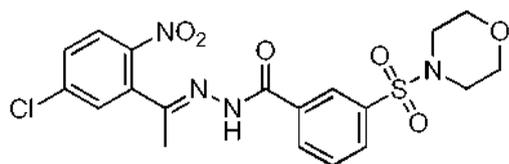
5 Se añadió 3-(1,1-dioxido-2-morfolino)benzoato de metilo (95 mg, 0,353 mmol) a la hidrazina (22,61 mg, 0,705 mmol) en metanol y se sometió a reflujo durante 12 h a 65 °C. Después del enfriamiento, la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %), para producir el compuesto del título 3-(1,1-dioxido-2-morfolino)benzohidrazida (32 mg, 0,109 mmol, 31,0 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,34 (m, 1H), 7,29 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 4,8 y 8,0 Hz), 3,85 (m, 4H), 3,05 (m, 4H). Masa [M+H]⁺: 270,1

15 52. Preparación de (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-(1,1-dioxido-2-morfolino)benzohidrazida (referencia).



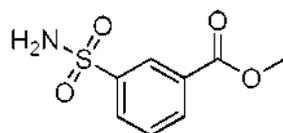
20 Se disolvió 3-(1,1-dioxido-2-morfolino)benzohidrazida (30 mg, 0,111 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (19,00 mg, 0,111 mmol) en metanol (volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y después la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %) para producir el compuesto del título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-(1,1-dioxido-2-morfolino)benzohidrazida (15 mg, 0,035 mmol, 31,3 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,65 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,47 (m, 1H), 7,41 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,36-7,27 (m, 3H), 6,94 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,87 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 2,48 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 422,2

35 53. Preparación de (E)-N'-(1-(5-cloro-2-nitrofenil)etiliden)-3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida. (referencia)



40 Se disolvió 1-(5-cloro-2-nitrofenil)etanona (30 mg, 0,150 mmol) y 3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (42,9 mg, 0,150 mmol) en metanol (volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y después la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %), para producir el producto (E)-N'-(1-(5-cloro-2-nitrofenil)etiliden)-3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (15 mg, 0,030 mmol, 20,09 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,20 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 3,69 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,29 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 468,0

55 54. Preparación de 3-sulfamoilbenzoato de metilo (referencia).



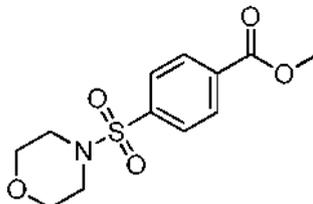
60 El ácido 3-sulfamoilbenzoico (150 mg, 0,746 mmol) se sometió a reflujo en presencia de ácido sulfúrico concentrado (4,82 mg, 0,037 mmol) en metanol (5 ml) a 70 °C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, para producir el 3-sulfamoilbenzoato de metilo (115 mg, 0,524 mmol, 70,2 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,53 (m, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,08 (d, 1H, J =

7,6 Hz), 7,57 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,92 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 216,0

55. Preparación de 4-(morfolinosulfonil)benzoato de metilo (referencia).

5

10

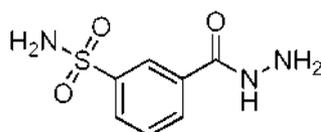


15 El ácido 4-(morfolinosulfonil)benzoico (150 mg, 0,553 mmol) se sometió a reflujo en presencia de ácido sulfúrico con. (3,57 mg, 0,028 mmol) en metanol a 70 °C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, para producir el 4-(morfolinosulfonil)benzoato de metilo (135 mg, 0,464 mmol, 84 % de rendimiento). 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,21 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,4 (m, 4H), 3,02 (m, 4H). Masa [M+H]⁺: 286,0

20

56. Preparación de 3-(hidrazinacarbonil)bencenosulfonamida (referencia).

25



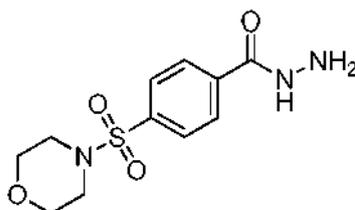
30 Se añadió 3-sulfamoilbenzoato de metilo (110 mg, 0,511 mmol) a la hidrazina (32,8 mg, 1,022 mmol) en metanol y se sometió a reflujo durante 8 h a 65 °C. Después del enfriamiento, la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (metanol al 5 %/DCM) para producir la 3-(hidrazinacarbonil)bencenosulfonamida (57 mg, 0,260 mmol, 50,8 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. 1H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,32 (m, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 8,0 Hz). Masa [M+H]⁺: 216,0

35

57. Preparación de 4-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (referencia).

40

45



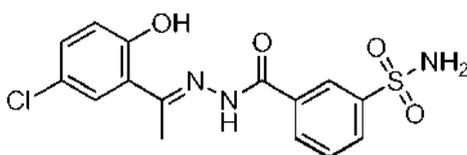
50 Se añadió 4-(morfolinosulfonil)benzoato de metilo (135 mg, 0,473 mmol) a la hidrazina (30,3 mg, 0,946 mmol) en metanol y se sometió a reflujo durante 8 h a 65 °C. Después del enfriamiento, la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (metanol al 3 %/DCM) para producir la 4-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (102 mg, 0,350 mmol, 74,0 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,94 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,99 (m, 4H). Masa [M+H]⁺: 286,0

55

58. Preparación de (E)-3-(2-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)hidrazinacarbonil)bencenosulfonamida

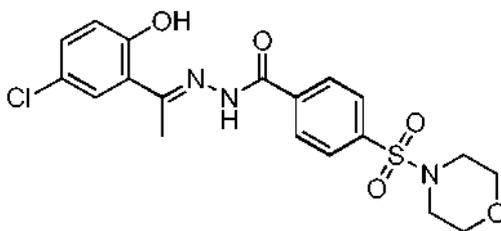
60

65



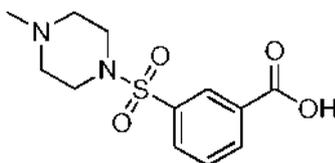
Se disolvió 3-(hidrazinacarbonil)benzenosulfonamida (50 mg, 0,232 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (39,6 mg, 0,232 mmol) en metanol (volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y después la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %) para producir el producto (E)-3-(2-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)hidrazinacarbonil)benzenosulfonamida (36 mg, 0,094 mmol, rendimiento del 40,4 %) como un sólido. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,73 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,64 (m, 1H), 7,51 (bs, 2H), 7,32 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,4 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 2,49 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 368,0

59. Preparación de (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-4-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (referencia).



Se disolvió 4-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (100 mg, 0,350 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (59,8 mg, 0,350 mmol) en metanol (volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y después la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %) para producir el producto (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-4-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (80 mg, 0,177 mmol, 50,6 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,16 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,8 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,64 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 2,49 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 438,0

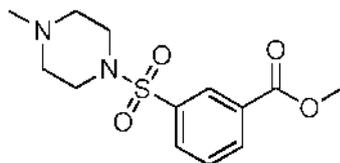
60. Preparación del ácido 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzoico.



(referencia)

Se añadió ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (200 mg, 0,906 mmol) a la 1-metilpiperazina (100 mg, 0,997 mmol) en presencia de carbonato de potasio (251 mg, 1,813 mmol) en THF (volumen: 5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 3 %), para producir el producto ácido 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzoico (100 mg, 0,320 mmol, 35,3 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,77 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,46 (m 4H), 2,31 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 285,1

61. Preparación de 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzoato de metilo.

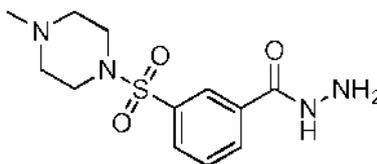


(referencia)

El ácido 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzoico (250 mg, 0,879 mmol) se sometió a reflujo en presencia de ácido sulfúrico concentrado (5,68 mg, 0,044 mmol) en metanol a 70 °C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto se usó para una reacción adicional sin purificación.

62. Preparación de 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl)benzohidrazida.

5



10

(referencia)

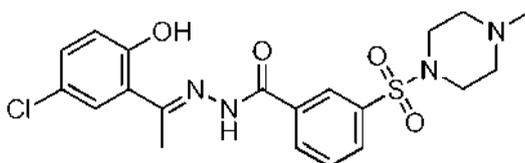
15

Se añadió 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl)benzoato de metilo (200 mg, 0,670 mmol) a la hidrazina (43,0 mg, 1,341 mmol) en metanol y se sometió a reflujo durante 8 h a 65 °C. Después del enfriamiento, la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (metanol al 3 %/DCM) para producir la 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl)benzohidrazida (125 mg, 0,406 mmol, 60,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,08 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,84 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,72 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 4,57 (m, 1H), 2,88 (m, 4H), 2,32 (m, 4H), 2,10 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 298,9

20

63. Preparación de (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl)benzohidrazida.

25



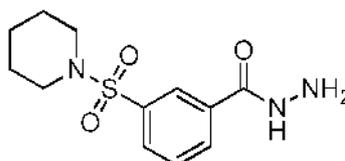
30

Se disolvió 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl)benzohidrazida (85 mg, 0,285 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (48,6 mg, 0,285 mmol) en metanol (volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y después la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %) para producir el producto (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl)benzohidrazida (70 mg, 0,152 mmol, 53,4 % de rendimiento) como un sólido. 1H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,78 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 2,4 y 9,2 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,09 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 450,9

40

64. Preparación de 3-(piperidin-1-ilsulfonyl)benzohidrazida (referencia).

45



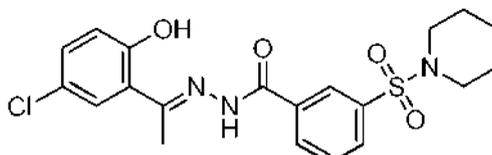
50

Se añadió 3-(piperidin-1-ilsulfonyl)benzoato de metilo (150 mg, 0,529 mmol) a la hidrazina (50,9 mg, 1,588 mmol) en metanol y se sometió a reflujo durante 8 h a 65 °C. Después del enfriamiento, la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y después el compuesto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (metanol al 3 %/DCM) para producir la 3-(piperidin-1-ilsulfonyl)benzohidrazida (70 mg, 0,245 mmol, 46,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. 1H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17 (t, 1H, J = 1,2 Hz), 8,05 (dt, 1H, J = 1,2 y 8,0 Hz), 7,90 (dt, 1H, J = 1,2 y 8,0 Hz), 7,69 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 2,99 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,43 (m, 2H). Masa [M+H]⁺: 284,1

60

65. Preparación de (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-(piperidin-1-ilsulfonyl)benzohidrazida.

65



Se disolvió 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (65 mg, 0,229 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanonona (39,1 mg, 0,229 mmol) en metanol (volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y después la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2 %) para producir el producto (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (55 mg, 0,124 mmol, 53,9 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,09 (m, 2H), 7,85 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,97 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,61 (m, 4H), 1,40 (m, 2H). Masa [M+H]⁺: 436,9

66. Materiales y métodos bioquímicos y celulares generales

La actividad de LSD1 se determinó mediante el uso de un kit de ensayo de cribado de inhibidores de LSD1 (Cayman Chemical número de artículo 700120) adquirido en Cayman Chemical Company (Ann Arbor, Michigan). La monoamino oxidasa A y la monoamino oxidasa B recombinantes (expresadas en células de insecto BTI infectadas con baculovirus) (núm. de catálogo M7316 y M7441, respectivamente) se adquirieron de Sigma-Aldrich Co. LLC. (San Luis, Misuri). El kit de ensayo MAO-Glo™ se adquirió de Promega Corporation (Madison, Wisconsin). El sistema de ensayo de luminiscencia ATPlite™ (por ejemplo, núm. de catálogo V1401) se adquirió de PerkinElmer Inc. (Waltham, Massachusetts).

66. Cultivo de células

Las líneas de células cancerosas se obtuvieron de ATCC. Las células se cultivaron de acuerdo con los procedimientos proporcionados. Las líneas celulares utilizadas incluyeron las que se muestran en la Tabla 4 a continuación. Además de los suplementos indicados en la Tabla 4, los medios también se suplementaron con penicilina/estreptomina al 1 % (100 UI/ml de penicilina y 100 mg/ml de estreptomina). Las células se cultivaron a 37 °C y 5 % de CO₂. ATCC es la Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, Virginia).

Tabla 4.

Línea celular	Número ATCC®	de Órgano/tejido/patología*	Medios de cultivo
AN3 CA	HTB-111™	Útero / endometrio adenocarcinoma	/Medio esencial mínimo de Eagle suplementado con FCS al 10 %**
BT-20	HTB-19™	Mama / carcinoma	Medio esencial mínimo de Eagle suplementado con FCS al 10 %
BT-549	HTB-122™	Mama / carcinoma ductal	Medio RPMI-1640 suplementado con 0,023 UI/ml de insulina y FCS al 10 %
HCT 116	CCL-247™	Colon / carcinoma colorrectal	Medio 5a de McCoy modificado suplementado con FCS al 10 %
HER218*** MCF7	No aplicable HTB-22™	Mama / adenocarcinoma Mama / adenocarcinoma	Medio RPMI-1640 suplementado y FCS al 10 % Medio esencial mínimo de Eagle suplementado con insulina bovina a 0,01 mg/ml y FCS al 10 %.
MDA-MB-231	HTB-26™	Mama / adenocarcinoma	Medio L-15 de Leibovitz suplementado con FCS al 10 %
MDA-MB-435S	HTB-129™	Derrame pleural; probable melanoma	Medio L-15 de Leibovitz suplementado con 0,01 mg/ml de insulina bovina, • glutatión a 0,01 mg/ml y FCS al 10 %
MDA-MB-468	HTB-132™	Mama / adenocarcinoma	Medio L-15 de Leibovitz suplementado con FCS al 10 %
PANC-1	CRL-1469™	Páncreas / conducto / carcinoma epitelioide	Medio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado con FCS al 10 %
PC-3	CRL-1435™	Adenocarcinoma de próstata	Medio F-12K suplementado con FCS al 10 %
SK-N-MC	HTB-10™	Cerebro / neuroepitelioma	Medio esencial mínimo de Eagle suplementado con FCS al 10 %
T-47D	HTB-133™	Mama / carcinoma ductal	Medio RPMI-1640 suplementado con insulina bovina a 0,2 unidades/ml y FCS al 10 %

(continuación)

Línea celular	Número ATCC®	de Órgano/tejido/patología*	Medios de cultivo
5 U-87 MG	HTB-14™	Cerebro / glioblastoma, astrocitoma	Medio esencial mínimo de Eagle suplementado con FCS al 10 %

* Todas las fuentes de órganos/tejidos eran de origen humano.

** FCS es suero fetal bovino

10 *** Derivado de la línea celular MCF7 que se caracteriza por receptor de estrógeno no nuclear y altos niveles de HER2 (Massarweh S, y otros (2008) Cancer Research 68: 826-33).

68. Ensayo de la desmetilasa de histonas LSD1

15 El ensayo principal para determinar la actividad inhibidora de los compuestos fue el kit de ensayo de cribado de inhibidores de LSD1 (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, Michigan; Cayman Chemical número de artículo 700120). Brevemente, los compuestos de prueba se diluyeron hasta 20 veces la concentración de prueba deseada en DMSO al 100 % y se añadieron 2,5 µl de la muestra de fármaco diluida a una placa negra de 384 pocillos. La solución madre de enzima LSD1 se diluyó 17 veces con el tampón del ensayo y se añadieron 40 µM de enzima LSD1 diluida a los pocillos adecuados. La mezcla de reacción comprendía peroxidasa de rábano picante, péptido dimetil K4 (correspondiente a los primeros 21 aminoácidos de la cola N-terminal de la histona H3) y después se añadió a los pocillos 10-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina. La generación de resorufina (generada al reaccionar con el H₂O₂ producido en la reacción) se analizó en un lector de microplacas Envision con una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 595 nm.

25 69. Ensayo de monoamina oxidasa ("MAO")

30 La inhibición de la actividad de la monoamino oxidasa se llevó a cabo mediante el uso del kit de ensayo MAO-Glo™ de acuerdo con el protocolo sugerido por el fabricante. Brevemente, se añadieron 6,25 µl del compuesto de prueba a cada pocillo de una placa de 384 pocillos. Se añadió la enzima (MAO A o B) (12,5 µl en tampón 2x que contenía 1 µg de proteína) y se incubó durante 5 minutos. Finalmente, se añadieron 6,25 µl de sustrato de MAO 4x a cada pocillo. Después de una hora de incubación, se añadieron a cada pocillo 25 µl del reactivo de detección de luciferina y se incubaron durante 20 minutos. Después se midió la luminiscencia en un lector de microplacas Envision. Los datos representativos utilizados para determinar la IC₅₀ para la inhibición de cada isoforma de MAO se proporcionan en la Figura 4, y los datos representativos de varios compuestos se resumen en la Tabla 8 más adelante.

70. Ensayo de viabilidad celular

40 La viabilidad celular se determinó mediante el uso del sistema de ensayo de luminiscencia ATPlite™ (PerkinElmer Inc., Waltham, Massachusetts) mediante el uso de las diversas líneas celulares descritas anteriormente y en la Tabla 4. Brevemente, las células se sembraron en placas de 96 pocillos y después se trataron con diferentes concentraciones del inhibidor (concentración final en DMSO al 0,1 %). Después de 96 horas de incubación, se añadió el reactivo de detección ATPlite directamente al pocillo de cultivo. La luminiscencia se leyó 5 minutos más tarde en un lector de microplacas Envision. Los datos representativos de IC₅₀ para la inhibición del crecimiento celular con varias líneas celulares se proporcionan más adelante en las Tablas 6, 7 y 9.

71. PCR en tiempo real

50 Brevemente, se sembraron células T-47D en placas de 96 pocillos y se trataron con concentraciones de los inhibidores como se indica. Los lisados celulares, la transcripción inversa y la PCR en tiempo real con syber green de un solo color se realizaron mediante el uso del kit Cells-to-Ct (Life Technologies). Los niveles de transcripción de hemooxigenasa (HMOX) se normalizaron con relación a la hipoxantina fosforribosiltransferasa (HPRT) y β-actina. Los cebadores usados en la PCR en tiempo real se muestran a continuación en la Tabla 5, y los datos representativos del efecto de los compuestos descritos sobre la expresión de HMOX se proporcionan en las Tablas 6 y 7.

Tabla 60.

Designación del cebador	Objetivo de amplificación	Secuencia
60 HMOX_F	Hemo oxigenasa	AACTTTCAGAAGGGCCAGGT
HMOX_R	Hemo oxigenasa	GTAGACAGGGGCGAAGACTG
HPRT_F	Hipoxantina fosforribosiltransferasa	TGCTGAGGATTTGAAAAGGGTG
HPRT_R	Hipoxantina fosforribosiltransferasa	CCTTGAGCACACAGAGGGCTAC
B-Actina_F	β-actina	CTGGAACGGTGAAGGTGACA
65 B-Actina_R	β-actina	AAGGGACTTCTGTAACAACGCA

72. Cálculo de IC₅₀

Los valores de IC₅₀ se determinan mediante el uso del software GraphPad Prism 5. Los datos se introdujeron como un gráfico X-Y en el software como por ciento de inhibición para cada concentración del fármaco. Los valores de concentración del fármaco se sometieron a una transformación log y la regresión no lineal se llevó a cabo con la opción "dosis-respuesta sigmoidal (pendiente variable)" en el software GraphPad para modelar los datos y calcular los valores de IC₅₀. Los valores de IC₅₀ que se informan son la concentración de fármaco en la que se alcanzó una inhibición del 50 %.

73. Actividad del compuesto

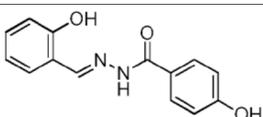
La capacidad de los compuestos descritos representativos para modular diversas actividades bioquímicas y celulares se determinó mediante el uso de los ensayos descritos anteriormente. Los resultados se muestran en las tablas más adelante. La IC₅₀ (mM) para la inhibición de la actividad de LSD1 o del crecimiento celular con el uso de células T-47D se muestra en las Tablas 6 y 7. Además, el efecto de los compuestos representativos sobre la expresión de hemo oxigenasa (HMOX) también se muestra en las Tablas 6 y 7. La IC₅₀ para la inhibición de las monoamino oxidasas A ("MAO A") y B ("MAO B") por los compuestos representativos en comparación con un compuesto de control, tranilcipromina, se muestra en la Tabla 8. El efecto del Compuesto núm. 12 (en referencia al número de compuesto que se usa en la Tabla 7, o (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida) sobre el crecimiento celular para varias líneas celulares se muestra en la Tabla 9. Si un resultado de IC₅₀ u otro ensayo se indican como "n.d.", entonces no se determinó en el ensayo indicado.

El compuesto 12 se utilizó para evaluar la sensibilidad en un panel de líneas celulares cancerosas (Tabla 9). La sensibilidad de las líneas celulares para el compuesto 12 en este ensayo de viabilidad varió en un log, con valores de IC₅₀ de aproximadamente 300 nM a poco menos de 3 μM. Para la comparación entre los compuestos representativos, los valores de IC₅₀ se determinaron en células T-47D (véanse las Tablas 6 y 7). Con pocas excepciones, se observó que las células T-47D eran sensibles a los compuestos de prueba que eran activos en el ensayo bioquímico de LSD1, y menos sensibles a los compuestos que mostraron menos actividad en el ensayo de LSD1.

Para analizar adicionalmente la inhibición de LSD1 en un cultivo celular por parte de estos compuestos, se realizaron experimentos de matrices de expresión para evaluar los cambios transcripcionales inducidos por el compuesto 12 (datos no mostrados). Estos datos indicaron que la hemo oxigenasa 1 (HMOX1) era uno de los genes regulados positivamente de manera más constante en múltiples líneas celulares después del tratamiento con este compuesto. Como se sabe que HMOX1 está regulada por la metilación de H3 en el promotor (Krieg, A. J., y otros, Mol Cell Biol 2010, 30 (1), 344-53), se determinó el efecto de los compuestos de prueba sobre la expresión de HMOX1 en células T-47D (ver las Tablas 6 y 7). Los datos muestran que los compuestos representativos que se relacionan con la regulación positiva de la expresión de HMOX1 también se asocian con una actividad inhibidora en el ensayo de LSD1 y el ensayo de viabilidad celular.

LSD1 tiene una alta homología estructural con la familia de enzimas monoamino oxidasas (17,6 % para las monoamino oxidasas A y B; MAO A y B, respectivamente; por ejemplo, ver Gooden, D. M., y otros, Bioorg Med Chem Lett 2008, 18 (10), 3047-51). La actividad selectiva de los compuestos representativos para LSD1 en comparación con MAO A o MAO B, es una propiedad conveniente para los compuestos terapéuticos que se dirigen a LSD1. La especificidad del compuesto 1 y el compuesto 12 se analizó en los ensayos bioquímicos de MAO descritos en el presente documento (véase la Figura 3 para los resultados representativos que se resumen en la Tabla 8). En este ensayo, el inhibidor de MAO conocido tranilcipromina mostró actividad contra MAO A y B. Por el contrario, el compuesto 1 mostró una actividad comparable a la tranilcipromina contra MAO B, pero no mostró actividad contra MAO A. Sin embargo, el compuesto 12 no mostró actividad contra ninguna enzima MAO (> 300 μM). Los compuestos 18 y 24 también se analizaron y no mostraron actividad contra MAO A o B, y los resultados se proporcionan en la Tabla 8. Estos resultados demuestran que los compuestos representativos tienen especificidad por LSD1 con un efecto significativamente reducido sobre las enzimas MAO. Cabe señalar que tanto MAO A como B difieren de LSD1 en que el FAD se une covalentemente a la enzima a través de un enlace tioéter con Cys406 y Cys397, respectivamente (Kearney, E. B., y otros, European Journal of Biochemistry 1971, (24), 321-327; y Bach, A. W. y otros, Proc Natl Acad Sci USA 1988, (85), 4934-4938). * denota los compuestos de referencia

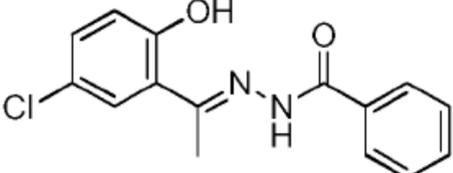
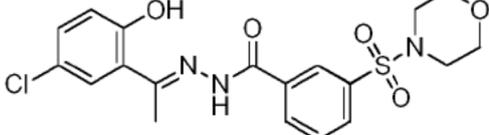
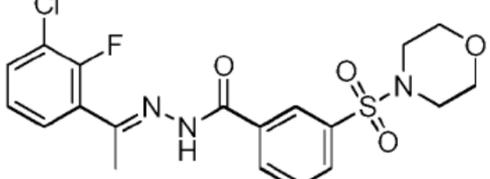
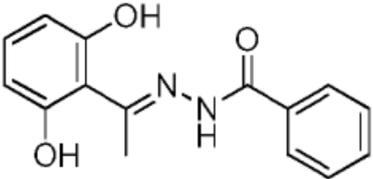
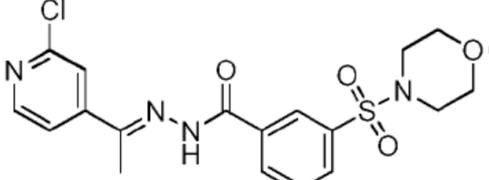
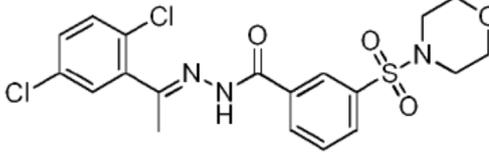
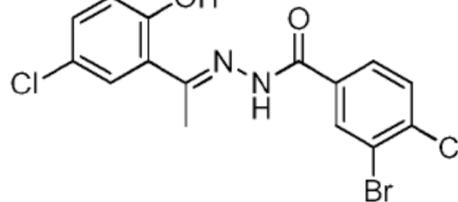
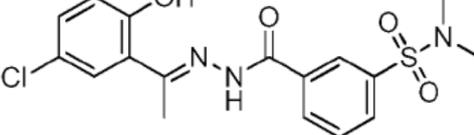
Tabla 6.

Núm.	Estructura	Actividad LSD1, IC ₅₀ (μM)	Crecimiento celular, IC ₅₀ (μM)	Expresión de HMOX (inducción en veces)
1*		0,218	2,7	2,3

continuación

Núm.	Estructura	Actividad LSD1, IC ₅₀ (μ M)	Crecimiento celular, IC ₅₀ (μ M)	Expresión de HMOX (inducción en veces)
2*		0,275	0,821	13
3*		0,291	0,971	15,1
4*		0,196	0,096	20,3
5*		0,333	0,615	31,5
6*		>3	>10	1,9
7*		>3	>10	1,1
8*		>3	>10	0,9
9*		0,013	0,524	31,7
10*		>10	>10	1,0

Tabla 7.

Núm.	Estructura	Actividad LSD1, IC ₅₀ (μM)	Crecimiento celular, IC ₅₀ (μM)	Expresión de HMOX (inducción en veces)
11*		0,128	0,352	31,3
12		0,013	0,649	26,9
13*		>3	>10	ND
14*		>3	>10	1,1
15*		>3	>10	ND
16*		>3	>10	0,9
17*		>3	1,700	ND
18		0,013	0,565	56,4

(continuación)

Núm.	Estructura	Actividad LSD1, IC ₅₀ (μM)	Crecimiento celular, IC ₅₀ (μM)	Expresión de HMOX (inducción en veces)
19*		>3	1,375	ND
20*		>3	0,270	ND
21*		>3	0,616	ND
22*		>3	ND	ND
23*		0,519	ND	ND
24*		0,028	ND	ND
25*		0,049	ND	50,3

Tabla 8.

Núm.	Estructura	MAO A, IC ₅₀ (μM)	MAO B, IC ₅₀ (μM)
---		2,1	3,6

(continuación)

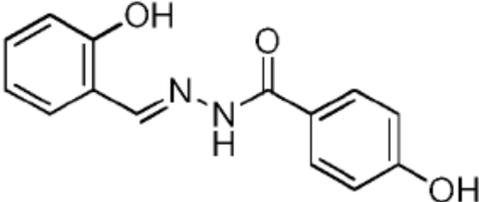
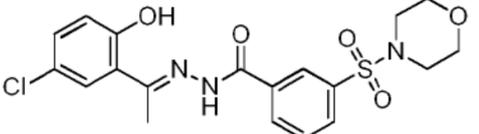
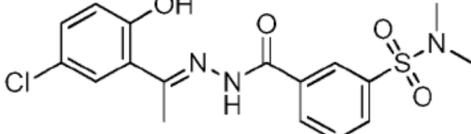
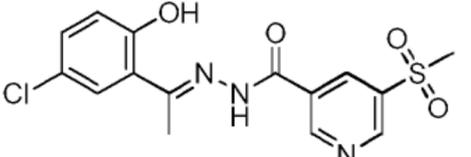
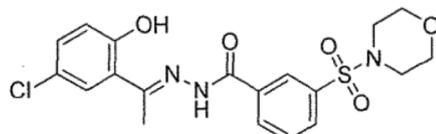
Núm.	Estructura	MAO A, IC ₅₀ (µM)	MAO B, IC ₅₀ (µM)
1*		88,5	1,3
12		>300	>300
18		>300	>300
24*		>300	>300

Tabla 9.



Línea celular	Crecimiento celular, IC ₅₀ (µM)
AN3 Ca	0,356
BT-20	0,489
BT-549	1,010
HCT 116	0,614
HER218	0,612
Hs-578-T	1,700
HT29	0,429
MCF-7	0,637
MDA-MB-231	1,040
MDA-MB-235	0,728
MDA-MB-435	1,440
MDA-MB-468	2,730
MIA PaCa-2	0,468
PANC-1	1,104
PC-3	2,160
SK-N-MC	0,329
T-47D	0,649
U87	1,160

74. Efectos antitumorales *in vivo* proféticos: modelo de xenoinjerto de línea celular

El siguiente ejemplo del efecto *in vivo* de los compuestos descritos es profético. Generalmente, los agentes que modulan la regulación de la cromatina, incluidos los inhibidores de desmetilasas de histonas, muestran eficacia en modelos preclínicos de cáncer. Se espera que los efectos *in vivo* de los compuestos descritos en los ejemplos anteriores se muestren en varios modelos animales de cáncer conocidos por los expertos, tales como los modelos de xenoinjerto de tumores. Estos modelos se llevan a cabo típicamente en roedores, con mayor frecuencia en ratones, pero pueden realizarse en otras especies animales según convenga para los objetivos del estudio. Se

espera que los compuestos, los productos y las composiciones descritos en el presente documento muestren efectos *in vivo* en varios modelos animales de cáncer conocidos por los expertos, tales como los modelos de xenoinjerto de tumores en ratón.

5 Los efectos *in vivo* de los compuestos pueden evaluarse en un estudio de xenoinjerto de tumor en ratón; en este documento se describe un posible protocolo de estudio. Brevemente, se implantaron células (2 a 5×10^6 en 100 ml de medio de cultivo) por vía subcutánea, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, en el flanco posterior derecho de ratones desnudos atímicos nu/nu (5 a 6 semanas de edad, 18-22 g). Para los compuestos de prueba de la presente invención, una línea celular típica utilizada para el estudio de xenoinjerto tumoral sería AN3 CA o BT-20.
10 Otras líneas celulares adecuadas para estos estudios son células de BT-549, HCT 116, HER218, MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-235, MDA-MB-435S, MDA-MB-468, PANC-1, PC-3, SK-N-MC, T-47D y U-87 MG. Las células se cultivan antes de la recolección para este protocolo como se describe en este documento.

15 Después de la implantación, los tumores se dejan crecer hasta aproximadamente 100 mm^3 : típicamente alrededor de 6-18 días después de la implantación, antes de distribuir los animales al azar en los grupos de tratamiento (por ejemplo, vehículo, control positivo y varios niveles de dosis del compuesto de prueba); la cantidad de animales por grupo generalmente es de 8 a 12. El día 1 del estudio corresponde al día en que los animales reciben su primera dosis. La eficacia de un compuesto de prueba se puede determinar en estudios de diversa duración según los objetivos del estudio. Los periodos de estudio típicos son de 14, 21 y 28 días. La frecuencia de dosificación (por ejemplo, si a los animales se les administra el compuesto de prueba diariamente, cada dos días, cada tres días u otras frecuencias) se determina para cada estudio según la toxicidad y potencia del compuesto de prueba. Un diseño de estudio típico implicaría una dosificación diaria (L-V) con el compuesto de prueba y recuperación el fin de semana. A lo largo del estudio, los volúmenes de los tumores y los pesos corporales se miden dos veces por semana. Al final del estudio, los animales se sacrifican y los tumores se extraen y se congelan para un análisis adicional. Alternativamente, los tumores pueden procesarse inmediatamente para su análisis, por ejemplo, pueden fijarse en formalina tamponada, embeberse en parafina y cortarse para una tinción con hematoxilina/eosina y análisis inmunohistoquímico adicional para los marcadores oncológicos deseados.
20
25

30 Por ejemplo, se espera que los compuestos de la invención, o una sal, solvato, polimorfo, hidrato farmacéuticamente aceptable y la forma estereoquímicamente isomérica de estos, muestren tales efectos *in vivo*.

75. Efectos antitumorales *in vivo* proféticos: modelo de injerto tumoral

35 Alternativamente, puede ser conveniente evaluar la eficacia *in vivo* de los compuestos descritos en un explante de tumor o modelos animales de injerto tumoral (por ejemplo, ver Rubio-Viqueira B., y otros, Clin Cancer Res. (2006) 12: 4652-4661; Fiebig, H.H., Maier, A. y Burger, A.M. Eur. J. Canc. (2004) 40: 802-820; y DeRose, Y.S., y otros "Patient-derived tumor grafts authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes." (2011) Nat. Med., en prensa). Estos modelos pueden proporcionar información de mayor calidad sobre los efectos *in vivo* de los compuestos terapéuticos. Se cree que los modelos de injerto tumoral son modelos *in vivo* más auténticos de muchos tipos de cáncer, por ejemplo, cáncer de mama humano, con los que se puede examinar la biología de los tumores y cómo hacen metástasis. El injerto de tejidos tumorales de pacientes reales en ratones inmunodeficientes (denominados "injertos tumorales") proporciona una mejora con respecto a la implantación de líneas celulares, en términos de fenocopia de tumores humanos y predicción de las respuestas farmacológicas en los pacientes (Clarke, R. Breast Cancer Res (2009) 11 Suppl 3, S22; Press, J.Z., y otros, Gynecol Oncol (2008) 110: 56-264; Kim, M.P., y otros, Nat Protoc (2009) 4: 670-1680; Daniel, V.C., y otros, Cancer Res (2009) 69: 3364-3373; y Ding, L., y otros, Nature (2010) 464: 999-1005).
40
45

Brevemente, se recolectarán muestras de tejido de pacientes informados y que han dado su consentimiento en el hospital Huntsman Cancer Hospital/Universidad de Utah con un protocolo aprobado por la IRB. Las muestras se recogerán y se anonimizarán por el centro Huntsman Cancer Institute Tissue Resource and Application Core antes de obtenerlas para su implantación. Se prevé que todos los tumores primarios serán de personas que no hayan recibido quimioterapia antes de la extracción del tejido, y todos los derrames metastásicos serán de personas que han sido tratadas con quimioterapia, terapia hormonal y/o radioterapia. El Comité Institucional de Uso y Cuidado de Animales de la Universidad de Utah revisará y aprobará todos los experimentos con ratones. Se prevé que se utilizará un mínimo de tres ratones por grupo experimental, y solo se utilizarán ratones hembra para los estudios relacionados con tumores de cáncer de mama. Un único fragmento de tumor fresco o congelado ($\sim 8 \text{ mm}^3$), o aproximadamente 10^6 células en matrigel, se implanta en almohadillas de grasa mamaria inguinal libres de epitelio de ratones NOD/SCID, hembras, de 3-4 semanas de edad. Al mismo tiempo, se implantan pellets de estrógeno interescapulares por vía subcutánea en ratones con tumores ER+. El crecimiento tumoral se mide semanalmente mediante el uso de calibradores. Cuando los tumores alcanzan entre 150 y 2000 mm^3 , los ratones se sacrifican y los fragmentos de tejido se vuelven a trasplantar a otra cohorte de ratones, se congelan para su uso posterior y/o se analizan para estudiar la histología, la expresión génica y el número de copias de ADN. Los volúmenes tumorales se calculan con el uso de la fórmula $0,5 \times \text{largo} \times (\text{ancho})^2$. En los experimentos para determinar la dependencia de estrógenos, se implantan tumores ER⁺ en ratones como se describió anteriormente, en presencia o ausencia de pellets de estrógeno intraescapulares, con o sin un procedimiento quirúrgico simultáneo para extirpar los ovarios, que se realiza de acuerdo con métodos estándar.
50
55
60
65

Los tejidos tumorales recién extraídos de pacientes o ratones se cortan en piezas de ~ 8 mm³ y se almacenan en nitrógeno líquido, en una solución de FBS al 95 % y DMSO al 5 % para su posterior implantación. Alternativamente, el tejido se digiere con solución de colagenasa (colagenasa a 1 mg/ml [Tipo IV, Sigma] en RPMI 1640 suplementado con FBS al 2,5 %, HEPES 10 mM, penicilina-estreptomicina a 10 µg/ml) a 37 °C durante 40-60 min, mientras se agita a 250 rpm. El tejido digerido se filtra para eliminar los desechos y se lava en medio de células epiteliales de mama humana (HBEC) (DMEM F/12 suplementado con HEPES 10 mM, FBS al 5 %, BSA a 1 mg/ml, hidrocortisona a 0,5 µg/ml, gentamicina a 50 µg/ml, ITS-X100 a 1 µg/ml) tres veces. El sedimento se resuspende en medio de congelación (FBS al 5 % y DMSO al 10 % en medio HBEC) y se almacena en nitrógeno líquido.

Para evaluar el efecto de un compuesto descrito, se permite que los tumores en los ratones crezcan hasta aproximadamente 100 mm³, típicamente entre 6 y 18 días después de la implantación, antes de que los animales se distribuyan al azar en los grupos de tratamiento (por ejemplo, vehículo, control positivo y varios niveles de dosis del compuesto de prueba); la cantidad de animales por grupo es generalmente de 8 a 12. El día 1 del estudio corresponde al día en que los animales reciben su primera dosis. La eficacia de un compuesto de prueba se puede determinar en estudios de diversa duración según los objetivos del estudio. Los períodos de estudio típicos son de 14, 21 y 28 días. La frecuencia de dosificación (por ejemplo, si a los animales se les administra el compuesto de prueba diariamente, cada dos días, cada tres días u otras frecuencias) se determina para cada estudio según la toxicidad y potencia del compuesto de prueba. Un diseño de estudio típico implicaría una dosificación diaria (L-V) con el compuesto de prueba y recuperación el fin de semana. A lo largo del estudio, los volúmenes de los tumores y los pesos corporales se miden dos veces por semana. Al final del estudio, los animales se sacrifican y los tumores se extraen y se congelan para un análisis adicional. Alternativamente, los tumores pueden procesarse inmediatamente para su análisis, por ejemplo, pueden fijarse en formalina tamponada, embeberse en parafina y cortarse para una tinción con hematoxilina/eosina y análisis inmunohistoquímico adicional para los marcadores oncológicos deseados.

Por ejemplo, se espera que los compuestos de la invención, o una sal, solvato, polimorfo, hidrato farmacéuticamente aceptable y la forma estereoquímicamente isomérica de estos, muestren tales efectos *in vivo*.

76. Ejemplos proféticos de composición farmacéutica

"Ingrediente activo", tal como se usa en estos ejemplos, se refiere a uno o más de los compuestos de la invención, o una sal, solvato, polimorfo, hidrato farmacéuticamente aceptable y la forma estereoquímicamente isomérica de estos. Los siguientes ejemplos de formulación de los compuestos de la presente invención en tabletas, suspensión, inyectables y ungüentos son proféticos.

Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención se dan a continuación. En la presente invención se pueden aplicar otras formas de dosificación tales como una cápsula de gelatina rellena, una emulsión/suspensión líquida, ungüentos, supositorios o una forma de tableta masticable, que emplean los compuestos descritos en las cantidades de dosificación deseadas de acuerdo con la presente invención. Se pueden usar varias técnicas convencionales para preparar formas de dosificación adecuadas para la preparación de las composiciones farmacéuticas proféticas, tales como las descritas en este documento y en los textos de referencia estándar, por ejemplo, las farmacopeas británica y estadounidense, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) y Martindale The Extra Pharmacopoeia (London The Pharmaceutical Press).

La descripción de esta referencia se incorpora en la presente descripción como referencia.

A. Composición farmacéutica para la administración oral

Se puede preparar una tableta de la siguiente manera:

Componente	Cantidad
Ingrediente activo	10 a 500 mg
Lactosa	100 mg
Celulosa cristalina	60 mg
Estearato de magnesio	5
Almidón (por ejemplo, almidón de patata)	Cantidad necesaria para producir el peso total indicado a continuación
Total (por cápsula)	1000 mg

Alternativamente, se utilizan aproximadamente 100 mg de un compuesto descrito, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (natural), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (por ejemplo, de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio por tableta. La mezcla de componente activo, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de PVP en agua. Después de secar, los gránulos se mezclan con estearato

de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se moldea con el uso de una prensa de tabletas habitual (por ejemplo, formato de tableta: diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm). La fuerza de moldeo aplicada es típicamente de aproximadamente 15 kN.

5 Alternativamente, un compuesto descrito puede administrarse en una suspensión formulada para uso oral. Por ejemplo, se combinan con agitación aproximadamente 100-5000 mg del compuesto descrito deseado, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de goma de xantano y 99 g de agua. Se puede proporcionar una dosis única de aproximadamente 10-500 mg del compuesto descrito deseado de acuerdo con 10 ml de suspensión oral.

10 En estos ejemplos, el ingrediente activo se puede reemplazar con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados. En algunas circunstancias, puede ser conveniente utilizar una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina rellena, en lugar de una tableta. La elección de tableta o cápsula dependerá, en parte, de las características fisicoquímicas del compuesto particular descrito utilizado.

15 Ejemplos de portadores alternativos útiles para obtener preparaciones orales son lactosa, sacarosa, almidón, talco, estearato de magnesio, celulosa cristalina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, glicerina, alginato de sodio, goma arábiga, etc. Estos portadores alternativos pueden sustituirse por los indicados anteriormente según se requiera con relación a las características de disolución, absorción y fabricación deseadas.

20 La cantidad de un compuesto descrito por tableta para su uso en una composición farmacéutica para uso en humanos se determina a partir de los datos toxicológicos y farmacocinéticos obtenidos en modelos animales adecuados, por ejemplo, ratas y al menos una especie no roedora, y se ajusta sobre la base de los datos de ensayos clínicos en humanos. Por ejemplo, podría ser apropiado que un compuesto descrito esté presente en un nivel de aproximadamente 10 a 1000 mg por unidad de dosificación de tableta.

B. Composición farmacéutica para uso inyectable

30 Una composición parenteral se puede preparar de la siguiente manera:

Componente	Cantidad
Ingrediente activo	10 a 500 mg
Carbonato de sodio	560 mg*
Hidróxido de sodio	80 mg*
Agua destilada esterilizada	Cantidad suficiente para preparar el volumen total indicado a continuación.
Total (por cápsula)	10 ml por ampolla

40 * Cantidad ajustada según sea necesario para mantener el pH fisiológico en el contexto de la cantidad de ingrediente activo y la forma del ingrediente activo, por ejemplo, una forma de sal particular del ingrediente activo.

45 Alternativamente, se puede usar una composición farmacéutica para inyección intravenosa, cuya composición comprende aproximadamente 100-5000 mg de un compuesto descrito, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua en solución salina con, opcionalmente, hasta aproximadamente 15 % de Cremophor EL, y opcionalmente hasta 15 % de alcohol etílico y opcionalmente hasta 2 equivalentes de un ácido farmacéuticamente adecuado como ácido cítrico o ácido clorhídrico. La preparación de dicha composición inyectable se puede realizar de la siguiente manera: el compuesto descrito y el polietilenglicol 400 se disuelven en el agua con agitación. La solución se esteriliza por filtración (tamaño de poro 0,22 µm) y se introduce en frascos de infusión esterilizados por calor en condiciones asépticas. Los frascos de infusión se sellan con sellos de goma.

50 En un ejemplo adicional, se puede usar una composición farmacéutica para inyección intravenosa, cuya composición comprende aproximadamente 10-500 mg de un compuesto descrito, solución salina estándar, opcionalmente con hasta un 15 % en peso de Cremophor EL y opcionalmente hasta un 15 % en peso de alcohol etílico, y opcionalmente hasta 2 equivalentes de un ácido farmacéuticamente adecuado tal como ácido cítrico o ácido clorhídrico. La preparación se puede realizar de la siguiente manera: un compuesto descrito deseado se disuelve en la solución salina con agitación. Opcionalmente se añaden Cremophor EL, alcohol etílico o ácido. La solución se esteriliza por filtración (tamaño de poro 0,22 µm) y se introduce en frascos de infusión esterilizados por calor en condiciones asépticas. Los frascos de infusión se sellan con sellos de goma.

60 En este ejemplo, el ingrediente activo se puede reemplazar con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

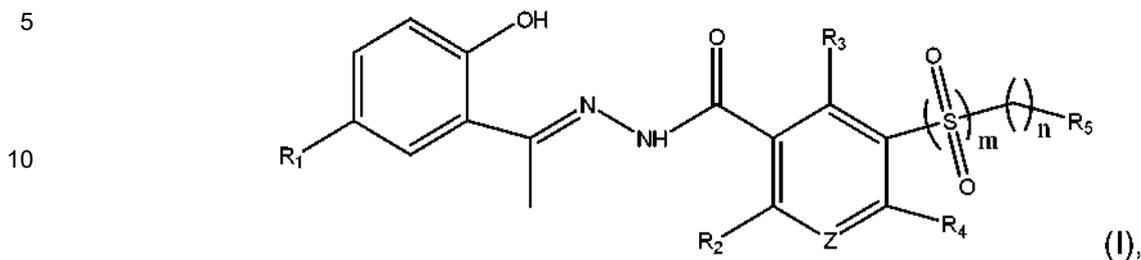
65 La cantidad de un compuesto descrito por ampolla para su uso en una composición farmacéutica para uso en humanos se determina a partir de los datos toxicológicos y farmacocinéticos obtenidos en modelos animales adecuados, por ejemplo, ratas y al menos una especie no roedora, y se ajusta sobre la base de los datos de

ensayos clínicos en humanos. Por ejemplo, podría ser apropiado que un compuesto descrito esté presente en un nivel de aproximadamente 10 a 1000 mg por unidad de dosificación de tableta.

- 5 Los portadores adecuados para las preparaciones parenterales son, por ejemplo, agua, solución salina fisiológica, etc. que se pueden usar con tris(hidroximetil)aminometano, carbonato de sodio, hidróxido de sodio o similares que sirven como solubilizante o agente de ajuste del pH. Las preparaciones parenterales contienen preferentemente de 50 a 1000 mg de un compuesto descrito por unidad de dosificación.

REIVINDICACIONES

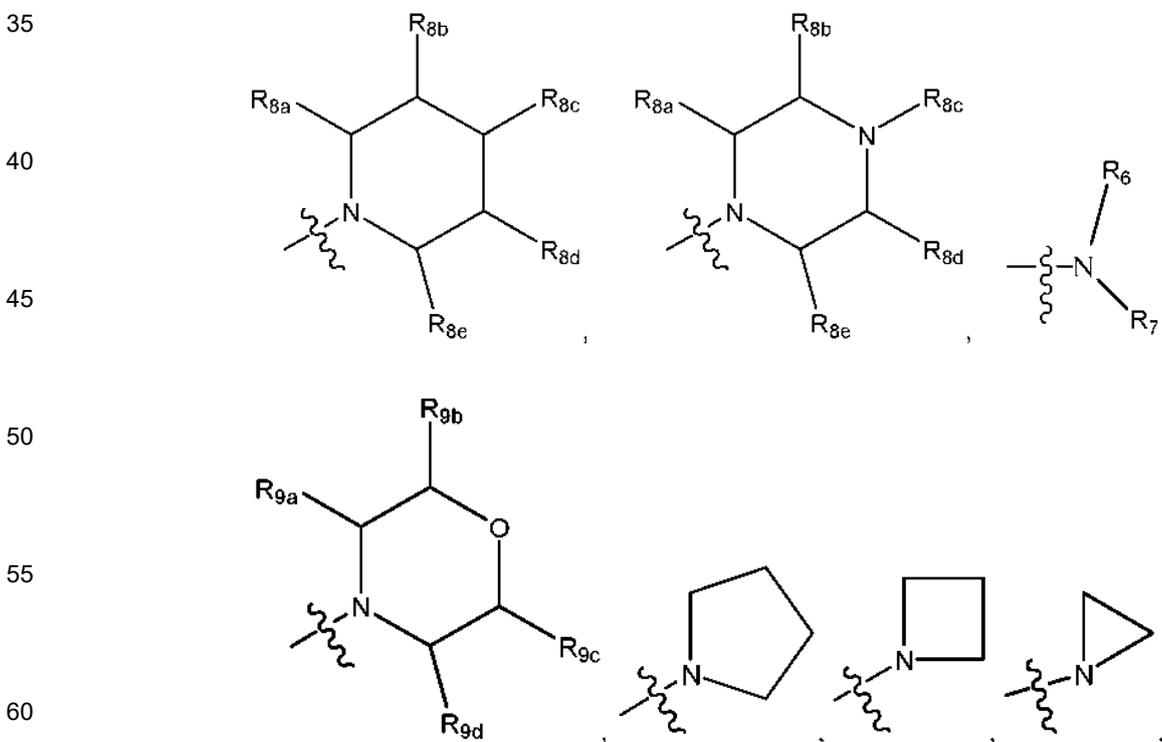
1. Un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



15 en donde

- m es 1;
n es un número entero de 0 a 3;
Z se selecciona independientemente de N y CH;
R₁ se selecciona de halo, haloalquilo C1-C3, y polihaloalquilo C1-C3;
cada uno de R₂, R₃ y R₄ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, amino, alcalcoxi C2-C6, alcoxi C1-C6, alquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6 y haloalquilo C1-C6;
R₅ se selecciona de NR₆, R₇ y Cy, y se sustituye con 0-3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, amino, alcalcoxi C2-C6, alquilalcohol C1-C6, alcoxi C1-C6, alquilo C1-C6, polihaloalquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y Cy;
Cy es un heterocicloalquilo seleccionado de aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, oxazinanilo, morfolinilo, hexahidrofirimidinilo y hexahidropiridazinilo; y
cada uno de R₆ y R₇ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y heterocicloalquilo C3-C6;
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 20
- 25
- 30

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R⁵ se selecciona de:

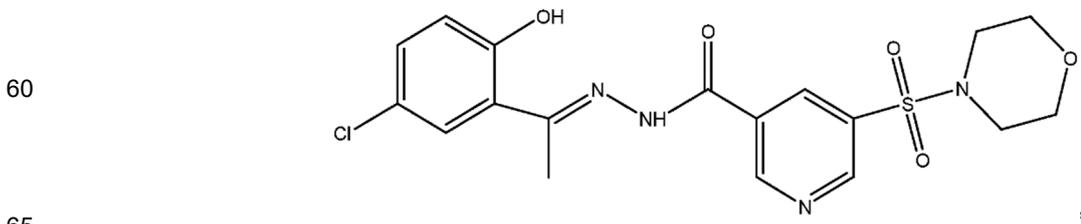
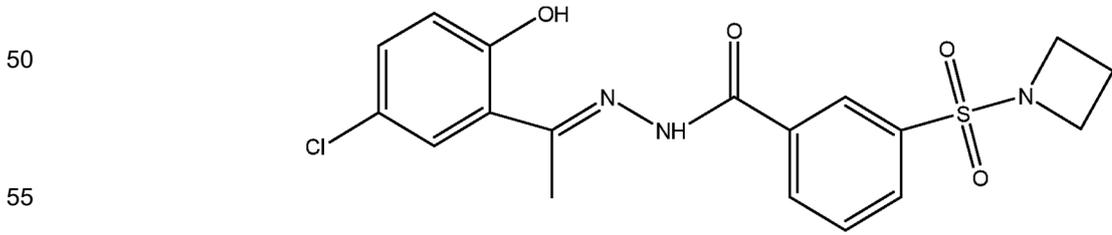
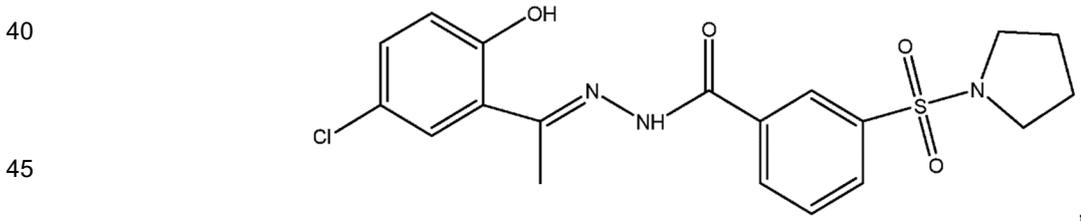
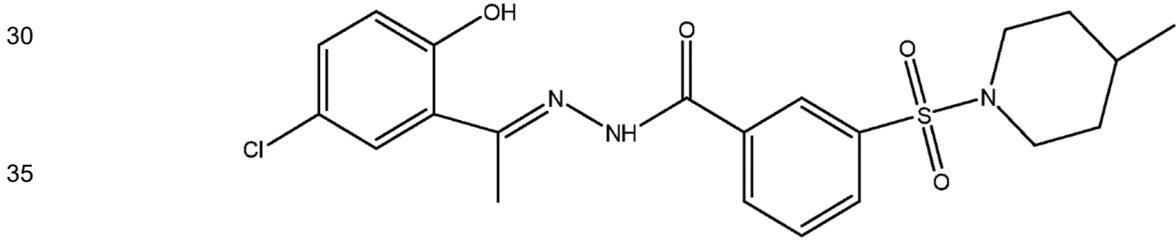
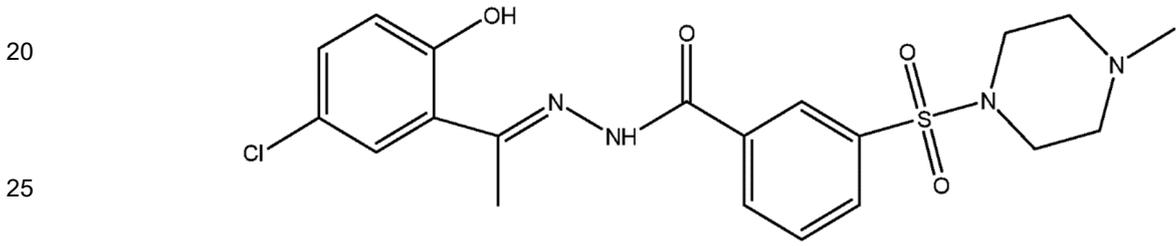
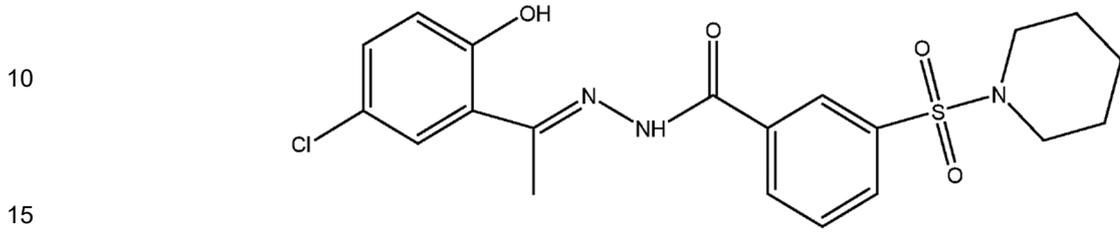


65 en donde

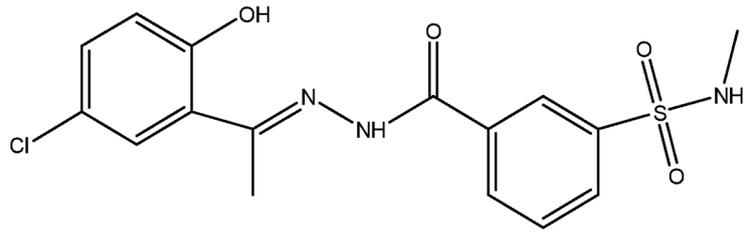
- cada uno de R_{8a}, R_{8b}, R_{8c}, R_{8d} y R_{8e} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, amino,

hidroxilo, alcoxilquilo C2-C6, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3 y polihaloalquilo C1-C3, y alquilo C1-C6, y cada uno de R_{9a}, R_{9b}, R_{9c} y R_{9d} se selecciona independientemente de hidrógeno, amino, halo, hidroxilo, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalquilo C1-C3, polihaloalquilo C1-C3, aziridinilo, azetidínilo, y pirrolidinilo.

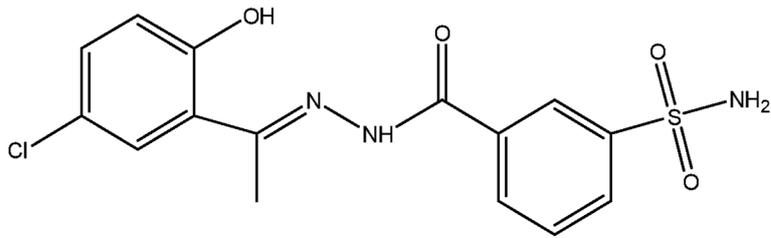
5 3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



5

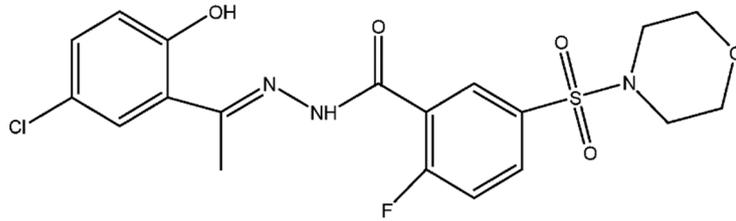


10



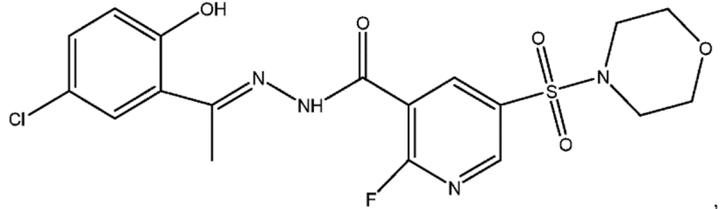
15

20



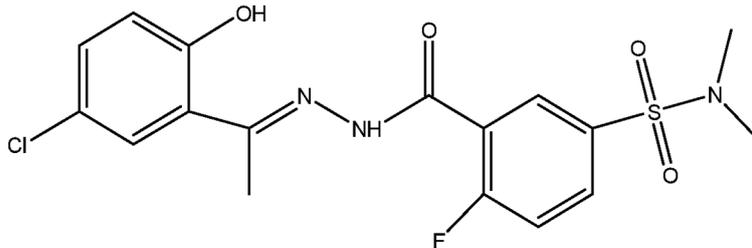
25

30



35

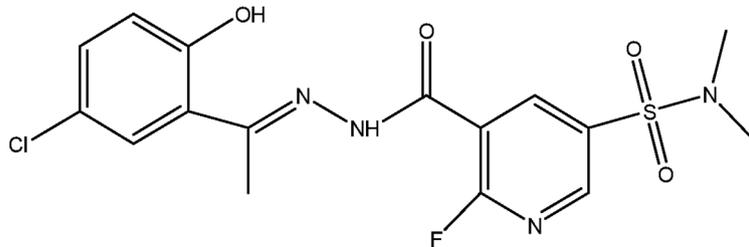
40



45

y

50



55

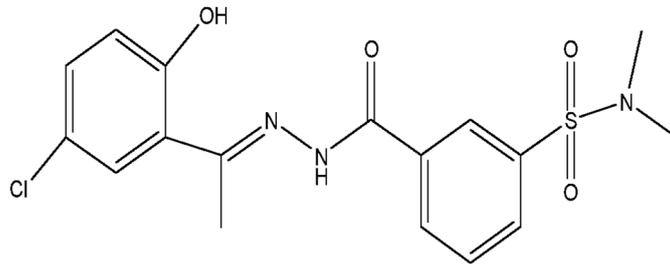
60

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que tiene una estructura representada por una fórmula:

65

5

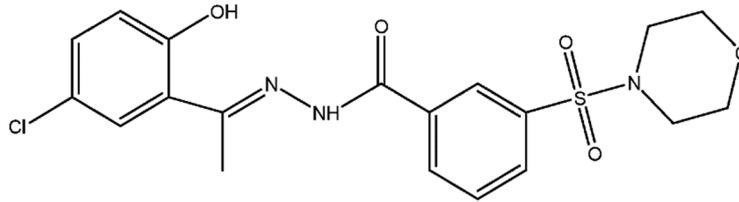


10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que tiene una estructura representada por una fórmula:

15



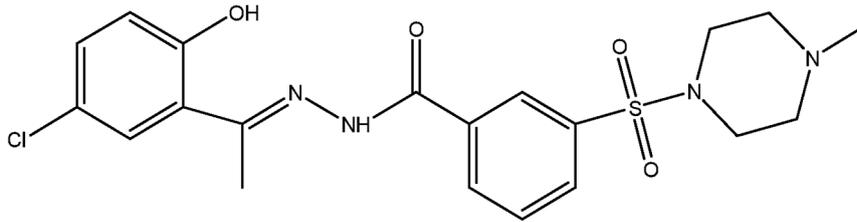
20

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que tiene una estructura representada por una fórmula:

30



35

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un portador farmacéuticamente aceptable.

40

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una composición de conformidad con la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero.