

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 209**

51 Int. Cl.:

C07D 295/185	(2006.01)	A61K 31/54	(2006.01)
C07C 237/22	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 213/81	(2006.01)		
C07D 233/90	(2006.01)		
C07D 295/26	(2006.01)		
A61K 31/166	(2006.01)		
A61K 31/40	(2006.01)		
A61K 31/4453	(2006.01)		
A61K 31/495	(2006.01)		
A61K 31/5375	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2014 PCT/US2014/049906**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2015 WO15021128**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2014 E 14834451 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 3030323**

54 Título: **Inhibidores de KDM1A para el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

06.08.2013 US 201361862759 P
17.03.2014 US 201461954276 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2019

73 Titular/es:

IMAGO BIOSCIENCES INC. (100.0%)
2729 Debbie Court
San Carlos, CA 94070, US

72 Inventor/es:

MCCALL, JOHN M.;
RIENHOFF, JR. HUGH, YOUNG y
CLARE, MICHAEL

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 734 209 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de KDM1A para el tratamiento de enfermedades

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad sobre las solicitudes provisionales de Estados Unidos n.º 61/862.759, presentada el martes 6 de agosto de 2013 y 61/954.276, presentada el 17 de marzo de 2014.

5 Campo de la descripción

La presente descripción se refiere a nuevos compuestos y composiciones de su aplicación como productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades.

Descripción detallada

10 La inhibición de la enzima KDM1A (conocida como desmetilasa 1 específica de lisina, LSD1, proteína que contiene el dominio de amina oxidasa que contiene flavina, AOF2, proteína del complejo BRAF35-HDAC BHC110, complejo de proteína de unión a FAD BRAF35-HDAC), puede alterar la expresión génica en células lo suficiente como para restablecer su función fisiológica adecuada o la del tejido, órgano o el paciente en su conjunto. Esto se puede lograr aumentando la transcripción de un gen o genes que son silenciados patológicamente, (p. ej., como es el caso en algunas células cancerosas y enfermedades hereditarias, o disminuyendo la transcripción de un gen o genes que participan en el estado patológico. Como tal, la inhibición de KDM1A sería útil para el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer, y enfermedades hereditarias, tales como la enfermedad de Wilson, miocardiopatías y hemoglobinopatías.

20 La expresión génica está regulada por el reclutamiento del aparato de transcripción de ARN polimerasa II al molde de ADN. La probabilidad de que este gran complejo de múltiples proteínas se acerque o esté al comienzo de la transcripción del ADN y progrese a través de toda la región de codificación de un gen está determinada, en parte, por secuencias de ADN específicas denominadas promotores y potenciadores, modificaciones de la secuencia de ADN en las proximidades del inicio de la transcripción, proteínas unidas al ADN y la topología del propio molde de ADN. Los factores que potencian la probabilidad de síntesis de ARN de los genes codificantes de proteínas se conocen como factor de transcripción, algunos de los cuales participan en la transcripción de todos los genes codificantes de proteínas y algunos de los cuales son específicos para la transcripción de genes individuales.

25 Un mecanismo principal de control de la transcripción consiste en la limitación de la accesibilidad física de las regiones reguladoras de la transcripción a proteínas que pueden activar o completar transcripción; las proteínas unidas a secuencias de ADN promotoras o potenciadoras pueden ocluir la unión de factores de activación a estas secuencias de ADN dando como resultado menos iniciaciones de transcripción o extensión del complejo de ARN polimerasa en progresión activada. De forma análoga, las restricciones topológicas que no permiten que el ADN molde se desenrolle lo suficiente para permitir la progresión constante de la ARN polimerasa sobre el molde también sirven para limitar las velocidades de transcripción.

30 Los factores generales más importantes que influyen en la síntesis de ARN utilizando un molde de ADN in vivo son las modificaciones de las proteínas histonas que controlan, entre otros factores, la topología del molde de ADN para la transcripción y su accesibilidad por el complejo de la ARN polimerasa. Una pequeña familia de proteínas histonas - H2A, H2B, H3 y H4, se combina para crear un armazón denominado octámero de histonas sobre el cual el ADN se organiza espacial y topológicamente en una estructura repetitiva regular llamada nucleosoma a lo largo de la longitud del ADN. El conglomerado de histonas, otras proteínas, varios ARN y ADN se denomina cromatina. Tanto el ADN como las histonas se modifican químicamente de tal manera que atraen y se unen o repelen otras proteínas con el efecto de potenciar o reprimir la transcripción.

35 La modificación del ADN y los ARN y proteínas asociados que influyen en la regulación de la transcripción y la replicación que no implica la sustitución de las bases de ADN canónicas se denomina epigenética. Estas influencias epigenéticas implican modificaciones químicas reversibles de las cuatro bases de ADN en sí mismas o cambios químicos postraduccionales de las proteínas de la cromatina y las RND que se asocian con el ADN. Estos procesos epigenéticos pueden desempeñar un papel fundamental en la activación o el silenciamiento de la expresión de un gen; además, las modificaciones epigenéticas pueden mantenerse durante la vida útil de un organismo o pueden modificarse dinámicamente en respuesta a señales bioquímicas específicas que se originan internamente dentro de la célula o extracelularmente. Estas alteraciones de la cromatina pueden ocurrir rápidamente o ser muy estables, (p. ej., durante la inducción hormonal de la expresión génica, la estructura de la cromatina en un locus específico puede cambiar radicalmente en segundos para permitir la transcripción máxima o la estructura de la cromatina puede modificarse para suprimir completamente la expresión génica, un estado de cromatina que se puede mantener de manera estable en múltiples divisiones celulares e incluso transgeneracionalmente.

40 La metilación de la citosina en la posición 5' es una modificación común de la base del ADN que, a su vez, es reconocida por una clase de proteínas asociadas con mayor frecuencia a la represión transcripcional. De manera similar, las proteínas histonas están modificadas químicamente pero con una variedad más amplia de aductos químicos, cada uno de los cuales, ya sea solo o en combinación, mejora o reprime la transcripción de genes cercanos. Estas modificaciones de histonas incluyen, entre otras, metilación, acetilación, sumoilación, fosforilación, ubiquitilación

- y miristoilación son reconocidas por otras proteínas asociadas a la cromatina que, a su vez, influyen en las velocidades de transcripción y la replicación del ADN. El estado dinámico de la expresión génica y los estados de cromatina asociados implican que las modificaciones de las histonas no son permanentes, sino que se añaden y eliminan de acuerdo con las necesidades de la célula para productos génicos específicos en momentos específicos durante la ontogenia, la vida adulta y las influencias cambiantes del entorno. De hecho, las modificaciones químicas específicas de las histonas se realizan cada una mediante clases de enzimas que actúan en sitios específicos. Estas enzimas modificadoras de histonas a su vez están sujetas a una regulación estricta. Estas enzimas pueden ser potencialmente atacadas por compuestos que inhiben su actividad con la consecuencia de alterar la expresión génica de manera terapéutica.
- Ahora se sabe que los cambios en el estado de la metilación de las histonas desempeñan papeles críticos en la regulación normal del ciclo celular y el crecimiento, la respuesta al daño y estrés del ADN, y el desarrollo prenatal, incluida la diferenciación. Los estados patológicos, tales como el cáncer, se asocian con patrones alterados de modificaciones de histonas y proteínas modificadoras de histonas mal reguladas, incluidas las enzimas modificadoras de la cromatina. La necesidad de regular estrechamente las modificaciones de las histonas se evidencia por la asociación del estado de metilación de las histonas con la morbilidad humana, incluido el envejecimiento.
- La metilación de histonas puede producirse en cualquiera de los tres restos de aminoácidos básicos: lisina (K), arginina (R) e histidina (H). La metilación de la histona H3 en lisinas en las posiciones 4 (H3K4), 9 (H3K9), 27 (H3K27), 36 (H3K36) y 79 (H3K79) se encuentran entre las modificaciones de histonas mejor estudiadas que influyen en la expresión génica. La tri-metilación de lisina (Kme3) en la histona 3 (H3) en la posición 4 (H3K4me3) es una marca de histona generalmente asociada con la activación de la expresión génica, mientras que H3K9me1 o H3K27me3 están asociadas con la represión de la transcripción del gen. H3K4me1 asociado con potenciadores de ADN de la transcripción génica, mientras que H3K4me3 está asociado con la actividad promotora del gen. De forma análoga, la pérdida del grupo metilo en H3K4 se asocia con la represión de la expresión génica. Por tanto, la adición y eliminación de grupos metilo en H3K4 constituye un interruptor de la transcripción génica. También es evidente que la lisina se puede modificar con un grupo mono-, di- o trimetilo, teniendo cada modificación un efecto biológico diferente a través de la atracción de diferentes proteínas que reconocen aquellas modificaciones específicas de la metilación en ese sitio.
- Un aspecto crítico de la regulación del estado de la metilación de las histonas es el reclutamiento de metiltransferasas y desmetilasas a loci genéticos específicos. Las proteínas de unión específicas de secuencia de ADN, incluidos los factores de transcripción, son una clase de proteínas responsables de este reclutamiento a través del ensamblaje de complejos de proteínas que se unen a estas enzimas de transferencia de metilo. Un ejemplo bien estudiado es el de los elementos de respuesta (TRE) del grupo tritorax de *Drosophila melanogaster* (TrxG) que reclutan la metiltransferasa H3K4, TRX, a genes específicos a través de factores de transcripción que reconocen la secuencia de ADN TRE.
- Las marcas de metilación de histonas son reconocidas por los dominios de unión a metilo en un grupo diverso de proteínas; estos dominios incluyen dedos PHD, WD40 y repeticiones de anquirina, dominios CW y PWWP, y la superfamilia Royal de proteínas. Estas proteínas, a su vez, determinan qué actividades adicionales se reclutan en los sitios de cromatina y, en última instancia, el estado de la transcripción en un locus determinado. De hecho, dependiendo de qué proteína de reconocimiento de metilo se une a la histona marcada, la misma modificación con metil-lisina puede tener efectos opuestos en la transcripción. H3K4me2 y H3K4me3 están asociados con la activación transcripcional, pero cuando están unidas por el inhibidor de la proteína co-represora que contiene el dominio PHD del miembro 2 de la familia de crecimiento (ING2), un complejo de histona desacetilasa asociado se estabiliza reprimiendo la expresión génica. Por tanto, estas proteínas efectoras que reconocen las modificaciones de las histonas de metil-lisina influyen significativamente en el nivel de actividad transcripcional.
- La capacidad de alterar la expresión génica de forma selectiva modificando el estado de la cromatina permite que una nueva estrategia terapéutica induzca o desreprima la expresión de genes que pueden proporcionar un beneficio, especialmente para los genes cuya expresión ha sido suprimida por un mecanismo patológico como en el caso de algunos cánceres o suprimida por un mecanismo fisiológico, pero que la des-represión puede suprimir fenotípicamente mutaciones en genes parálogos con función complementaria.
- Muchos genes dentro de un genoma son miembros de familias de genes como consecuencia de la duplicación de genes. Estos genes se denominan parálogos entre sí. Tras la duplicación de genes, los patrones de expresión de dos genes evolucionarán de una manera distinta en parte para controlar los efectos de la dosificación de genes. Tras la duplicación de genes, la deriva genética aleatoria que surge de mutaciones naturales y la posterior selección de la secuencia de nucleótidos se observa habitualmente primero en las regiones no codificantes de genes duplicados, a menudo en las regiones reguladoras de la transcripción. Los cambios en el ADN en las secuencias reguladoras pueden influir en cualquiera o todos los aspectos de la expresión génica: la magnitud de la expresión, su tiempo de desarrollo, la inducción por estímulos fuera de la célula, incluidas las señales hormonales o metabólicas, y el tipo de célula en el que la expresión está restringida. En los casos en que la duplicación es reciente en el tiempo evolutivo o en los que la selección natural ha mantenido un alto grado de similitud de secuencia de codificación de proteínas, el producto génico de un parálogo, gen A, puede complementar la pérdida patológica o el silenciamiento del otro parálogo, gen B, si la expresión del gen A no es limitante en la misma célula.

- La alteración de los patrones de expresión génica puede ofrecer profundos beneficios terapéuticos para las afecciones genéticas en las que la expresión mejorada de un gen parálogo "rescata" un fenotipo causado por una mutación en un parálogo. Esto podría llamarse complementación génica autóloga. En el caso de la enfermedad de Wilson causada por mutaciones en *ATP7B*, la expresión aumentada por inducción farmacológica de *ATP7A*, una proteína transportadora de cobre estrechamente relacionada, podría rescatar mutaciones en *ATP7B*, otro transportador de cobre. La función básica de cada proteína transportadora de cobre se ha conservado, pero después de la duplicación del gen ancestral común, la expresión de estos dos genes se ha separado espacialmente, uno limitado a los enterocitos intestinales, el otro a los hepatocitos. Este es uno de los muchos ejemplos de genes parálogos en los que un gen puede complementar la pérdida del segundo si se expresa adecuadamente en la misma célula o tejido.
- Un ejemplo notable de una familia de genes parálogos es la familia alfa y beta bien estudiada de genes de globina que codifican las subunidades alfa y beta de la hemoglobina. Cinco genes de tipo beta, cada uno de los cuales surge por duplicación de genes, están ordenados uno al lado del otro en el cromosoma 16, y cada gen se transcribe de manera temporalmente específica a lo largo de los 9 meses de desarrollo embrionario y fetal humano. Las cinco proteínas globinas de tipo beta comparten un alto grado de similitud de secuencia de proteínas, tanto es así que las mutaciones genéticas que inactivan el gen de la globina beta adulta pueden ser clínicamente silenciosas si la expresión de cualquiera de las otras 4 subunidades miembros de la familia de la globina de tipo beta es adecuada. La activación de la expresión y el posterior silenciamiento transcripcional de cada gen de globina de tipo beta fetal y embrionario específico está regulada en parte por mecanismos epigenéticos. El rescate de mutaciones en el gen de la globina beta, mutaciones que son responsables de enfermedades tales como la talasemia mayor o la anemia de células falciformes, por inducción transcripcional de uno o más de los otros genes de tipo beta a través de la manipulación farmacológica del silenciamiento epigenético sería clínicamente beneficioso. La activación autóloga con un agente farmacológico de un parálogo funcionalmente complementario de un gen mutado o patológicamente silenciado puede ser una estrategia terapéutica más exitosa que reemplazar o reparar el gen mutado con una copia de tipo salvaje (normal).
- El interés en influir en la actividad de las modificaciones de histonas para el efecto terapéutico deriva de las observaciones de que la expresión de genes específicos bajo control epigenético podría alterarse alterando marcas epigenéticas, tal como la metilación. En el caso del cáncer, la pérdida de marcas específicas de metilación de histonas concomitantes con la sobreexpresión de histona desmetilasas se asocia con la recurrencia de los cánceres con resultados más deficientes. Estos estudios sugieren que los genes supresores de tumores específicos son silenciados por la pérdida de modificaciones de metilación que a su vez aumentan la supervivencia y el potencial de crecimiento de las células neoplásicas. Esto había llevado a la proposición de que la inhibición de la actividad de la histona desmetilasa podría tener valor terapéutico.
- KDM1A (también conocida como Desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1) o AOF2 o BHC110) fue la primera enzima con actividad específica de lisina desmetilasa descrita de la que se demostró inequívocamente que las modificaciones de las histonas son reversibles en lugar de permanentes. Entre sus sustratos de desmetilasa, KDM1A es una histona H3 lisina desmetilasa que cataliza la desmetilación oxidativa de H3K4me1 o me2 y H3K9me1 o me2 pero no el sustrato H3K4me3. La enzima también desmetila proteínas no histonas, tales como p53 y Gfi1. KDM1A contiene un dominio de amina oxidasa que desmetila el sustrato H3Kme de una manera dependiente de dinucleótido de flavina adenina (FAD) similar a otros inhibidores de monoamino (MAO) y poliamina oxidasa. De hecho, los inhibidores no específicos de las enzimas MAO pueden inhibir la actividad desmetilasa de KDM1A
- KDM1A se sobreexpresa en muchos cánceres humanos, incluido el tumor de Wilm, cáncer pulmón microcítico, de vejiga urinaria, prostático, de mama, de cabeza y cuello, de colon y de ovarios y asociados a recaídas más frecuentes. KDM1A es necesario para la regulación transcripcional mediada por el receptor de andrógenos en el cáncer de próstata, el receptor de estrógenos en los carcinomas de mama y el receptor TLX en neuroblastoma. El déficit de la expresión de KDM1A disminuye la proliferación de células cancerosas. KDM1A también se sobreexpresa en células cancerosas que son independientes de los receptores de hormonas nucleares, incluyendo el cáncer de mama negativo para ER. Los potentes inhibidores selectivos de molécula pequeña de KDM1A deberían ser útiles para el tratamiento de otros cánceres en los que la actividad de KDM1A es demasiado abundante.
- La estructura y el estado de la cromatina también pueden influir en la capacidad de un virus patógeno para insertarse en el ADN del huésped, sufrir transcripción y replicarse. La infección por los virus del herpes alfa, el virus del herpes simple (HSV) y el virus varicela-zóster (VSV) efectúa la remodelación de la cromatina después de la infección de las células huésped para contrarrestar la rápida deposición de nucleosomas que contienen histonas con marcas represivas transcripcionales empleando factores de transcripción codificados por el virus para reclutar el complejo co-activador HCF-1 del huésped que contiene KDM1A y las histonas H3K4 metiltransferasas Set1 o miembros de la familia MLL. Se ha demostrado que la inhibición de KDM1A en células infectadas con HSV1 inhibe la expresión del gen IE de HSV, suprime la infección lítica y reduce las cargas virales. De manera similar, la inhibición de KDM1A causa una disminución en la expresión de los genes tempranos inmediatos en células infectadas con citomegalovirus humano y adenovirus, lo que sugiere un papel más amplio para KDM1A en la patogenia viral.
- La influencia de la actividad de KDM1A en la transcripción de genes específicos depende del reclutamiento de KDM1A en una región promotora de un gen específico a través de proteínas de unión al ADN. En el caso de la expresión génica dependiente de andrógenos, KDM1A se asocia con el receptor esteroide de andrógenos que se dirige

específicamente a los sitios de unión al ADN en los promotores de los genes que responden a los andrógenos. Por tanto, las proteínas que se unen a KDM1A determinan dónde se dirige la actividad de la desmetilasa a lo largo del cromosoma. Se ha informado que muchas proteínas interactúan con KDM1A, incluidos CoREST, CtBP, NuRD, complejos BRAF35, DNMT1, MTA1/2, Mi2beta, RbAp46/48, HDAC1, 2 y 3, TIF1beta, Blimp-1, ZNF217 y ZNF198, un subconjunto del cual forma complejos más grandes y, en algunos casos, complejos que se excluyen mutuamente. El complejo KDM1A/CoREST que también puede incluir DNMT1 y NuRD, entre otros factores, es particularmente importante para la represión de la expresión de genes específicos.

KDM1A se recluta en la región promotora de los genes a través de factores de transcripción específicos del sitio. Tales factores incluyen, entre otros, el receptor de andrógenos, el receptor alfa de estrógenos, Snail1, Slug, Tat de VIH, ZEB1, RBP-J, PIT1, REST, NR2C1, NR2C2 e isoformas de Gfilb. Estos factores de transcripción pueden reclutar a KDM1A para participar en la activación de la expresión génica o el silenciamiento de la expresión génica según el tipo de célula y los factores de transcripción específicos.

Muchas de las actividades enzimáticas que regulan el estado de la cromatina están influenciadas de manera alostérica o requieren cofactores intermedios metabólicos, Mediadores o productos finales del metabolismo celular. Estas relaciones intermoleculares entre la expresión génica y el metabolismo proporcionan a las células vías de señalización que conectan el entorno celular externo e interno, incluidos los nutrientes con mecanismos que modulan la expresión génica. Esta detección celular puede alterar tanto los ajustes a corto como a largo plazo de los patrones de expresión génica que constituyen una memoria epigenética de estados metabólicos históricos y condiciones ambientales. (p. ej., el beta-hidroxibutirato, un producto del metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga y una fuente importante de energía para los mamíferos durante la inanición o el esfuerzo prolongado, inhibe las histonas desacetilasas de clase I (HDAC) pero no las HDAC de clase 2b. Por lo tanto, los efectos de la inanición y la pérdida de nutrientes pueden ser codificados y preservados epigenéticamente. La acetil-coenzima A, el dinucleótido nicotinamida adenina (NAD) y el alfa-cetoglutarato también influyen en los estados de metilación y acetilación de histonas.

El dinucleótido de flavina (FAD) es un cofactor requerido para KDM1A. El FAD, en conjunto con NAD y NADP, actúan como sensores redox celulares. KDM1A convierte temporalmente FAD en FADH después de lo cual un aceptador de electrones, probablemente O₂ y otros, completa el ciclo catalítico regenerando FAD y H₂O₂. Por tanto, el estado redox celular influye en la actividad de KDM1A tanto por su capacidad para oxidar FADH como por otros aceptores de electrones. En un sentido general, los estados de la cromatina, por tanto, la expresión génica, se pueden alterar por las concentraciones variables de intermedios metabólicos y, en el caso específico de KDM1A, esa actividad depende completamente de FAD cuya concentración fluctúa en función de la economía energética de la célula. Además, se ha demostrado que la inhibición de KDM1A puede disminuir la glucosa sérica, reducir el glucógeno hepático y es un potente secretagogo de insulina. La manipulación farmacéutica de la actividad de KDM1A puede resultar útil para el tratamiento de enfermedades que representan aberraciones patológicas del estado energético de la célula, incluido el síndrome metabólico, dislipidemias, diabetes, obesidad, anorexia, retraso del crecimiento, caquexia, lipodistrofias y esteatohepatitis.

Las hormonas esteroideas estradiol y testosterona y el compuesto relacionado desempeñan un papel clave tanto en el desarrollo normal como en los estados patológicos, tal como cáncer de mama y de próstata, en los que el crecimiento de las células tumorales depende de la señalización hormonal. Los efectos biológicos de las hormonas esteroideas están mediados por receptores de unión a ligandos estructural y funcionalmente distintos que funcionan como un factor de transcripción reclutado a un sitio de unión de ADN específico. Los receptores de esteroideos unidos al ligando actúan como el principal regulador transcripcional de los efectos hormonales. La activación transcripcional de la expresión génica para todas las hormonas dependientes de esteroideos depende de la estructura de la cromatina y de la presencia de cofactores. El receptor de estrógenos emplea, (p. ej., los cofactores SRC1, SRC2, AIB1, PELP1, CBP, p300, PCAF, CARM1, PRMT1 y co-represores, tales como NCoR, SMRT y MTA1. La respuesta transcripcional a la estimulación hormonal depende de la interacción de estos cofactores y represores, así como del estado de la cromatina, especialmente la modificación de histonas por enzimas modificadoras de histonas asociadas con los co-reguladores. La estimulación hormonal tanto estrogénica como androgénica induce varias modificaciones de histonas en los promotores de genes diana que alteran la acetilación, el estado de fosforilación y metilación de las histonas locales. Para afectar a la tasa máxima de transcripción para un gen que responde a hormonas, se requiere actividad KDM1A. Por tanto, KDM1A debería ser útil como un objetivo terapéutico de los productos farmacéuticos para mitigar o eliminar la dependencia hormonal de las células tumorales. Esta misma lógica terapéutica se aplica a otros factores de transcripción dependientes de ligando cuya activación transcripcional es parcial o totalmente dependiente de la actividad de KDM1A para alterar los estados de la cromatina lo suficiente como para facilitar la transcripción; ejemplos de estos incluirían la vitamina D, retinoides y receptores activados por lípidos.

Numerosos agentes terapéuticos tienen el efecto de alterar la expresión génica directamente sobre las proteínas, generalmente enzimas, que los viejos estados de la cromatina o indirectamente. Aunque los mecanismos precisos de su acción no se han aclarado completamente, estos mecanismos se pueden inferir de nuestra comprensión de los complejos de proteínas que participan en la activación de la expresión génica específica. Estos agentes incluyen 5'-azacitadina y 5'-aza-2'-desoxicitidina (decitabina) que inhiben la DNMT1 u otras ADN metiltransferasas que se sabe que están presentes y activas en sitios promotores de genes silenciados, tales como el promotor de la globina gamma; vorinostat y panobinostat u otros inhibidores de las enzimas histona desacetilasa (HDAC); hidroxiurea (HU), valproato y butirato de sodio y sus análogos, cada uno de los cuales puede interferir con la actividad de los receptores nucleares

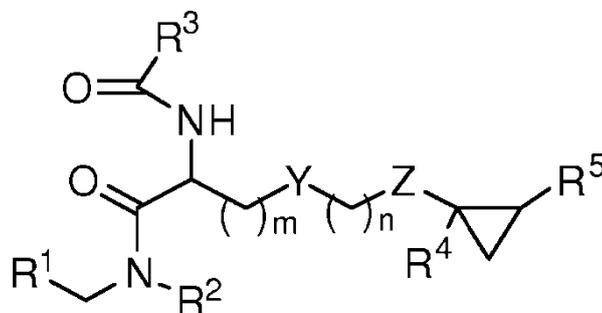
huérfanos. Todos estos agentes disfrutaron de algún uso clínico principalmente en el tratamiento de la enfermedad neoplásica. Aunque se ha demostrado alguna utilidad clínica de estos agentes para otros estados de enfermedad, estos agentes no se han adoptado ampliamente debido a sus modestos efectos terapéuticos y su toxicidad.

5 El uso de agentes que inhiben cualquier actividad enzimática residente en el complejo proteico unido al promotor génico tiene el potencial de interrumpir la represión de la expresión génica de la globina gamma y dar como resultado niveles aumentados de hemoglobina fetal también conocida como hemoglobina F (HbF). Tales objetivos incluyen cualquiera de las interfaces de los contactos proteína-proteína específicos, (p. ej., el complejo NuRD y KDM1A; los dominios de reconocimiento de unión al ADN de, (p. ej., NR2C1 y NR2C2; los dominios de unión a ligando de, (p. ej., NR2C1 y NR2C2; las actividades enzimáticas, tales como lisina desmetilasa, (p. ej., KDM1A; histona desacetilasas (HDAC), (p. ej. HDAC1, 2 o 3; ADN metiltransferasas, (p. ej., DNMT1.

10 Sigue habiendo una necesidad de composiciones y métodos para alterar la expresión génica en células y tejidos suficientes para restaurar la función fisiológica normal de la célula o tejido, incluyendo, (p. ej., apoptosis apropiada en el caso de cáncer, o para alterar el fenotipo patológico de la célula, tejido, órgano u organismo mediante la inducción de la expresión de uno o más genes lo suficiente para suprimir el estado patológico.

15 Por consiguiente, los inventores describen en la presente memoria nuevos compuestos, composiciones y métodos para tratar enfermedades asociadas con la actividad de KDM1A.

Ciertas realizaciones de la invención proporcionan compuestos de la fórmula (I):



(I)

o una de sus sales, en donde:

20 Y se elige entre un enlace, NR^{4a}, O, C(O)NH, NHC(O), S, SO₂ y CH₂;

Z se elige entre un enlace, NR^{4b}, O, C(O)NH, NHC(O), S, SO₂ y CH₂;

m es un número entero de 0 a 5;

n es un número entero de 0 a 3;

25 R¹ y R² se eligen cada uno independientemente entre alquilo, aminoalquilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxilalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, bifenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, y R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶;

30 R³ se elige entre alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, heteroarilamino, heterocicloalquilamino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶;

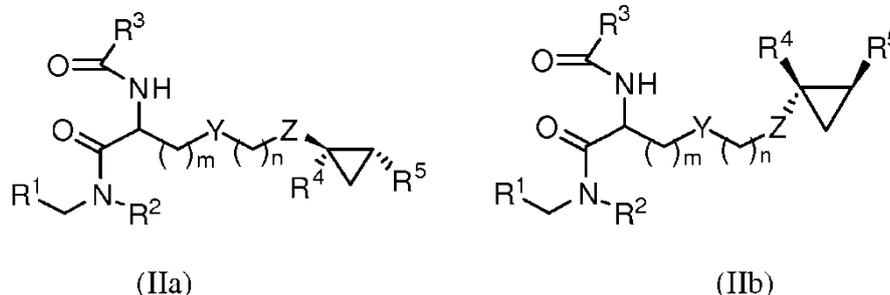
R⁴, R^{4a} y R^{4b} se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo;

R⁵ se elige entre arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶;

35 cada R⁶ se elige independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, COR⁷, SO₂R⁷, NHSO₂R⁷, NHCO₂NHR⁷, NHCOR⁷, NHCONHR⁷, CONHR⁷ y CONR⁷R⁸; y

R⁷ y R⁸ se eligen independientemente entre hidrógeno y alquilo inferior; o R⁷ y R⁸ pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo inferior.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula IIa o IIb:



o una de sus sales, en donde:

Y se elige entre un enlace, NR^{4a}, O, C(O)NH, NHC(O), S, SO₂ y CH₂;

5 Z se elige entre un enlace, NR^{4b}, O, C(O)NH, NHC(O), S, SO₂ y CH₂;

m es un número entero de 0 a 5;

n es un número entero de 0 a 3;

10 R¹ y R² se eligen cada uno independientemente entre alquilo, aminoalquilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxilalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, bifenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, y R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶;

R³ se elige entre alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, heteroarilamino, heterocicloalquilamino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶;

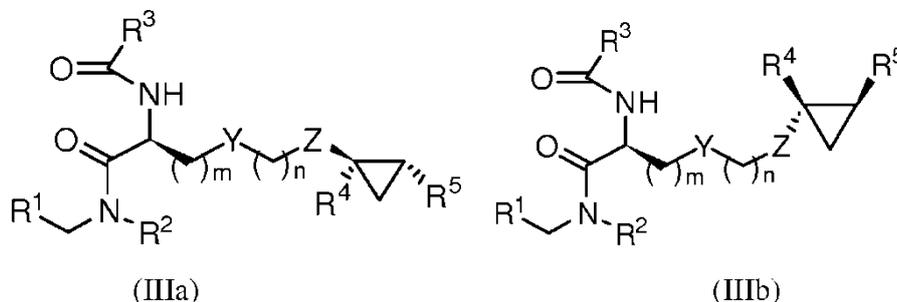
15 R⁴, R^{4a} y R^{4b} se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo;

R⁵ se elige entre arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶;

20 cada R⁶ se elige independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, COR⁷, SO₂R⁷, NHSO₂R⁷, NHSO₂NHR⁷, NHCOR⁷, NHCONHR⁷, CONHR⁷ y CONR⁷R⁸; y

R⁷ y R⁸ se eligen independientemente entre hidrógeno y alquilo inferior; o R⁷ y R⁸ pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo inferior.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula IIIa o IIIb:



25 o una de sus sales, en donde:

Y se elige entre un enlace, NR^{4a}, O, C(O)NH, NHC(O), S, SO₂ y CH₂;

Z se elige entre un enlace, NR^{4b}, O, C(O)NH, NHC(O), S, SO₂ y CH₂;

m es un número entero de 0 a 5;

30 n es un número entero de 0 a 3;

R¹ y R² se eligen cada uno independientemente entre alquilo, aminoalquilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxilalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, bifenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, y R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶;

- 5 R³ se elige entre alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, heteroarilamino, heterocicloalquilamino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶;

R⁴, R^{4a} y R^{4b} se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo;

- 10 R⁵ se elige entre arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶;

cada R⁶ se elige independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, COR⁷, SO₂R⁷, NHSO₂R⁷, NHSO₂NHR⁷, NHCOR⁷, NHCONHR⁷, CONHR⁷ y CONR⁷R⁸; y

- 15 R⁷ y R⁸ se eligen independientemente entre hidrógeno y alquilo inferior; o R⁷ y R⁸ pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo inferior.

En determinadas realizaciones, Z es NR^{4b}.

En determinadas realizaciones, R^{4b} se elige entre metilo e hidrógeno.

- 20 En determinadas realizaciones, el alquilo, tanto en sí mismo o como una parte nombrada de otro sustituyente no cíclico, es alquilo C₁-C₈.

En determinadas realizaciones, R³ se elige entre arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶.

En determinadas realizaciones, R³ se elige entre arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶.

- 25 En determinadas realizaciones, m es un número entero de 0 a 1; Y se elige entre NR^{4a}, O, S, SO₂ y CH₂; n es un número entero de 1 a 3; y R^{4a} se elige entre hidrógeno y alquilo.

En determinadas realizaciones, m es 0; Y es CH₂; y n es un número entero de 1 a 3.

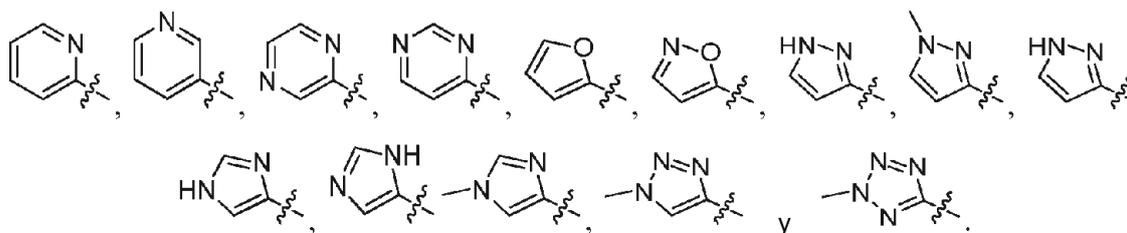
En determinadas realizaciones, n es 1. En determinadas realizaciones, n es 2. En determinadas realizaciones, n es 3.

- 30 En determinadas realizaciones, R³ es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-12 miembros, en los cuales entre uno y cinco miembros de anillo pueden ser heteroátomos elegidos entre N, O y S, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con entre 0 y 3 grupos R⁶.

En determinadas realizaciones, R³ es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en el que entre uno y cuatro miembros de anillo pueden ser heteroátomos elegidos entre N, O y S, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con entre 0 y 3 grupos R⁶.

- 35 En determinadas realizaciones, cada R⁶ se elige entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, OCF₃ y CF₃.

En determinadas realizaciones, R³ se elige entre



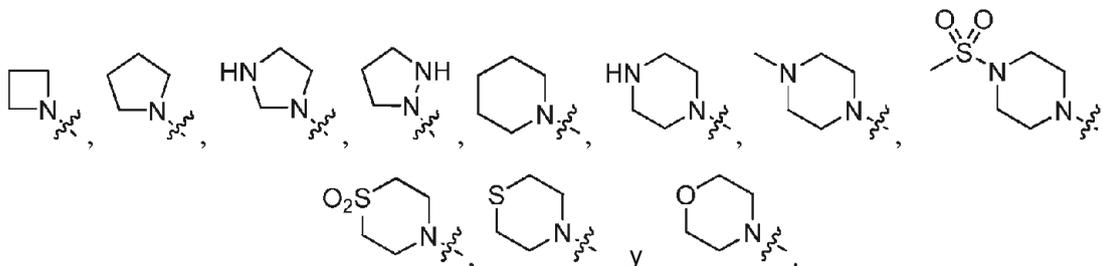
En determinadas realizaciones, R⁴ es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, R⁴ es metilo.

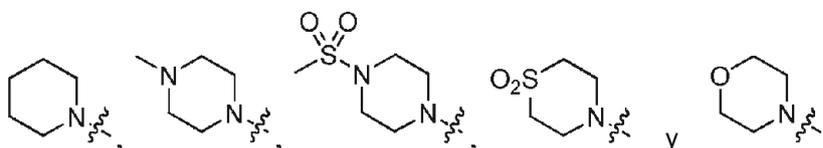
- 40 En determinadas realizaciones, el anillo heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene nitrógeno formado por R¹ y R² junto con el nitrógeno al que están unidos contiene de 3 a ocho átomos.

En determinadas realizaciones, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R^6 .

En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo que contiene nitrógeno formado por R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos se elige entre:



5 En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo que contiene nitrógeno formado por R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos se elige entre:



En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo que contiene nitrógeno formado por R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno

10 al que están unidos es . En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo que contiene nitrógeno formado

por R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos es . En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo que contiene nitrógeno formado por R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos es

. En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo que contiene nitrógeno formado por R^1 y R^2 ,

junto con el nitrógeno al que están unidos es . En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo que

15 contiene nitrógeno formado por R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos es .

En determinadas realizaciones, n es 2 o 3.

En determinadas realizaciones, R^5 es arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R^6 .

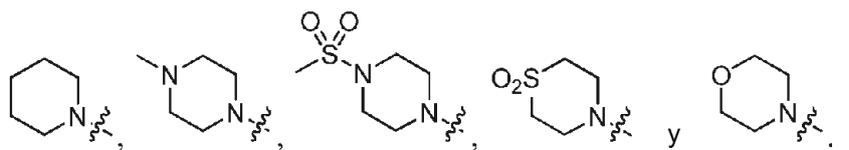
En determinadas realizaciones, R^5 es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R^6 .

En determinadas realizaciones, n es 2 o 3.

20 En determinadas realizaciones, R^5 es heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R^6 .

En determinadas realizaciones, R^5 es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-12 miembros, en los cuales entre uno y cinco miembros de anillo pueden ser heteroátomos elegidos entre N, O y S, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con entre 0 y 3 grupos R^6 .

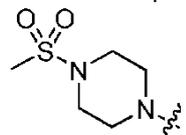
25 En determinadas realizaciones, R^5 es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en los cuales entre uno y cinco miembros de anillo pueden ser heteroátomos elegidos entre N, O y S, y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^6 .



En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo que contiene nitrógeno formado por R¹ y R², junto con el nitrógeno

al que están unidos es En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo que contiene nitrógeno formado

5 por R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos es En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo que contiene nitrógeno formado por R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos es



En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo que contiene nitrógeno formado por R¹ y R²,

10 junto con el nitrógeno al que están unidos es En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo que

contiene nitrógeno formado por R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos es .

En determinadas realizaciones, n es 2 o 3.

10 En determinadas realizaciones, R⁵ es arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶, cualquiera de los cuales se elige independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, OCF₃ y CF₃.

En determinadas realizaciones, R⁵ es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶, cualquiera de los cuales se elige independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, OCF₃ y CF₃.

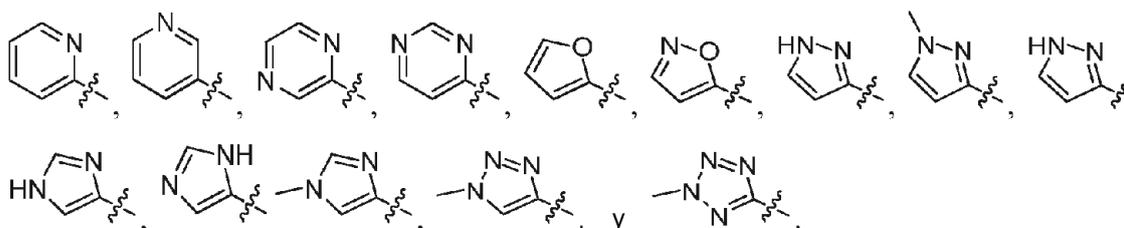
En determinadas realizaciones, n es 2 o 3.

15 En determinadas realizaciones, R⁵ es heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶.

20 En determinadas realizaciones, R⁵ es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-12 miembros, en los cuales entre uno y cinco miembros de anillo pueden ser heteroátomos elegidos entre N, O y S, y que puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶, cualquiera de los cuales se elige independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, OCF₃ y CF₃.

En determinadas realizaciones, R⁵ es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en los cuales entre uno y cinco miembros de anillo pueden ser heteroátomos elegidos entre N, O y S, y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R⁶, cada uno de los cuales es independientemente, si está presente, un grupo alquilo inferior

En determinadas realizaciones, R⁵ se elige entre:



25

En determinadas realizaciones, n es 2 o 3.

También se proporcionan realizaciones en donde cualquier realización anterior en los párrafos [030] - [087] anteriores puede combinarse con una cualquiera o más de estas realizaciones, a condición de que la combinación no sea mutuamente exclusiva. Como se emplea en esta memoria, dos realizaciones son "mutuamente exclusivas" cuando

una se define como algo que no puede solaparse con la otra. Por ejemplo, una realización en donde Y es CH₂ es mutuamente exclusiva con una realización en donde Y es NR^{4b}. Sin embargo, una realización en donde R¹ y R² se toman juntos para formar un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno no es mutuamente exclusiva con una realización en donde R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con flúor.

- 5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, un compuesto como se describe en esta memoria se proporciona para uso como un medicamento.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto como se describe en esta memoria para su uso en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección elegida entre enfermedad de células falciformes, talasemia mayor y otras hemoglobinopatías beta.

- 10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en esta memoria, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está formulada para administración oral.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además otro agente terapéutico.

- 15 En algunas realizaciones, la enfermedad se elige de entre síndrome mielodisplásico (SMD), Leucemia mielógena aguda (LMA) y leucemia mielógena crónica (LMC).

- 20 La inhibición de la actividad de LSD1 sola puede ser suficiente para el tratamiento de algunas enfermedades; para otras, tales como cáncer, las terapias de combinación a menudo son aditivas o sinérgicas en sus efectos terapéuticos e incluso pueden ser necesarias para lograr el beneficio clínico completo deseado. Existe evidencia científica específica para racionalizar la combinación de un inhibidor de LSD1 con el ácido retinoico todo-trans (ATRA), trióxido arsénico, inhibidores de ADN metiltransferasas, tales como 5'-azacitidina o 5'-aza 2'-desoxicitidina, inhibidores de la señalización de NFκB, tal como sulindac o agentes antineoplásicos convencionales, tales como antraciclinas o análogos nucleosídicos, tales como arabinósidos de citosina. De forma análoga, agentes que inducen leucemia de células madre en el ciclo celular (G-CSF, GM-CSF, factor de células madre, trombopoyetina (TPO) o agentes que anulan el papel contribuyente que desempeñan las citocinas (TPO, CCL3 (MIP-1)) en la remodelación del nicho de las células madre del cáncer pueden ser útiles como parte de una combinación que incluye un inhibidor de la LSD1.
- 25

Abreviaturas y Definiciones

Para facilitar la comprensión de la descripción, a continuación se definen una serie de términos y abreviaturas como se emplean en esta memoria:

- 30 Al introducir elementos de la presente descripción o la realización o realizaciones preferidas de la misma, los artículos "un", "uno/a", "el/la" y "dicho/a" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivas y significan que puede haber elementos adicionales distintos a los elementos enumerados.

- 35 El término "y/o" cuando se usa en una lista de dos o más elementos, significa que uno cualquiera de los elementos enumerados se puede emplear solo o en combinación con uno cualquiera o más de los elementos enumerados. (p. ej., la expresión "A y/o B" pretende significar uno o ambos de A y B, es decir A solo, B solo o A y B en combinación. La expresión "A, B y/o C" pretende significar A solo, B solo, C solo, A y B en combinación, A y C en combinación, B y C en combinación o A, B y C en combinación.

- 40 El término "aproximadamente" como se emplea en esta memoria cuando se refiere a un valor medible, tal como una cantidad de un compuesto, la dosis, tiempo, temperatura y similares, pretende abarcar variaciones del 20 %, 10 %, 5 %, 1 %, 0,5 %, o incluso 0,1 % de la cantidad especificada.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un medicamento es una cantidad de medicamento o su sal farmacéuticamente aceptable que elimina, alivia o proporciona alivio de los síntomas de la enfermedad para la que se administra.

- 45 Un "sujeto que lo necesita" es un animal humano o no humano que presenta uno o más síntomas o signos de una enfermedad.

- 50 Cuando se describen intervalos de valores y se utiliza la notación "de n₁ ... a n₂" o "entre n₁ ... y n₂", cuando n₁ y n₂ son los números, entonces, a menos que se especifique lo contrario, esta notación pretende incluir los propios números y el intervalo entre ellos. Este intervalo puede ser integral o continuo entre e incluyendo los valores finales. A modo de ejemplo, el intervalo "de 2 a 6 carbonos" está destinado a incluir dos, tres, cuatro, cinco y seis carbonos, ya que los carbonos vienen en unidades enteras. Compárese, a modo de ejemplo, el intervalo "de 1 a 3 μM (micromolar)", que pretende incluir 1 μM, 3 μM, y todo lo que esté en el medio a cualquier número de cifras significativas (p. ej., 1,255 μM, 2,1 μM, 2,9999 μM, etc.). Cuando n se establece en 0 en el contexto de "0 átomos de carbono", se pretende indicar un enlace o cero.

El término "alquilsulfonilo", como se emplea en esta memoria, significa un grupo alquilo, según se define en esta memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, según se define en esta memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

5 El término "alquilsulfonilalquilo", como se emplea en esta memoria, significa un grupo alquilsulfonilo, según se define en esta memoria, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, según se define en esta memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilalquilo incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilmetilo y etilsulfonilmetilo.

10 El término "acilo", como se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alquenilo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo u otro resto cualquier donde el átomo unido al carbonilo es carbono. Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo $-C(O)CH_3$. Un grupo "alquilcarbonilo" o "alcanoílo" se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, alcanoílo y aroílo.

15 El término "alquenilo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más dobles enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, dicho alquenilo comprenderá de 2 a 6 átomos de carbono. El término "alqueniлено" se refiere a un sistema de doble enlace carbono-carbono unido a dos o más posiciones, tal como etenileno $[-CH=CH-]$, $[-C::C-]$. Los ejemplos de grupos alqueniлено adecuados incluyen etenilo, propenilo, 2-metilpropenilo, 1,4-butadienilo y similares. A menos que se especifique otra cosa, el término "alquenilo" puede incluir grupos "alqueniлено".

20 El término "alcoxi", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo alquil éter, en donde el término alquilo es como se define a continuación. Los ejemplos de grupos alquil éter adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi y similares.

25 El término "alquilo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, dicho alquilo comprenderá de 1 a 10 átomos de carbono. En otras realizaciones, dicho alquilo comprenderá de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en esta memoria. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, noílo y similares. El término "alquilenilo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo alifático saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada unido a dos o más posiciones, tal como metileno $(-CH_2-)$. A menos que se especifique otra cosa, el término "alquilo" puede incluir grupos "alquilenilo".

El término "alquilamino", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo amino. Los grupos alquilamino adecuados pueden estar mono o dialquilados, formando grupos, tales como, por ejemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilmetilamino y similares.

35 El término "alquilideno", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo alquenilo en el que un átomo de carbono del doble enlace carbono-carbono pertenece al resto al que está unido el grupo alquenilo.

40 El término "alquiltio", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo alquil tioéter (R-S-) en donde el término alquilo es como se ha definido anteriormente y en donde el azufre puede estar simple o doblemente oxidado. Los ejemplos de grupos alquil tioéter adecuados incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, *sec*-butiltio, *terc*-butiltio, metanosulfonilo, etanosulfonilo y similares.

45 El término "alquinilo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más triples enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, dicho alquinilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono. En otras realizaciones, dicho alquinilo comprende de 2 a 4 átomos de carbono.

El término "alquinileno" se refiere a un triple enlace carbono-carbono unido a dos posiciones, tal como etinileno $(-C\equiv C-)$. Los ejemplos de grupos alquinileno incluyen etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-2-ilo y similares. A menos que se especifique otra cosa, el término "alquinileno" puede incluir grupos "alquinileno".

50 Los términos "amido" y "carbamoílo", como se emplean en esta memoria, individualmente o en combinación, se refieren a un grupo amino como se describe a continuación unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo o vice versa. El término "C-amido", como se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo $-C(=O)-NR_2$ con R como se define en esta memoria. El término "N-amido", como se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo $RC(=O)NH-$, con R como se define en esta memoria.

55 El término "acilamino", como se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, abarca un grupo acilo unido al resto precursor a través de un grupo amino. Un ejemplo de un grupo "acilamino" es acetilamino $(CH_3C(O)NH-)$.

El término "amino", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a $-NRR'$, en donde R y R' se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar a sí mismo opcionalmente sustituido. Además, R y R' pueden combinarse para formar heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

- 5 El término "aminoácido", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo $-NHCHRC(O)O-$, que puede estar unido al resto molecular precursor para dar un aminoácido N-terminal o C-terminal, en donde R se elige independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, aminoalquilo, amido, amidoalquilo, carboxilo, carboxilalquilo, guanidinalquilo, hidroxilo, tiol y tioalquilo, cualquiera de los cuales puede estar a sí mismo opcionalmente sustituido. El término C-terminal, según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere al resto molecular precursor que está enlazado al aminoácido en el grupo amino, para dar una amida como se describe en la presente memoria, con el grupo carboxilo sin enlazar, dando como resultado un grupo carboxilo terminal o el anión carboxilato correspondiente. El término N-terminal, según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere al resto molecular precursor que está enlazado al aminoácido en el grupo carboxilo, para dar un éster como se describe en la presente memoria, dando el grupo amino sin enlazar una amina secundaria terminal o el catión amonio correspondiente. En otras palabras, C-terminal se refiere a $-NHCHRC(O)OH$ o a $-NHCHRC(O)O^-$ y N-terminal se refiere a $H_2NCHRC(O)O^-$ o a $H_3N^+CHRC(O)O^-$.

El término "arilo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en donde dichos sistemas de anillo policíclicos están condensados entre sí. El término "arilo" abarca grupos aromáticos, tales como fenilo, naftilo, antraceno y fenantrilo.

- 20 El término "arilalqueno" o "aralqueno", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alqueno.

El término "arilalcoxi" o "aralcoxi", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi.

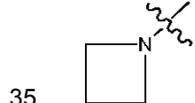
- 25 El término "arilalquilo" o "aralquilo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

El término "arilalquino" o "aralquino", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquino.

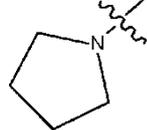
- 30 El término "arilalcanoílo" o "aralcanoílo" o "aroílo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico sustituido con arilo, tal como benzoílo, naftoílo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinnamoílo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinnamoílo y similares.

El término ariloxi como se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular precursor a través de un oxígeno.

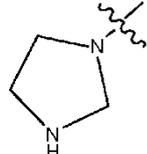
El término azetidina, según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo



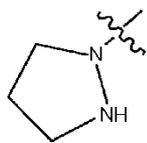
El término pirrolidina, según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo



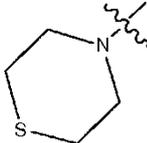
El término imidazolidina, según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo



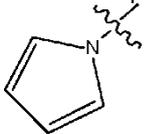
- 40 El término pirazolidina, según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo



El término tiomorfolina, según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo

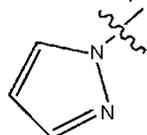


El término pirrol, según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo



5

El término pirazol, según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo



Los términos "benzo" y "benz", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refieren al grupo divalente $C_6H_4=$ derivado de benceno. Los ejemplos incluyen benzotiofeno y benzoimidazol.

10 El término "bifenilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos fenilo conectados a un sitio de carbono en cada anillo.

El término "carbamato", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un éster de ácido carbámico (-NHCOO-) que puede estar unido al resto molecular precursor desde el extremo de nitrógeno o de ácido, y que puede estar opcionalmente sustituido como se define en esta memoria.

15 El término "O-carbamilo", como se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo -OC(O)NRR', con R y R' como se define en esta memoria.

El término "N-carbamilo", como se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo ROC(O)NR'-, con R y R' como se define en esta memoria.

20 El término "carbonilo", según se emplea en esta memoria, cuando está solo incluye formilo [-C(O)H] y en combinación es un grupo -C(O)-.

El término "carboxilo" o "carboxi", según se emplea en esta memoria, se refiere a -C(O)OH o el anión "carboxilato" correspondiente, tal como está en una sal de ácido carboxílico. Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo RC(O)O-, donde R es como se define en esta memoria. Un "C-carboxi" se refiere a grupos -C(O)OR donde R es como se define en esta memoria.

25 El término "ciano", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a -CN.

El término "cicloalquilo", o, como alternativa, "carbociclo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo alquilo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que cada resto cíclico contiene de 3 a 12 miembros de anillo de átomo de carbono y que puede ser opcionalmente un sistema de anillo benzo condensado que está opcionalmente sustituido como se define en esta memoria. En determinadas realizaciones, dicho cicloalquilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. "Bicíclico" y "tricíclico", como se emplean en esta memoria, están destinados a incluir sistemas de anillo condensados, tales como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, así como el tipo multicíclico (multicéntrico) saturado o parcialmente insaturado. El último tipo de isómero se ilustra en general mediante, biciclo[1,1,1]pentano, alcanfor, adamantano y biciclo [3,2,1]octano.

30

35

El término "éster", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo carboxi que une mediante puentes dos restos unidos a átomos de carbono.

El término "éter", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo oxi que une mediante puentes dos restos unidos a átomos de carbono.

El término "guanidina", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a -NHC(=NH)NH_2 , o el catión guanidinio correspondiente.

- 5 El término "halo", o "halógeno", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalcoxi", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

- 10 El término "haloalquilo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo alquilo que tiene el significado que se ha definido anteriormente en donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. Están abarcados específicamente grupos monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un grupo monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo. Los grupos dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos de halo iguales o una combinación de grupos halo diferentes. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Haloalquileno" se refiere a un grupo haloalquilo unido a dos o más posiciones. Los ejemplos incluyen fluorometileno (-CFH-), difluorometileno ($\text{-CF}_2\text{-}$), clorometileno (-CHCl-) y similares.

- 20 El término "heteroalquilo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a una cadena estable lineal o ramificada, o un grupo hidrocarburo cíclico, o combinaciones de los mismos, totalmente saturados o que contienen de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos elegidos entre O, N y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos O, N y S pueden estar situados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{-NH-OCH}_3$.

- 30 El término "heteroarilo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 7 miembros, o un sistema de anillos condensados monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que al menos uno de los anillos condensados es aromático, que contiene al menos un átomo elegido entre O, S y N. En ciertas realizaciones, dicho heteroarilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. El término también abarca grupos policíclicos condensados en donde los anillos heterocíclicos están condensados con anillos arilo, en donde los anillos heteroarilo están condensados con otros anillos heteroarilo, en donde los anillos heteroarilo están condensados con anillos heterocicloalquilo o en donde los anillos heteroarilo están condensados con anillos cicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, piranilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo, azepinilo, diazepinilo, benzazepinilo, y similares. Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

El término "heteroarilalquilo", como se emplea en esta memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos alquilo como se han definido anteriormente que tienen un sustituyente heteroarilo.

- 45 Los términos "heterocicloalquilo" y, de forma intercambiable, "heterociclo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refieren cada uno a un grupo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo como un miembro del anillo, en donde dicho heteroátomo puede elegirse independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En determinadas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo. En otras realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros de anillo. En determinadas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 8 miembros de anillo en cada anillo. En otras realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 7 miembros de anillo en cada anillo. En otras realizaciones adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 5 a 6 miembros de anillo en cada anillo. "Heterocicloalquilo" y "heterociclo" están destinados a incluir sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de miembros de anillo de nitrógeno terciario, y sistemas de anillo carbocíclicos condensados y benzo condensados; adicionalmente, ambos términos también incluyen sistemas donde un anillo del heterociclo está condensado con un grupo arilo, como se define en esta memoria, o un grupo heterociclo adicional. Los ejemplos de grupos heterociclo incluyen aziridinilo, azetidínilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinnolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, isoindolinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, N-metilpiperazinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, diazapanilo, y similares. Los grupos

heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos a menos que se prohíba específicamente.

El término "hidrazinilo", como se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a dos grupos amino unidos mediante un enlace sencillo, es decir, -N-N-.

El término "hidroxi", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a -OH.

- 5 El término "hidroxialquilo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo hidroxi unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

El término "ácido hidroxámico", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a -C(=O)NHOH, en donde el resto molecular precursor está unido al ácido hidroxámico por medio del átomo de carbono.

El término "imino", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a =N-.

- 10 El término "iminohidroxi", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a =N(OH) y =N-O-.

La expresión "en la cadena principal" se refiere a la cadena contigua o adyacente más larga de átomos de carbono que parte del punto de unión de un grupo a los compuestos de una cualquiera de las fórmulas descritas en esta memoria.

- 15 El término "isocianato" se refiere a un grupo -NCO.

El término "isotiocianato" se refiere a un grupo -NCS.

La expresión "cadena lineal de átomos" se refiere a la cadena más larga de átomos seleccionados independientemente de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.

- 20 El término "inferior", según se emplea en esta memoria, solo o en combinación, donde no se defina específicamente lo contrario, significa que contiene de 1 a, y que incluye, 6 átomos de carbono.

La expresión "arilo inferior", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, significa fenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido según se proporciona.

- 25 La expresión "heteroarilo inferior", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, significa 1) heteroarilo monocíclico que comprende cinco o seis miembros de anillo, de los cuales entre uno y cuatro de dichos miembros pueden ser heteroátomos elegidos entre O, S y N, o 2) heteroarilo bicíclico, en donde cada uno de los anillos condensados comprende cinco o seis miembros de anillo, que comprenden entre ellos de uno a cuatro heteroátomos elegidos entre O, S y N.

- 30 La expresión "cicloalquilo inferior", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, significa un cicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros de anillo. Los cicloalquilos inferiores pueden ser insaturados. Los ejemplos de cicloalquilo inferior incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 35 La expresión "heterocicloalquilo inferior", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, significa un heterocicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros de anillo, de los cuales entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos elegidos entre O, S y N. Los ejemplos de heterocicloalquilos inferiores incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. Los heterocicloalquilos inferiores pueden ser insaturados.

- 40 La expresión "amino inferior", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a -NRR', en donde R y R' se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior y heteroalquilo inferior, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Además, los R y R' de un grupo amino inferior pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

El término "mercaptilo", como se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo RS-, donde R es como se define en esta memoria.

El término "nitro", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a -NO₂.

Los términos "oxi" u "oxa", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refieren a -O-.

- 45 El término "oxo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a =O.

El término "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.

El término "perhaloalquilo", como se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo

alquilo donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.

El término "fosfonato", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo $-P(=O)(OR)_2$, en donde R se elige entre alquilo y arilo. La expresión "ácido fosfónico", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo $-P(=O)(OH)_2$.

- 5 El término "fosforamida", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo $-P(=O)(NR)_3$, con R como se define en esta memoria.

Los términos "sulfonato", "ácido sulfónico", y "sulfónico", según se emplean en esta memoria, individualmente o en combinación, se refieren al grupo $-SO_3H$ y su anión como el ácido sulfónico se usa en la formación de sal.

El término "sulfanilo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a $-S-$.

- 10 El término "sulfinilo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a $-S(O)-$.

El término "sulfonilo", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a $-S(O)_2-$.

El término "N-sulfonamido" se refiere a un grupo $RS(=O)_2NR'$ con R y R' como se definen en esta memoria.

El término "S-sulfonamido" se refiere a un grupo $-S(=O)_2NRR'$, con R y R' como se define en esta memoria.

- 15 Los términos "tia" y "tio", según se emplean en esta memoria, individualmente o en combinación, se refieren a un grupo $-S-$ o un éter en donde el oxígeno está reemplazado por azufre. Los derivados oxidados del grupo tio, en concreto sulfinilo y sulfonilo, se incluyen en la definición de tia y tio.

El término "tio", según se emplea en esta memoria, individualmente o en combinación, se refiere a un grupo $-SH$.

El término "tiocarbonilo", según se emplea en esta memoria, cuando está solo incluye tioformilo $-C(S)H$ y en combinación es un grupo $-C(S)-$.

- 20 El término "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $ROC(S)NR'$, con R y R' como se define en esta memoria.

El término "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(S)NRR'$, con R y R' como se definen en esta memoria.

El término "tiocianato" se refiere a un grupo $-CNS$.

El término "trihalometoxi" se refiere a un grupo X_3CO- donde X es un halógeno.

- 25 Cualquier definición en la presente memoria puede usarse junto con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento final de cualquier definición es el que se une al resto precursor. Por ejemplo, el grupo compuesto alquilamido representaría un grupo alquilo unido a la molécula precursora a través de un grupo amido, y el término alcoialquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula precursora a través de un grupo alquilo.

- 30 Cuando se define un grupo como que es "nulo", lo que significa es que dicho grupo está ausente. De manera similar, cuando una designación, tal como "n" que puede elegirse entre un grupo o intervalo de números enteros se designa que es 0, entonces el grupo que designa está ausente, si está en una posición terminal, o se condensa para formar un enlace, si cae entre dos grupos distintos.

- 35 La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo antecedente puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo "opcionalmente sustituido" pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre los siguientes grupos o un conjunto designado particular de grupos, solos o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanoílo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalquenilo inferior, haloalquinilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, 40 halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N_3 , SH, SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior y urea inferior. Dos sustituyentes pueden unirse entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico condensado de cinco, seis o siete miembros que consiste en cero a tres heteroátomos, por ejemplo formando metilendioxi o etilendioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar sin 45 sustituir (p. ej., $-CH_2CH_3$), totalmente sustituido (p. ej., $-CF_2CF_3$), monosustituido (p. ej., $-CH_2CH_2F$) o sustituido a un nivel en cualquier punto entre totalmente sustituido y monosustituido (p. ej., $-CH_2CF_3$). Donde se recitan sustituyentes sin cualificación en cuanto a la sustitución, están abarcadas formas tanto sustituidas como sin sustituir. Cuando un sustituyente se califica como "sustituido", se pretende específicamente la forma sustituida. Además, pueden definirse según se necesiten conjuntos diferentes de sustituyentes opcionales para un resto particular; en estos casos, la 50 sustitución opcional será según se defina, habitualmente inmediatamente seguida de la frase, "opcionalmente sustituido con".

El término R o el término R', que aparecen por sí mismos y sin ninguna designación numérica, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un resto elegido entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Debe entenderse que dichos grupos R y R' están opcionalmente sustituidos como se define en esta memoria. Tanto si un grupo R tiene una designación numérica como si no, debe entenderse que cada grupo R, incluyendo R, R' y Rⁿ donde n = (1, 2, 3, ... n), cada sustituyente y cada término son independientes de cualquier otro de los términos de selección de un grupo. Si alguna variable, sustituyente o término (por ejemplo, arilo, heterociclo, R, etc.) aparece más de una vez en una fórmula de estructura genérica, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Los expertos en la técnica reconocerán además que determinados grupos pueden estar unidos a una molécula precursora o pueden ocupar una posición en una cadena de elementos desde ambos extremos según esté escrito. Por lo tanto, únicamente a modo de ejemplo, un grupo asimétrico, tal como -C(O)N(R)- puede estar unido al resto precursor en el carbono o el nitrógeno.

En los compuestos descritos en la presente memoria existen centros asimétricos. Estos centros se designan mediante los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de sustituyentes en torno al átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, incluyendo formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como d-isómeros y l-isómeros, y sus mezclas. Pueden prepararse estereoisómeros individuales de compuestos sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contengan centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos, seguido de separación, tal como conversión en una mezcla de diastereómeros, seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales o cualquier otro método adecuado conocido en la técnica. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles en el mercado o pueden prepararse y resolverse por técnicas conocidas en la técnica. Además, los compuestos descritos en esta memoria pueden existir en forma de isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas adecuadas de los mismos. Además, los compuestos pueden existir en forma de tautómeros; mediante la presente invención se proporcionan todos los isómeros tautoméricos. Además, los compuestos descritos en esta memoria pueden existir en formas sin solvatar así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas sin solvatar.

El término "enlace" se refiere a una unión covalente entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos mediante el enlace se consideran parte de una subestructura más grande. Un enlace puede ser simple, doble o triple a menos que se indique otra cosa. Una línea discontinua entre dos átomos en una representación de una molécula indica que un enlace adicional puede estar presente o ausente en esa posición.

El término "enfermedad", como se emplea en esta memoria, pretende ser, generalmente, sinónimo, y se usa indistintamente con los términos "trastorno" y "afección" (como en la afección médica), en el sentido de que todos reflejan una condición anormal del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que impide el funcionamiento normal, se manifiesta típicamente al distinguir signos y síntomas, y hace que el ser humano o el animal tenga una duración o calidad de vida reducida.

La expresión "terapia de combinación" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descrito en la presente descripción. Dicha administración abarca la administración conjunta de estos agentes terapéuticos de manera sustancialmente simultánea, tal como en una sola cápsula que tiene una proporción fija de ingredientes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada ingrediente activo. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará los efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en esta memoria.

La frase "terapéuticamente eficaz" pretende calificar la cantidad de ingredientes activos utilizados en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. Esta cantidad está destinada a lograr el objetivo de reducir o eliminar dicha enfermedad o trastorno.

La expresión "terapéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas zwitteriónicas, etc.) que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad indebida, irritación y respuesta alérgica, son proporcionales con una relación razonable de beneficio/riesgo y son efectivos para su uso previsto.

Como se emplea en esta memoria, la referencia al "tratamiento" de un paciente pretende incluir la profilaxis. El término "paciente" significa todos los mamíferos, incluidos los seres humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen seres humanos, vacas, perros, gatos, cabras, oveja, cerdos y conejos. Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se hace más activo *in vivo*. Ciertos compuestos descritos en esta memoria también pueden existir como profármacos, como se describe en *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard y Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zúrich, Suiza 2003). Los profármacos de los compuestos descritos en esta memoria son formas estructuralmente modificadas del compuesto que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar el

compuesto. Además, los profármacos pueden convertirse en el compuesto por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. (p. ej., los profármacos pueden convertirse lentamente en un compuesto cuando se colocan en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto o el fármaco original. Pueden, (p. ej., estar biodisponibles por administración oral, mientras que el fármaco original no lo está. El profármaco puede también tener mejor solubilidad en las composiciones farmacéuticas que el fármaco parental. Una amplia variedad de derivados de profármacos se conocen en la técnica, tales como los que dependen de la escisión hidrolítica o la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el "profármaco"), pero luego se hidroliza metabólicamente en el ácido carboxílico, la entidad activa. Los ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto.

Los compuestos descritos en esta memoria pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye compuestos listados anteriormente en forma de sales, incluyendo sales de adición de ácidos. Las sales adecuadas incluyen aquellas formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales de adición de ácidos serán normalmente farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de sales no farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. También pueden formarse sales de adición básicas y ser farmacéuticamente aceptables. Para una discusión más completa sobre la preparación y selección de sales, consúltese *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Suiza, 2002).

La expresión "sal terapéuticamente aceptable", según se emplea en esta memoria, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos descritos en esta memoria que solubles o dispersables en agua o aceite y terapéuticamente aceptables como se define en esta memoria. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento final y purificación de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto adecuado en forma de la base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, paratoluenosulfonato (p-tosilato) y undecanoato. También, los grupos básicos en los compuestos descritos en esta memoria pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico. También pueden formarse sales por coordinación de los compuestos con un ion de metal alcalino o alcalinotérreo. Por tanto, la presente invención contempla sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los compuestos descritos en esta memoria, y similares.

Pueden prepararse sales de adición básicas durante el aislamiento final y purificación de los compuestos por reacción de un grupo carboxi con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoniaco o una amina primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos, tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, *N,N*-dimetilaniilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, dicitohexilamina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y *N,N'*-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

Una sal de un compuesto puede prepararse por reacción del compuesto adecuado, en forma de la base libre, con el ácido adecuado.

Los compuestos descritos en esta memoria pueden existir como polimorfos y otras formas sólidas distintas, tales como solvatos, hidratos y similares. Un compuesto puede ser un polimorfo, solvato o hidrato de una sal o de la base o ácido libre.

Aunque puede ser posible administrar los compuestos descritos en esta memoria como los productos químicos de partida, también es posible presentarlos como formulaciones farmacéuticas (de forma equivalente, "composiciones farmacéuticas"). Por consiguiente, en la presente memoria se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de uno de determinados compuestos descritos en esta memoria, o una o más sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, amidas o solvatos de los mismos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente uno o más de otros agentes terapéuticos. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el recipiente de los mismos. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Puede utilizarse cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos según sea adecuado y como se entiende en la técnica; p. ej., en Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas descritas

en esta memoria pueden fabricarse de cualquier manera conocida en la técnica, por ejemplo, por medio de mezclado convencional, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, inmovilización o procesos de compresión.

5 Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para uso oral, parenteral (incluyendo subcutáneo, intradérmico, intramuscular, intravenoso, intraarticular, intraadiposo, intraarterial, intracraneal, intralesional, intranasal, intraocular, intrapericárdico, intraperitoneal, intrapleurales, intraprostático, intrarrectal, intratecal, intratraqueal, intratumoral, intraumbilical, intravaginal, intravesical, intravítreo e intramedular), intraperitoneal, rectal, tópico (incluyendo, sin limitación, dérmico, bucal, sublingual, vaginal, rectal, nasal, ótico y ocular), local, mucosal, sublingual, subcutánea, transmucosal, transdérmica, transbucal, transdérmico y vaginal; liposomal, en cremas, en composiciones lipídicas, a través de un catéter, a través de un lavado, a través de infusión continua, a través de infusión, por inhalación, mediante inyección, mediante liberación local, mediante perfusión localizada, baño de células diana directamente, o cualquier combinación de las mismas. La administración, aunque la ruta más adecuada puede depender, (p. ej., de la afección y el trastorno del receptor. Las formulaciones pueden presentarse de manera conveniente en formas farmacéuticas de dosis unitarias y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Típicamente, estos métodos incluyen la etapa de asociar un compuesto descrito en esta memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, profármaco o solvato del mismo ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme y estrecha los principios activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y, después, si fuera necesario, dando forma al producto en la formulación deseada.

20 Las formulaciones de los compuestos descritos en esta memoria adecuados para administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, obleas, obleas o comprimidos, que contienen cada uno de ellos una cantidad predeterminada del principio activo; como polvo o gránulos; como un jarabe, elixir, solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua, una emulsión líquida de agua en aceite o un compuesto dispersado en un liposoma. El principio activo también puede presentarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

30 Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas push-fit hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos se pueden preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos de compresión pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes, diluyentes inertes o lubricantes, agentes tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y pueden formularse para proporcionar una liberación o absorción retardada, ralentizada o controlada del ingrediente activo en el mismo. Las composiciones pueden comprender además un agente que mejora la solubilidad o la dispersabilidad. Todas las formulaciones para administración oral deberán estar en dosis adecuadas para dicha administración. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con la carga, tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores. Se proporcionan núcleos de grageas con revestimientos adecuados. Para ello se pueden utilizar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activas.

Dependiendo de la vía de administración, los compuestos, o gránulos o partículas de los mismos, se puede recubrir con un material para proteger los compuestos de la acción de los ácidos y de otras condiciones naturales que pueden inactivar los compuestos.

50 Los compuestos se pueden formular para su administración parenteral mediante inyección, (p. ej., mediante inyección en bolo o infusión continua, ya sea al cuerpo o al sitio de una enfermedad o herida. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, (p. ej., en ampollas o envases multidosis, con adición de un conservante. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes monodosis o multidosis, (p. ej., ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en forma de polvo o en un estado criodesecado (liofilizado) que requiere únicamente la adición del transportador líquido estéril, (p. ej., solución salina o agua apirógena estéril, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente.

60 Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyectables estériles acuosas y no acuosas (oleosas) que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir

5 agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede
5 contener estabilizantes o agentes adecuados para aumentar la solubilidad de los compuestos y permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Para administrar el compuesto terapéutico por otra administración que no sea parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto o coadministrar el compuesto con un material para prevenir su inactivación (p. ej., a través de la formulación liposomal).

10 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también se pueden formular en forma de una preparación depot. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (p. ej. subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, (p. ej., los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (p. ej. en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados escasamente solubles, (p. ej., en forma de una sal escasamente soluble.

15 Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, o geles formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base con sabor tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto.

20 Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, (p. ej., que contienen bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.

25 Ciertos compuestos descritos en esta memoria pueden administrarse por vía tópica, es decir, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto descrito en esta memoria externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, ojo y nariz, de tal manera que el compuesto no entra significativamente en el torrente sanguíneo. Por el contrario, administración sistémica se refiere a administración oral, intravenoso, intraperitoneal e intramuscular.

30 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel hasta el sitio de la inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para la administración en el ojo, la oreja o la nariz. El ingrediente activo para la administración tópica puede comprender, (p. ej., de 0,001 % a 10 % p/p (en peso) de la formulación. En determinadas realizaciones, el ingrediente activo puede contener hasta un 10% p/p. En otras realizaciones, puede comprender menos del 5 % p/p. En determinadas realizaciones, el ingrediente activo puede comprender de 2 % p/p a 5 % p/p. En otras realizaciones, puede comprender de 0,1 % a 1 % p/p de la formulación.

35 Las formulaciones tópicas, óticas y nasales descritas en esta memoria pueden comprender excipientes además del ingrediente activo. Los excipientes usados habitualmente en tales formulaciones incluyen, pero sin limitación, agentes de tonicidad, conservantes, agentes quelantes, agentes tamponantes y tensioactivos. Otros excipientes comprenden agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes para mejorar la comodidad, polímeros, emolientes, agentes de ajuste del pH y/o lubricantes. Se puede usar cualquiera de una variedad de excipientes en formulaciones descritas en esta memoria, incluyendo agua, mezclas de agua y disolventes miscibles en agua, tales como alcanoles C₁-C₇, aceites vegetales o minerales de 0,5 a 5 % de polímeros solubles en agua no tóxicos, productos naturales, tales como
40 alginatos, pectinas, tragacanto, goma karaya, goma guar, goma xantana, carragenina, agar y goma arábiga, derivados del almidón, tales como acetato de almidón e hidroxipropil almidón, y otros productos sintéticos, tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, éter polivinilmetílico, óxido de polietileno, preferiblemente ácido poliacrílico reticulado y mezclas de esos productos. La concentración del excipiente es, típicamente, de 1 a 100.000 veces la concentración del ingrediente activo. En realizaciones preferidas, los excipientes que se incluirán en las formulaciones se
45 seleccionan, típicamente, debido a su inercia hacia el componente de ingrediente activo de las formulaciones.

En relación a las formulaciones oftalmológicas, óticas y nasales incluyen los agentes adecuados de ajuste de tonicidad incluyen, pero sin limitación, manitol, cloruro de sodio, glicerina, sorbitol y similares. Los agentes tamponantes adecuados incluyen, pero sin limitación, fosfatos, boratos, acetatos y similares. Los tensioactivos apropiados incluyen, pero sin limitación, tensioactivos iónicos y no iónicos (aunque se prefieren los tensioactivos no iónicos), RLM 100, éteres de cetilestearilo POE 20, tal como Procol® CS20 y poloxámero, tales como Pluronic® F68.

50 Las formulaciones expuestas en esta memoria pueden comprender uno o más conservantes. Los ejemplos de tales conservantes incluyen éster de ácido p-hidroxibenzoico, perborato de sodio, clorito de sodio, alcoholes, tales como clorobutanol, alcohol bencilico o feniletanol, derivados de guanidina, tales como polihexametilenbiguanida, perborato de sodio, polyquaternium-1, amino alcoholes, tales como AMP-95, o ácido sórbico. En determinadas realizaciones, la formulación puede ser autoconservada para que no se requiera ningún agente de conservación.

55 En determinadas realizaciones tópicas, las formulaciones se preparan utilizando un sistema de tamponamiento que mantiene la formulación a un pH de aproximadamente 4,5 a un pH de aproximadamente 8. En realizaciones adicionales, el pH es de 7 a 8.

- Los geles para administración tópica o transdérmica pueden comprender, en general, una mezcla de disolventes volátiles, disolventes no volátiles, y agua. En determinadas realizaciones, el componente de disolvente volátil del sistema disolvente tamponado puede incluir alcoholes alquílicos (C₁-C₆) inferiores, alquilglicoles inferiores y polímeros de glicol inferior. En realizaciones adicionales, el disolvente volátil es etanol. Se cree que el componente disolvente volátil actúa como un mejorador de la penetración, mientras que también produce un efecto de enfriamiento en la piel a medida que se evapora. La porción de disolvente no volátil del sistema disolvente tamponado se selecciona de alquilenglicoles inferiores y polímeros de glicol inferiores. En determinadas realizaciones, se utiliza propilenglicol. El disolvente no volátil retarda la evaporación del disolvente volátil y reduce la presión de vapor del sistema de disolvente tamponado. La cantidad de este componente disolvente no volátil, como con el disolvente volátil, está determinada por el compuesto farmacéutico o fármaco que se utiliza. Cuando hay muy poco disolvente no volátil en el sistema, el compuesto farmacéutico puede cristalizar debido a la evaporación del disolvente volátil, mientras que un exceso puede resultar en una falta de biodisponibilidad debido a la mala liberación del fármaco de la mezcla de disolventes. El componente de tampón del sistema de disolvente tamponado puede seleccionarse de cualquier tampón usado habitualmente en la técnica; en determinadas realizaciones, se usa agua. Una proporción común de ingredientes es aproximadamente el 20 % del disolvente no volátil, aproximadamente el 40 % del disolvente volátil y aproximadamente el 40 % de agua. Varios ingredientes opcionales se pueden añadir a la composición tópica. Estos incluyen, pero sin limitación, quelantes y agentes gelificantes. Los agentes gelificantes apropiados pueden incluir, pero sin limitación, derivados de celulosa semisintéticos (tal como hidroxipropilmetilcelulosa) y polímeros sintéticos, polímeros de galactomanano (tales como guar y derivados de la misma) y agentes cosméticos.
- Las lociones incluyen aquellas adecuadas para la aplicación en la piel o los ojos. Una loción ocular puede comprender una solución acuosa estéril que opcionalmente contiene un bactericida y se puede preparar mediante procedimientos similares a los de la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para aplicar en la piel también pueden incluir un agente para acelerar el secado y enfriar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un humectante, tal como el glicerol o un aceite como el aceite de ricino o el aceite de cacahuete.
- Las cremas, pomadas o pastas son formulaciones semisólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Pueden hacerse mezclando el ingrediente activo en forma finamente dividida o en polvo, solo o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de la maquinaria adecuada, con una base grasa o no grasa. La base puede comprender hidrocarburos, tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abeja, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural, tal como aceite de almendras, maíz, cacahuete, de ricino o de oliva; grasa de lana o sus derivados o un ácido graso tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol, tal como propilenglicol o un macrogel. La formulación puede incorporar cualquier agente de superficie activa adecuado, tal como un tensoactivo aniónico, catiónico o no iónico, tal como un éster de sorbitán o un derivado de polioxietileno del mismo. También pueden incluirse agentes de suspensión, tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos, tales como sílices silíceas y otros ingredientes, tales como lanolina.
- Las gotas pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles y pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado, y, en determinadas realizaciones, incluyendo un agente de superficie activa. La solución resultante puede clarificarse por filtración, transferirse a un recipiente adecuado que luego se sella y se esteriliza en autoclave o se mantiene a 98-100 °C durante media hora. Como alternativa, la solución se puede esterilizar mediante filtración y transferir al recipiente mediante una técnica aséptica. Los ejemplos de agentes bactericidas y/o fungicidas adecuados para incluir en las gotas son nitrato o acetato fenilmercurio (0,002 %), cloruro de benzalconio (0,01 %) y acetato de clorhexidina (0,01 %). Disolventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicero, alcohol diluido y propilenglicol.
- Las formulaciones para administración tópica en la boca, (p. ej. bucal o sublingual, incluyen pastillas que comprenden los ingredientes en forma aromatizada, normalmente sacarosa o goma arábiga o tragacanto; y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga.
- Para la administración mediante inhalación, los compuestos pueden administrarse convenientemente desde un insuflador, paquetes presurizados con nebulizador u otros medios convenientes para administrar un aerosol. Los paquetes presurizados pueden comprender un propelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Como alternativa, para la administración por inhalación o insuflación, los compuestos de acuerdo con la invención pueden tomar la forma de una composición de polvo seco, (p. ej., una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, en, (p. ej., cápsulas, cartuchos, paquetes de gelatina o blíster a partir de los cuales se puede administrar el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.
- El compuesto terapéutico también puede administrarse intraespinal o intracerebralmente. Las dispersiones para estos tipos de administraciones se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles (cuando sean hidrosolubles) y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida que se pueda administrar fácilmente mediante una jeringuilla. Debe ser estable en condiciones de fabricación y almacenamiento y tiene que conservarse contra la acción de microorganismos contaminantes tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, (p. ej., agua, etanol, poliol (tal como, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, (p. ej., mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. Puede lograrse la prevención de la acción de microorganismos mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, (p. ej., parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, (p. ej., azúcares, cloruro sódico, o polialcoholes tales como manitol o sorbitol, en la composición.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto terapéutico en la cantidad necesaria en un disolvente adecuado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y requiere que otros ingredientes sean farmacológicamente sólidos. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación preferentes son desecación al vacío y liofilización, que da un polvo del principio activo (es decir, el compuesto terapéutico) más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución del mismo previamente esterilizada mediante filtración.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La forma de dosificación unitaria como se emplea en esta memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. La especificación para las formas farmacéuticas de dosis unitaria de la invención está dictada y depende directamente de (a) las características únicas del compuesto activo y del efecto terapéutico concreto que se debe conseguir y (b) de las limitaciones inherentes en la técnica de mezclar tal compuesto terapéutico para el tratamiento de una afección seleccionada en un paciente.

Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados particularmente anteriormente, las formulaciones descritas anteriormente pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, (p. ej., los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Los compuestos pueden administrarse a una dosis de 0,1 a 500 mg/kg por día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es, generalmente, de 5 mg a 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad de uno o más compuestos que sea eficaz en dicha dosificación o como un múltiplo de la misma, (p. ej., unidades que contienen 5 mg a 500 mg, por lo general aproximadamente de 10 mg a 200 mg.

Las formulaciones farmacéuticas de dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis efectiva, como menciona más adelante en esta memoria, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo. En determinadas realizaciones, una formulación descrita en esta memoria se administra una vez al día. Sin embargo, las formulaciones también pueden formularse para su administración a cualquier frecuencia de administración, incluido una vez a la semana, una vez cada 5 días, una vez cada 3 días, una vez cada 2 días, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, seis veces al día, ocho veces al día, cada hora, o cualquier frecuencia mayor. Dicha frecuencia de dosificación también se mantiene durante un tiempo variable dependiendo del régimen terapéutico. La duración de un régimen terapéutico particular puede variar desde una dosis única hasta un régimen que se extiende meses o años. Las formulaciones se administran en dosis variables, pero las dosis típicas son de una a dos gotas en cada administración, o una cantidad comparable de un gel u otra formulación. Un experto en la técnica estaría familiarizado con la determinación de un régimen terapéutico para una indicación específica.

La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una única forma farmacéutica variará en función del huésped tratado y el modo de administración concreto. De manera similar, la cantidad precisa de compuesto administrado a un paciente será responsabilidad del médico encargado de la atención. El nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género, las dietas, el momento de la administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, el trastorno preciso que se está tratando y la gravedad de la indicación o afección que se está tratando. Además, la ruta de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad.

En ciertos casos, puede ser apropiado administrar al menos uno de los compuestos descritos en esta memoria (o un sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos) en combinación con otro agente terapéutico. Únicamente a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente al recibir uno de los compuestos descritos en esta memoria es inflamación, puede ser apropiado administrar un agente antiinflamatorio en combinación con el agente terapéutico inicial. Como alternativa, únicamente a modo de ejemplo, la eficacia terapéutica de uno de

los compuestos descritos en esta memoria puede mejorarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante solo puede tener un beneficio terapéutico mínimo, por sí solo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global para el paciente mejora). Incluso existe la posibilidad de que dos compuestos, uno de los compuestos descritos en esta memoria y un segundo compuesto pueden lograr conjuntamente el efecto terapéutico deseado que ninguno de los dos pudo lograr por separado. Como alternativa, únicamente a modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un paciente se puede incrementar administrando uno de los compuestos descritos en esta memoria con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. Únicamente a modo de ejemplo, en un tratamiento para la leucemia mielógena aguda o la anemia de células falciformes que involucra la administración de uno de los compuestos descritos en esta memoria, puede producirse un beneficio terapéutico incrementado proporcionando también al paciente otro agente terapéutico para la anemia de células falciformes o para la leucemia mielógena aguda. En cualquier caso, con independencia de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o los dos agentes pueden tener efectos terapéuticos sinérgicos en un paciente.

La terapia de combinación eficaz se puede lograr con una única composición o formulación farmacológica que incluye ambos agentes o con dos composiciones o formulaciones distintas, al mismo tiempo, en donde una composición incluye un compuesto de la presente descripción y la otra incluye el segundo o segundos agentes. Como alternativa, la terapia puede preceder o seguir al otro tratamiento con agente en intervalos que varían desde minutos a meses. La administración de los compuestos de la presente descripción a un paciente seguirá protocolos generales para la administración de productos farmacéuticos, teniendo en cuenta la toxicidad, si la hay, del fármaco. Se espera que los ciclos de tratamiento se repitan según sea necesario.

Los ejemplos no limitantes específicos de posibles terapias de combinación incluyen el uso de ciertos compuestos de la invención con los siguientes agentes y clases de agentes: agentes que inhiben las ADN metiltransferasas, tales como decitabina o 5-azacitadina; agentes que inhiben la actividad de las histonas desacetilasas, histona desumoiilasas, histonas desubiquitinasas o histonas fosfatasa, tales como hidroxiquina; ARN antisentido que podrían inhibir la expresión de otros componentes del complejo proteico unido en el sitio DR en el promotor de globina gamma; agentes que inhiben la acción de Klf1 o la expresión de *KLF1*; agentes que inhiben la acción de Bcl11a o la expresión de *BCL11A*; y agentes que inhiben la progresión del ciclo celular, tal como hidroxiquina, ara-C o daunorubicina; agentes que inducen la diferenciación en células leucémicas, tales como ácido retinoico todo-trans (ATRA).

Por tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto descrito en esta memoria para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos en un sujeto humano o animal en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno que se conoce en la técnica.

Utilizados como monoterapia o en combinación con otros agentes, los compuestos descritos son útiles en la prevención y/o tratamiento de beta-hemoglobinopatías tales como talasemia mayor, enfermedad de células falciformes, hemoglobina E/talasemia y talasemia intermedia.

Los compuestos descritos en esta memoria pueden usarse en el tratamiento de enfermedades en las que un aumento en la transcripción a través de la manipulación de factores reguladores epigenéticos, tales como la inhibición de KDM1A, sería beneficioso para el paciente. Esto se aplica a enfermedades en las cuales, pero sin limitaciones, mutaciones de pérdida de función, mutaciones que resultan en haploinsuficiencia, deleciones y duplicaciones de material genético o mecanismos reguladores epigenéticos han alterado el patrón de expresión normal de un gen o genes que tienen el efecto de alterar la dosis de uno o más productos génicos. Tales enfermedades pueden incluir enfermedades tanto adquiridas como hereditarias en las que la expresión de, (p. ej., citocinas que afectan a la función inmune, está alterada, retraso mental ligado al X y otras formas de función cognitiva o motora comprometida, tal como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, ya sean las formas adquiridas o hereditarias, trastornos de los lípidos, tales como el colesterol elevado, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas o triglicéridos de muy baja densidad, diabetes de tipo uno y diabetes tipo dos, y enfermedades genéticas mendelianas.

Otros trastornos o afecciones que pueden tratarse ventajosamente mediante los compuestos descritos en esta memoria incluyen inflamación y afecciones inflamatorias. Las condiciones inflamatorias incluyen, aunque sin limitación: artritis, incluyendo subtipos y afecciones relacionadas, tales como artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, artrosis, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil, artritis reumática aguda, artritis enteropática, artritis neuropática, artritis psoriásica y artritis piógena; la osteoporosis, tendinitis, bursitis y otros trastornos óseos y articulares relacionados; afecciones gastrointestinales, tales como esofagitis por reflujo, diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, inflamación aguda y crónica del páncreas; inflamación pulmonar, tales como asociadas con infecciones virales y fibrosis quística; afecciones relacionadas con la piel, tales como psoriasis, eccema, quemaduras, quemaduras solares, dermatitis (tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica y dermatitis alérgica) y habones; pancreatitis, hepatitis, prurito y vitiligo. Además, los compuestos de la invención también son útiles en pacientes con trasplante de órganos solos o en combinación con inmunomoduladores convencionales.

Los trastornos autoinmunes se pueden mejorar con el tratamiento con compuestos descritos en esta memoria. Los trastornos autoinmunes incluyen enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, dermatitis, dermatomiositis, diabetes mellitus

de tipo 1, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barré (SGB), encefalomiелitis autoinmunitaria, enfermedad de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso, enfermedad del tejido conjuntivo mixto, esclerosis múltiple (EM), miastenia grave, narcolepsia, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, psoriasis, artritis psoriásica, polimiositis, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerodermia, arteritis temporal (también conocida como "arteritis de células gigantes"), vasculitis y granulomatosis de Wegener.

Los compuestos descritos en esta memoria también son útiles para el tratamiento de lesiones de órganos y tejidos asociadas con quemaduras graves, septicemia, traumatismo, heridas, e hipotensión inducida por hemorragia o resucitación, y también en enfermedades tales como enfermedades vasculares, dolores de cabeza por migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, fiebre reumática, diabetes de tipo I, enfermedad de la unión neuromuscular, incluyendo miastenia grave, enfermedad de la materia blanca, incluyendo esclerosis múltiple, sarcoidosis, nefritis, síndrome nefrótico, síndrome de Behçet, polimiositis, gingivitis, periodontitis, hinchazón que se produce después de la lesión, isquemia, incluyendo isquemia de miocardio, isquemia cardiovascular e isquemia secundaria a paro cardíaco, y similares.

Los compuestos descritos en esta memoria también son útiles para el tratamiento de ciertas enfermedades y trastornos del sistema nervioso. Los trastornos del sistema nervioso central en los que es útil la inhibición de KDM1A incluyen demencias corticales, incluyendo enfermedad de Alzheimer, daño al sistema nervioso central resultante de un derrame cerebral, isquemias, incluyendo isquemia cerebral (tanto isquemia focal, ictus trombótico como isquemia global (p. ej., secundaria a un paro cardíaco) y traumatismo. Los trastornos neurodegenerativos en los que es útil la inhibición de KDM1A incluyen degeneración nerviosa o necrosis nerviosa en trastornos como la hipoxia, hipoglucemia, epilepsia y en casos de traumatismo del sistema nervioso central (SNC) (tales como lesión de la médula espinal y la cabeza), convulsiones y toxicidad hiperbárica inducidas por oxígeno, demencia, (p. ej., demencia presenil y demencia relacionada con el SIDA, caquexia, corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Korsakoff, trastornos cognitivos relacionados con un trastorno de los vasos cerebrales, hipersensibilidad, trastornos del sueño, esquizofrenia, depresión, depresión u otros síntomas asociados con el síndrome premenstrual (SPM) y ansiedad.

Todavía otros trastornos o afecciones tratados ventajosamente por los compuestos descritos en esta memoria incluyen la prevención o el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, especialmente cánceres, ya sea solos o en combinación con los estándares de atención, especialmente aquellos agentes que atacan el crecimiento del tumor mediante la reinstalación de genes supresores de tumores en las células malignas. Los tumores malignos hematológicos y no hematológicos que pueden tratarse o prevenirse incluyen, entre otros, mieloma múltiple, leucemias agudas y crónicas y trastornos proliferativos y neoplásicos hematopoyéticos, incluido el síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC) y leucemia mielógena crónica (LMC), linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (de grado bajo, intermedio y alto), así como tumores sólidos y neoplasias malignas del cerebro, cabeza y cuello, mama, pulmón (incluido el cáncer de pulmón no microcítico), tracto reproductivo, tracto digestivo superior, páncreas, hígado, sistema renal, vejiga urinaria, próstata y colorrectal. Los presentes compuestos y métodos también se pueden usar para tratar la fibrosis, como lo que ocurre con la radioterapia. Los presentes compuestos y métodos pueden usarse para tratar sujetos que tienen o prevenir la progresión de pólipos adenomatosos, incluyendo aquellos con poliposis adenomatosa familiar (PAF) o sarcoidosis. Los trastornos proliferativos no cancerosos también incluyen psoriasis, eccema, y dermatitis.

Los presentes compuestos también se pueden usar en terapias conjuntas, parcial o completamente, en lugar de otras terapias antiinflamatorias convencionales, tales como junto con esteroides, AINE, inhibidores selectivos de la COX-2, inhibidores de la lipoxigenasa 5, antagonistas de LTB₄ e inhibidores de LTA₄ hidrolasa. Los compuestos descritos en esta memoria también se pueden usar para prevenir daños en los tejidos cuando se combinan terapéuticamente con agentes antibacterianos o antivirales.

Los compuestos descritos en esta memoria también son útiles para el tratamiento del tratamiento de trastornos metabólicos. KDM1A, usando flavina adenosina dinucleótido (FAD) como cofactor, regula epigenéticamente los genes de gasto de energía en adipocitos dependiendo de la disponibilidad de FAD celular. Además, la pérdida de la función de KDM1A induce una serie de reguladores del gasto energético y del metabolismo mitocondrial que dan como resultado la activación de la respiración mitocondrial. Adicionalmente, en los tejidos adiposos de ratones alimentados con una dieta rica en grasas, la expresión de los genes dirigidos a KDM1A se reduce.

El síndrome metabólico (también conocido como síndrome metabólico X) se caracteriza por tener al menos tres de los siguientes síntomas: resistencia a la insulina; grasa abdominal: en los hombres, esto se define como una cintura de 40 pulgadas o más, en mujeres de 35 pulgadas o más; niveles altos de azúcar en la sangre: al menos 110 miligramos por decilitro (mg/dl) después del ayuno; triglicéridos elevados: al menos 150 mg/dl en el torrente sanguíneo; HDL bajas, menos de 40 mg/dl; estado prototrombótico (p. ej., nivel elevado del inhibidor del fibrinógeno o del activador del plasminógeno en la sangre); o presión arterial de 130/85 mmHg o mayor. Se ha descubierto una conexión entre el síndrome metabólico y otras afecciones, tales como obesidad, presión arterial alta y niveles altos de colesterol LDL, todos los cuales son factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. (p. ej., se ha demostrado una mayor relación entre el síndrome metabólico y la aterosclerosis. Las personas con síndrome metabólico son más propensas

a desarrollar diabetes de tipo 2, así como SOP (síndrome de ovario poliquístico) en mujeres y cáncer de próstata en hombres.

5 Tal como se ha descrito anteriormente, la resistencia a la insulina puede manifestarse de varias maneras, incluyendo diabetes de tipo 2. La diabetes de tipo 2 es la afección relacionada de forma más obvia a la resistencia a la insulina. La hiperinsulinemia compensatoria ayuda a mantener niveles normales de glucosa a menudo durante décadas hasta que se desarrolle diabetes manifiesta. En última instancia, las células beta del páncreas no pueden superar la resistencia a la insulina mediante hipersecreción. Los niveles de glucosa aumentan y se puede establecer el diagnóstico de diabetes. Los pacientes con diabetes de tipo 2 permanecen hiperinsulinémicos hasta que están en el estadio avanzado de la enfermedad. Tal como se ha descrito anteriormente, la resistencia a la insulina también se puede correlacionar con hipertensión. La mitad de los pacientes con hipertensión esencial son resistentes a la insulina e hiperinsulinémicos, y hay pruebas de que la presión arterial está relacionada con el grado de resistencia a la insulina. La hiperlipidemia, también, se asocia con la resistencia a la insulina. El perfil lipídico de los pacientes con diabetes de tipo 2 incluye aumento de los niveles séricos de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de triglicéridos y, a veces, una disminución del nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Se ha encontrado resistencia a la insulina en personas con niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Por lo tanto, los niveles de insulina se han relacionado con la síntesis de VLDL y los niveles de triglicéridos en plasma.

10 Las enfermedades metabólicas específicas y los síntomas a tratar por los compuestos, las composiciones y los métodos se describen en esta memoria y son los mediados al menos en parte por KDM1A. Por consiguiente, en esta memoria se describen métodos: para tratar la resistencia a la insulina en un sujeto; para reducir la acumulación de glucógeno en un sujeto; para elevar las HDL o HDLc, disminuir las LDL o LDLc, cambiar el tamaño de partícula LDL de LDL pequeño denso a normal, disminuir las VLDL, reducir los triglicéridos, o inhibir la absorción de colesterol en un sujeto; para reducir la resistencia a la insulina, mejorar la utilización de la glucosa o disminuir la presión arterial en un sujeto; para reducir la grasa visceral en un sujeto; para reducir las transaminasas séricas en un sujeto; para inducir la respiración mitocondrial en un sujeto; o para el tratamiento de enfermedades; comprendiendo todos la administración de una cantidad terapéutica de un compuesto como se describe en esta memoria, a un paciente que lo necesite. En realizaciones adicionales, la enfermedad a tratar puede ser una enfermedad metabólica. En una realización adicional, la enfermedad metabólica puede seleccionarse del grupo que consiste en: obesidad, diabetes mellitus, especialmente diabetes de tipo 2, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico X, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y esteatosis hepática. En otras realizaciones, la enfermedad a tratar puede seleccionarse del grupo que consiste en: enfermedades cardiovasculares, incluida enfermedad vascular, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad de los vasos periféricos. En realizaciones preferidas, los métodos anteriores no dan lugar a la inducción o mantenimiento de un estado hipoglucémico.

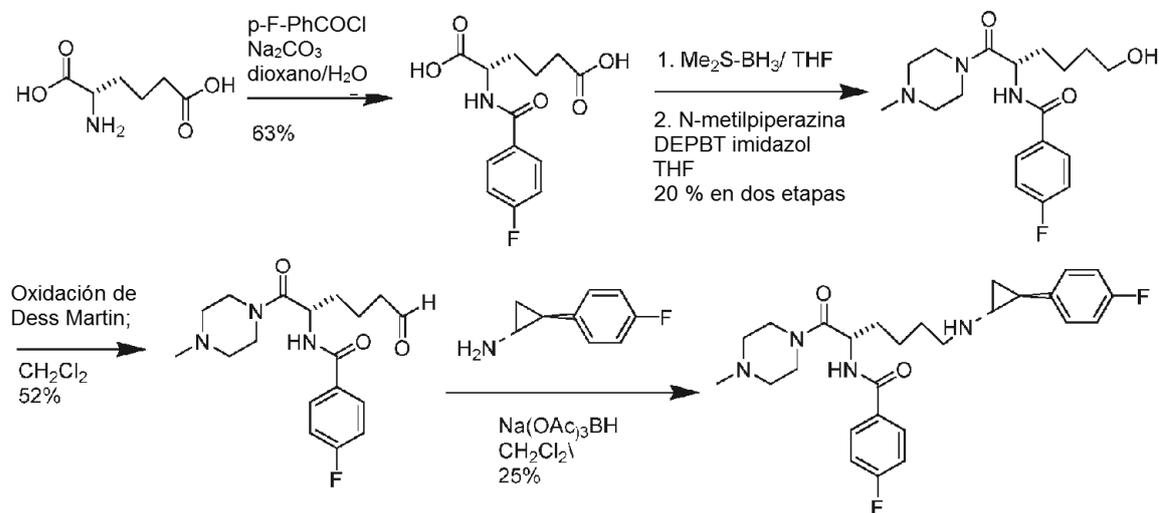
35 Además de ser útil para el tratamiento humano, ciertos compuestos y formulaciones descritos en esta memoria también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluidos mamíferos, roedores, y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

Métodos

Métodos sintéticos generales para preparar compuestos

Los siguientes esquemas pueden utilizarse para poner en práctica la presente invención.

Esquema 1



5

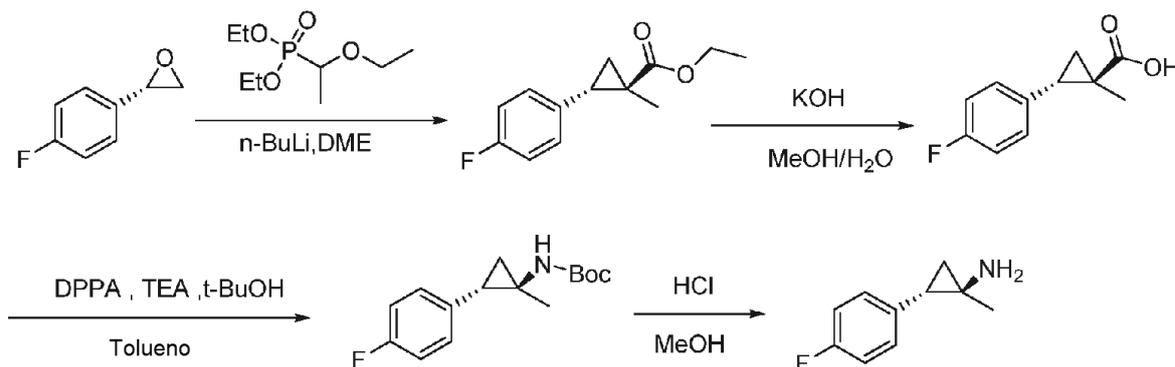
El esquema 1 represente un ejemplo de una síntesis en donde R^3 y R^5 son cada uno *para*-fluorofenilo en el producto final. Sin embargo, mediante la sustitución de reactivos en donde el flúor está reemplazado por otro sustituyente, tal como metoxi o cloro, o en donde están presentes sustituyentes adicionales en el fenilo, o en donde el fenilo está reemplazado por otro arilo o heteroarilo en la etapa 1 o la etapa 4, pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula I. El sustituyente *trans*-2-fenil-aminociclopropano puede existir en dos formas estéricas distintas que se preparan a partir de las formas (+) y (-) del material de partida *trans*-2-fenilaminociclopropano. Además, los compuestos donde $n = 3$ pueden prepararse a partir de ácido L-glutámico en lugar de ácido L-adípico por los mismos métodos. Pueden realizarse variaciones adicionales a través de métodos conocidos en la técnica.

10

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los métodos ilustrados más adelante también pueden extrapolarse a compuestos descritos en esta memoria que aún no se han preparado o ensayado.

15

Intermedio A: (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropanamina



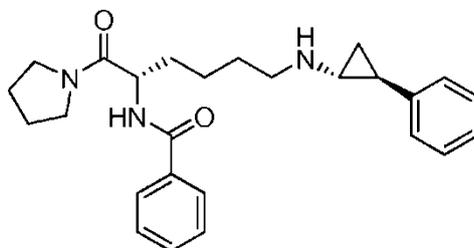
20

Una solución de 2-(dietoxifosforil)propanoato de etilo (3,45 g, 14,48 mmol, 2,00 equiv.) en dimetil éter de etilenglicol (20 ml) se trató gota a gota con *n*-BuLi (2,5 M) (5,8 ml) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A esto se le añadió 2-(4-fluorofenil)oxirano (1 g, 7,24 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h mientras la temperatura se mantenía a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a TA. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto dio como resultado 1 g (62 %) de (1R)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropano-1-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo. Una solución de (1R)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropano-1-carboxilato de etilo (1 g, 4,50 mmol, 1,00 equiv.) en metanol/H₂O (10/2 ml) e hidróxido potásico (1,26 g, 22,46 mmol, 4,99 equiv.) se agitó durante 10 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con H₂O. El valor del pH de la solución se ajustó a 2 con ácido clorhídrico

25

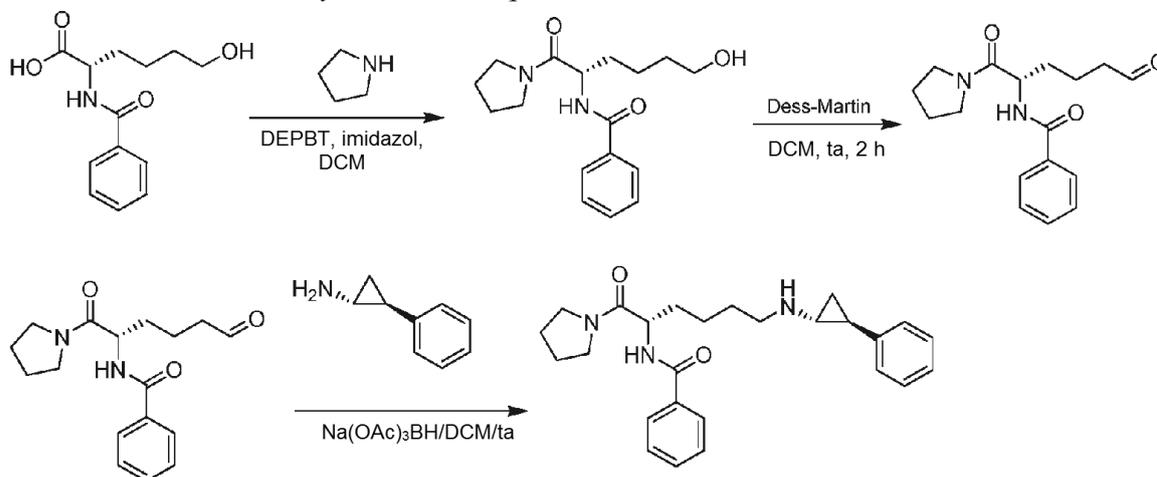
(2 mol/l). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 800 mg (92 %) de ácido (1R)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropano-1-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo. Una solución de ácido (1R)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropano-1-carboxílico (400 mg, 2,06 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno (10 ml) se mezcló con difenoxifosforil azida (680 mg, 2,47 mmol, 1,20 equiv.) y trietilamina (312 mg, 3,08 mmol, 1,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante 30 min a 90 °C en un baño de aceite. Después, se añadió *tert*-butanol (2 ml). La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 12 h más mientras la temperatura se mantenía a 90 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la solución resultante se diluyó con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con H₂O. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto dio como resultado 350 mg (64 %) de N-[(1R)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color amarillo. Una solución de N-[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropil]carbamato de *tert*-butilo (350 mg, 1,32 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (HCl) (10 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 10 ml de H₂O. El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con una solución saturada de bicarbonato sódico. La solución resultante se extrajo con 3 x 10 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 200 mg (92 %) de (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropan-1-amina en forma de un aceite de color amarillo.

EJEMPLO 1: N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida



20

Esquema de Reacción para Compuestos Unidos a Alquilo



25

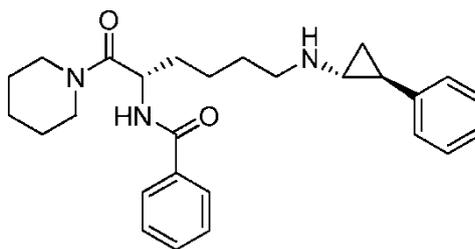
30

35

Se preparó ácido (S)-2-benzamido-6-hidroxihexanoico a partir de ácido (S)-2-amino-6-hidroxihexanoico. Este material (1 g, 3,98 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano se hizo reaccionar con 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) (2,4 g, 8,03 mmol, 2,00 equiv.) e imidazol (542 mg, 7,97 mmol, 2,00 equiv.). Esto se siguió de la adición de una solución de pirrolidina (283 mg, 3,98 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano a 0 °C en 30 min. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La solución se diluyó con KH₂PO₄(ac.). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa y se eluyó con MeCN con NH₄HCO₃ al 0,5 %. Esto dio como resultado 640 mg (53 %) de (S)-N-(6-hidroxi-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida en forma de un aceite de color amarillo claro. Se oxidó (S)-N-(6-hidroxi-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida (640 mg, 2,10 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (100 ml) con peryodinano de Dess-Martin (DMP) (893 mg, 2,11 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C en un baño de agua/hielo y después se diluyó con Na₂SO₃(ac.) y NaHCO₃(ac.). Las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (10:1). Esto dio 150 mg (24 %) de (S)-N-(1,6-dioxo-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-

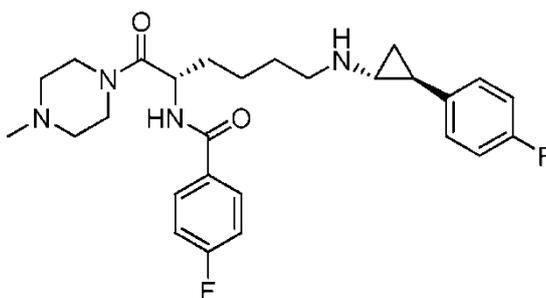
il)benzamida en forma de un sólido de color blanco. Se disolvió (S)-N-(1,6-dioxo-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida (150 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (25 ml). Se añadió (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (66 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.). Después de agitar 5 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (252 mg, 1,19 mmol, 2,40 equiv.). La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Después de completarse la adición, la solución resultante se diluyó con NaHCO₃ sat. Después, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. (ACN/H₂O con NH₄HCO₃ al 0,5 %). Esto dio como resultado 29 mg (14 %) de N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ ppm: 7,85 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 7,60-7,00 (m, 8H), 4,85-4,75 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,70-3,30 (m, 4H), 2,74 (t, *J*= 7,2 Hz, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,07-1,75 (m, 7H), 1,74-1,37 (m, 4H), 1,10-0,95 (m, 2H); EM (EN, *m/z*): 420 (M + H).

EJEMPLO 2: N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)benzamida



Se preparó N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)benzamida de la misma manera que la descrita para la síntesis de N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. Se acopló ácido (S)-2-benzamido-6-hidroxihexanoico con piperidina usando 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona e imidazol. La alcohol (S)-N-(6-hidroxi-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)benzamida resultante se oxidó en condiciones de Dess-Martin para dar la aldehído (S)-N-(1,6-dioxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. Esta se acopló con (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina en condiciones de aminación reductora (Na(OAc)₃BH) para producir el producto deseado N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)benzamida en forma de un aceite incoloro. EN, *m/z* = 434 (M+H). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ ppm: 7,86 (d, *J*= 7,2Hz, 2H), 7,70-7,40 (m, 3H), 7,30-7,15 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 1H), 7,06 (d, *J*= 7,2 Hz, 2H), 5,15-5,00 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 2H), 2,34 (t, *J*= 7,2Hz, 2H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,10-1,40 (m, 4H), 1,15-1,00 (m, 2H).

EJEMPLO 3: 4-fluoro-N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida

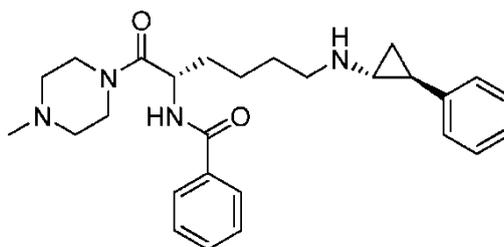


Se preparó 4-fluoro-N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida de manera análoga al ejemplo previo. La alcohol 4-fluoro-N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida se preparó mediante reducción de ácido (S)-2-(4-fluorobenzamido)hexanodioico con Me₂S-BH₃. Este tipo de reducción se usó para preparar alcoholes similar (p. ej., El material de partida de alcohol ácido (S)-2-benzamido-6-hidroxihexanoico para la síntesis de N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida). En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 1000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de ácido (S)-2-(4-fluorobenzamido)hexanodioico (10 g, 35,30 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (300 ml). Después, se añadió una solución de Me₂S-BH₃ (11 ml, 3,00 equiv.) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a 0 °C en un baño de hielo/sal. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 ml de metanol. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 300 ml de Na₂CO₃ sat. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas acuosas se combinaron. El valor del pH de la solución se ajustó a 2 con ácido clorhídrico (2 mol/l). La solución resultante se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1 x 500 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se retiraron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 6 g (63 %) de ácido (S)-2-(4-fluorobenzamido)-6-hidroxihexanoico en forma de un aceite incoloro. Este material se hizo reaccionar con N-metil piperazina, seguido de oxidación de Dess-Martin y acoplamiento

mediante aminación reductora con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina de la manera descrita para la síntesis de N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida para producir el producto deseado,

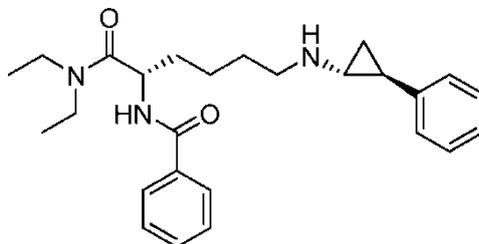
4-fluoro-N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida en forma de un aceite incoloro. EN, m/s = 485 (M+H). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ ppm: 7,83 (dd, *J*₁=5,4 Hz, *J*₂ = 1,4 Hz, 2H), 7,18-7,04 (m, 3H), 7,00-6,87 (m, 4H), 5,17-5,05 (m, 1H), 3,78-3,50 (m, 4H), 2,71 (t, *J* = 6,9Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28-2,21 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,72-1,31 (m, 9H), 1,07-0,96 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 1H).

EJEMPLO 4: N-((S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)hexan-2-il)benzamida



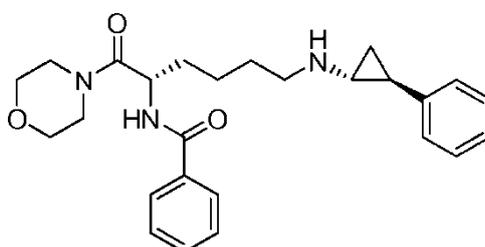
Se preparó N-((S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)hexan-2-il)benzamida de la misma manera que la descrita para la síntesis de N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. Se acopló ácido (S)-2-benzamido-6-hidroxihexanoico con N-metil piperazina usando 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) e imidazol. La alcohol (S)-N-(6-hidroxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida resultante se oxidó en condiciones de Dess-Martin para dar la aldehído (S)-N-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida. Esta se acopló con (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina en condiciones de aminación reductora (Na(OAc)₃BH) para producir la N-((S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)hexan-2-il)benzamida deseada en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ ppm: 7,91-7,80 (m, 2H), 7,60-7,42 (m, 3H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,15-7,02 (m, 3H), 5,03 (dd, *J* = 8,1 Hz, 6,0 Hz, 1H), 3,85-3,48 (m, 4H), 2,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,60-2,35 (m, 4H), 2,35-2,25 (m, 4H), 1,95-1,72 (m, 3H), 1,70-1,38 (m, 4H), 1,10-0,95 (m, 2H); EM (EN, *m/z*): 449 (M + H).

EJEMPLO 5: N-((S)-1-(dietilamino)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)hexan-2-il)benzamida



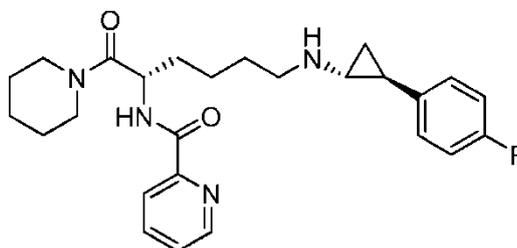
Se preparó 4-fluoro-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)etil)sulfonil)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida por el método descrito para N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. Se hizo reaccionar ácido (S)-2-benzamido-6-hidroxihexanoico con dietilamina y 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT)/imidazol para dar (S)-N-(1-(dietilamino)-6-hidroxi-1-oxohexan-2-il)benzamida con un rendimiento del 45 % en forma de un aceite incoloro. Esto se oxidó en condiciones de Dess-Martin para dar la aldehído (S)-N-(1-(dietilamino)-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida con un rendimiento del 45 % en forma de un aceite de color amarillo. El aldehído se hizo reaccionar con (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina en condiciones de aminación reductora (Na(OAc)₃BH) para dar N-((S)-1-(dietilamino)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)hexan-2-il)benzamida en forma de un aceite de color amarillo claro (rendimiento del 6 %). EN, m/z = 422 (M+H). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ ppm: 7,85 (dd, *J*₁ = 5,25 Hz, *J*₂ = 1,65 Hz, 2H), 7,68-7,40 (m, 3H), 7,22 (t, *J* = 7,35Hz, 2H), 7,15-7,00 (m, 3H), 4,94-5,05 (m, 1H), 3,60-3,45 (m, 3H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,73 (t, *J* = 7,2Hz, 1H), 2,27-2,35 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 3H), 1,67-1,39 (m, 4H), 1,31 (t, *J* = 7,05Hz, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,05Hz, 3H), 1,10-0,95 (m, 2H)

EJEMPLO 6: N-((S)-1-morfolino-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)hexan-2-il)benzamida



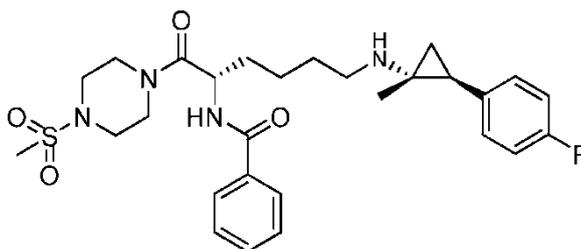
Se preparó N-((S)-1-morfolino-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)hexan-2-il)benzamida por el método que se ha descrito anteriormente para N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. Se hizo reaccionar ácido (S)-2-benzamido-6-hidroxi-hexanoico con morfolina, 3-(dietoxifosforilo)xi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) e imidazol para dar (S)-N-(6-hidroxi-1-morfolino-1-oxohexan-2-il)benzamida con un rendimiento del 37 % en forma de un aceite incoloro. Esto se oxidó en condiciones de Dess-Martin para dar (S)-N-(1-morfolino-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida con un rendimiento del 45 % en forma de un aceite incoloro. Este material se hizo reaccionar con (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina en condiciones de aminación reductora (Na(OAc)₃BH) para dar, después de HPLC prep., un rendimiento del 7 % de N-((S)-1-morfolino-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)hexan-2-il)benzamida en forma de un aceite de color amarillo claro. EN, m/z = 436 (M+H). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ ppm: 7,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,35 Hz, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,35 Hz, 2H), 7,15-7,08 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 5,00 (t, *J* = 7,05 Hz, 1H), 3,80-3,48 (m, 8H), 2,32 (t, *J* = 3,0 Hz, 2H), 2,36-2,08 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 2H), 1,54-1,40 (m, 2H), 0,97-1,12 (m, 2H)

EJEMPLO 7: N-[(2S)-6-[[[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il]piperidin-2-carboxamida



Se preparó N-[(2S)-6-[[[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il]piperidin-2-carboxamida por el método que se ha descrito para N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. Una muestra de 240 mg de (S)-N-(6-hidroxi-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)picolinamida se convirtió en condiciones de Dess-Martin en la aldehído (S)-N-(1,6-dioxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)picolinamida en forma de un aceite de color amarillo. En condiciones de aminación reductora con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina, el aldehído dio el producto N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)picolinamida en forma de un aceite de color amarillo claro. EN, m/z = 453 (M+1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,65 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,03-7,94 (m, 1H), 7,65-7,42 (m, 1H), 7,15-6,89 (m, 4H), 5,05-5,18 (m, 1H), 3,74-3,43 (m, 4H), 2,70 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,32-2,17 (m, 1H), 1,99-1,79 (m, 2H), 1,80-1,38 (m, 11H), 1,07-0,89 (m, 2H).

EJEMPLO 8: N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropil)amino)-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida



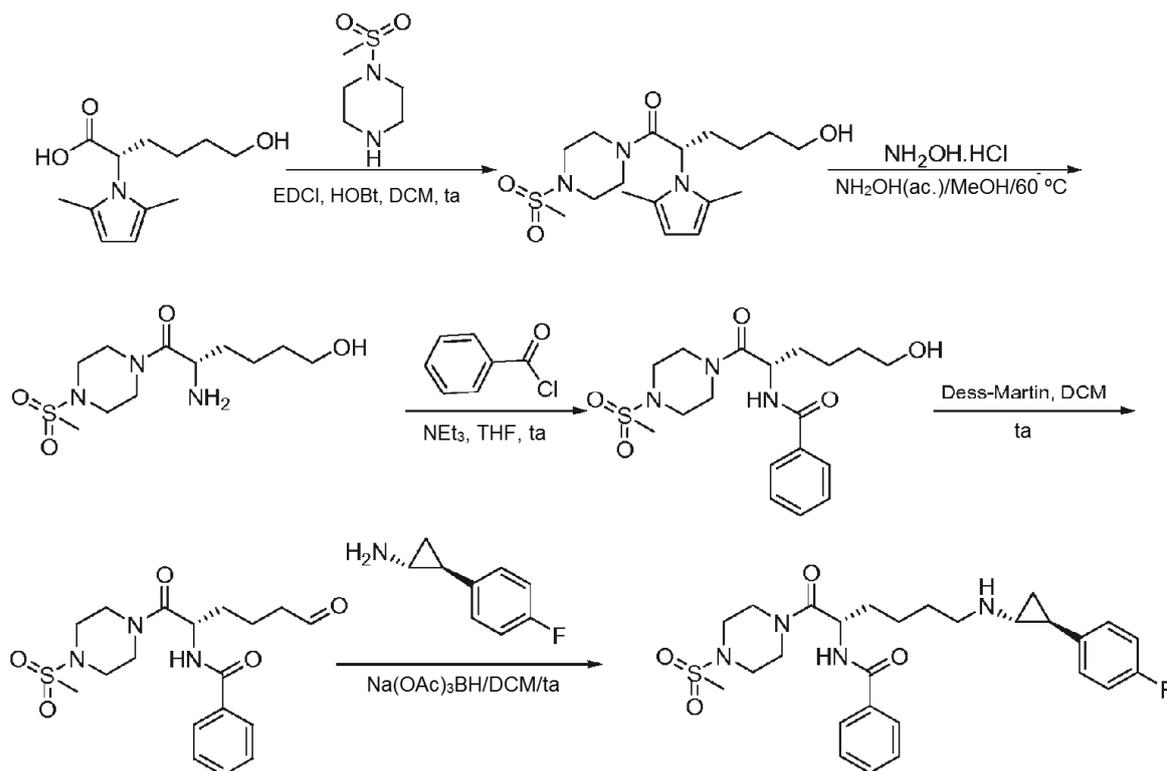
Se preparó N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropil)amino)-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida con una modificación del método que se usó para N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. El alcohol intermedio clave (S)-N-(6-hidroxi-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida se preparó de una manera ligeramente diferente a la descrita anteriormente. En primer lugar, se hizo reaccionar ácido (2S)-2-amino-6-metoxi-6-oxohexanoico con cloruro de benzoilo para dar ácido (S)-2-benzamido-6-metoxi-6-oxohexanoico. Esto se convirtió en la amida 5-benzamido-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-6-oxohexanoato de (S)-metilo con 1-metano sulfonilpiperazina/HATU y DIEA. El éster se hidrolizó con LiOH en metanol/agua para producir el ácido, ácido (S)-5-benzamido-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-6-oxohexanoico, con un rendimiento del 72 % en forma de un sólido de color amarillo. Esto se redujo con BH₃/THF para dar el alcohol (S)-N-(6-hidroxi-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida con un rendimiento del 59 % en forma de un aceite de color amarillo. Esto se convirtió en el mesilato (S)-N-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida usando cloruro de metanosulfonilo y trietilamina. El mesilato fue un sólido de color blanco. El rendimiento fue el 40 %. El mesilato se hizo reaccionar de una segunda manera con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropanamina en presencia de DIEA/KI en acetonitrilo para dar N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropil)amino)-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 18 %. EN, m/z = 545 (M+H). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): 7,80-7,83 (m, 2H), 7,51-7,53 (m, 3H), 7,07-7,12 (m, 2H), 6,92-7,01 (m, 1H), 5,13-5,18 (m, 1H), 3,88-4,05 (m, 2H), 3,43-3,92 (m, 4H), 3,09-3,21

(m, 2H), 2,72-2,80 (m, 5H), 2,12-2,17 (m, 1H), 1,50-1,89 (m, 6H), 0,81-1,11 (m, 4H)

N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida: Esta preparación es similar a la de N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida mediante oxidación de Dess-Martin y aminación reductora para formar el producto. Sin embargo, la síntesis de la (S)-N-(6-hidroxi-1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida intermedia difiere en que este método da una pureza óptica superior.

5

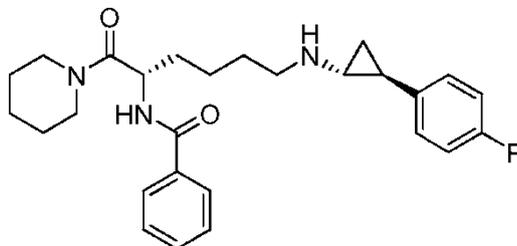
EJEMPLO 9: N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida



- 10 N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida. Una solución de ácido (S)-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-hidroxihexanoico (820 mg, 3,64 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano 1-metanosulfonylpiperazina (2,18 g, 13,27 mmol, 3,00 equiv.), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida "EDCI" (1,7 g, 2,00 equiv.) e hidroxibenzotriazol, "HOBT" (1,2 g, 2,00 equiv.) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyeron con acetato de etilo/petróleo (1:3). Esto dio como resultado 340 mg (25 %) de (S)-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-hidroxi-1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)hexan-1-ona en forma de un sólido de color amarillo. Una solución de este material (440 mg, 1,18 mmol, 1,00 equiv.) en etanol se trató con una solución de NH₂OH.HCl (430 mg, 5,20 equiv.) en agua y NH₂OH (1,97 g, 28,70 equiv.). La solución resultante se agitó durante 6 días a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se inactivó con agua enfriada con hielo. El pH se ajustó a pH 10 con NaOH acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se concentraron y el residuo sometió a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (10:1). Esto dio como resultado 210 mg (60 %) de (S)-2-amino-6-hidroxi-1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)hexan-1-ona en forma de un sólido. Una muestra de 322 mg de este material (1,1 mmol, 1,0 equiv en tetrahidrofurano y NEt₃ (133 mg, 1,32 mmol, 1,20 equiv.) se hizo reaccionar con una solución de cloruro de benzoilo (185 mg, 1,32 mmol, 1,20 equiv.) en tetrahidrofurano a 0 °C durante la adición y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 304 mg (70 %) de (S)-2-amino-6-hidroxi-1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)hexan-1-ona en forma de un aceite incoloro. Esta (S)-2-amino-6-hidroxi-1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)hexan-1-ona se oxidó para dar el aldehído correspondiente de la manera descrita para N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. Rendimiento del 66 %. Esta (S)-N-(1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida resultante se hizo reaccionar con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina en las condiciones de aminación reductora descritas anteriormente para producir la N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

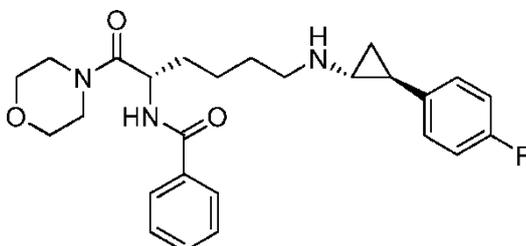
deseada en forma de un aceite incoloro, rendimiento del 14 %. EN, $m/z = 457$ (M+H). RMN ^1H (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ ppm: 7,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,43-7,60 (m, 3H), 6,90-7,12 (m, 4H), 5,03 (t, $J = 7,05$ Hz, 1H), 3,89-4,03 (m, 2H), 3,62-3,77 (m, 1H), 3,45-3,58 (m, 1H), 3,33-3,45 (m, 2H), 3,20-3,330 (m, 1H), 3,08-3,20 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,73 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,25-2,32 (m, 1H), 1,78-1,95 (m, 3H), 1,40-1,68 (m, 4H), 0,92-1,08 (m, 2H).

5 EJEMPLO 10: N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)benzamida



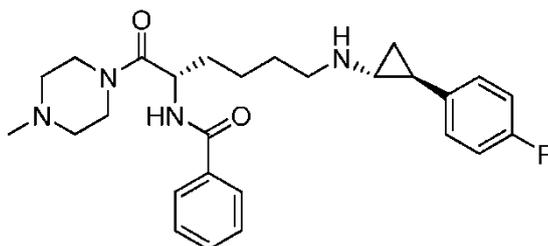
10 Se preparó N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)benzamida por el mismo método que se ha descrito para N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. Se hizo reaccionar ácido (S)-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-hidroxihexanoico con piperidina/EDCI/HOBt para producir (S)-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-hidroxi-1-(piperidin-1-il)hexan-1-ona. Esto se desprotegió con hidroxilamina en metanol para producir (S)-2-amino-6-hidroxi-1-(piperidin-1-il)hexan-1-ona que pudo hacerse reaccionar con cloruro de benzoilo y trietilamina para producir (S)-N-(6-hidroxi-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. Este alcohol se oxidó en condiciones de Dess-Martin para producir el aldehído (S)-N-(1,6-dioxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. El aldehído, a su vez, se acopló con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina en condiciones de aminación reductora ($\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$) para producir el producto N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)benzamida en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^1H (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ ppm: 7,92-7,83 (m, 2H), 7,60-7,45 (m, 3H), 7,12-7,00 (m, 2H), 7,00-6,90 (m, 2H), 5,07 (dd, $J = 8,1$ Hz, 5,7 Hz, 1H), 3,75-3,42 (m, 4H), 2,72 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,31-2,25 (m, 1H), 1,95-1,40 (m, 13H), 1,10-0,90 (m, 2H); EM (EN, m/z): 452 (M + H).

20 EJEMPLO 11: N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-morfolino-1-oxohexan-2-il)benzamida



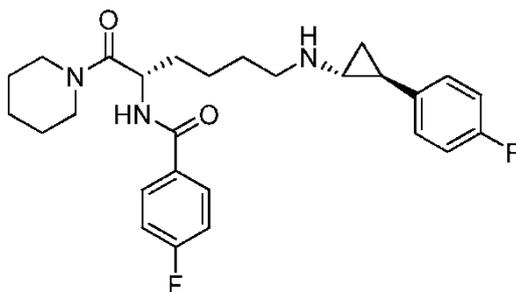
25 Se preparó N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-morfolino-1-oxohexan-2-il)benzamida por el mismo método que se ha descrito para N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. Se hizo reaccionar ácido (S)-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-hidroxihexanoico con morfolina/EDCI/HOBt para producir (S)-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-hidroxi-1-morfolinohexan-1-ona con un rendimiento del 69 %. Esto se desprotegió con hidroxilamina en metanol para producir (S)-2-amino-6-hidroxi-1-morfolinohexan-1-ona que pudo hacerse reaccionar con cloruro de benzoilo y trietilamina para producir (S)-N-(6-hidroxi-1-morfolino-1-oxohexan-2-il)benzamida con un rendimiento del 63 % a la desprotección y un 69 % a la formación de amida. Este alcohol se oxidó en condiciones de Dess-Martin para producir el aldehído (S)-N-(1-morfolino-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida con un rendimiento del 70 %. El aldehído, a su vez, se acopló con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina en condiciones de aminación reductora ($\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$) para producir el producto N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-morfolino-1-oxohexan-2-il)benzamida con un rendimiento del 21 % después de la purificación por HPLC prep. EN, $m/z = 454$ (M+H). RMN ^1H (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ ppm: 7,85 (dd, $J_1 = 5,1$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 2H), 7,83-7,45 (m, 3H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 2H), 5,03 (d, $J = 4,05$ Hz, 1H), 3,72-3,67 (m, 8H), 2,72 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,29-2,27 (m, 1H), 0,95-1,90 (m, 10H)

EJEMPLO 12: N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida



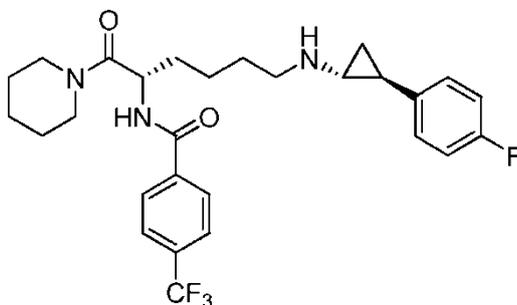
Se preparó N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida por el mismo método que se ha descrito para N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. Se preparó (S)-N-(6-hidroxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida de la manera habitual. El alcohol se oxidó en condiciones de Dess-Martin para producir el aldehído (S)-N-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 75 %. El aldehído, a su vez, se acopló con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina en condiciones de aminación reductora ($\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$) para producir el producto N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il)benzamida con un rendimiento del 3 % después de la purificación por HPLC prep. en una columna quiral. EN, $m/z = 467$ (M+1). RMN H: (CD_3OD , ppm): 7,86-7,85 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,12-7,01 (m, 2H), 6,98-6,88 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,01-5,12 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 3,86-3,69 (m, 2H), 3,67-3,43 (m, 2H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,56-2,39 (m, 4H), 2,34-2,21 (m, 4H), 1,98-1,73 (m, 3H), 1,64-1,38 (m, 4H), 0,91-1,11 (m, 2H)

EJEMPLO 13: 4-fluoro-N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)



Se preparó 4-fluoro-N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il) (S)-4-fluoro-N-(6-hidroxi-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)benzamida de una manera similar a la ilustrada en la síntesis de N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. El alcohol precursor (S)-4-fluoro-N-(6-hidroxi-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)benzamida se oxidó en condiciones de Des-Martin y el aldehído resultante se acopló con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina en las condiciones de aminación reductora habituales para producir el producto deseado, 4-fluoro-N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il), en forma de un aceite incoloro. EN, $m/z = 470$ (M+H). RMN ^1H (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ ppm: 7,91-7,74 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,01-7,12 (m, 2H), 6,94 (t, 2H), 5,05 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,42-3,73 (m, 4H), 2,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,25-2,33 (m, 1H), 1,52-1,97 (m, 13H), 0,92-1,08 (m, 2H)

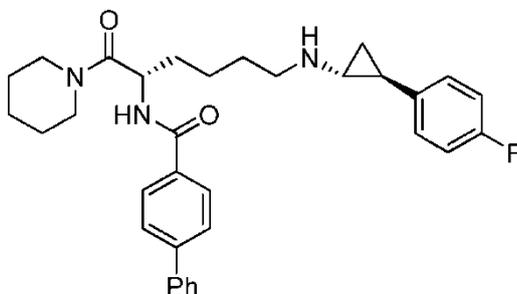
EJEMPLO 14: N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida



Se preparó N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida de una manera similar a la ilustrada en la síntesis de N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. El alcohol (S)-N-(6-hidroxi-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida se oxidó en condiciones de Des-Martin y el aldehído resultante (S)-N-(1,6-dioxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida se acopló con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina en las condiciones de aminación reductora habituales para producir el producto deseado, N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-

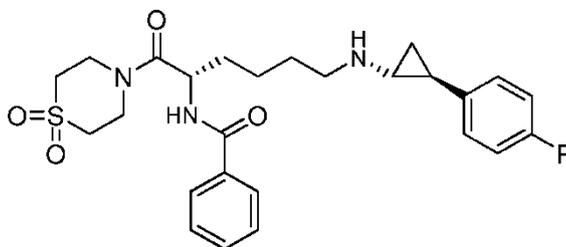
fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida, en forma de un semisólido de color blanquecino. EN, $m/z = 520$ (M+1). RMN H (CD_3OD , ppm): 8,14-7,89 (m, 2H), 7,88-7,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,26-6,83 (m, 4H), 5,13 (s, 1H), 3,59-3,81 (m, 2H), 3,58-3,38 (m, 2H), 3,02-2,71 (a, 2H), 2,62-2,33 (a, 1H), 2,21-1,95 (a, 1H), 1,91-1,36 (m, 12H), 1,27-1,11 (m, 2H).

- 5 EJEMPLO 15: N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida



- 10 Se preparó N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida por el mismo método que se ha descrito para N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. Se hizo reaccionar (S)-2-amino-6-hidroxi-1-(piperidin-1-il)hexan-1-ona con cloruro de 4-fenilbenzoílo y trietilamina para producir (S)-N-(6-hidroxi-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida. Este alcohol se oxidó en condiciones de Dess-Martin para producir la aldehído (S)-N-(1,6-dioxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida. El aldehído, a su vez, se acopló con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina en condiciones de aminación reductora ($Na(OAc)_3BH$) para producir el producto N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida en forma de un aceite incoloro. EN, $m/z = 528$ (M+1). RMN H: (CD_3OD , ppm): 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,90-7,65 (m, 4H), 7,60-7,35 (m, 3H), 7,20-7,00 (m, 2H), 7,00-6,90 (m, 2H), 5,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,85-3,40 (m, 4H), 2,74 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,00-1,45 (m, 13H), 1,15-0,85 (m, 2H).

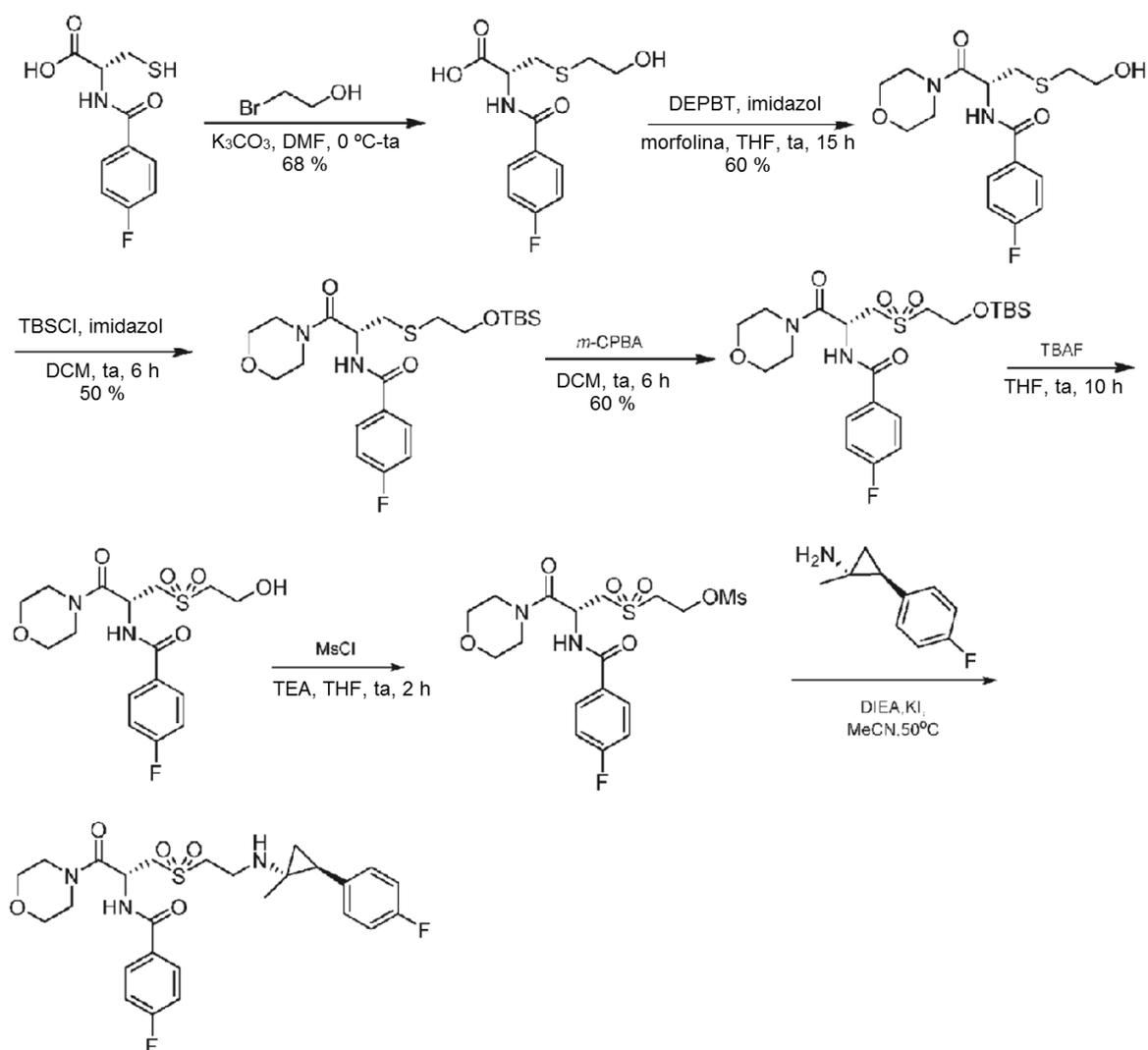
- 20 EJEMPLO 16: N-((S)-1-(1,1-dioxidotiormorfolino)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-oxohexan-2-il)benzamida



- 25 Se preparó N-((S)-1-(1,1-dioxidotiormorfolino)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-oxohexan-2-il)benzamida de una manera similar a la descrita para N-((S)-1-oxo-6-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)-1-(pirrolidin-1-il)hexan-2-il)benzamida. La oxidación de Dess-Martin dio como resultado 80 mg (80 %) de N-[(2S)-1-(1,1-dioxo-1[6],4-tiomorfolin-4-il)-1,6-dioxohexan-2-il]benzamida en forma de un sólido de color amarillo. El acoplamiento en condiciones de aminación reductora con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina produjo el producto deseado con un rendimiento del 24 % en forma de un sólido de color blanquecino. EN, $m/z = 502$ (M+1). RMN H: ($DMSO-d_6$, ppm): 8,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,15-6,90 (m, 4H), 4,95-4,80 (m, 1H), 4,28-4,05 (m, 2H), 3,95-3,80 (m, 1H), 3,75-3,55 (m, 1H), 3,38-3,12 (m, 3H), 3,12-2,95 (m, 1H), 2,70-2,45 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,85-1,60 (m, 3H), 1,55-1,30 (m, 4H), 1,00-0,80 (m, 2H).

- 30 EJEMPLO 17: 4-fluoro-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropil)amino)etil)sulfonil)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida

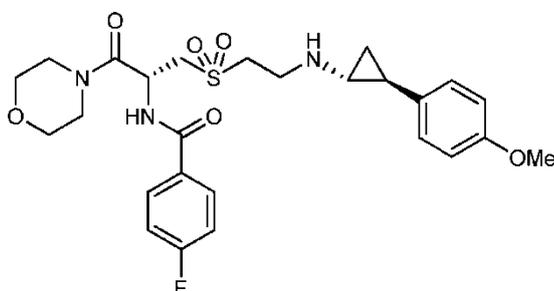
Esquema de Reacción para Enlazador de SO_2



4-fluoro-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropil)amino)etil)sulfonil)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida. Una solución de ácido (R)-2-(4-fluorobenzamido)-3-mercaptoacético (5 g, 20,55 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó con metanoperóxido potásico (5,7 g, 40,94 mmol). Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de 2-bromoetanol (2,8 g, 22,41 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 200 ml de H₂O. El valor del pH de la solución se ajustó a 3 con ácido clorhídrico (2 mol/l). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (20:1). Esto dio como resultado 4 g (68 %) de ácido (R)-2-(4-fluorobenzamido)-3-((2-hidroxi)etil)tio)propanoico en forma de un aceite de color amarillo. (R)-4-fluoro-N-(3-((2-hidroxi)etil)tio)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida en forma de un aceite de color amarillo. A una solución de ácido (R)-2-(4-fluorobenzamido)-3-((2-hidroxi)etil)tio)propanoico (4 g, 13,92 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) (6,25 g, 20,90 mmol, 1,50 equiv.) e imidazol (1,42 g, 20,88 mmol, 1,50 equiv.). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Después, se añadió morfolina (1,2 g, 13,77 mmol, 0,99 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 200 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 3 g (60 %) del producto deseado. A una solución de esta (R)-4-fluoro-N-(3-((2-hidroxi)etil)tio)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida (3 g, 8,42 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (30 ml) e imidazol (1,14 g, 16,76 mmol, 1,99 equiv.) se añadió gota a gota cloruro de *tert*-butildimetilsililo "TBSCl" (1,9 g, 12,58 mmol, 1,49 equiv.) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). Esto dio como resultado 2 g (50 %) de (R)-N-(3-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)tio)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)-4-fluorobenzamida que era un sólido de color blanco. Una solución de (R)-N-(3-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)tio)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)-4-fluorobenzamida (2 g,

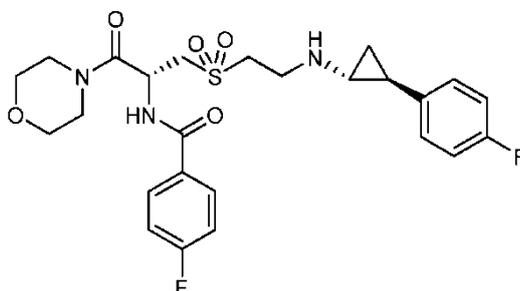
4,25 mmol, 1,00 equiv.) y ácido meta-cloroperbenzoico, "m-CPBA" (1,84 g, 10,66 mmol, 2,51 equiv.) estuvo durante 6 h a temperatura ambiente. Esto se diluyó con DCM. La mezcla resultante se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. Esto se lavó con salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). Esto dio como resultado 1,3 g (61 %) de (R)-N-(3-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)sulfonyl)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)-4-fluorobenzamida en forma de un sólido de color blanco. Esto se disolvió en THF y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio, "TBAF" con agitación durante 10 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Esto dio como resultado 300 mg (78 %) de (R)-4-fluoro-N-(3-((2-hidroxi)etil)sulfonyl)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida en forma de un aceite de color amarillo. Este alcohol se convirtió en el mesilato con cloruro de metanosulfonylo, "MsCl" y trietilamina y el mesilato se hizo reaccionar con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropanamina para producir 4-fluoro-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropil)amino)etil)sulfonyl)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida con un rendimiento del 28 % en forma de un sólido de color blanco. En, m/z: [M+H] = 536; RMN H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,87~7,82 (m, 2H), 7,17~7,07 (m, 4H), ,99~6,95 (m, 2H), 5,70~5,65 (m, 1H), 3,81~3,64 (m, 10H), 3,42~3,50 (m, 1H), 3,39~3,33 (m, 3H), 2,22~2,30 (m, 1H), 1,10~1,20 (m, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,90~0,87 (m, 1H).

EJEMPLO 18: 4-fluoro-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-metoxifenil)ciclopropil)amino)etil)sulfonyl)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida



El método que se ha descrito para la síntesis de 4-fluoro-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropil)amino)etil)sulfonyl)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida se usó en la preparación de 4-fluoro-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-metoxifenil)ciclopropil)amino)etil)sulfonyl)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida. El mesilato, 4-fluoro-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-metoxifenil)ciclopropil)amino)etil)sulfonyl)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida, se preparó mediante los métodos descritos anteriormente. El mesilato se hizo reaccionar con (1R,2S)-2-(4-metoxifenil)ciclopropanamina en presencia de DIEA/KI en acetonitrilo a 50 grados para dar la 4-fluoro-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-metoxifenil)ciclopropil)amino)etil)sulfonyl)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida deseada en forma de un sólido de color blanco. EN, m/z = 534 (M+H). RMN H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,86~7,81 (m, 2H), 7,12~7,07 (m, 2H), 6,97~6,94 (m, 2H), 6,81~6,78 (m, 2H), 5,67~5,64 (m, 1H), 3,80~3,77 (m, 4H), 3,71~3,58 (m, 11H), 3,42~3,38 (m, 2H), 2,48~2,42 (m, 1H), 2,20~2,10 (m, 1H), 2,28~1,23 (m, 1H), 1,03~1,00 (m, 1H).

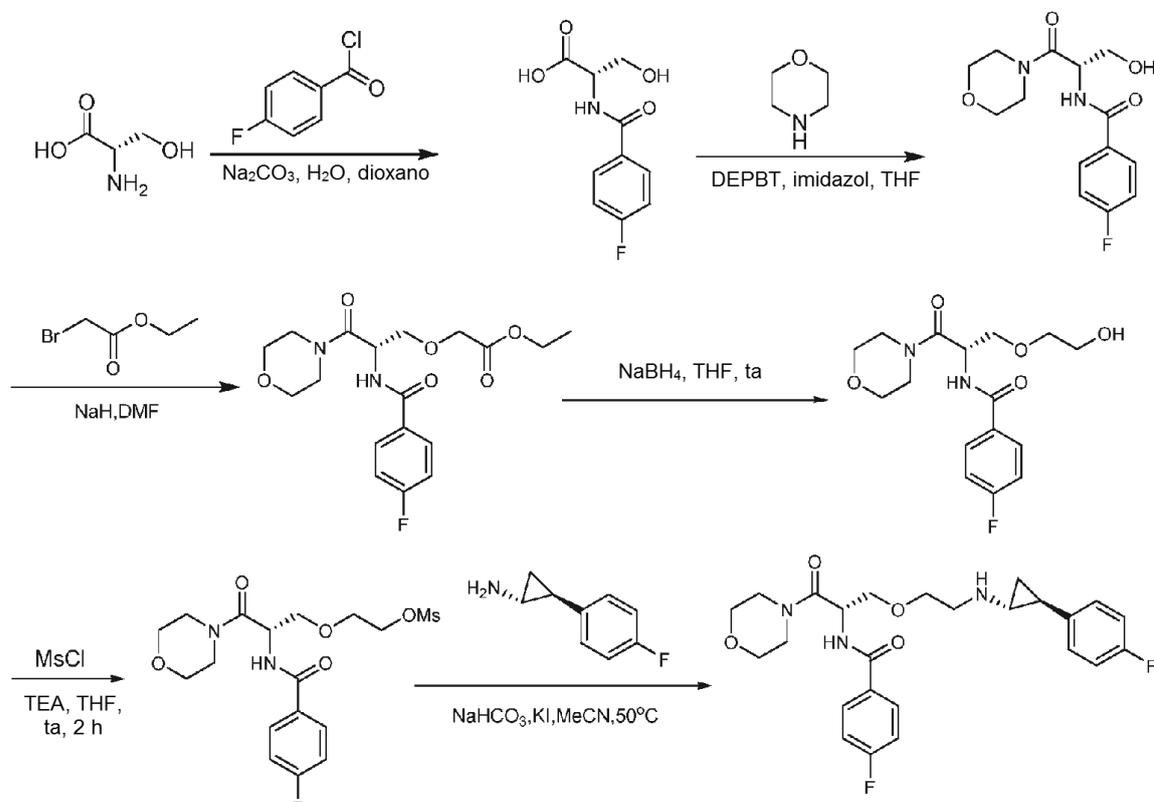
EJEMPLO 19: 4-fluoro-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)etil)sulfonyl)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida



Se preparó 4-fluoro-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)etil)sulfonyl)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida por el método usado para preparar 4-fluoro-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropil)amino)etil)sulfonyl)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida. El mesilato, metanosulfonato de (R)-2-((2-(4-fluorobenzamido)-3-morfolino-3-oxopropil)sulfonyl)etil, se preparó como se ha descrito anteriormente. Esto se hizo reaccionar con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina y DIEA/KI en acetonitrilo a 50 grados para producir 4-fluoro-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)etil)sulfonyl)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida en forma de un sólido de color blanco. EN, m/z = 522 (M+H). RMN H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,85~7,81 (m, 2H), 7,14~7,08 (m, 2H), 7,00~6,90 (m, 4H), 5,69~5,62 (m, 1H), 3,79~3,54 (m, 12H), 3,40~3,35 (m, 2H), 2,44~2,42 (m, 1H), 2,18~2,14 (m, 1H), 1,28~1,23 (m, 1H), 1,09~1,03 (m, 1H).

EJEMPLO 20: 4-fluoro-N-((S)-3-(2-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)etoxi)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida

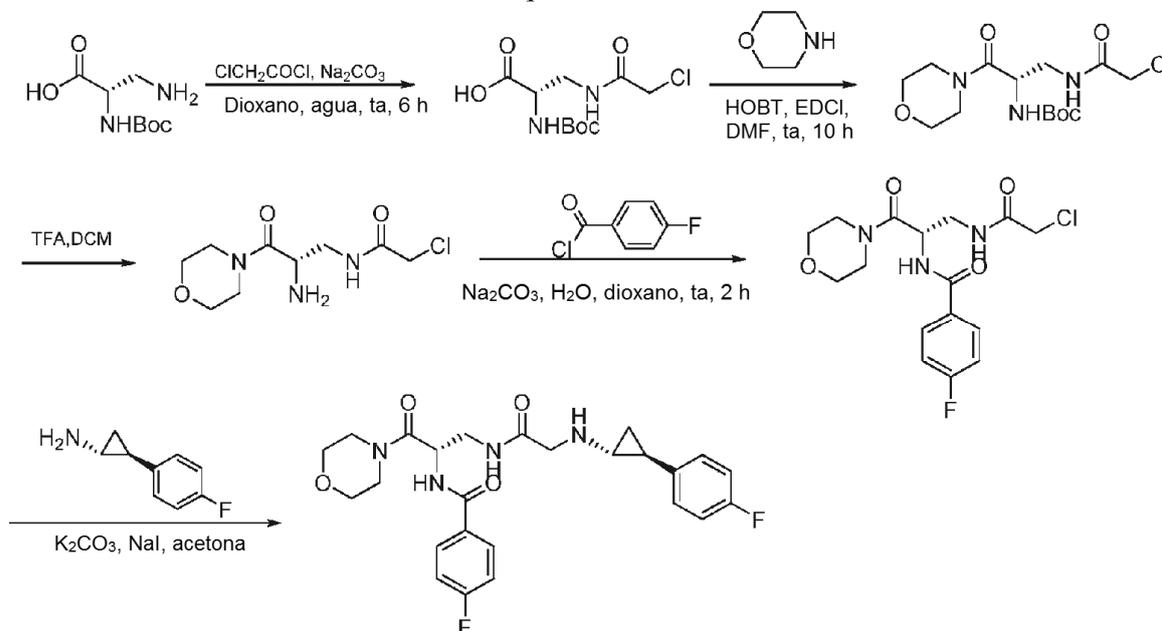
Esquema de reacción para compuestos unidos a oxígeno:



- 5 Una solución de ácido (2S)-2-amino-3-hidroxiopropanoico (21 g, 199,82 mmol, 1,00 equiv.) en H₂O/dioxano (450/210 ml) se trató con carbonato sódico en agua. A esto se le añadió una solución de cloruro de 4-fluorobenzóilo en dioxano a 0 °C. La solución se agitó durante 1 h a 0 °C. La reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas de agua se acidificaron y se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para producir 45 g (99 %) de ácido (S)-2-(4-fluorobenzamido)-3-hidroxiopropanoico en forma de un sólido de color blanco. El material (4 g) se disolvió en tetrahidrofurano y se trató con 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona, (DEPBT) (10,54 g, 2,00 equiv.) e imidazol (2,4 g, 2,00 equiv.), y, después de agitar 30 min, morfolina (1,53 g, 17,56 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano a 0 °C y después a TA durante 16. La reacción se diluyó con 150 ml de KH₂PO₄(ac.) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la concentración, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con 10/1 de diclorometano/metanol (10:1). Esto dio como resultado 800 mg (15 %) de (S)-4-fluoro-N-(3-hidroxi-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida en forma de un aceite de color amarillo. Esto se disolvió en DMF y se trató con hidruro sódico (130 mg, 5,42 mmol, 2,00 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a 25 °C. A esto le siguió la adición de una solución de 2-bromoacetato de etilo (903 mg, 5,41 mmol, 2,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 16 h a 25 °C. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 10 ml de agua/hielo. La solución resultante se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. Después de un lavado con salmuera, los extractos orgánicos se secaron y se concentraron, y después se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyeron con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 500 mg (48 %) de 2-(2-(4-fluorobenzamido)-3-morfolino-3-oxopropoxi)acetato de (S)-etilo en forma de un aceite de color amarillo claro. Esto se disolvió en THF y se trató con NaBH₄ (100 mg, 2,64 mmol, 2,00 equiv.) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 16 h a 25 °C. La reacción se interrumpió con agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyeron con acetato de etilo/éter de petróleo (1:0). Esto dio como resultado 350 mg (79 %) de (S)-4-fluoro-N-(3-(2-hidroxi-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida en forma de un aceite incoloro. Esto se convirtió en el mesilato usando MsCl/TEA/THF de la manera habitual (81 % en forma de un sólido de color blanquecino) y el mesilato se hizo reaccionar con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina para producir la 4-fluoro-N-((S)-3-(2-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)etoxi)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida deseada en forma de un aceite de color amarillo claro (12 %). EN, m/z = 474 (M+H). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ ppm: 7,76 (dd, *J*₁=5,4 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,5Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,4Hz, 2H), 7,4-6,85 (m, 4H), 5,22 (dd, *J*₁=7,2Hz, *J*₂ = 12,6 Hz, 1H), 3,90-3,48 (m, 12H), 2,84 (t, *J* = 5,1Hz, 2H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 1H), 1,03-0,99 (m, 1H), 0,95-0,80 (m, 1H)
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

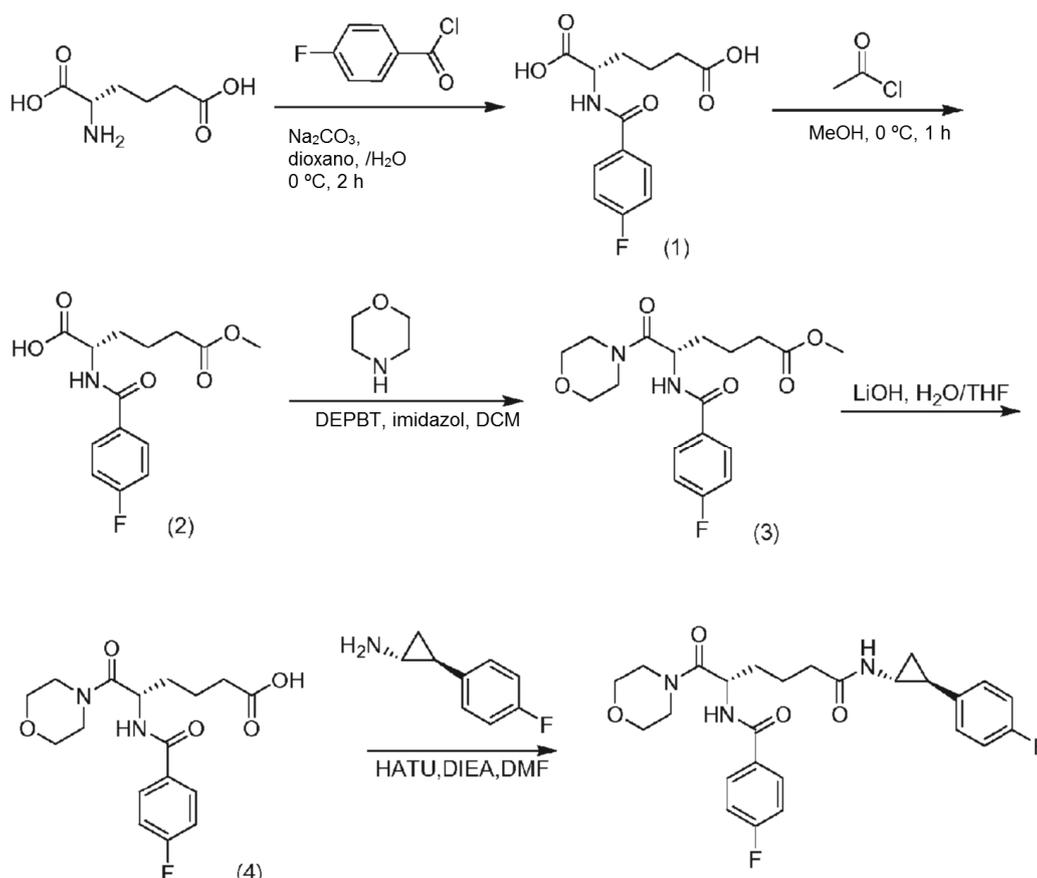
EJEMPLO 21: 4-fluoro-N-((S)-3-(2-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)acetamido)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida

Esquema de reacción para Compuestos Unidos a Amina



- 5 4-fluoro-N-((S)-3-(2-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)acetamido)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida: Se hizo reaccionar ácido (2S)-3-amino-2-[[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]propanoico con cloruro de cloroacetilo en carbonato sódico/dioxano/agua durante 6 h para dar ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-cloroacetamido)propanoico con un rendimiento del 44 % en forma de un sólido de color blanco. El ácido se hizo reaccionar con morfolina de la manera habitual con HOBT, EDCI en DMF para dar un rendimiento del 49 % de (3-(2-cloroacetamido)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco.
- 10 La amina se desprotegió con TFA en cloruro de metileno para dar (S)-N-(2-amino-3-morfolino-3-oxopropil)-2-cloroacetamida con un rendimiento del 25 % en forma de un sólido de color blanco. Esto podría convertirse con cloruro de p-fluorobenzoylo en (S)-N-(3-(2-cloroacetamido)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)-4-fluorobenzamida. El rendimiento fue del 25 % después de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). La clorocetona se hizo reaccionar con (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina, K₂CO₃, NaI en acetona para producir la 4-fluoro-N-((S)-3-(2-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)acetamido)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida deseada (rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color blanco. EN, m/z = 487 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl, ppm): 7,49-7,87 (m, 4 H), 7,01-7,26 (m, 2 H), 6,89-6,99 (m, 4 H), 5,18-5,22 (m, 1 H), 3,94-3,80 (m, 12 H), 2,46-2,49 (m, 1 H), 2,02-2,06 (m, 1 H), 0,93-1,16 (m, 2 H)

- 20 EJEMPLO 22: 4-fluoro-N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil)amino)-1-morfolino-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida



Etapa 1. ácido (S)-2-(4-fluorobenzamido)hexanodioico (1)

5 En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se puso una solución de ácido (2S)-2-aminohexanodioico (10 g, 62,05 mmol, 1,00 equiv.) en cloruro de hidrógeno (0,5 mol/l) (250 ml). Después, se añadió dioxano (80 ml). Esto se siguió de la adición de una solución de carbonato sódico (23,1 g, 3,50 equiv.) en agua (60 ml) y se añadieron gota a gota con agitación una solución de cloruro de 4-fluorobenzoylo (11,8 g, 74,42 mmol, 1,20 equiv.) en dioxano (20 ml) a 0 °C al mismo tiempo. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C en un baño de agua/hielo. Después de completarse la reacción, la solución resultante se extrajo con 2 x 400 ml de acetato de etilo. Después, el valor de pH de las capas acuosas se ajustó a 2 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). Las capas acuosas se extrajeron con 3 x 400 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se lavaron con 1x1000 ml de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se lavó con 1 x 100 ml de DCM. Esto dio como resultado 11 g (63 %) de ácido (S)-2-(4-fluorobenzamido)hexanodioico en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2. ácido (S)-2-(4-fluorobenzamido)-6-metoxi-6-oxohexanoico (2)

15 En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se puso una solución de ácido (S)-2-(4-fluorobenzamido)hexanodioico (10 g, 35,30 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (360 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de cloruro de acetilo (3,3 g, 42,04 mmol, 1,20 equiv.) con agitación a 0 °C en 30 min. La solución resultante se agitó durante 60 min a 0 °C. Después de completarse la reacción, se añadió Na₂CO₃(ac.) a la reacción. La solución resultante se extrajo con 3 x 300 ml de acetato de etilo y después el valor de pH de las capas acuosas se ajustó a 2 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). Las capas acuosas se extrajeron con 3 x 400 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se lavaron con 1x1000 ml de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. Esto dio como resultado 6,4 g (61 %) de ácido (S)-2-(4-fluorobenzamido)-6-metoxi-6-oxohexanoico en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3. 5-(4-fluorobenzamido)-6-morfolino-6-oxohexanoato de (S)-metilo (3)

25 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml, se puso una solución de ácido (S)-2-(4-fluorobenzamido)-6-metoxi-6-oxohexanoico (3,5 g, 11,77 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (90 ml), DEPBT (7 g, 23,41 mmol, 2,00 equiv.) e imidazol (1,6 g, 2,00 equiv.). La solución me mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. A esto se le añadió gota a gota una solución de morfolina (1 g, 11,48 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (30 ml) con agitación a 0 °C en 30 min. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 150 ml de KH₂PO₄(ac.). La solución resultante se extrajo con 3 x 150 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se

30

combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1 x 300 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 1,7 g (39 %) de 5-(4-fluorobenzamido)-6-morfolino-6-oxohexanoato de (S)-metilo en forma de un aceite de color amarillo.

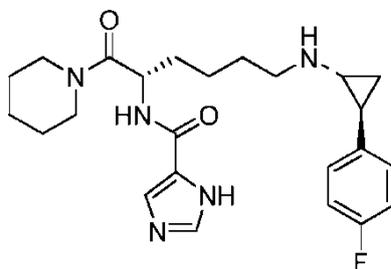
5 Etapa 4. ácido (S)-5-(4-fluorobenzamido)-6-morfolino-6-oxohexanoico (4)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 5-(4-fluorobenzamido)-6-morfolino-6-oxohexanoato de (S)-metilo (1,6 g, 4,37 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (16 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de LiOH (112 mg, 4,68 mmol, 1,10 equiv.) en agua (14,4 ml) con agitación a 0 °C en 5 min. La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 20 ml de acetato de etilo y las capas acuosas se combinaron. El valor del pH de la solución se ajustó a 2 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1 x 40 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1,3 g (84 %) de ácido (S)-5-(4-fluorobenzamido)-6-morfolino-6-oxohexanoico en forma de un aceite de color amarillo claro.

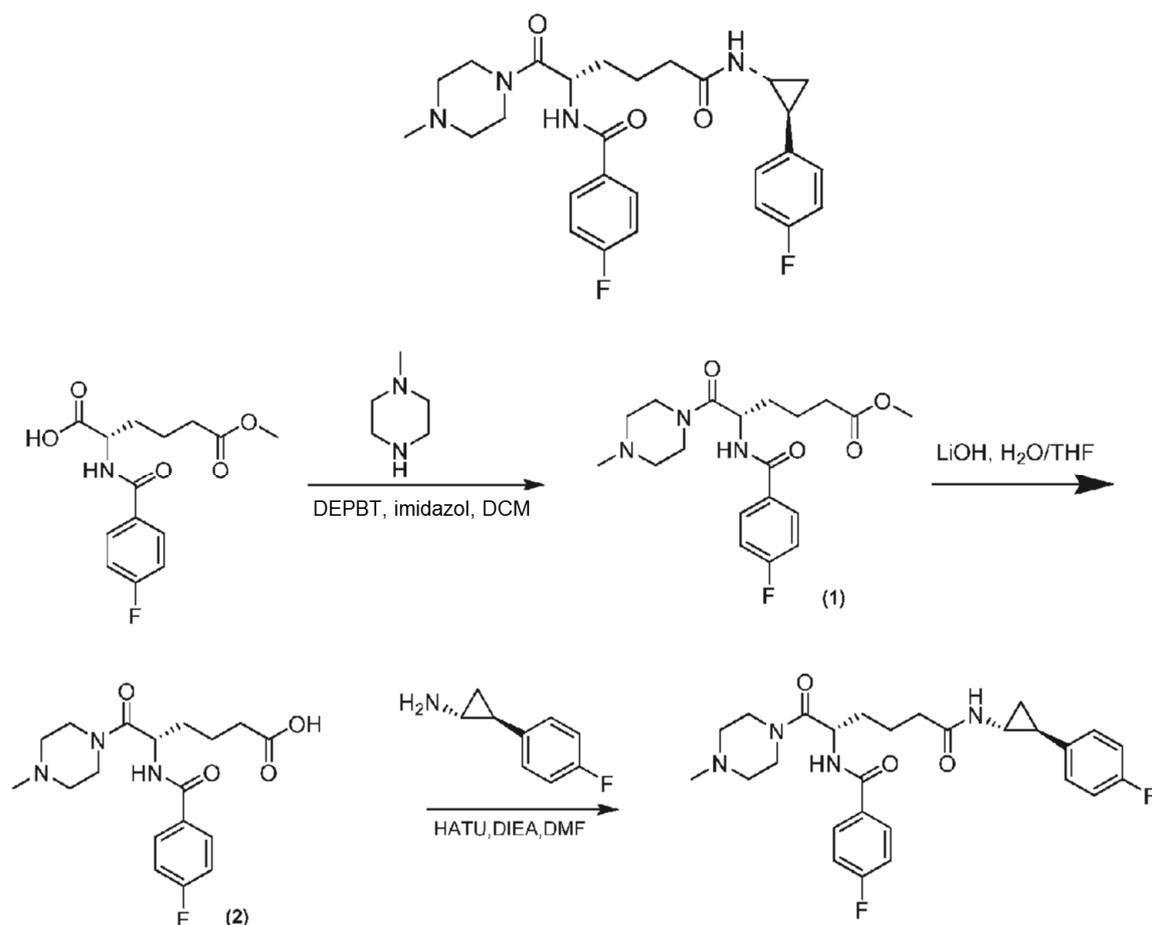
Etapa 5. 4-fluoro-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropilamino)-1-morfolino-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de ácido (S)-5-(4-fluorobenzamido)-6-morfolino-6-oxohexanoico (200 mg, 0,60 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (30 ml), HATU (500 mg, 1,31 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (170 mg, 1,32 mmol, 2,00 equiv.) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina (94,3 mg, 0,62 mmol, 1,10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. La solución resultante se diluyó con 100 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se lavaron con 1 x 100 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se retiraron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. Esto dio como resultado 196,1 mg (67 %) de 4-fluoro-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropilamino)-1-morfolino-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ ppm: 7,95 (dd, J₁ = 6,7Hz, J₂ = 3,15Hz, 2H), 7,23-7,25 (m, 4H), 6,99 (t, J = 9,3Hz, 2H), 4,87-5,04 (m, 1H), 3,73-3,58 (m, 8H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,29-2,75 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 4H), 1,19-1,14 (m, 2H). CL/EM: (EN, m/z): 486 [M+H]⁺

EJEMPLO 23: N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropilamino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxamida



30 EJEMPLO 24: 4-fluoro-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropilamino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida



Etapa 1. 5-(4-fluorobenzamido)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-6-oxohexanoato de (S)-metilo (1)

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml, se puso una solución de ácido (S)-2-(4-fluorobenzamido)-6-metoxi-6-oxohexanoico (3,5 g, 11,77 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (90 ml), DEPBT (7 g, 23,41 mmol, 2,00 equiv.) e imidazol (1,6 g, 23,53 mmol, 2,00 equiv.). La solución de mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de 1-metilpiperazina (1,2 g, 11,98 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (50 ml) con agitación a 0 °C en 40 min. La solución resultante se agitó durante 16 h a 25 °C. La solución resultante se diluyó con 150 ml de KH₂PO₄ (ac.). La solución resultante se extrajo con 3 x 150 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1 x 300 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 2,4 g (54 %) de 5-(4-fluorobenzamido)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-6-oxohexanoato de (S)-metilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2. ácido (S)-5-(4-fluorobenzamido)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-6-oxohexanoico (2)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 5-(4-fluorobenzamido)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-6-oxohexanoato de (S)-metilo (1,75 g, 4,64 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (17 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de LiOH (118 mg, 4,93 mmol, 1,10 equiv.) en H₂O (15 ml) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1,3 g (en bruto) (77 %) de ácido (S)-5-(4-fluorobenzamido)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-6-oxohexanoico en forma de un aceite de color amarillo.

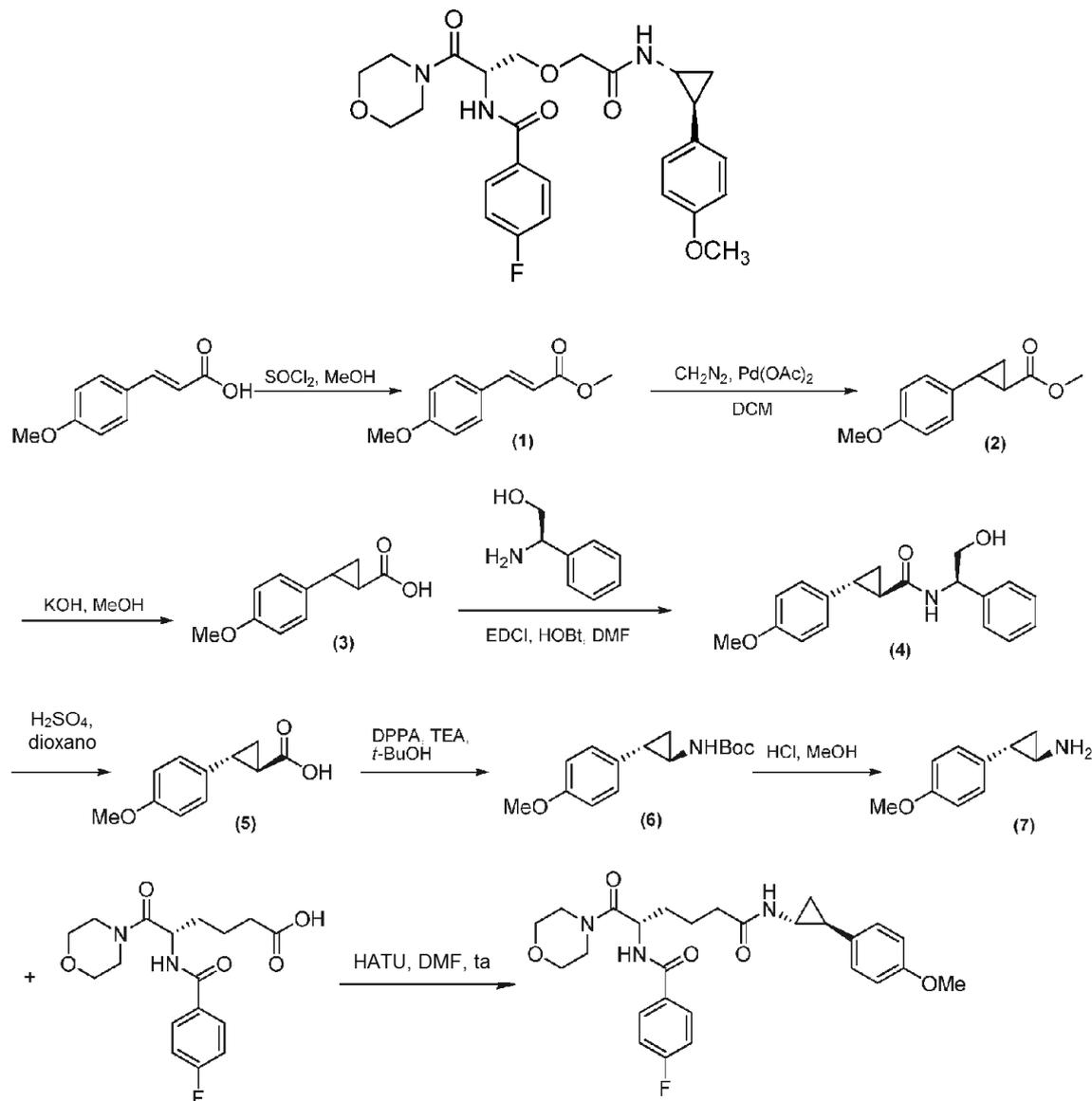
Etapa 3. 4-fluoro-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropilamino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de ácido (S)-5-(4-fluorobenzamido)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-6-oxohexanoico (400 mg, 1,10 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (50 ml), HATU (832 mg, 2,19 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (284 mg, 2,20 mmol, 2,00 equiv.) y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina (182 mg, 1,20 mmol, 1,10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. Esto dio como resultado 63,1 mg (11 %) de 4-fluoro-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropilamino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ ppm: 7,95 (dd, *J*₁=6,7Hz, *J*₂ = 3,15Hz, 2H), 7,23-

7,25 (m, 4H), 6,99 (t, $J = 9,3\text{Hz}$, 2H), 4,87-5,04 (m, 1H), 3,73-3,58 (m, 8H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,29-2,75 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 4H), 1,19-1,14 (m, 2H). CL/EM: (EN, m/z): 486 $[M+H]^+$

EJEMPLO 25: 4-fluoro-N-((S)-3-(2-((1R,2S)-2-(4-metoxifenil)ciclopropilamino)-2-oxoetoxi)-1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzamida

5



Etapas 1. 3-(4-metoxifenil)acrilato de (E)-metilo (1)

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 1000 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de ácido (E)-3-(4-metoxifenil)acrílico (40 g, 224,49 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (300 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de dicloruro de tionilo (54 g, 453,90 mmol, 2,00 equiv.) con agitación a 0 °C en 2 h. La solución resultante se agitó durante 16 h a 65 °C en un baño de aceite. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 300 ml de acetato de etilo y después se lavó con 1 x 400 ml de NaHCO₃ sat., 1 x 300 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. Esto dio como resultado 41 g (95 %) de 3-(4-metoxifenil)acrilato de (E)-metilo en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapas 2. 2-(4-Metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (2)

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 3000 purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(4-metoxifenil)acrilato de (E)-metilo (41 g, 213,31 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (500 ml), Pd(OAc)₂ (480 mg, 2,14 mmol, 0,01 equiv.). Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de CH₂N₂ en éter (1500 ml) con agitación a -5 °C. La solución resultante se agitó durante 4 h a 0 °C. Después de completarse la

reacción, la reacción se interrumpió mediante la adición de 4 ml de AcOH. La mezcla resultante se lavó con 1 x 400 ml de Na₂CO₃ sat. y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 42 g (97 %) de 2-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanquecino.

5

Etapa 3. ácido 2-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (3)

En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se puso una solución de 2-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (42 g, 203,65 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (250 ml), después se añadió una solución de hidróxido potásico ((57 g, 1,02 mol, 5,00 equiv.) en metanol (200 ml). La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 1000 ml de H₂O. El valor del pH de la solución se ajustó a 2 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). La solución resultante se extrajo con 3 x 1000 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 x 1500 ml de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. Esto dio como resultado 36 g (90 %) de ácido 2-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color blanquecino.

10

15

Etapa 4. (1R,2R)-N-((R)-2-hidroxi-1-feniletíl)-2-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida (4)

En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se puso una solución de ácido 2-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (36 g, 187,29 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (500 ml), HOBt (25 g, 185,02 mmol, 1,00 equiv.), EDCI (36 g, 187,79 mmol, 1,00 equiv.), (2R)-2-amino-2-feniletan-1-ol (26 g, 189,53 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla se vertió en 300 ml de hielo/agua con agitación. Los sólidos se recogieron por filtración. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (10:1-1:1). Esto dio como resultado 10,0 g (17 %) de (1R,2R)-N-((R)-2-hidroxi-1-feniletíl)-2-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida en forma de un sólido de color blanco.

20

Etapa 5. ácido (1R,2R)-2-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (5)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de (1R,2R)-N-((R)-2-hidroxi-1-feniletíl)-2-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida (10 g, 32,12 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (70 ml) y ácido sulfúrico (70 ml, 3 mol/l). La solución resultante se agitó durante 16 h a 100 °C en un baño de aceite. Después de completarse la reacción, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 300 ml de agua, se extrajo con 3 x 300 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 x 500 ml de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. Esto dio como resultado 4,8 g (78 %) de ácido (1R,2R)-2-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color blanquecino.

25

30

Etapa 6. (1R,2S)-2-(4-Metoxifenil)ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo (6)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de ácido (1R,2R)-2-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (4,8 g, 24,97 mmol, 1,00 equiv.) en *terc*-butanol (50 ml), DPPA (6,9 g, 25,07 mmol, 1,00 equiv.), TEA (2,5 g, 24,71 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 5 h a 90 °C en un baño de aceite. Después de completarse la reacción, se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 2,5 g (38 %) de (1R,2S)-2-(4-metoxifenil)ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

35

40

Etapa 7. (1R,2S)-2-(4-metoxifenil)ciclopropanamina (7)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de (1R,2S)-2-(4-metoxifenil)ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo (2,5 g, 9,49 mmol, 1,00 equiv.) en HCl/MeOH (40 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 50 ml de H₂O, se extrajo con 2 x 30 ml de acetato de etilo y las capas acuosas se combinaron. Se empleó NaHCO₃ sat. para ajustar el pH a 9. La solución resultante se extrajo con 3 x 40 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 x 100 ml de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. Esto dio como resultado 1,4 g (90 %) de (1R,2S)-2-(4-metoxifenil)ciclopropanamina en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm: 7,00-6,90 (m, 2H), 6,83-6,76 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,52-2,45 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,02-0,86 (m, 2H).

45

50

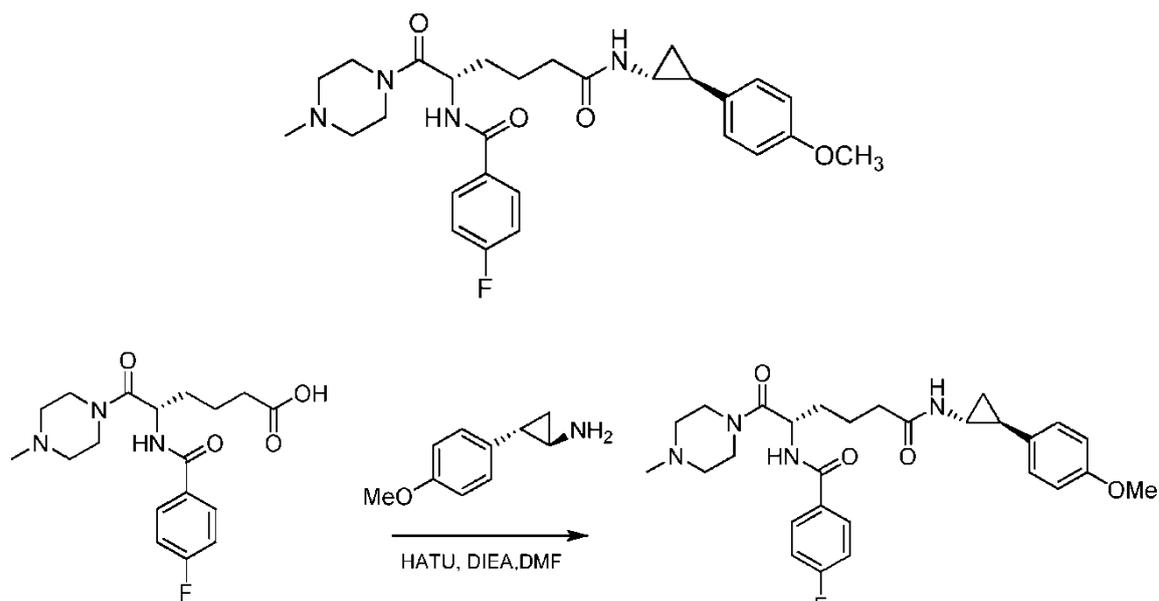
Etapa 8. 4-fluoro-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-metoxifenil)ciclopropilamino)-1-morfolino-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de ácido (S)-5-(4-fluorobenzamido)-6-morfolino-6-oxohexanoico (200 mg, 0,57 mmol, 1,00 equiv.), HATU (500 mg, 1,31 mmol, 2,00 equiv.) y DIEA (170 mg, 1,32 mmol, 2,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (30 ml). La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Después, se añadió (1R,2S)-2-(4-metoxifenil)ciclopropanamina (102 mg, 0,62 mmol, 1,10 equiv.). La solución resultante se

55

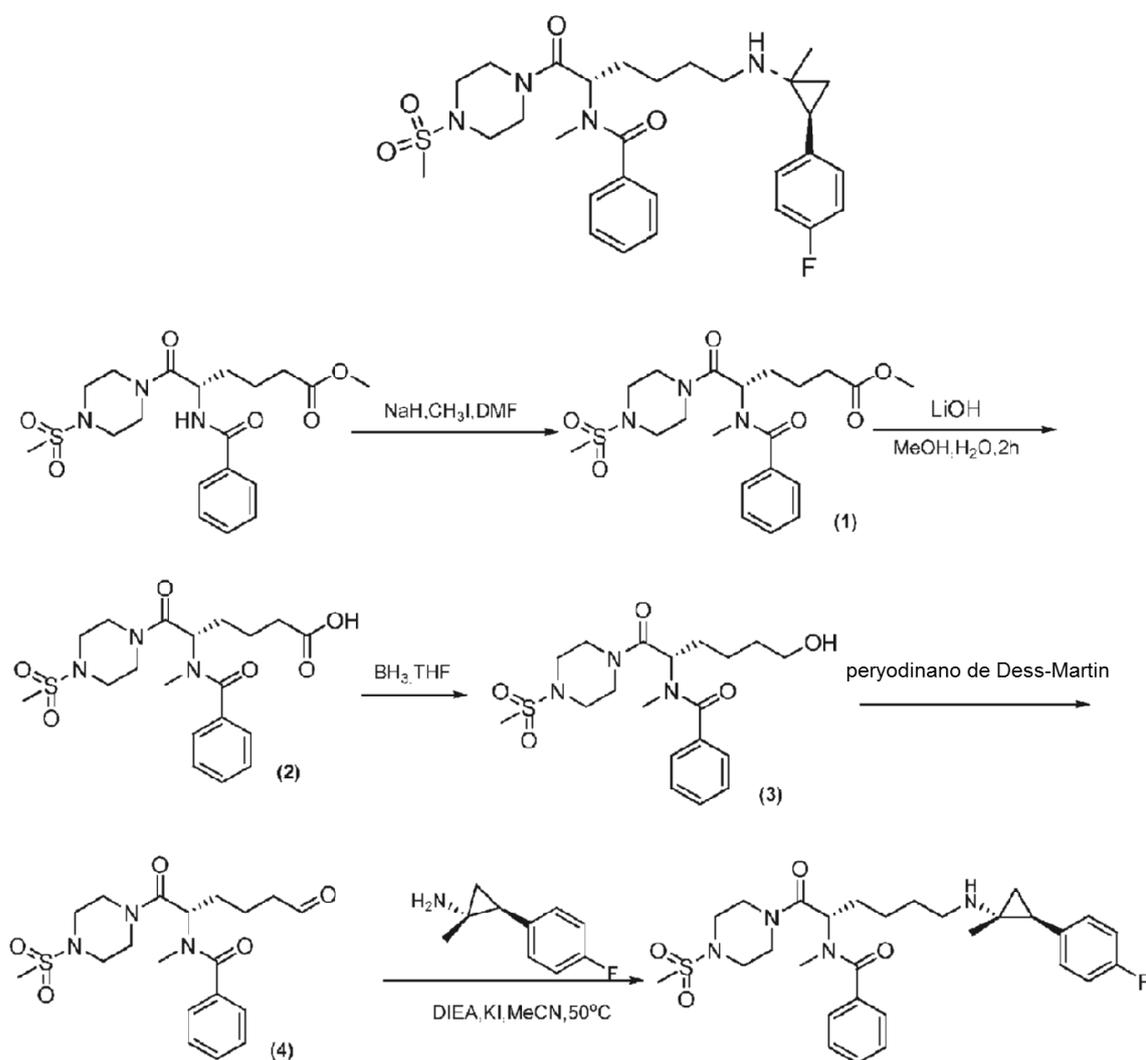
continuó agitando durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, se diluyó con 50 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se lavaron con 1x100 ml de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (ACN/H₂O con NH₄HCO₃ al 0,5 %). Esto dio como resultado 138,7 mg (49 %) de 4-fluoro-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-metoxifenil)ciclopropilamino)-1-morfolino-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ ppm: 8,00-7,90 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,88-6,80 (m, 2H), 5,05-5,00 (m, 1H), 3,87-3,55 (m, 11H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,90-1,64 (m, 4H), 1,18-1,05 (m, 2H); EM (EN, *m/z*): 498 (M + H).

10 EJEMPLO 26: 4-fluoro-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-metoxifenil)ciclopropilamino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de ácido (S)-5-(4-fluorobenzamido)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-6-oxohexanoico (300 mg, 0,83 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (30), HATU (624 mg, 1,64 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (213 mg, 1,65 mmol, 2,00 equiv.) y (1R,2S)-2-(4-metoxifenil)ciclopropanamina (Ejemplo 25, Etapa 7) (147 mg, 0,90 mmol, 1,10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. Esto dio como resultado 78,3 mg (19 %) de 4-fluoro-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-metoxifenil)ciclopropilamino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1,6-dioxohexan-2-il)benzamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ ppm: 7,90-8,00 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 6,6Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 6,6Hz, 2H), 5,02-5,08 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,53-3,75 (m, 3H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,42-2,56 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,23-2,30 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,66-1,87 (m, 4H), 1,07-1,19 (m, 2H). CL/EM (EN, *m/z*): 511 [M+H]⁺.

EJEMPLO 27: N-[(2S)-6-[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropil]amino]-1-(4-metansulfonilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il]-N-metilbenzamida



Etapa 1. (5S)-6-(4-Metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(N-metil-1-fenilformamido)-6-oxohexanoato de metilo (1)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de (5S)-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-6-oxo-5-(fenilformamido)hexanoato de metilo (100 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (20 ml), hidruro sódico (10 mg, 0,42 mmol, 1,77 equiv.), Mel (100 mg). La solución resultante se agitó durante 1 una noche a 25 °C. Después de completarse la reacción, la reacción se interrumpió después mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). Esto dio como resultado 50 mg (48 %) de (5S)-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(N-metil-1-fenilformamido)-6-oxohexanoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2. ácido (5S)-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(N-metil-1-fenilformamido)-6-oxohexanoico (2)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de (5S)-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(N-metil-1-fenilformamido)-6-oxohexanoato de metilo (100 mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (30 ml), una solución de LiOH (100 mg) en agua (20 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la reacción se interrumpió después mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). Esto dio como resultado 50 mg (52 %) de ácido (5S)-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(N-metil-1-fenilformamido)-6-oxohexanoico en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3. N-[(2S)-6-hidroxi-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il]-N-metilbenzamida (3)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso ácido (5S)-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-(N-metil-1-

fenilformamido)-6-oxohexanoico (100 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv.), BH_3/DCM (10 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después la reacción se completó. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). Esto dio como resultado 50 mg (52 %) de N-[(2S)-6-hidroxi-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il]-N-metilbenzamida en forma de un aceite de color amarillo.

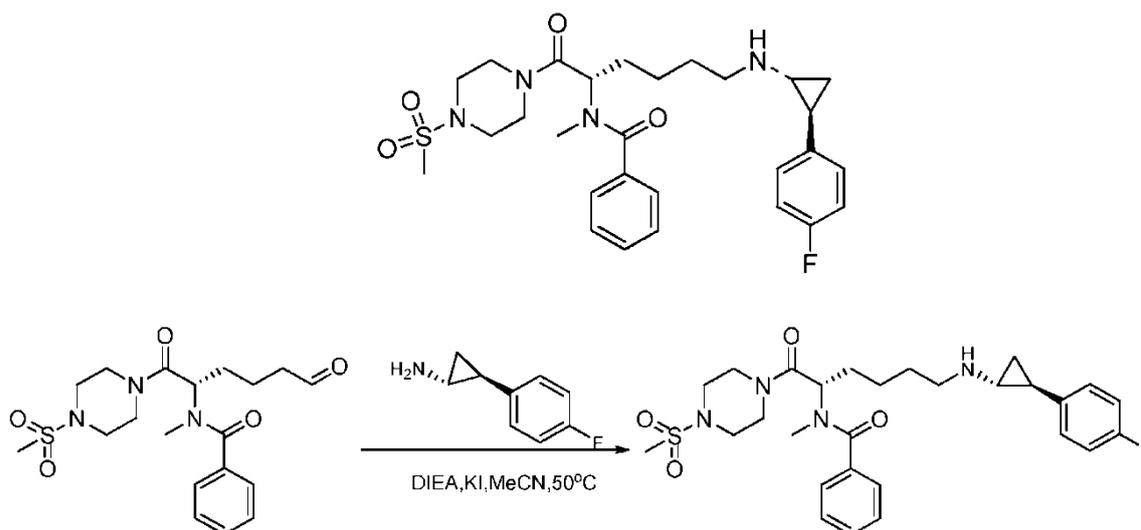
Etapa 4. N-[(2S)-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1,6-dioxohexan-2-il]-N-metilbenzamida (4)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso N-[(2S)-6-hidroxi-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il]-N-metilbenzamida (200 mg, 0,49 mmol, 1,00 equiv.), Dess-Martin (200 mg), diclorometano (30 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente tras completarse la reacción. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). Esto dio como resultado 150 mg (75 %) de N-[(2S)-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1,6-dioxohexan-2-il]-N-metilbenzamida en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 5. N-[(2S)-6-[[[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropil]amino]-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il]-N-metilbenzamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de N-[(2S)-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1,6-dioxohexan-2-il]-N-metilbenzamida (150 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (30 ml), $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (200 mg), hidrocloreto de (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropan-1-amina (150 mg, 0,74 mmol, 2,03 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la reacción se interrumpió después mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). Esto dio como resultado 22,7 mg (11 %) de N-[(2S)-6-[[[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-metilciclopropil]amino]-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il]-N-metilbenzamida en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H (300 MHz, MeOD, ppm): 7,48-7,53 (m, 5 H), 7,25-7,35 (m, 2 H), 7,05-7,15 (m, 2 H), 5,56-5,65 (m, 1 H), 3,18-3,95 (m, 9 H), 2,89-2,90 (m, 6 H), 2,60-2,70 (m, 1 H), 1,13-2,08 (m, 12 H). CL/EM (EN, m/z): 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

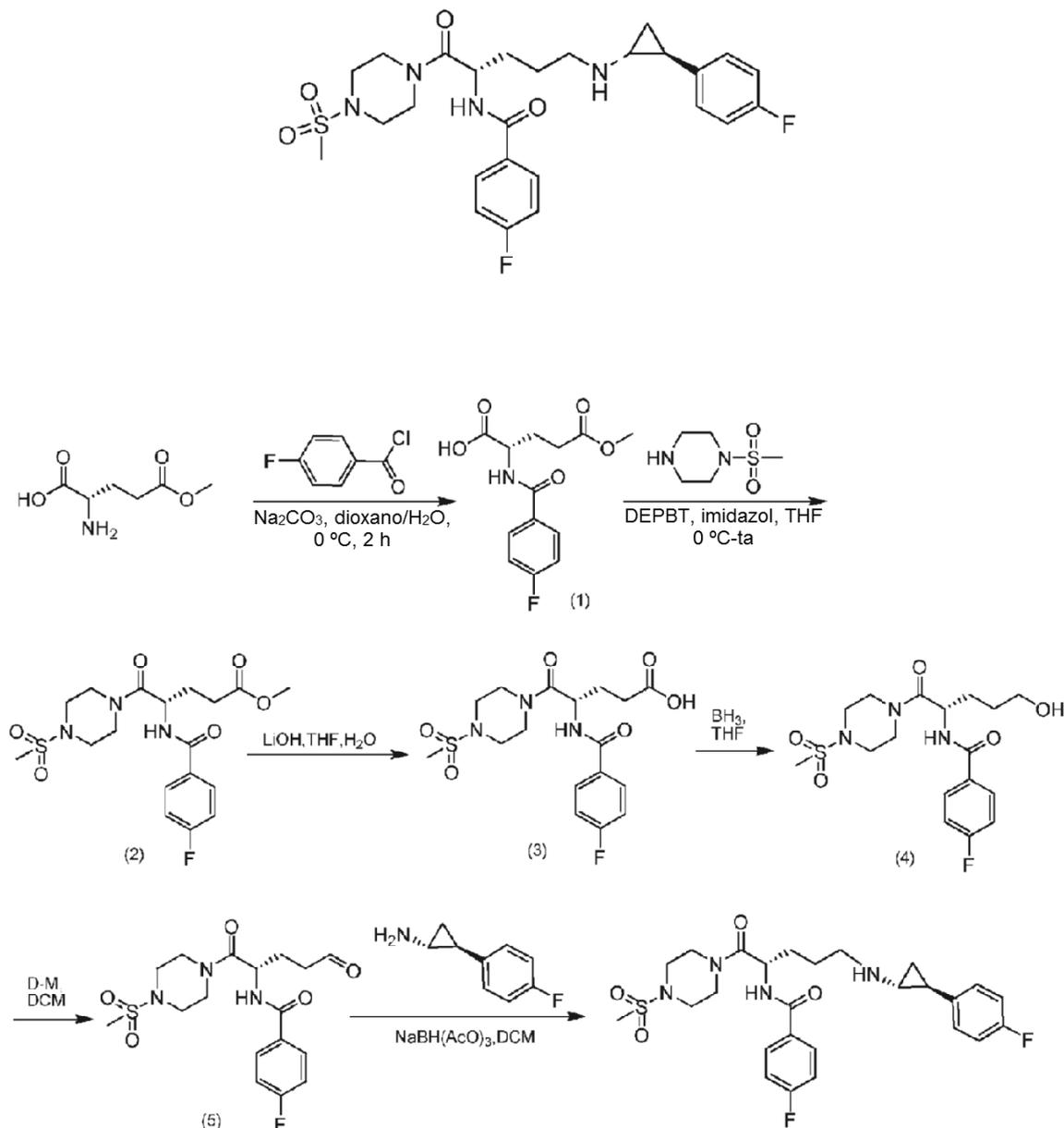
EJEMPLO 28: N-[(2S)-6-[[[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il]-N-metilbenzamida



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de N-[(2S)-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1,6-dioxohexan-2-il]-N-metilbenzamida (150 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (60 ml), hidrocloreto de (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (100 mg, 0,53 mmol, 1,45 equiv.), $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (100 mg). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la reacción se interrumpió después mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). Esto dio como resultado 67 mg (34 %) de N-[(2S)-6-[[[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1-oxohexan-2-il]-N-

metilbenzamida en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 7,30-7,45 (m, 5H), 6,90-7,10 (m, 4H), 5,55-5,59 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 4H), 3,25-3,35 (m, 4H), 2,83-2,94 (m, 8H), 2,40-2,48 (m, 1H), 1,71-2,25 (m, 5H), 1,25-1,51 (m, 3H), 1,02-1,14 (m, 1H). CL/EM (EN, m/z): 545 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 EJEMPLO 29: 4-fluoro-N-[(2S)-5-[[[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1-oxopentan-2-il]benzamida



Etapa 1. ácido (2S)-2-[(4-fluorofenil)formamido]-5-metoxi-5-oxopentanoico (1)

10 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se puso una solución de ácido (2S)-2-amino-5-metoxi-5-oxopentanoico (20 g, 124,10 mmol, 1,00 equiv.) en dioxano (200 ml), una solución de carbonato sódico (20 g, 188,70 mmol, 1,52 equiv.) en agua (100 ml), cloruro de 4-fluorobenzóilo (20 g, 126,14 mmol, 1,02 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 0°C en un baño de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 15 g (43 %) de ácido (2S)-2-[(4-fluorofenil)formamido]-5-metoxi-5-oxopentanoico en forma de un sólido de color blanquecino.

15 Etapa 2. (4S)-4-[(4-Fluorofenil)formamido]-5-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-oxopentanoato de metilo (2)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de ácido (2S)-2-[(4-fluorofenil)formamido]-5-metoxi-5-oxopentanoico (8 g, 28,30 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (200 ml), DEPBT (15 g), imidazol (10 g), 1-

metanosulfonilpiperazina (8 g, 48,71 mmol, 1,38 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 noche a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, La mezcla se diluyó con 300 ml de H₂O. La fase acuosa se extrajo con 3 x 200 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se lavaron con 1 x 500 ml de salmuera y después se secaron con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se concentró al vacío y después se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). Esto dio como resultado 6 g (50 %) de (4S)-4-[(4-fluorofenil)formamido]-5-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-oxopentanoato de metilo en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 3. ácido (S)-4-(4-fluorobenzamido)-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-5-oxopentanoico (3)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso (4S)-4-[(4-fluorofenil)formamido]-5-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-5-oxopentanoato de metilo (1 g, 2,33 mmol, 1,00 equiv.), metanol (30 ml), agua (30 ml) e hidróxido de litio (1,5 g, 41,76 mmol, 24,88 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 6 con cloruro de hidrógeno (12 mol/l). La solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 700 mg (72 %) de ácido (S)-4-(4-fluorobenzamido)-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-5-oxopentanoico en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4. 4-fluoro-N-[(2S)-5-hidroxi-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1-oxopentan-2-il]benzamida (4)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de ácido (S)-4-(4-fluorobenzamido)-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-5-oxopentanoico (700 mg, 1,68 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (60 ml), BH₃ (1 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, La mezcla se diluyó con 300 ml de H₂O. La fase acuosa se extrajo con 3 x 200 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se lavaron con 1 x 500 ml de salmuera y después se secaron con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se concentró al vacío y después se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). Esto dio como resultado 500 mg (73 %) de 4-fluoro-N-[(2S)-5-hidroxi-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1-oxopentan-2-il]benzamida en forma de un sólido de color blanco.

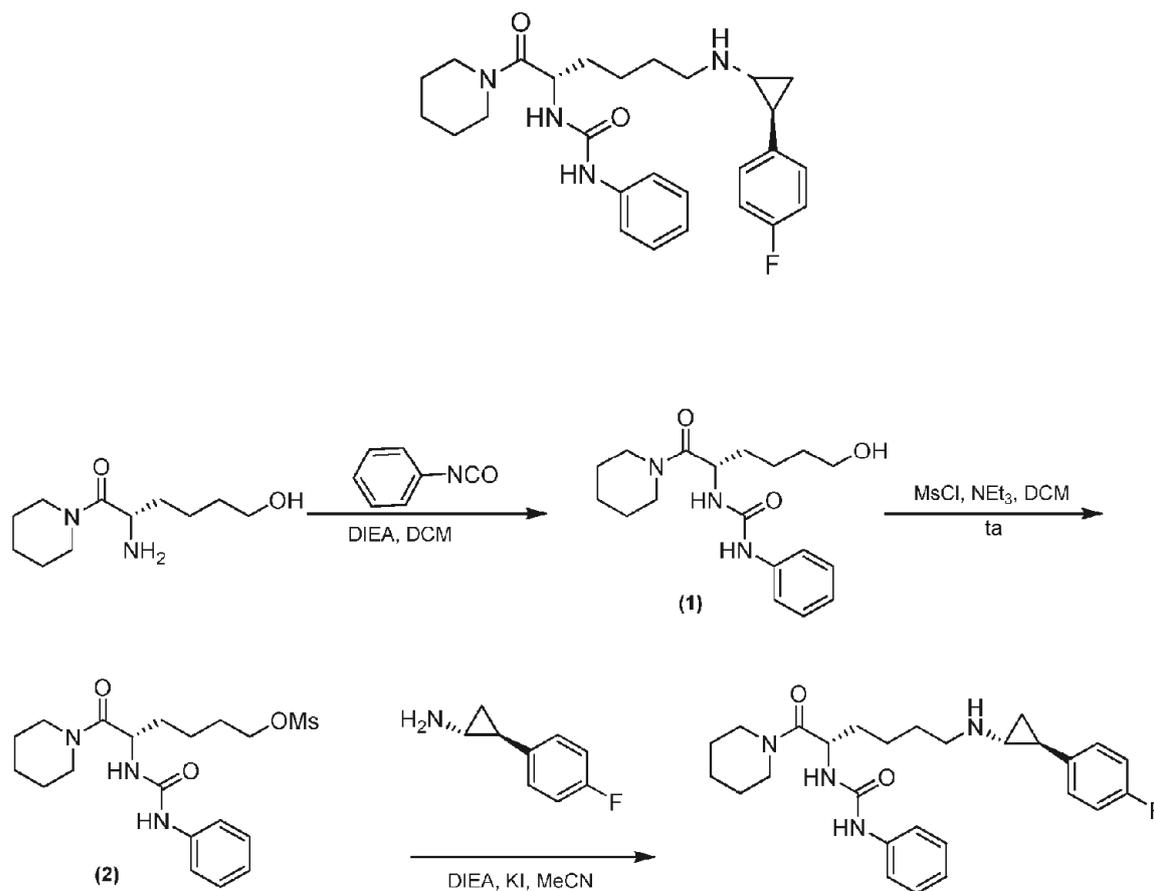
Etapa 5. 4-fluoro-N-[(2S)-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1,5-dioxopentan-2-il]benzamida (5)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso 4-fluoro-N-[(2S)-5-hidroxi-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1-oxopentan-2-il]benzamida (200 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (20 ml), D-M (800 mg). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, La mezcla se diluyó con 300 ml de H₂O. La fase acuosa se extrajo con 3 x 200 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se lavaron con 1 x 500 ml de salmuera y después se secaron con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se concentró al vacío y después se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). Esto dio como resultado 100 mg (50 %) de 4-fluoro-N-[(2S)-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1,5-dioxopentan-2-il]benzamida en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 6. 4-fluoro-N-[(2S)-5-[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1-oxopentan-2-il]benzamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 4-fluoro-N-[(2S)-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1,5-dioxopentan-2-il]benzamida (20 mg, 0,05 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (ml), (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-amina (40 mg, 0,26 mmol, 5,28 equiv.), NaBH(AcO)₃ (50 mg). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, La mezcla se diluyó con 300 ml de H₂O. La fase acuosa se extrajo con 3 x 200 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se lavaron con 1 x 500 ml de salmuera y después se secaron con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se concentró al vacío y después se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). Esto dio como resultado 3,4 mg (13 %) de 4-fluoro-N-[(2S)-5-[(1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-1-oxopentan-2-il]benzamida en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (MeOD, 400 MHz, ppm): 7,91-7,92 (m, 2H), 7,19-7,42 (m, 4H), 7,02-7,10 (m, 2H), 5,10-5,22 (m, 1H), 3,88-3,98 (m, 2H), 3,50-3,65 (m, 2H), 3,18-3,33 (m, 4H), 2,95-2,96 (m, 1H), 1,86-2,01 (m, 4H), 1,22-1,59 (m, 5H), 0,88-0,97 (m, 1H). CL/EM (EN, m/z): 535 [M+H]⁺.

EJEMPLO 30: 1-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropilamino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-3-fenilurea



Etapa 1. (S)-1-(6-hidroxi-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-3-fenilurea (1)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso (S)-2-amino-6-hidroxi-1-(piperidin-1-il)hexan-1-ona (200 mg, 0,93 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (25 ml), isocianato de fenilo (111 mg, 0,93 mmol, 1,00 equiv.) a 0 °C en un baño de agua/hielo. A esto se le añadió DIEA (362 mg, 2,80 mmol, 3,00 equiv.) a la misma temperatura. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, se diluyó con 100 ml de DCM y después se lavó con 1 x 75 ml de H₂O, 1 x 75 ml de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 220 mg (71 %) de (S)-1-(6-hidroxi-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-3-fenilurea en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2. metanosulfonato de (S)-6-oxo-5-(3-fenilureido)-6-(piperidin-1-il)hexilo (2)

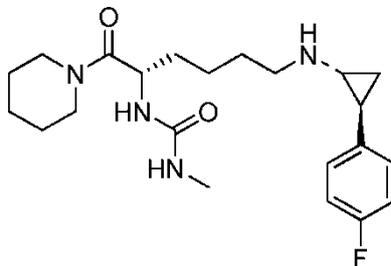
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso (S)-1-(6-hidroxi-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-3-fenilurea (220 mg, 0,66 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (25 ml), NEt₃ (132 mg, 2,00 equiv.). La reacción se enfrió a 0 °C en un baño de agua/hielo. Se añadió gota a gota MsCl (117 mg, 1,50 equiv.) a esa temperatura. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, se diluyó con 100 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 x 200 ml de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:3). Esto dio como resultado 230 mg (85 %) de metanosulfonato de (S)-6-oxo-5-(3-fenilureido)-6-(piperidin-1-il)hexilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 3. 1-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropilamino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-3-fenilurea

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropanamina (85 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv.), MeCN (25 ml), metanosulfonato de (S)-6-oxo-5-(3-fenilureido)-6-(piperidin-1-il)hexilo (230 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv.), DIEA (145 mg, 1,12 mmol, 2,00 equiv.), KI (9 mg, 0,05 mmol, 0,10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 36 h a 60 °C en un baño de aceite. Después de completarse la reacción, la solución se diluyó con 150 ml de DCM y después se lavó con 1 x 100 ml de H₂O, 1 x 100 ml de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (ACN/H₂O con NH₄HCO₃ al 0,5 %). Esto dio como resultado 5,8 mg (2 %) de 1-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropilamino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-3-fenilurea en forma de un sólido de color blanco. RMN

^1H (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ ppm: 7,40-7,15 (m, 4H), 7,15-6,90 (m, 5H), 4,76-4,52 (m, 1H), 3,70-3,42 (m, 4H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,82-1,35 (m, 12H), 1,10-0,85 (m, 2H); EM (EN, m/z): 467 (M + H).

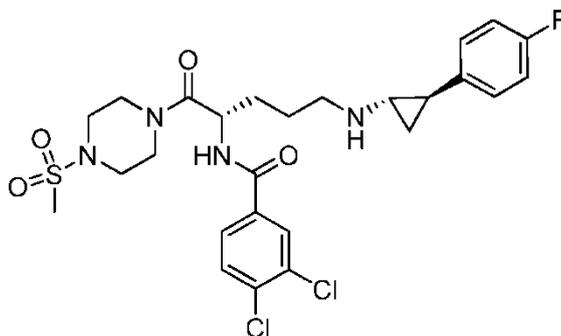
EJEMPLO 31: 1-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropilamino)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)hexan-2-il)-3-metilurea



5

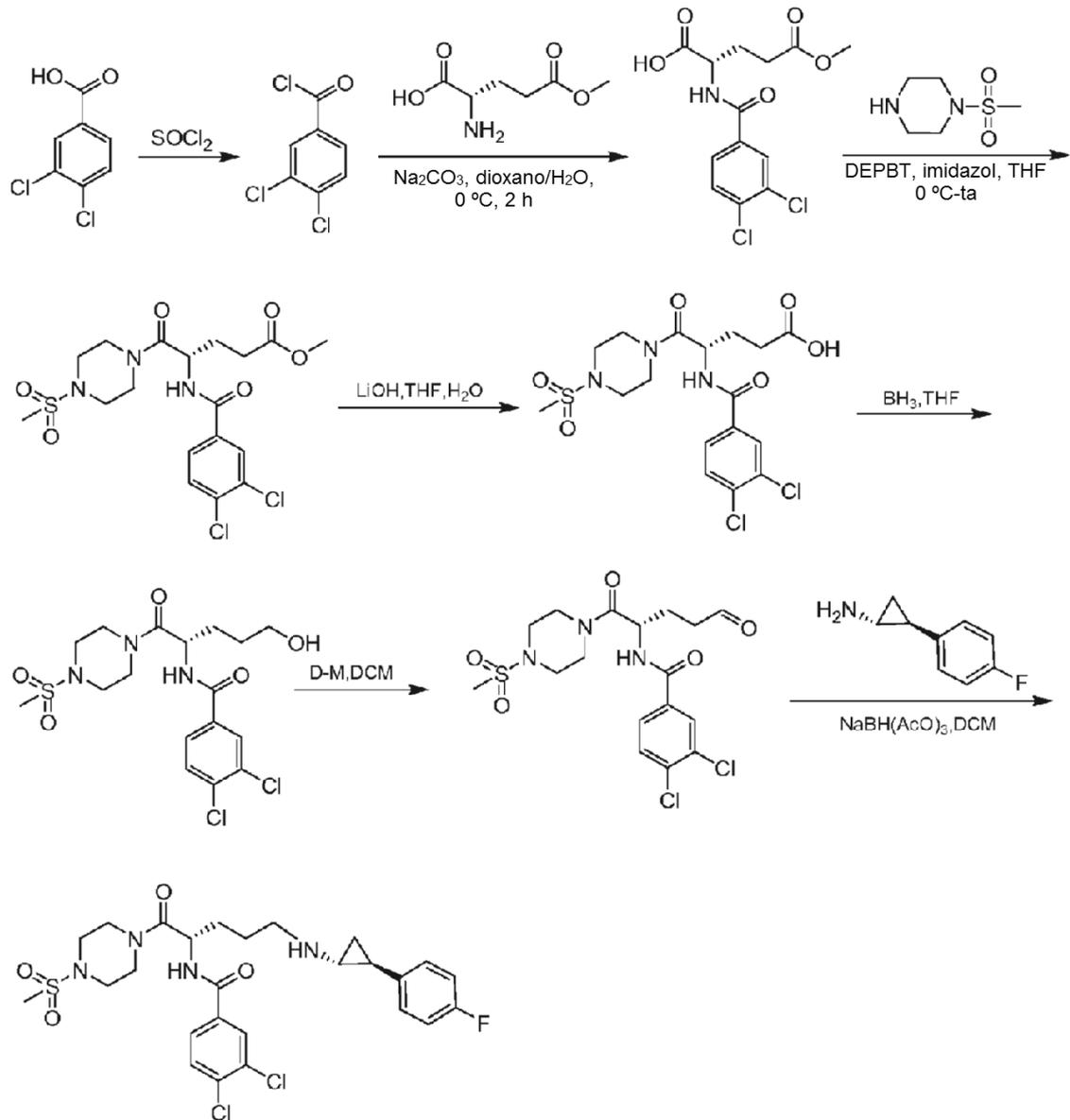
El compuesto del título puede prepararse de manera análoga al método expuesto en el Ejemplo 30 y por métodos conocidos en la técnica.

EJEMPLO 32: 3,4-dicloro-N-((S)-5-((1S,2R)-2-(4-fluorofenil)ciclopropilamino)-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1-oxopentan-2-il)benzamida

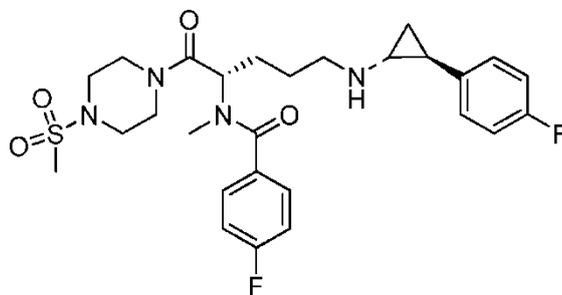


10

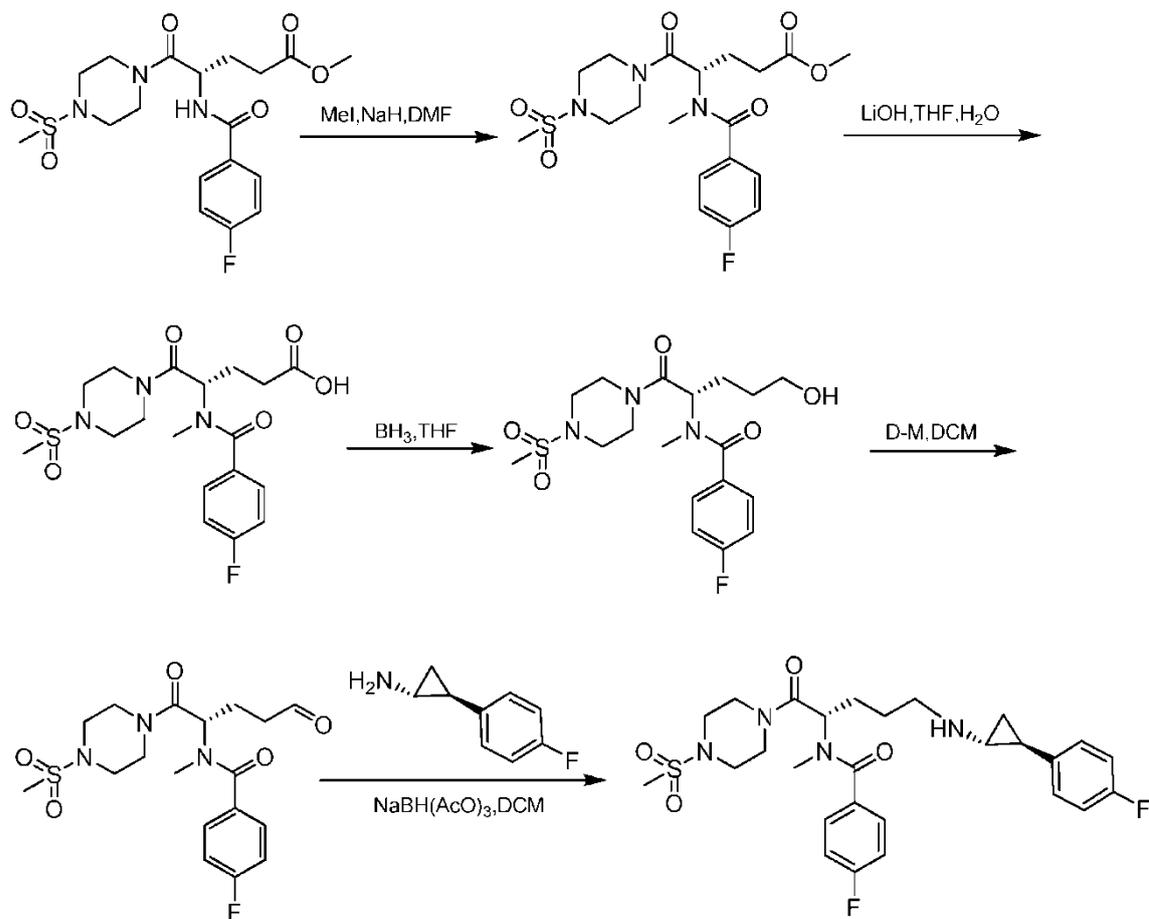
El compuesto del título puede prepararse por el método posterior y mediante métodos conocidos en la técnica.



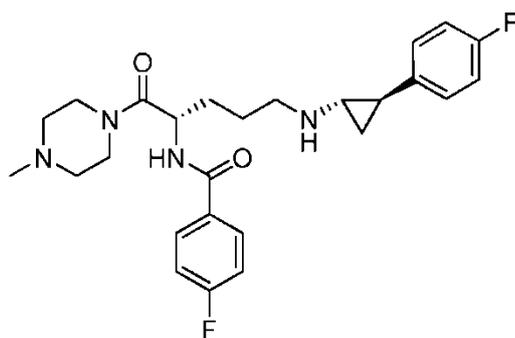
EJEMPLO 33: 4-fluoro-N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclopropilamino)-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1-oxopentan-2-il)-N-metilbenzamida



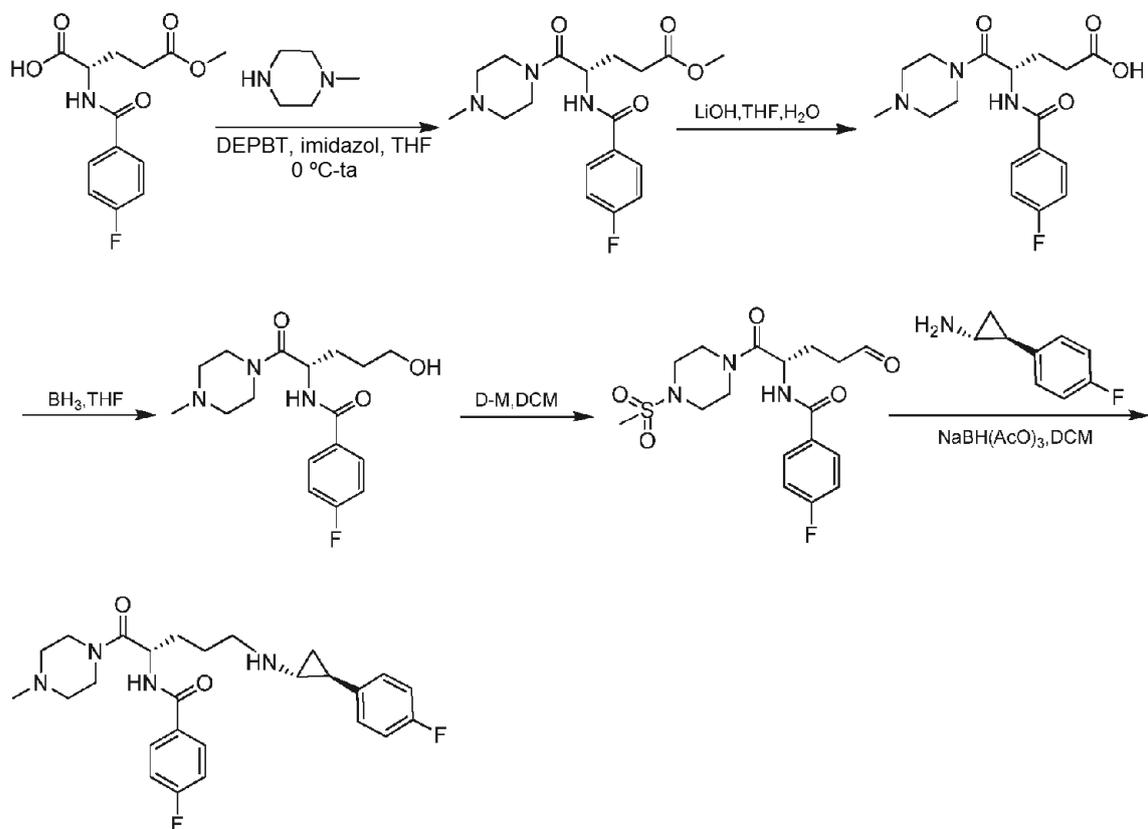
5 El compuesto del título puede prepararse por el método posterior y mediante métodos conocidos en la técnica.



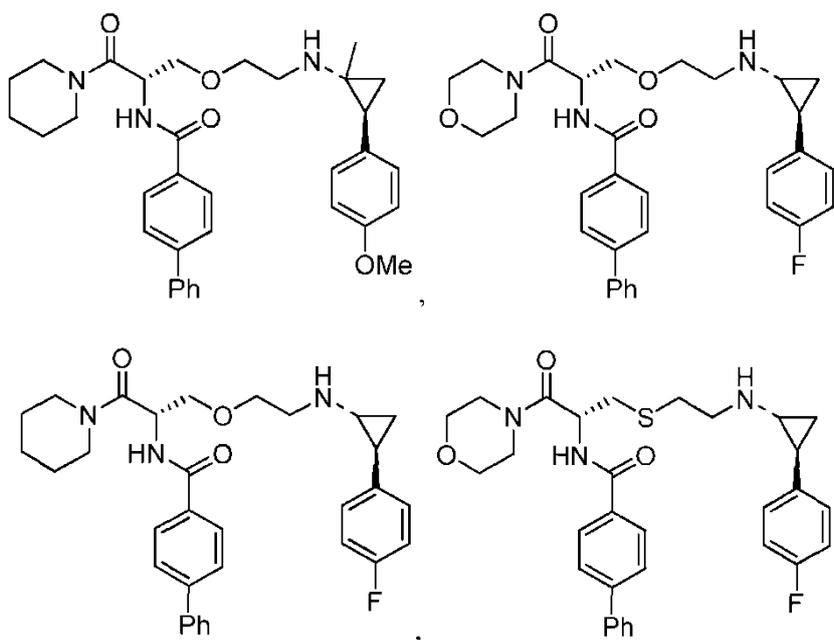
EJEMPLO 34: 4-fluoro-N-((S)-5-(((1S,2R)-2-(4-fluorofenil)ciclopropilamino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxopentan-2-il)benzamida

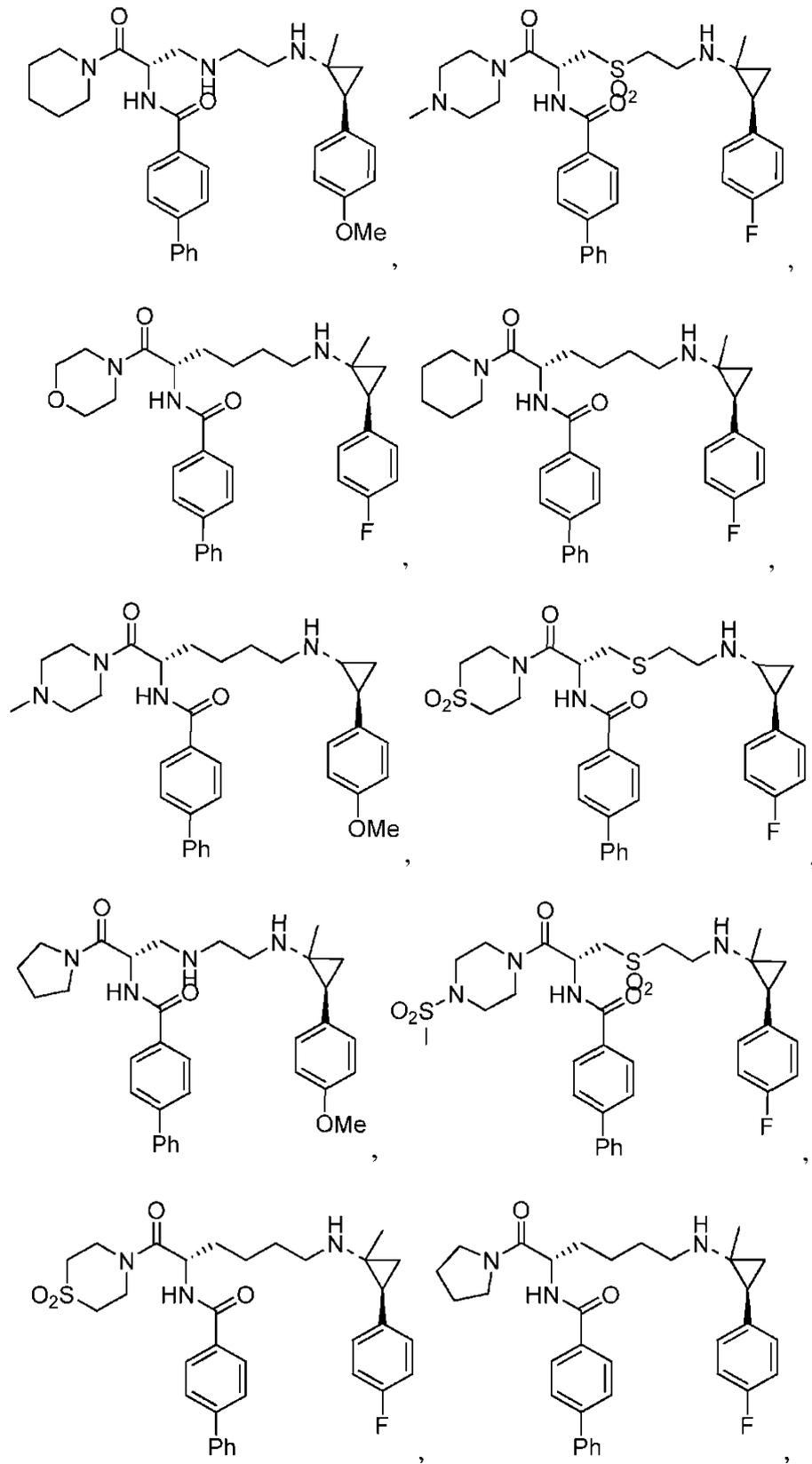


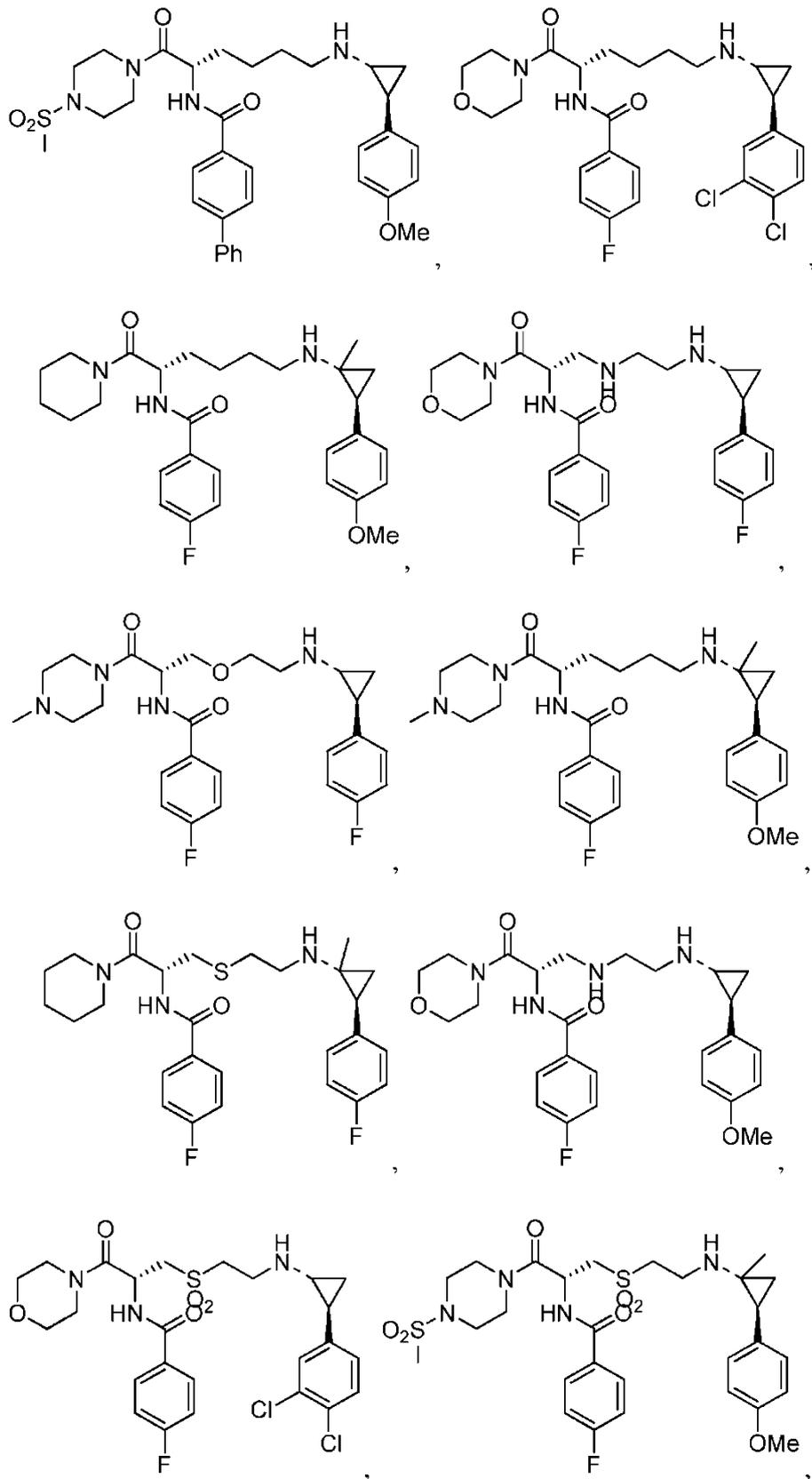
5 El compuesto del título puede prepararse por el método posterior y mediante métodos conocidos en la técnica.

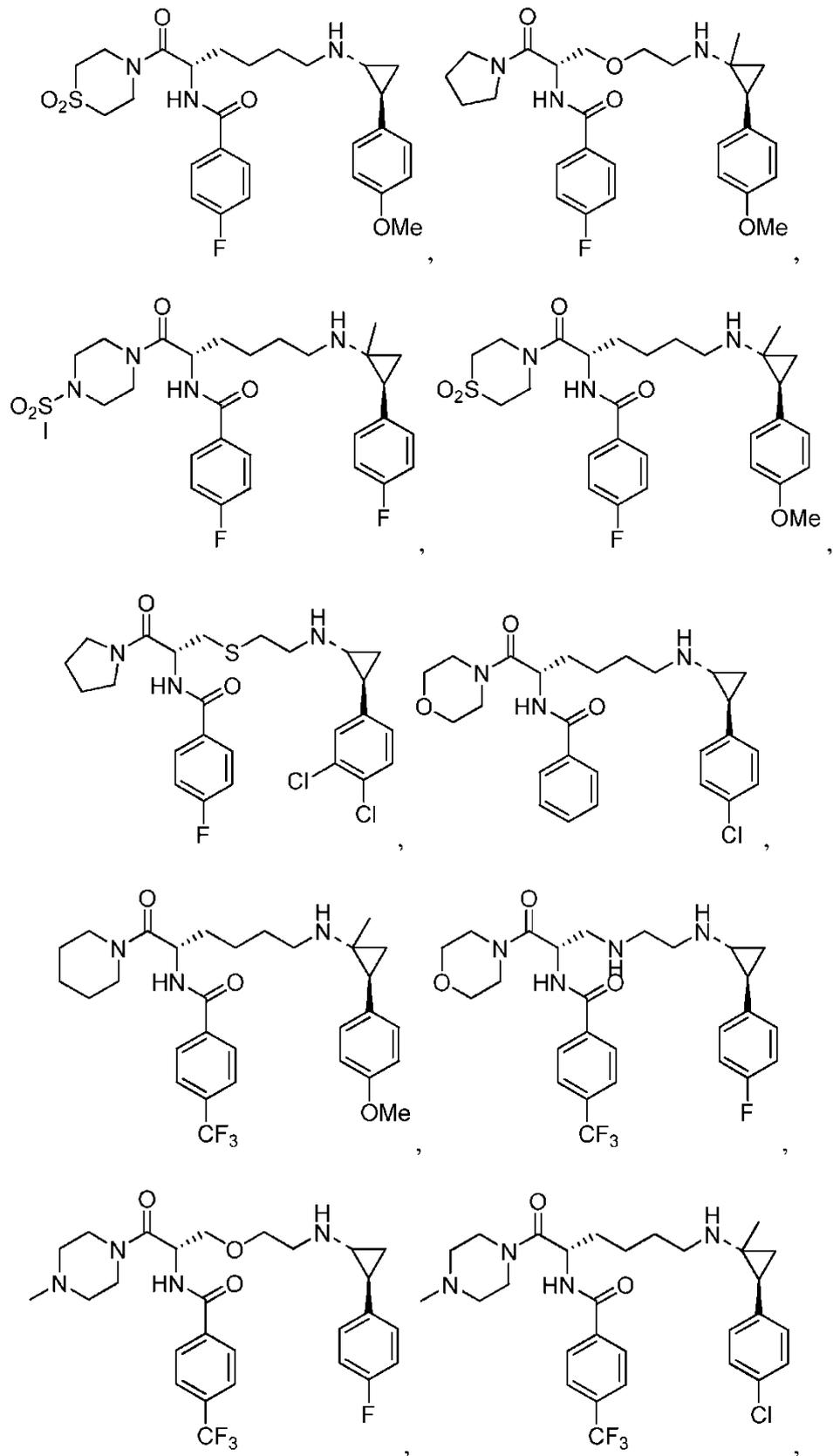


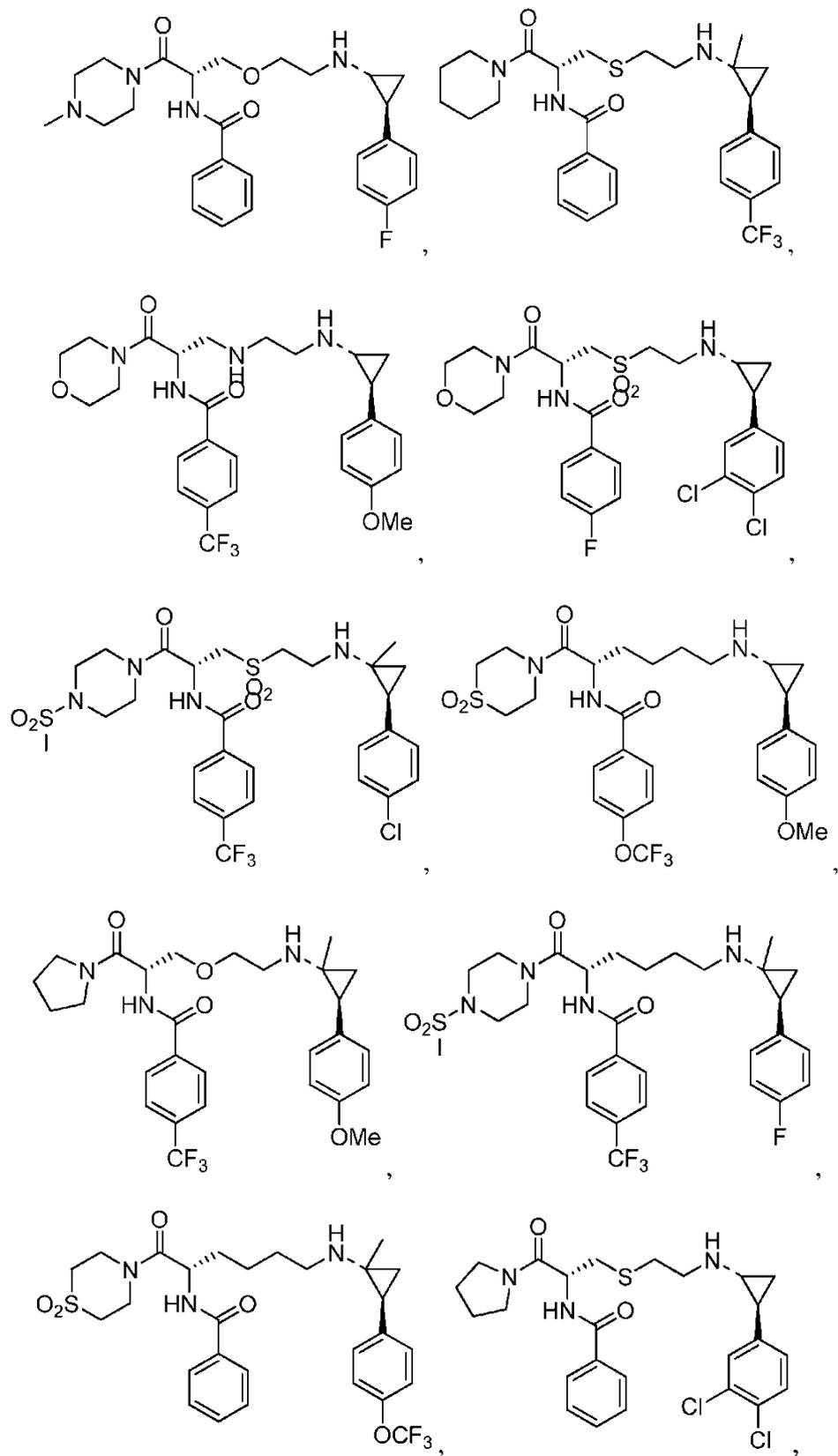
5 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse usando métodos análogos a los descritos en esta memoria y conocidos en la técnica, usando materiales de partida y reactivos adecuados. En las siguientes estructuras, debe entenderse que mezclas de, o isómeros individuales, tales como mezclas racémicas y enantiómeros alternativos, zwitteriones y similares pueden prepararse, por ejemplo usando el isómero L o D adecuado o un compuesto quiral o aquiral, como material de partida o reactivo, o empleando una etapa de separación. Por lo tanto, en ciertas realizaciones en los compuestos posteriores, la configuración de los sustituyentes de la ciclopropilamina es trans con respecto a fenilo. En determinadas realizaciones, la configuración trans es R, S; en otras, es S, R. Adicionalmente, en ciertas realizaciones, el núcleo contiene un isómero L, por ejemplo como se muestra en la Fórmula II. Los ejemplos adicionales incluyen:

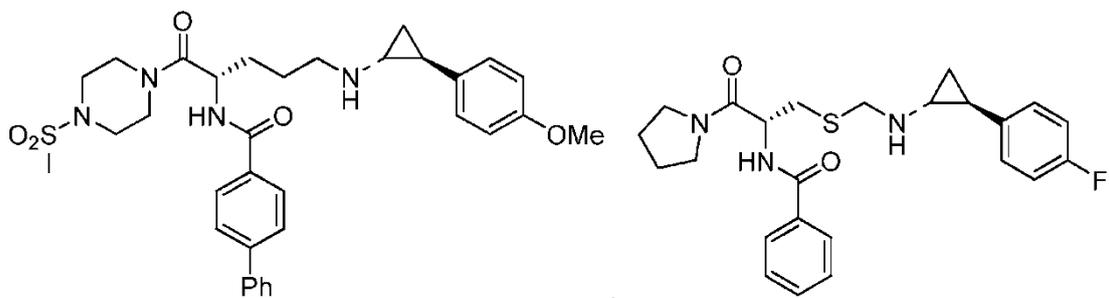
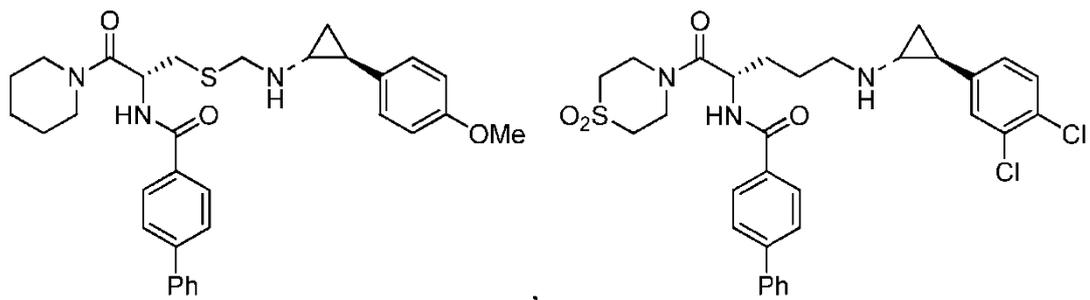
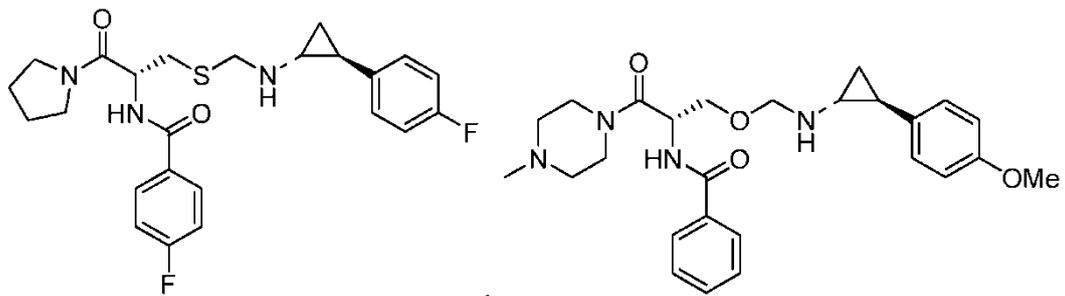
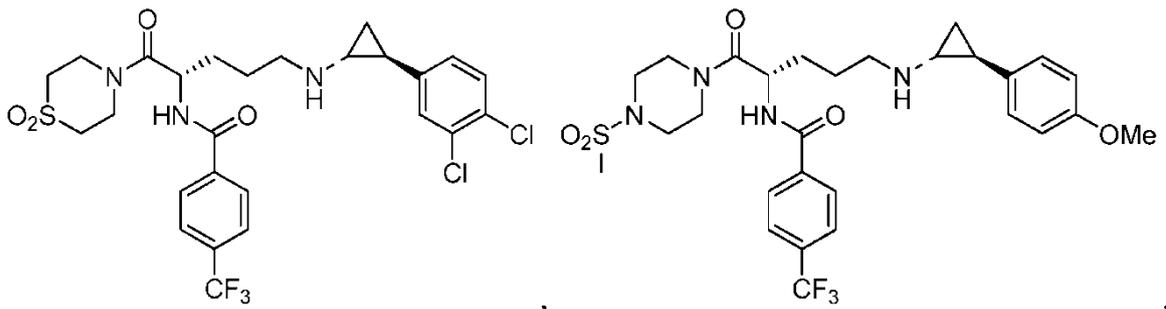
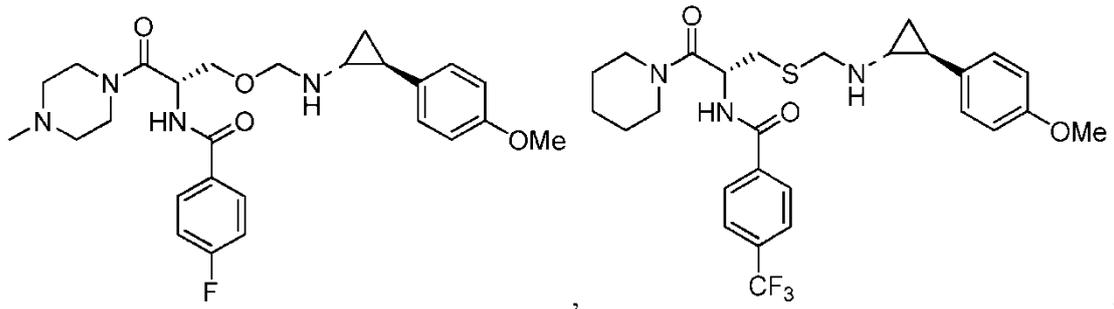


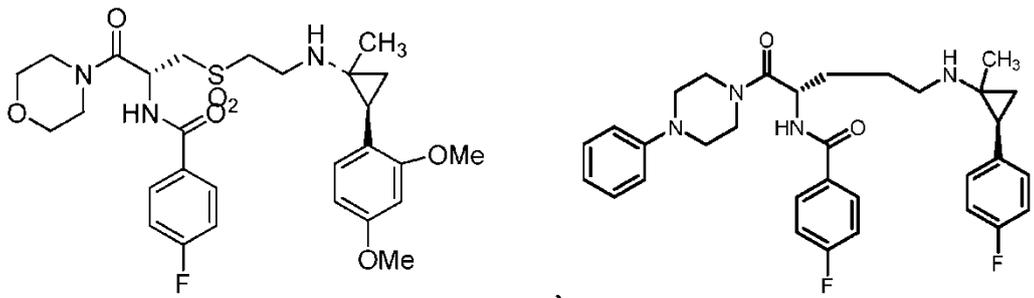
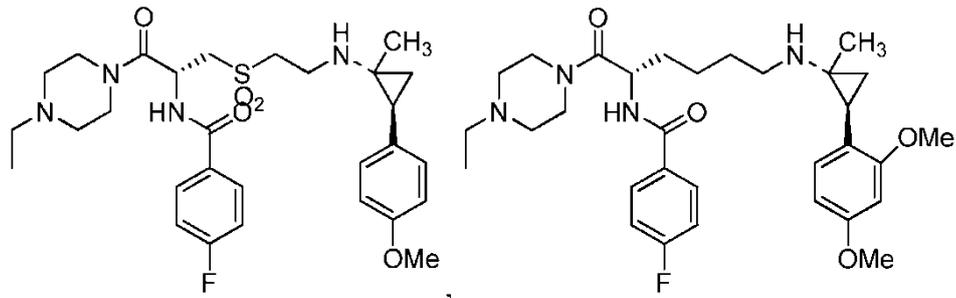
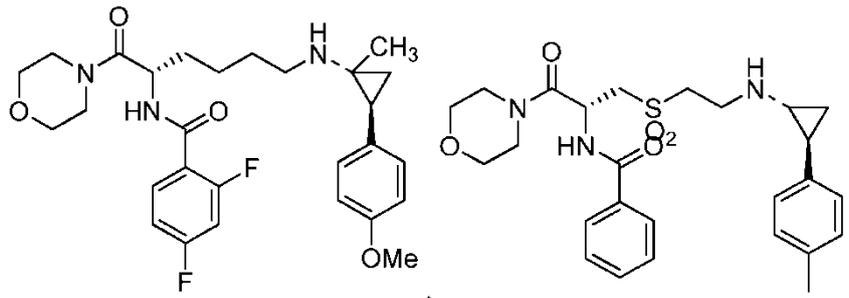
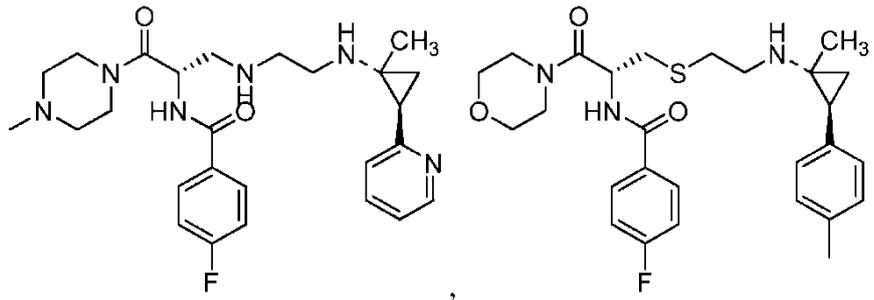
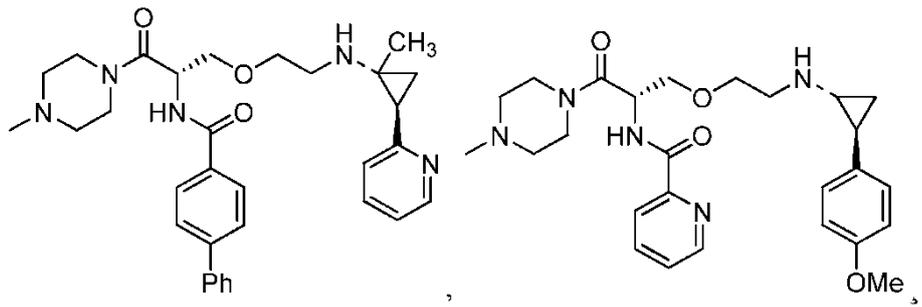


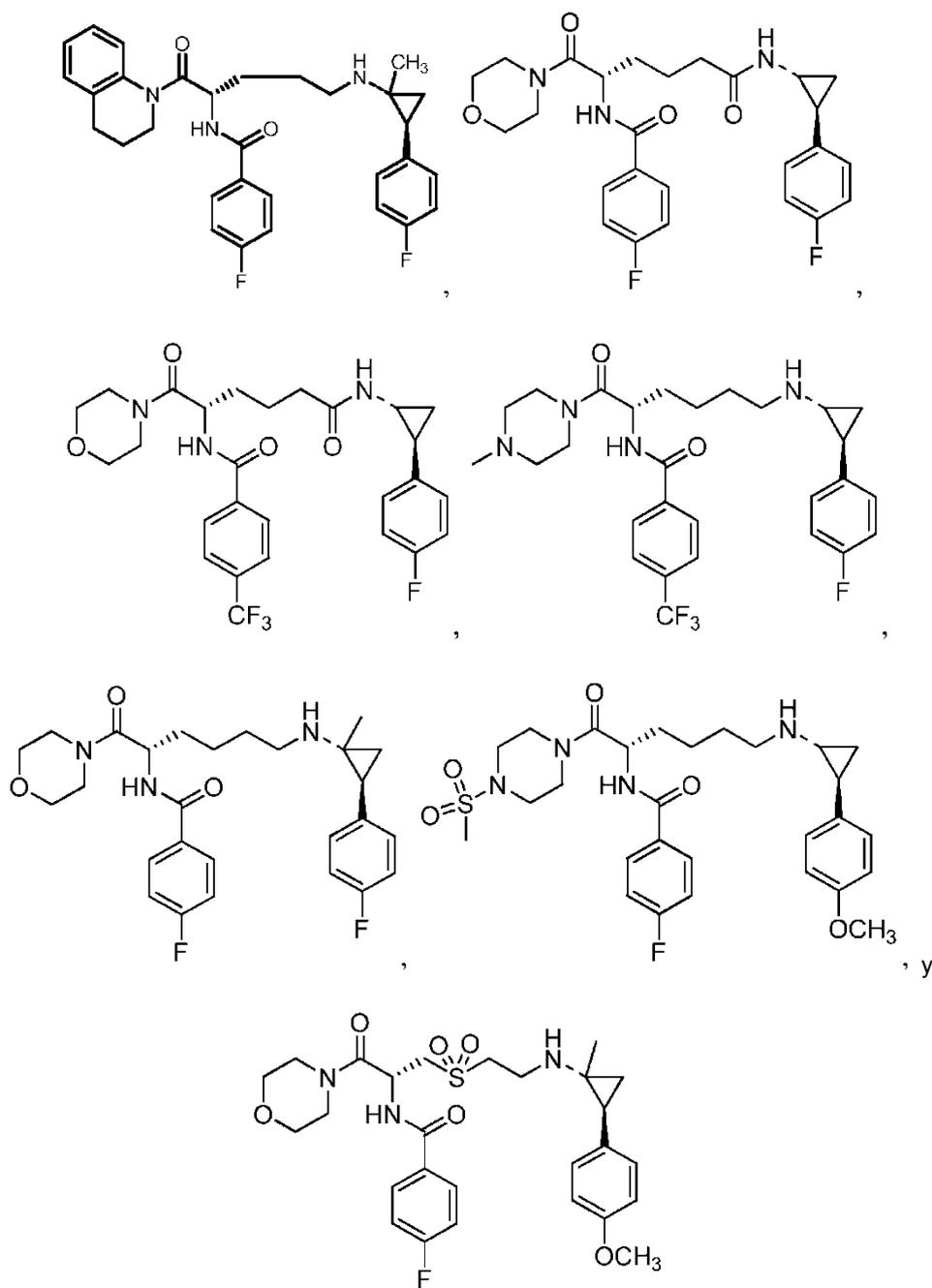












5 Actividad biológica

La actividad de los ejemplos anteriores se puede ilustrar en los siguientes ensayos. Se prevé que los compuestos enumerados anteriormente, que aún no se hayan realizado y/o probado, tengan actividad en estos ensayos.

- El análisis de la inhibición de KDM1A se puede determinar *in vitro*, en células cultivadas, y en animales. Existe una variedad de métodos espectrofotométricos para detectar los resultados de la desmetilación de lisinas metiladas, a saber, detección de los productos de la actividad oxidativa de la KDM1A desmetilasa en un fragmento peptídico de al menos 18 aminoácidos que representa el extremo N del sustrato de la histona H3 que contiene un monometilo en el cuarto residuo de lisina. El peróxido de hidrógeno, un producto de la reacción de KDM1A desmetilasa, reacciona con la peroxidasa de rábano picante y la dihidroxifenoxazina (ADHP) para producir la resorufina del compuesto fluorescente (excitación = 530-560 nm: emisión = 590 nm). La actividad de la enzima KDM1A desmetilasa se puede obtener a partir de células de mamíferos o tejidos que expresan KDM1A de un gen endógeno o recombinante y se purifican o ensayan a partir de un extracto celular completo. Estos métodos pueden usarse para determinar la concentración de los compuestos descritos que pueden inhibir el cincuenta por ciento de la actividad de la enzima (CI₅₀). En un aspecto, los compuestos descritos muestran una inhibición del cincuenta por ciento de la actividad de la enzima KDM1A a una concentración de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM o menos de 10 nM.

La asociación de KDM1A con otras proteínas puede determinarse mediante diversos métodos tanto *in vitro* como *in vivo* conocidos por los expertos en la técnica. (p. ej., la interrupción de KDM1A con proteínas asociadas se puede determinar en un ensayo de cambio de electromovilidad (EMSA). En varios aspectos, la interrupción de la asociación física de KDM1A con CoRest por los compuestos descritos se puede observar usando EMSA. En otro ejemplo, la interrupción de KDM1A con proteínas asociadas puede determinarse por inmunoprecipitación, seguida de separación de las proteínas coprecipitadas por espectroscopia de masas o por electroforesis. En otro ejemplo, la interrupción de la asociación de KDM1A con CoRest puede determinarse por la capacidad de KDM1A para actuar sobre un sustrato nucleosómico que contiene la histona H3 metilada K4 o K9, un sustrato que requiere la presencia de KDM1A y CoRest. Los compuestos descritos podrían usarse para ensayar la inhibición de la asociación de CoRest con KDM1A usando un sustrato nucleosómico; dichos compuestos pueden no inhibir la actividad enzimática de KDM1A según lo determinado por el uso del sustrato peptídico metilado de histona H3 K4.

La inhibición de KDM1A se puede determinar en un ensayo basado en células. (p. ej., KDM1A es una enzima esencial y la inhibición prolongada de KDM1A resultará en la muerte celular, así, se puede analizar la inhibición del crecimiento celular, la detención del crecimiento celular o la muerte celular. En otro aspecto, los genes inducidos por andrógenos y estrógenos requieren actividad KDM1A; la inhibición por los compuestos descritos de KDM1A anulará la inducción de la expresión génica en células tratadas con andrógenos o estrógenos. Estos efectos pueden medirse, (p. ej., utilizando PCR cuantitativa del ARNm para medir la magnitud de la expresión génica para los genes dependientes de andrógenos y estrógenos. La actividad KDM1A es necesaria para la represión de la transcripción de genes específicos. La inhibición de KDM1A por los compuestos descritos podría des-reprimir la expresión de dichos genes en la célula. Estos genes incluyen Meis1, VEG-A, AIM1, HMOX1, VIM, SKAP1, BMP, EOMES, FOXA2, HNF4, SOX17, GH, PSA, pS2, GREB1, GR-1b, PRL, TSHB, SYN1, HBG, SCN1A, SCN2a, y SCN3A, cuya expresión puede ensayarse usando PCR cuantitativa del ARNm antes y en varios momentos después del tratamiento de células con los compuestos descritos. En otro aspecto, KDM1A es un regulador del potencial de las células madre leucémicas y se requiere para la transformación oncogénica de células mieloides a leucemia mieloide aguda (LMA) por MLL-AF9. La inhibición de KDM1A en células transformadas con MLL-AF9 cultivadas en cultivos supera la detención en la diferenciación para dar como resultado una célula más madura que expresa el antígeno de superficie CD11b, un antígeno de células monocíticas. Por tanto, la inhibición de KDM1A puede analizarse utilizando una línea celular de LMA como THP-1 cultivada en cultivo, cuantificando la proporción de células que expresan de nuevo el antígeno CD11b utilizando la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS). También se puede usar un ensayo similar que usa FACS para contar las células que muestran el CD14 o el CD86, cada uno de los cuales es característico de células más maduras a lo largo del linaje macrófagos/monocitos. Para este ensayo se pueden usar otras líneas celulares derivadas de pacientes con leucemia mieloide aguda, tales como las células MV4;11 o MOLM-13. Otros marcadores de diferenciación a lo largo del linaje de macrófagos/monocitos pueden analizarse de manera similar mediante FACS, tales como CD14 y CD86. Se pueden analizar otras líneas celulares de LMA, como MPLM-13 o MV4;11, para determinar la inducción de LOS genes específicos mencionados anteriormente o los marcadores de diferenciación, así como el crecimiento celular o la apoptosis mediante tinción con anexina V y recuento con FACS.

La selectividad de los compuestos descritos por KDM1A puede determinarse analizando la CI_{50} de los compuestos descritos para otras aminoxidasas dependientes de FAD, tales como monoamino oxidasa A (MAO-A), monoamino oxidasa B (MAO-B), IL4I1, KDM1B o SMOX. Como tal, un compuesto descrito inhibiría KDM1A con una CI_{50} que es 50 veces o 100 veces o 250 veces o 500 veces menor que para MAO-A o MAO-B.

Ensayos adicionales de desmetilasa

El ensayo de la histona desmetilasa se puede realizar esencialmente como se describe en Shi, Y et al., Cell 199, 941-953 (2004). En resumen, el grueso de las histonas, los péptidos de histona o los nucleosomas se incuban con KDM1A recombinante humano purificado, en el tampón de ensayo 1 para la actividad de histona desmetilasa (HDM) (Tris 50 mM, pH 8,5, KCl 50 mM, MgCl 5 mM, BSA al 0,5 % y glicerol al 5 %) durante de 30 minutos a 4 horas a 37 °C. Una reacción típica se lleva a cabo en 100 microlitros en los que se usan como sustratos 20 microgramos de histonas en masa purificadas o 3 microgramos de péptidos de histona modificados. En la reacción se utilizan diferentes cantidades de KDM1A que varían de 1 a 20 microgramos, junto con, según sea necesario, otros cofactores, tales como FAD o CoREST, dependiendo del sustrato elegido. La mezcla de reacción se analiza mediante SDS-PAGE y transferencia Western, utilizando anticuerpos específicos de metil histonas o mediante un ensayo de formación de formaldehído para examinar la eliminación y conversión del grupo metilo en formaldehído, o mediante espectrometría de masas en el caso de sustratos peptídicos para identificar el péptido de histona desmetilado.

Las histonas en masa (p. ej., 4 mg) se incuban con las cantidades indicadas de proteínas o complejos recombinantes en el tampón A de ensayo de histona desmetilasa (HDM) (Tris 50 mM pH 8,5, KCl 50 mM, MgCl 5 mM, glicerol 5 %, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,2 mM y ditiotretitol 1 mM) en un volumen final de 10 ml durante 12-16 horas a 37 °C. Para los nucleosomas (0,3 mg) o mononucleosomas (0,3 mg), se puede usar tampón A de HDM que contiene NP40 al 0,1%. A continuación, la mezcla de reacción se puede analizar mediante SDS-PAGE, seguido de transferencia de tipo Western. Los anticuerpos contra mono- o di-metil K4 en histona H3 y acetil-K9/K14 de histona H3 se usan para detectar el grado de metilación y acetilación, respectivamente. A continuación, las transferencias Western se cuantifican por densitometría o por intensidad de luminiscencia.

Como alternativa, se puede usar un ensayo fluorogénico estándar en el que el sustrato metilado de histona se ancla

al fondo de una placa de 96 pocillos (o a las perlas en reposo en la placa) utilizando biotina conjugada con el sustrato metilado de histona y estreptavidina (SA) en perlas o SA unido a la placa para asegurar el sustrato biotinilado. Después de la incubación de la enzima KDM1A en el tampón A de histona desmetilasa, el sustrato de histona desmetilado puede detectarse utilizando anticuerpos específicos para el sustrato H3K4 desmetilado conjugado con un fluoróforo o algún otro agente que pueda detectarse. Una variación en ese método de ensayo emplearía un anticuerpo dirigido contra la versión metilada de la histona en la cual la cantidad de sustrato se cuantifica antes y después de la incubación con la enzima. Otra versión más de un ensayo similar emplearía un sistema de detección de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) en el que el anticuerpo que reconoce la versión metilada está conjugado o unido de otra manera a una entidad, (p. ej., una perla o una molécula transportadora grande sobre la que se une un fluoróforo (donante) y el fluoróforo (aceptor) se une a una entidad unida al sustrato.

Como alternativa, la producción de H₂O₂ durante la reacción de KDM1A se puede detectar de forma fluorométrica. En este sistema, la producción de H₂O₂ se detecta en el tampón de ensayo HDM después de la exposición al sustrato, cofactor y enzima que utiliza ADHP (10-acetil-3, 7-dihidroxifenoxazina) como sustrato fluorogénico para la peroxidasa de rábano picante (HRP). ADHP (también conocido como Amplex Red Reagent) es el sustrato fluorogénico más estable y sensible para HRP. El producto fluorescente es resorufina. La sensibilidad puede ser tan baja como 10⁻¹⁵ M de proteína objetivo. La señal se lee utilizando un lector de microplacas de fluorescencia en longitudes de onda de excitación y emisión de 530-560 nm y 590 nm, respectivamente.

Además, la reacción de KDM1A puede incluir otros factores que pueden influir en la actividad de KDM1A. Tales factores pueden incluir CoREST, Complejos NuRD, DNMT1, HDAC1, HDAC2 y HDAC3, (p. ej., como proteínas que se sabe que se asocian con los complejos que contienen KDM1A o KDM1A. Pueden analizarse las interacciones que influyen en cualquier aspecto de la actividad de KDM1A, incluida la especificidad por el molde, el sustrato, la K_m, la K_{cat} o la sensibilidad a las concentraciones de FAD. (p. ej., se puede realizar un ensayo de interacción *in vitro* entre KDM1A y CoREST añadiendo KDM1A recombinante (p. ej., 10 mg) y CoREST (p. ej., 5 mg) mezclados e incubados durante 1 hora a 4-8 °C, fraccionada por la columna de filtración en gel Superdex 200 en un tampón que contiene Tris-HCl 20 mM, pH 7,9, KCl 500 mM, glicerol al 10 %, EDTA 0,2 mM, ditiotreitól 1 mM, Nonidet P40 al 0,1 % y fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,2 mM, y luego se analizan mediante tinción con plata.

Para la co-inmunoprecipitación de mononucleosomas con KDM1A y CoREST, los nucleosomas (1,5 mg) pueden digerirse con nucleasa microcócica e incubarse con KDM1A recombinante (p. ej., 1 mg), CoREST (p. ej., 500 ng) o ambas proteínas en el tampón A de HDM que contiene 0,1 % de NP40 durante 1 hora a 4-8 °C. Se añaden los anticuerpos dirigidos contra KDM1A o CoREST adheridos a una resina de afinidad y después de un lavado exhaustivo con tampón A de HDM que contiene NP40 al 0,1 %, las proteínas unidas se eluyen con un tampón de lavado. La actividad de KDM1A se puede analizar en el eluato o la concentración de KDM1A se puede determinar mediante transferencia Western cuantitativa.

Los compuestos se probaron en un ensayo enzimático de acoplamiento de fluorescencia en modo Cl₅₀ de 10 dosis con una dilución en serie de 3 veces por duplicado a partir de 100 μM. La producción de H₂O₂ dependiente de FAD como resultado de la actividad desmetilasa de LSD1 en sustrato peptídico H3(1-21)K4me2 de histona 10 μM se midió mediante acoplamiento con HRP y Amplex Red para producir resorufina (fluorescencia medida a Ex/Em = 535/590 nm en EnVision, Perkin Elmer). Los resultados se dan a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1.

Ejemplo n.º	% a los 30 min, MLM: + es ≥ 20 % - es < 20 %	Cl ₅₀ de KDM1A + es ≤ 1 μM - es > 1 μM
1	ND	+
2	-	+
3	+	+
4	+	+
5	ND	+
6	+	+
7	-	+
8	+	-
9	+	+
10	-	+
11	+	+
12	+	+
13	-	+
14	-	+

15	-	ND
16	+	+
17	-	+
18	-	+
19	-	+
20	-	+
21	-	+
22	+	+
23	ND	+
24	+	+
25	+	-
26	+	+
27	+	+
28	-	+
29	-	ND

Diferenciación *ex vivo* de células CD34⁺ humanas purificadas en el linaje eritroide

Se cultivan células CD34⁺ humanas aisladas de la sangre venosa de donantes sanos después de la movilización por el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y se diferencian *ex vivo* para una incubación de 14 días utilizando un método de cultivo de dos fases descrito en Cui, S., et al. Mol Cell Biol 31, 3298-3311 (2011). Las células se cuentan utilizando un hemocitómetro y la viabilidad se determina mediante exclusión con azul tripán. El artículo de prueba (compuestos candidatos) disuelto en un solvente apropiado compatible con las condiciones fisiológicas se añade diariamente al medio de cultivo fresco desde el día 4 al día 14 en un intervalo de concentraciones de prueba. La morfología celular y la etapa de diferenciación se determinan mediante tinción de Wright-Giemsa.

Citometría de flujo para determinar los marcadores de superficie de diferenciación y el contenido de HbF

Las células eritroides cultivadas se tiñen con anti-CD34 conjugado con ficoeritrina (PE) -Cy7, anticuerpos anti-CD71 conjugados con PE y anticuerpos anti-glicoforina A conjugados con PECy5. Para determinar la concentración de HbF citoplásmica, las células se fijan en glutaraldehído al 0,05 % durante 10 minutos, se permeabilizan con Triton X-100 al 0,1 % durante 5 minutos y se tiñen con anticuerpo anti-HbF conjugado con alofococianina. Las células teñidas se clasifican y se cuentan utilizando un analizador FACS.

Se realizan transferencias Western para determinar la presencia y la concentración de KDM1A, H3 y las modificaciones de H3.

Las células se lisan en tampón de muestra Laemmli y se someten a SDS-PAGE. Las proteínas se transfieren desde el gel a la nitrocelulosa y se aplican sondas con anticuerpos contra KDM1A y/o histona H3, mono-metil (H3K4me1) y/o dimetil histona H3K4 (H3K4me2) y después se aplican sondas con anticuerpos secundarios conjugados con fluorescencia. Las concentraciones de proteínas se cuantifican con un sistema de formación de imágenes.

Ensayos de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP) para determinar la ocupación de proteínas en sitios específicos del genoma.

Los ensayos de ChIP se llevan a cabo en un tampón de inmunoprecipitación (IP) con o sin SDS, dependiendo de la sensibilidad del anticuerpo KDM1A a SDS. En resumen, por lo general, se utilizan 3x10⁷ células por ChIP de KDM1A y 3x10⁶ células por ChIP de H3K4me2. Después de 10 minutos de tratamiento con formaldehído al 0,75 %, las células se recogieron y se sometieron a ultrasonidos en el tampón de lisis ChIP (Triton X-100 al 1 %, EDTA 10 mM, Tris-HCl 50 mM e inhibidores de la proteasa) para producir cromatina soluble con tamaños promedio entre 300 y 1000 pb. A continuación, las muestras de cromatina se diluyen 10 veces en el tampón de dilución (EDTA 5 mM, Tris-HCl 25 mM, NaCl 167 mM, y cócteles de inhibidores de proteasas) y se limpian previamente durante 1 hora utilizando perlas de ADN de esperma de salmón/agarosa-proteína A. A continuación, se añaden diez microgramos de anticuerpos anti-KDM1A, 3 microlitros de anti-H3K4me2 o anticuerpos de control a cada muestra y se incuban durante la noche a 4 °C. Para recoger los inmunocomplejos, se añaden 40 microlitros de perlas de ADN de esperma de salmón/agarosa-proteína A a las muestras durante 1 hora a 4 °C. Las perlas se lavan tres veces en tampón de lavado (Triton X-100 al 0,1 %, EDTA 5 mM, Tris-HCl 30 mM, NaCl 150 mM) y se lavaron una vez en tampón de lavado 2 (Triton X-100 al 1 %, EDTA 5 mM, Tris-HCl 30 mM, NaCl 150 mM). Los complejos de proteína-ADN unidos se eluyen con 100 microlitros de tampón de elución (SDS al 1 %, NaHCO₃ 0,1 M, 250 mM de NaCl y 0,2 microgramos de proteasa K) y se desreticularon a 65 °C durante 4 horas. El ADN de cromatina desreticulado se purifica adicionalmente mediante el kit de purificación de la reacción en cadena de la polimerasa QIAquick (PCR) (Qiagen) y se eluye en 100 microlitros de tampón TE. Se utilizan cuatro microlitros de muestra de ADN eluido para cada reacción de PCR. Se pueden usar

treinta y seis ciclos de PCR para ChIP de KDM1A y 32 ciclos de PCR para ChIP de H3K4 mme2. Se usan los cebadores apropiados para los loci de interés, (p. ej., el gen de la globina gamma).

5 Para el análisis de ChIP específico de globina, los ensayos se realizan como se describe en Cui, S., et al. Mol Cell Biol 31, 3298-3311 (2011). (p. ej., se puede usar etilenglicol bis(succinimidil succinato) o formaldehído como agente de reticulación. Se pueden usar anticuerpos contra proteínas diana como KDM1A e histona H3 con o sin modificaciones de metilo para la inmunoprecipitación. El ADN contenido en el inmunoprecipitado se puede cuantificar mediante un ensayo de PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) utilizando un cebador para secuencias promotoras de beta y gamma globina embrionaria adulta; los cebadores para las regiones intergénicas entre los genes de globina embrionaria y gamma G se pueden usar como control negativo.

10 Análisis de hemoglobina por HPLC

Las células se lisan y se pueden analizar para determinar la composición de hemoglobina utilizando el Sistema de prueba de hemoglobina Variante II Bio-Rad equipado con una columna de HPLC de intercambio iónico (Hercules).

Modelos de ratón para probar la inducción de la expresión del gen de gamma globina

15 El artículo de prueba se puede disolver en un disolvente fisiológicamente compatible para inyección en ratones normales o ratones transgénicos para el cromosoma artificial de levadura (YAC) que contiene la totalidad del locus de la beta-globina humana como se describe en Tanabe, O., et al., EMBO J 26, 2295-2306 (2007) o partes del locus de la beta-globina humana. El artículo de prueba se puede administrar diariamente por vía intraperitoneal o subcutánea o por sonda a dosis de prueba apropiadas durante hasta 26 semanas. A intervalos, se cosechan células periféricas de sangre entera y médula ósea para determinar la expresión génica por RT-qPCR de los genes de globina tipo beta
20 embrionaria de ratón o la composición de globina tipo beta de lisados de glóbulos rojos o en el caso de ratones transgénicos portadores de genes de globina tipo beta humana, los genes de γ - globina fetal de ratón y β -globina del adulto.

Pruebas para la inducción de la expresión del gen de gamma globina humana o HbF.

25 Los pacientes con hemoglobinopatías, incluida la enfermedad de células falciformes y la beta-talasemia, podrían beneficiarse del tratamiento con un inhibidor de KDM1A. Después de la dosificación apropiada, la medida de HbF se puede determinar como se ha descrito anteriormente. La expresión del gen de la gamma globina puede analizarse en las células de la médula ósea usando qPCR. Además, el beneficio clínico de un agente que induce HbF puede medirse como un aumento en la hemoglobina total, una reducción en las crisis de células falciformes, una disminución de la dependencia de transfusiones, una disminución en la hematopoyesis ineficaz y una disminución en los biomarcadores
30 inflamatorios, tales como los niveles plasmáticos de GDF15, etc.

Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de los ejemplos anteriores, incluidas la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción, pueden ilustrarse en los siguientes ensayos. Se prevé que los compuestos enumerados anteriormente, que aún no se hayan realizado y/o probado, tengan actividad en estos ensayos.

35 Estabilidad metabólica en microsomas hepáticos humanos y murinos

La estabilidad metabólica de los compuestos descritos en esta memoria en microsomas de hígado humano agrupados (HLM) y microsomas de hígado de ratón macho agrupados (MMLM) se determinó de acuerdo con el siguiente protocolo, en el que las concentraciones de compuestos en los sistemas de reacción se evaluaron mediante LC/MS/MS para estimar la estabilidad en microsomas hepáticos.

40 Diseño del estudio

Los microsomas de hígado humano agrupados (HMMCPL; PL050B) y los microsomas de hígado de ratón macho agrupados (MSMCPL; MS033) se adquirieron en CellzDirect (Invitrogen). Los microsomas se almacenaron a -80 °C antes de su uso.

45 Se preparó una solución maestra que contenía microsoma (concentración de reserva 5 mg/ml, volumen 50 μ l, concentración final 0,5 mg/ml), Solución de $MgCl_2$ (concentración de reserva 50 mM, volumen 50 μ l, concentración final 5 mM), tampón fosfato (concentración de reserva 200 mM, volumen 250 μ l, concentración final 100 mM) y agua (volumen 95 μ l. Después, se añadieron cinco μ l de compuestos de prueba 200 μ M o solución de control (compuesto de control: verapamilo). La concentración final de los compuestos de ensayo o verapamilo en el sistema de reacción fue de 2 μ M. La mezcla se precalentó a 37 °C durante 5 minutos.

50 La reacción se inició con la adición de 50 μ l de solución de NADPH 10 mM a la concentración final de 1 mM y se llevó a cabo a 37 °C. Se usaron 50 μ l de H_2O ultrapura en lugar de solución de NADPH en el control negativo.

Se tomaron partes alícuotas de 50 μ l de la solución de reacción a 0 y 30 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 3 volúmenes de metanol frío con IS (imipramina 200 nM, labetalol 200 nM y ketoprofeno 2 μ M) en los puntos

temporales designados. Las muestras se centrifugaron a 16.000 g durante 10 minutos para precipitar la proteína. Una parte alícuota de 100 µl del sobrenadante se diluyó con 100 µl de H₂O ultrapura, y la mezcla se usó para el análisis de LC/MS/MS. Todos los experimentos se realizaron por duplicado.

Método bioanalítico

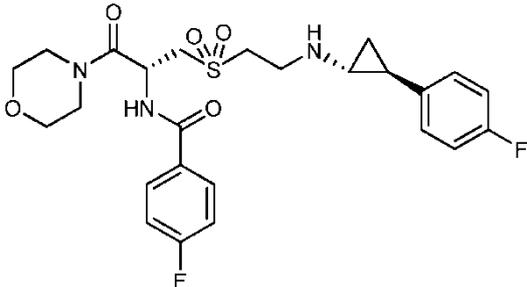
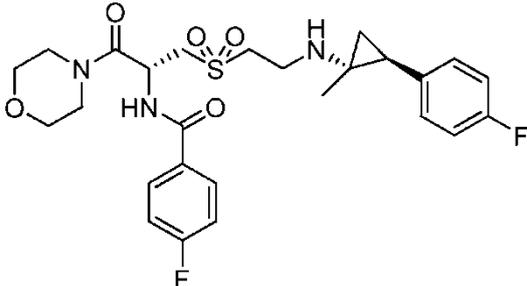
- 5 Las muestras se analizaron utilizando cromatografía líquida-espectrometría de masas. El sistema de LC comprendía un sistema de separación por cromatografía líquida Shimadzu equipado con un desgasificador DGU-20A3, unidad de suministro de disolvente LC-20AD, controlador del sistema CBM-20A, horno de columna CTO-10ASVP y CTC Analytics HTC PAL System. Las condiciones cromatográficas incluyeron una columna Phenomenex, 5,0 µ C₁₈ (2,0 x 50 mm); una fase móvil de ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1 % en agua; una velocidad de elución de 500 µl/min; temperatura de la columna 25 °C; volumen de inyección 10 µl. El análisis espectrométrico de masas se realizó utilizando un instrumento API 4000 de AB Inc. (Canadá) con una interfaz ESI. El sistema de control y adquisición de datos se creó utilizando el software Analyst 1.5.1 de ABI Inc. Se emplearon una fuente de iones de turbo spray y una ionización por electronebulización en una exploración de monitorización de reacción múltiple (MRM). Parámetros adicionales incluidos: gas de colisión, 6 l/min; gas de cortina, 30 l/min; gas nebulizado, 50 l/min; gas auxiliar, 50 l/min; temperatura, 500 °C; voltaje de pulverización de iones, +5500 v (MRM positivo). Los cuádrupolos Q1 y Q3 se fijaron en 456,2 y 200,2, respectivamente; el potencial desagrupación (DP), el potencial de entrada (EP) y el potencial de entrada de la célula de colisión (CE) se establecieron en 120, 10 y 55 v, respectivamente; el potencial de salida de la célula de colisión (CXP) fue de 12 v.

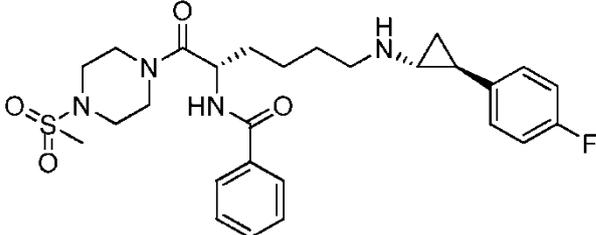
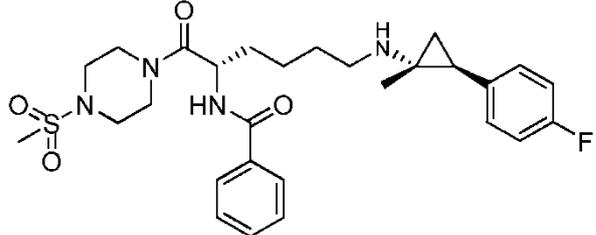
Análisis

- 20 Todos los cálculos se realizaron utilizando Microsoft Excel. Las áreas de los picos se determinaron a partir de cromatogramas de iones extraídos. Los compuestos de control se incluyeron en el ensayo. Cualquier valor de los compuestos que no estuviera dentro de los límites especificados se rechazó y el experimento se repitió. El sistema de reacción sin los cofactores se utilizó para excluir el factor de confusión que resultó de la inestabilidad del propio producto químico.
- 25 Resultados

Los resultados se muestran anteriormente en la Tabla 1 y más adelante en la Tabla 2. Sin pretender quedar ligados a teoría alguna, los datos comparativos indican que la metilación del grupo ciclopropilo da como resultado un aumento de la estabilidad metabólica mientras se mantiene al menos la eficacia.

Tabla 2. Estabilidad metabólica en microsomas hepáticos murinos

Ejemplo n.º	Estructura	% a los 30 min, MLM: + es > 20 % - es < 20 %	KDM1A IC50
19		2,3 %	136
17		2,7 %	114

9		54 %	5,1
8		65 %	ND

Composiciones

Los siguientes son ejemplos de composiciones que pueden usarse para suministrar compuestos descritos en esta memoria. Estos pueden ser encapsulados o granulados en húmedo usando métodos conocidos en la técnica.

Ejemplo de composición 1

Ingredientes	Concentración (% p/p)
Compuesto de Fórmula I	30 %
Lactosa	68 %
Estearato de magnesio	2 %

5 Ejemplo de composición 2

Ingredientes	Concentración (% p/p)
Compuesto de Fórmula I	50 %
Lactosa	38 %
Estearato de magnesio	2 %

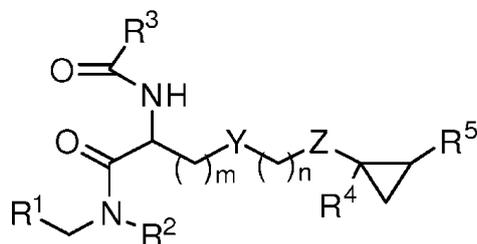
De la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de la presente invención y, sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede realizar varios cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.

Otras realizaciones

- 10 La descripción detallada expuesta anteriormente se proporciona para ayudar a los expertos en la técnica en la práctica de la presente descripción. Sin embargo, la descripción no debe estar limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en esta memoria porque estas realizaciones están destinadas a ilustrar varios aspectos de la descripción. De hecho, varias modificaciones de la descripción además de las mostradas y descritas en esta memoria se pondrán de manifiesto para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior
- 15 La discusión de las referencias en esta memoria está destinada simplemente a resumir las afirmaciones efectuadas por sus autores y no se admite que ninguna referencia constituya un estado de la técnica anterior relevante para la patentabilidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



(I)

o una de sus sales, en donde:

5 Y se elige entre un enlace, NR^{4a} , O, $C(O)NH$, $NHC(O)$, S, SO_2 y CH_2 ;

Z se elige entre un enlace, NR^{4b} , O, $C(O)NH$, $NHC(O)$, S, SO_2 y CH_2 ;

m es un número entero de 0 a 5;

n es un número entero de 0 a 3;

10 R^1 y R^2 se eligen cada uno independientemente entre, alquilo, aminoalquilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxilalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, bifenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo y R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R^6 ;

15 R^3 se elige entre alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, heteroarilamino, heterocicloalquilamino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R^6 ;

R^4 , R^{4a} y R^{4b} se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo;

R^5 se elige entre arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R^6 ;

20 cada R^6 se elige independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, COR^7 , SO_2R^7 , $NHSO_2R^7$, $NHSO_2NHR^7$, $NHCOR^7$, $NHCONHR^7$, $CONHR^7$ y $CONR^7R^8$; y

R^7 y R^8 se eligen independientemente entre hidrógeno y alquilo inferior; o R^7 y R^8 pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocicloalquilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 .

25 2. El compuesto según se recita en la reivindicación 1, en donde Z es NR^{4b} .

3. El compuesto según se recita en la reivindicación 2, en donde R^{4b} se elige entre metilo e hidrógeno.

4. El compuesto según se recita en la reivindicación 3, en donde el alquilo, tanto en sí mismo o como una parte nombrada de otro sustituyente no cíclico, es alquilo C_1-C_8 .

30 5. El compuesto según se recita en la reivindicación 4, en donde R^3 se elige entre arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R^6 .

6. El compuesto según se recita en la reivindicación 5, en donde R^3 se elige entre arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R^6 .

7. El compuesto según se recita en la reivindicación 6, en donde m es un número entero de 0 a 1; Y se elige entre NR^{4a} , O, S, SO_2 y CH_2 ; n es un número entero de 1 a 3; y R^{4a} se elige entre hidrógeno y alquilo.

35 8. El compuesto según se recita en la reivindicación 7, en donde m es 0; Y es CH_2 ; y n es un número entero de 1 a 3.

9. El compuesto según se recita en la reivindicación 4, en donde R^3 es arilo, opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R^6 .

10. El compuesto según se recita en la reivindicación 9, en donde R³ se elige entre fenilo y bifenilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶.

11. El compuesto según se recita en la reivindicación 10, en donde m es un número entero de 0 a 1; Y se elige entre NR^{4a}, O, S, SO₂ y CH₂; n es un número entero de 1 a 3; y R^{4a} se elige entre hidrógeno y alquilo.

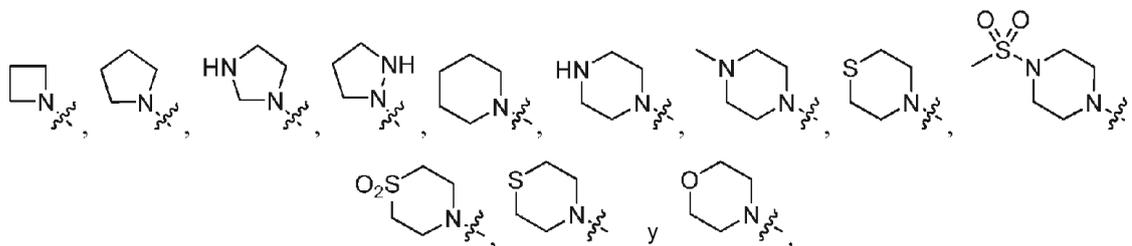
5 12. El compuesto según se recita en la reivindicación 11, en donde m es 0; Y es CH₂; y n es un número entero de 1 a 3.

13. El compuesto según se recita en la reivindicación 12, en donde n es 2 o 3.

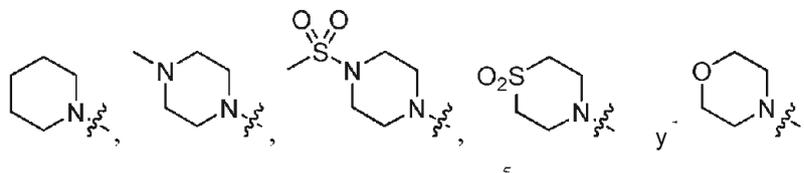
14. El compuesto según se recita en la reivindicación 13, en donde el heterocicloalquilo que contiene nitrógeno formado por R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, contiene de 3 a ocho átomos.

10 15. El compuesto según se recita en la reivindicación 14, en donde R¹ y R² se toman juntos para formar un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶.

16. El compuesto según se recita en la reivindicación 15, en donde el heterocicloalquilo que contiene nitrógeno se elige entre:



15 17. El compuesto según se recita en la reivindicación 16, en donde el heterocicloalquilo que contiene nitrógeno se elige entre:



20 18. El compuesto según se recita en la reivindicación 14, en donde R⁵ es arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶, cada uno de los cuales se elige independientemente entre alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆, OCF₃ y CF₃.

19. El compuesto según se recita en la reivindicación 18, en donde R⁵ es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con entre 0 y 3 grupos R⁶, cada uno de los cuales se elige independientemente entre alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆, OCF₃ y CF₃.

25 20. Un compuesto según se recita en cualquiera reivindicación anterior, o una sal del mismo, para uso como un medicamento.

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se recita en cualquier reivindicación anterior, una sal del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.