

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 814**

51 Int. Cl.:

C07D 231/50 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2014 PCT/US2014/043179**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14205213**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2014 E 14813387 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3010915**

54 Título: **Compuestos de (3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1-benzoil-1H-pirazol sustituidos como inhibidores de histona desmetilasa**

30 Prioridad:

19.06.2013 US 201313921895

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

04.02.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

PADIAL MARTÍNEZ, Ana Belén

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 739 814 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

Compuestos de (3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1-benzoil-1H-pirazol sustituidos como inhibidores de histona desmetilasa

5 ANTECEDENTES

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

Recientemente se encontró que una enzima llamada Desmetilasa 1 Específica de Lisina (LSD1) cataliza la desmetilación oxidativa de la histona H3 monometilada y dimetilada en la lisina 4 (H3K4me1 y H3K4me2) y la lisina 9
20 (H3K9me1 y H3K9me2) a través de una reacción dependiente de dinucleótido de flavina y adenina (FAD) (Shi, Y., et al. Cell 2004, 119 (7), 941-53; y Metzger, E., et al. Nature 2005, 437 (7057), 436-9). Aunque la acetilación de las histonas está asociada a cromatina poco definida y activación genética, la metilación de las histonas es menos sencilla. Usando los restos de lisina regulados por LSD1 como ejemplo, la metilación en H3K4 se asocia generalmente con la activación del gen, mientras que la metilación de H3K9 se asocia con la represión
25 transcripcional.

En la actualidad hay un homólogo de LSD1 de mamífero conocido que es una proteína denominada de forma diversa como LSD2, KDM1b, y AOF1. Comparte una homología de dominio similar, pero muestra menos de un 31 %
30 de identidad de secuencia (Fang, R. et al. Molecular Cell 2010, 39: 222-233). Se ha mostrado que LSD2 es una H3K4me1/2 desmetilasa que regula específicamente la metilación de la histona H3K4 dentro de regiones intragénicas de sus genes diana (*en el mismo lugar*). Tanto LSD1 como LSD2 contienen un dominio SWIRM, un motivo de unión a coenzima FAD, y un dominio de amino oxidasa C-terminal, todos los cuales son fundamentales para la actividad enzimática. Sin embargo, a diferencia de LSD1, la proteína LSD2 contiene un dominio de de dos de
35 cinc de tipo CW en su dominio N-terminal, una región que no está estructurada en LSD1. Además, LSD2 carece del "dominio de torre" de LSD1. A nivel celular, se ha sugerido que LSD2 tiene un papel en la regulación transcripcional (*en el mismo lugar*). Como se esperaba, también parece que LSD2 desempeña un papel en la regulación de la metilación del ADN, aunque el papel en la metilación del ADN puede ser específico de la etapa de desarrollo (*en el mismo lugar*; Ciccone, D.N., et al. Nature 2009 461: 415-418; Karytinos, A., et al. J. Biol. Chem. 2009 284: 17775-17782; y Yang, Z., et al. Cell Res. 2010 20: 276-287).

Varias líneas de evidencia apuntan a que LSD1 es una posible diana terapéutica en el cáncer. Según se informa la LSD1 está sobreexpresada en una variedad de tumores que incluyen neuroblastoma, tumores de mama, vejiga,
40 pulmón y colorrectales negativos para ER (Schulte, J. H., et al. Cancer Res 2009, 69 (5), 2065-71; Lim, S., et al. Carcinogenesis 2010, 31 (3), 512-20; y Hayami, S., et al. Int J Cancer 2011, 128 (3), 574-86). Se ha demostrado que el aumento de la metilación de la marca H3K4 permisiva mediante la inhibición de LSD1 reactiva la expresión de genes supresores de tumores en modelos de cáncer (Huang, Y., et al. Clin Cancer Res 2009, 15 (23), 7217-28). Además, se ha encontrado que la LSD1 se asocia con receptores de estrógenos y andrógenos conduciendo a la vez metilación específica de la marca H3K9 represiva, aumentando de ese modo la expresión del gen diana (Metzger, E., et al. Nature 2005, 437 (7057), 436-9; y Garcia-Bassets, I., et al. Cell 2007, 128 (3), 505-18). De ese modo,
50 dependiendo de cofactores unidos a LSD1, la desmetilación de LSD1 puede contribuir al cáncer a través de la marca H3K4 permisiva y la marca H3K9 represiva. Por lo tanto, la inhibición de LSD1 podría ser una estrategia eficaz para la reexpresión de los genes supresores de tumores con silenciamiento epigenético, así como la regulación negativa de importantes rutas de cáncer en una serie de tipos de cáncer. Se han informado varios inhibidores de LSD1, pero han mostrado una escasa selectividad y/o propiedades farmacológicas, lo que además dificulta la exploración de la biología de LSD1.
55

Los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) tales como tranilcipromina y pargilinas se han informado como inhibidores de LSD1, y ha habido varios informes sobre intentos de descubrir derivados con un aumento de la selectividad hacia LSD1 con respecto a la MAO (Mimasu, S., et al. Biochemistry 2010, 49 (30), 6494-503; Binda, C., et al. J Am Chem Soc 2010, 132 (19), 6827-33; Culhane, J. C., et al. J Am Chem Soc 2006, 128 (14), 4536-7; Culhane, J. C., et al. J Am Chem Soc 2010, 132 (9), 3164-76; y Ueda, R., et al. J Am Chem Soc 2009, 131 (48), 17536-7). Estos compuestos inactivan irreversiblemente la LSD1 mediante la unión covalente al cofactor FAD. Los derivados de poliamina también se han evaluado como inhibidores de LSD1, en los que se han descrito compuestos con actividad en el intervalo μM (Huang, Y., et al. 2009, 131 (48), 17536-7). Estos compuestos inactivan irreversiblemente la LSD1 mediante unión covalente con el cofactor FAD. Los derivados de poliamina también se han evaluado como inhibidores de LSD1, en los que se han descrito compuestos con actividad en el intervalo μM (Huang, Y., et al. Clin
65

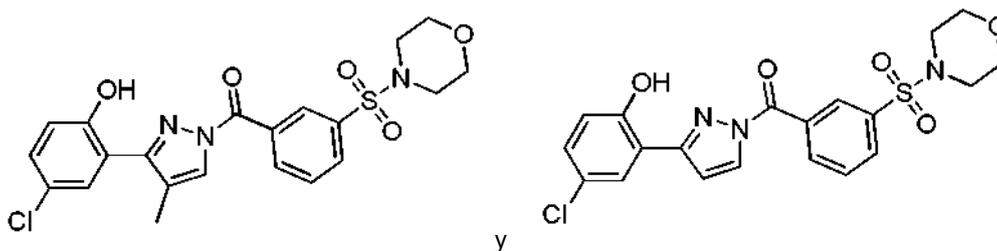
Cancer Res 2009, 15 (23), 7217-28; Sharma, S. K., *et al.* J Med Chem 2010, 53 (14), 5197-212; y Huang, Y., *et al.* Proc Natl Acad Sci U S A 2007, 104 (19), 8023-8). En general, estos y otros inhibidores de LSD1 informados no son lo suficientemente selectivos ni lo suficientemente potentes como para interactuar de manera óptima con los restos de aminoácido fundamentales del sitio de unión al sustrato presente en LSD1.

El documento WO 2013/025805 se refiere a análogos de (E)-N'-(1-feniletilden)benzohidrazida sustituidos que son útiles como inhibidores de la histona desmetilasa específica de lisina, incluyendo LSD1.

En resumen, las proteínas LSD desempeñan un papel fundamental en la regulación epigenética y transcripcional, y se alteran con frecuencia en cánceres de mamíferos, lo que las convierte en una diana atractiva para intervención terapéutica. A pesar de los avances en el descubrimiento de fármacos dirigidos a la identificación de los inhibidores de la actividad de la proteína LSD1 y/o LSD2, todavía hay una escasez de compuestos que sean inhibidores potentes, eficaces y selectivos de LSD1 o LSD2. Además, hay una escasez de compuestos eficaces para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades asociadas con la disfunción de LSD1 y/o LSD2. Estas necesidades y otras necesidades se satisfacen con la presente invención.

SUMARIO

De acuerdo con el fin o los fines de la invención, tal como se incorpora y describe ampliamente en el presente documento, la invención, en un aspecto, se refiere a compuestos útiles como inhibidores de desmetilasa específicos de lisina, o LSD. En este sentido, la invención se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos desvelados y productos de métodos desvelados para su preparación, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfos de los mismos, son moduladores de la actividad de LSD, métodos para preparar los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, y métodos para tratar trastornos asociados con una disfunción de la actividad de LSD usando los mismos. Además en otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos que se unen a una proteína LSD y modulan de forma negativa la actividad de LSD. Los compuestos desvelados pueden, en un aspecto, presentar selectividad de subtipos. En un aspecto adicional, los compuestos desvelados presentan selectividad hacia el miembro LSD1 de la familia de proteínas LSD. Además en otro aspecto, los compuestos desvelados presentan selectividad hacia el miembro LSD2 de la familia de proteínas LSD.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno de proliferación celular no controlada en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso para disminuir la actividad de la histona desmetilasa en un mamífero.

También se desvelan métodos de síntesis para preparar los compuestos desvelados. En un aspecto adicional, se desvelan los productos de los métodos de síntesis desvelados.

Se desvelan métodos para el tratamiento de un trastorno asociado con una disfunción de la actividad de LSD en un mamífero que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo.

También se desvelan métodos para la inhibición de la actividad de LSD en un mamífero que comprenden la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto desvelado, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo.

También se desvelan métodos para inhibir la actividad de LSD en al menos una célula, que comprenden la etapa de

poner en contacto la al menos una célula con una cantidad eficaz de al menos un compuesto desvelado, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo.

5 También se desvelan usos de un compuesto desvelado, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo. En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto desvelado, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo.

10 También se desvelan kits que comprenden al menos un compuesto desvelado, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo, y uno o más de: (a) al menos un agente conocido para aumentar la actividad de la histona desmetilasa; (b) al menos un agente conocido para disminuir la actividad de la histona desmetilasa; (c) al menos un agente conocido para tratar un trastorno de proliferación celular no controlada; (d) al menos un agente conocido para tratar un trastorno neurodegenerativo; (e) instrucciones para tratar un trastorno neurodegenerativo; o (f) instrucciones para tratar un trastorno asociado con la proliferación celular no controlada.

15 También se desvelan métodos para fabricar un medicamento que comprende, la combinación de al menos un compuesto desvelado o al menos un producto desvelado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto desvelado en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado con una disfunción de la actividad de LSD. Además en otro aspecto, la disfunción de la actividad de LSD es una disolución de la actividad de LSD1. Además incluso en otro aspecto, la disfunción de la actividad de LSD es una disfunción de la actividad de LSD2. Además en otro aspecto, la invención se refiere al uso del compuesto desvelado en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular no controlada.

20 También se desvelan usos de un compuesto desvelado poco un producto desvelado en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado con una disfunción de LSD en un mamífero.

Aunque los aspectos de la presente invención se pueden describir y reivindicar en una clase reglamentaria particular, tal como la clase reglamentaria del sistema, esto es solo por conveniencia y un experto en la materia entenderá que cada aspecto de la presente invención se puede describir y reivindicar en cualquier clase reglamentaria. A menos que se indique expresamente de otro modo, de ninguna manera se pretende la interpretación de que cualquier método o aspecto expuesto en el presente documento requiere que sus etapas se realicen en un orden específico. Por lo tanto, cuando una reivindicación de método no se establece específicamente en las reivindicaciones o descripciones de que las etapas se deben limitar a un orden específico, no se pretende de ninguna manera que se infiera un orden, en ningún sentido. Esto es válido para cualquier base posible no expresa de interpretación, incluyendo cuestiones de lógica con respecto a la disposición de etapas o flujo operacional, el significado llano derivado de la organización gramatical o la puntuación, o el número o tipo de aspectos que se describen en la memoria descriptiva.

40 DESCRIPCIÓN

La presente invención se puede entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de la invención y los Ejemplos incluidos en la misma.

45 Antes de que se desvelen y describan los presentes compuestos, composiciones, artículos, sistemas, dispositivos, y/o métodos, se debe entender que no se limitan a métodos de síntesis específicos a menos que se indique de otro modo, o a reactivos particulares a menos que se indique de otro modo, ya que esto puede, por supuesto, variar. También se debe entender que la terminología usada en el presente documento tiene la finalidad de describir solo aspectos particulares y no pretende ser limitante. Aunque en la práctica o en el ensayo de la presente invención se puede usar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, a continuación se describen métodos y materiales a modo de ejemplo.

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

60 A. DEFINICIONES

65 Como se usa en el presente documento, la nomenclatura para compuestos, incluyendo los compuestos orgánicos, se puede dar usando nombres comunes, IUPAC, IUBMB, o recomendaciones de CAS para la nomenclatura. Cuando una o más características estereoquímicas están presentes, se pueden usar las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para la estereoquímica para designar la prioridad estereoquímica, especificación E/Z, y similares. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la estructura de un compuesto si se le asigna un nombre, ya sea mediante la reducción sistémica del compuesto mediante el uso de convenciones de nomenclatura, o mediante un software

disponible en el mercado, tal como ChemDraw™ (Cambridgesoft Corporation, U.S.A.).

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno" y "el" incluyen referentes en plural, a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un grupo funcional", "un alquilo" o "un resto" incluye mezclas de dos o más de tales grupos funcionales, alquilos, o restos, y similares.

En el presente documento los intervalos se pueden expresar a partir de "aproximadamente" un valor particular, y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa tal intervalo, un aspecto adicional incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De forma análoga, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma un aspecto adicional. Además se entenderá que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto final, como independientemente del otro punto final. También se entiende que hay una serie de valores divulgados en el presente documento, y que cada valor también se desvela en el presente documento como "aproximadamente" ese valor particular además del propio valor. Por ejemplo, si se desvela el valor "10", entonces también se desvela "aproximadamente 10". También se entiende que también se desvela cada unidad entre dos unidades particulares. Por ejemplo, si se desvelan 10 y 15, entonces también se desvelan 11, 12, 13 y 14.

En la memoria descriptiva y las reivindicaciones finales las referencias a partes en peso de un elemento o componente en particular en una composición representan la proporción de peso entre el elemento o componente y cualquier otro elemento o componente en la composición o artículo para el que se expresa una parte en peso. Por lo tanto, en un compuesto que contiene 2 partes en peso del componente X y 5 partes en peso del componente Y, X e Y están presentes en una proporción de peso de 2:5, y están presentes en dicha relación independientemente de si hay componentes adicionales contenidos en el compuesto.

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

Como se usa en el presente documento, el término "LSD" se refiere de forma colectiva a cualquiera o ambos LSD1 y LSD2.

Como se usa en el presente documento, los términos "LSD1" y "desmetilasa 1 específica de lisina" se pueden usar indistintamente y se refieren a una histona desmetilasa codificada por el gen KDM1A. El gen KDM1A tiene un locus de mapa genético de 1p36.12 tal como se describe por la banda citogenética de Entrez Gene, la banda citogenética de Ensembl y la banda citogenética de HGNC. El término LSD1 se refiere a una proteína nativa que tiene 852 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 92903 Da y es un miembro de la familia de la flavina monoamino oxidasa. El término LSD1 incluye la proteína, el producto génico y/o el gen al que se hace referencia mediante denominaciones alternativas como: LSD1, KDM1; RP1-184J9.1; AOF2; BHC110; KIAA0601; LSD1; proteína BHC110 del complejo BRAF35-HDAC; complejo BRAF35-HDAC de proteína de unión a FAD, subunidad de 110 kDa; dominio 2 de amino oxidasa (que contiene flavina); histona desmetilasa 1 específica de lisina; histona desmetilasa 1A específica de lisina; proteína 2 que contiene dominio de amino oxidasa que contiene flavina; desmetilasa 1 específica de lisina (K); dominio 2 de amino oxidasa (que contiene flavina); y complejo BRAF35-HDAC de proteína de unión a FAD, subunidad de 110 kDa, tal como lo usan las personas con experiencia en la materia.

Como se usa en el presente documento, los términos "LSD2" y "desmetilasa 2 específica de lisina" se pueden usar indistintamente y se refieren a una histona desmetilasa codificada por el gen KDM1B. El gen KDM1B tiene un locus de mapa genético de 6p22.3 tal como se describe por la banda citogenética de Entrez Gene, la banda citogenética de Ensembl y la banda citogenética de HGNC. El término LSD2 se refiere a una proteína nativa que tiene 822 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 92098 Da, y es un miembro de la familia de la flavina monoamino oxidasa. El término LSD2 es inclusivo de la proteína, producto génico y/o gen al que se hace referencia mediante denominaciones alternativas como: LSD2, AOF1; FLJ33898; FLJ34109; FLJ43328; C6orf193; DKFZp686I0412; OTTHUMP00000179125; bA204B7.3; dJ298J15.2; proteína 1 que contiene dominio de amino oxidasa que contiene flavina; histona desmetilasa 2 específica de lisina; desmetilasa 1B específica de lisina (K); dominio 1 de amino oxidasa (que contiene flavina); amino oxidasa, 1 que contiene flavina; histona desmetilasa 2 específica de lisina; marco de lectura abierto 193 del cromosoma 6; y histona desmetilasa 1B específica de lisina, tal como lo usan las personas con experiencia en la materia.

Como se usa en el presente documento, la expresión "histona desmetilasa" se refiere al grupo de enzimas que eliminan los grupos de metilo de las proteínas histona. La expresión incluye tanto las histonas lisina desmetilasas, es decir enzimas que eliminan los grupos de metilo de los restos de lisina en histonas, como las histona arginina desmetilasas, es decir, enzimas que eliminan los grupos de metilo de los restos de arginina en histonas.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "histona lisina desmetilasa" o "histona desmetilasa específica de lisina" se pueden usar indistintamente, y ambas se refieren al grupo de enzimas que eliminan los grupos metilo de los restos de lisina de las proteínas histona. Las histonas lisina desmetilasas son un grupo de

enzimas que comprenden las siguientes formas específicas: LSD1, LSD2, JMJD2A, JMJD2B, JMJD2C y JMJD2D.

Como se usa en el presente documento, los términos "opcional" u "opcionalmente" se refieren a que el suceso o circunstancia que se describe posteriormente se puede producir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia se produce y casos en los que no se produce.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" puede ser un vertebrado, tal como un mamífero, un pez, un ave, un reptil o un anfibio. Por lo tanto, el sujeto de los métodos que se desvelan en el presente documento puede ser un ser humano, primate no humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o roedor. El término no indica una edad o sexo en particular. Por lo tanto, se pretende abarcar los sujetos adultos y recién nacidos, así como los fetos, ya sean masculinos o femeninos. En un aspecto, el sujeto es un mamífero. Un paciente se refiere a un sujeto afectado con una enfermedad o trastorno. El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios. En algunos aspectos de los métodos desvelados, el sujeto se ha diagnosticado con una necesidad de tratamiento de un trastorno de proliferación celular no controlada asociado con una disfunción de la histona lisina desmetilasa antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método que se desvela, el sujeto se ha diagnosticado con una necesidad de inhibición de una histona lisina desmetilasa antes de la etapa de administración.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere a la gestión médica de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar, o prevenir una enfermedad, afección patológica, o trastorno. Este término incluye tratamiento activo, es decir, tratamiento dirigido específicamente hacia la mejoría de una enfermedad, afección patológica, o trastorno, y también incluye tratamiento causal, es decir, tratamiento dirigido hacia la eliminación de la causa de la enfermedad asociada, afección patológica, o trastorno. Además, este término incluye tratamiento paliativo, es decir, tratamiento diseñado para el alivio de los síntomas en lugar de la curación de la enfermedad, afección patológica o trastorno; tratamiento preventivo, es decir, tratamiento dirigido a minimizar o inhibir parcial o completamente el desarrollo de la enfermedad asociada, afección patológica o trastorno; y tratamiento de apoyo, es decir, tratamiento usado para complementar otra terapia específica dirigida a la mejora de la enfermedad asociada, afección patológica, trastorno. En diversos aspectos, el término cubre cualquier tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero (por ejemplo, un ser humano), e incluye: (i) prevenir que la enfermedad ocurra en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero aún no se ha diagnosticado que la tiene; (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; o (iii) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad. En un aspecto, el sujeto es un mamífero tal como un primate, y, en un aspecto adicional, el sujeto es un ser humano. El término "sujeto" también incluye animales domésticos (por ejemplo, gatos, perros, etc.), ganado (por ejemplo, vacuno, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, cobaya, mosca de la fruta, pez cebrá, etc.).

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" o "que previene" se refiere a excluir, evitar, obviar, prevenir, detener, o impedir que algo suceda, especialmente por acción anticipada. Se entiende que cuando en el presente documento se usa reducir, inhibir o prevenir, a menos que se indique específicamente de otro modo, el uso de los otros dos términos también se desvela expresamente.

Como se usa en el presente documento, el término "diagnosticado" se refiere a haber sido sometido a un examen físico por una persona con experiencia, por ejemplo, un médico, y se ha encontrado que tiene una afección que se puede diagnosticar o tratar con los compuestos, composiciones, o métodos que se desvelan en el presente documento. Por ejemplo, "diagnosticado con un trastorno de proliferación celular no controlada" se refiere a haber sido sometido a un examen físico por parte de una persona con experiencia, por ejemplo, un médico, y se ha encontrado que tiene una afección que puede ser diagnosticada o tratada con un compuesto o composición que puede inhibir una histona lisina desmetilasa. Como un ejemplo adicional, "diagnosticado con una necesidad de inhibición de una histona desmetilasa" se hace referencia a haber sido sometido a un examen físico por una persona con experiencia, por ejemplo, un médico, y se encontró que tenía una afección caracterizada por una disfunción de histona desmetilasa. Un diagnóstico de ese tipo puede ser en referencia a un trastorno, tal como un trastorno de proliferación celular no controlada, cáncer y similares, como se discute en el presente documento. Por ejemplo, la expresión "diagnosticado con una necesidad de inhibición de la actividad de histona desmetilasa" se refiere a haber sido sometido a un examen físico por parte de una persona con experiencia, por ejemplo, un médico, y se ha encontrado que tiene una afección que se puede diagnosticar o tratar mediante inhibición de la actividad de histona desmetilasa. Por ejemplo, "diagnosticado con una necesidad de tratamiento de uno o más trastornos de proliferación celular incontrolada asociada con una disfunción de histona desmetilasa" se refiere a haber sido sometido a un examen físico por una persona con experiencia, por ejemplo, un médico, y se encontró que tenía uno o más trastornos de proliferación celular no controlada asociados con una disfunción de histona desmetilasa.

Como se usa en el presente documento, la expresión "identificado como con necesidad de tratamiento para un trastorno", o similar, se refiere a la selección de un sujeto basándose en la necesidad de tratamiento del trastorno. Por ejemplo, se puede identificar a un sujeto que tiene una necesidad de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, un trastorno relacionado con una disfunción de la actividad de histona desmetilasa) basándose en un diagnóstico más temprano realizado por una persona con experiencia y posteriormente se puede someter a tratamiento para el trastorno. Se contempla que la identificación puede, en un aspecto, ser realizada por una persona diferente a la

persona que realiza el diagnóstico. También se contempla, en un aspecto adicional, que la administración puede ser realizada por alguien que posteriormente llevó a cabo la administración.

Como se usa en el presente documento, los términos "administrar" y "administración" se refieren a cualquier método para proporcionar una preparación farmacéutica a un sujeto. Los métodos de este tipo son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen, pero no se limitan a, administración oral, administración transdérmica, administración por inhalación, administración nasal, administración tópica, administración intravaginal, administración oftálmica, administración intraaural, administración intracerebral, administración rectal, administración sublingual, administración bucal, administración intrauretral, y administración parenteral, incluyendo agentes inyectables tal como administración intravenosa, administración intraarterial, administración intramuscular y administración subcutánea. La administración puede ser continua o intermitente. En diversos aspectos, una preparación se puede administrar por vía terapéutica; es decir, se puede administrar para tratar una enfermedad o afección existente. En otros aspectos adicionales, una preparación se puede administrar por vía profiláctica; es decir, se puede administrar para la prevención de una enfermedad o afección.

La expresión "poner en contacto" como se usa en el presente documento se refiere a poner un compuesto desvelado y una célula, receptor diana u otra entidad biológica juntos de un modo tal que el compuesto pueda influir en la actividad de la diana (por ejemplo, receptor, célula, etc.), ya sea directamente; es decir, mediante interacción con la propia diana, o indirectamente; es decir, interactuando con otra molécula, cofactor, factor o proteína de la que depende actividad de la diana.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "cantidad eficaz" y "cantidad efectiva" se refieren a una cantidad que es suficiente para conseguir el resultado deseado o para tener un efecto en una afección no deseada. Por ejemplo, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para conseguir el resultado terapéutico deseado o para tener un efecto en los síntomas no deseados, pero generalmente es insuficiente para causar efectos secundarios adversos. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la composición específica usada; la edad, peso corporal, salud general, sexo, y dieta del paciente; el tiempo de administración; la vía de administración; la tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico usado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está dentro de la experiencia en la materia iniciar las dosis de un compuesto a niveles más bajos que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta conseguir el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en dosis múltiples para fines de administración. En consecuencia, las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para completar la dosis diaria. La dosificación puede ser ajustada por el médico individual en caso de cualquier contraindicación. La dosificación puede variar, y se puede administrar en una o más administraciones de dosis diarias, durante uno o varios días. En la bibliografía se pueden encontrar directrices para las dosificaciones adecuadas para clases dadas de productos farmacéuticos. Además en otros aspectos, una preparación se puede administrar en una "cantidad profilácticamente eficaz"; es decir, una cantidad eficaz para la prevención de una enfermedad o afección.

Como se usa en el presente documento, "CE₅₀", se refiere a la concentración de una sustancia (por ejemplo, un compuesto o un fármaco) que se requiere para un 50 % de agonismo o activación de un proceso biológico, o componente de un proceso, que incluye una proteína, subunidad, orgánulo, ribonucleoproteína, etc. En un aspecto, una CE₅₀ puede hacer referencia a la concentración de una sustancia que se requiere para un 50 % de agonismo o activación *in vivo*, como se define además en cualquier parte en el presente documento. En un aspecto adicional, la CE₅₀ se refiere a la concentración de agonista o activador que provoca una respuesta que es la mitad entre la medida inicial y la respuesta máxima.

Como se usa en el presente documento, "CI₅₀", pretende hacer referencia a la concentración de una sustancia (por ejemplo, un compuesto o un fármaco) que se requiere para un 50 % de inhibición de un proceso biológico, o componente de un proceso, que incluye una proteína, subunidad, orgánulo, ribonucleoproteína, etc. Por ejemplo, una CI₅₀ puede hacer referencia a la concentración de una sustancia que se requiere para un 50 % de inhibición *in vivo* o la inhibición se mide *in vitro*, *in vivo*, como se define además en cualquier parte en el presente documento. Como alternativa, la CI₅₀ se refiere a la concentración inhibitoria (CI) media máxima (50 %) de una sustancia. La inhibición se puede medir en una línea celular tal como AN3 CA, BT-20, BT-549, HCT 116, HER218, MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-235, MDA-MB-435S, MDA-MB-468, PANC-1, PC-3, SK-N-MC, T-47D, y U-87 MG. Además en un aspecto adicional, la inhibición se mide en una línea celular, por ejemplo HEK-293 o HeLa, transfectada con una histona desmetilasa de mamífero mutante o de tipo silvestre, por ejemplo LSD1 o LSD2.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" describe un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable, es decir, sin causar un nivel inaceptable de efectos biológicos indeseables o que interactúa de forma perjudicial.

El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se ven sustancialmente alterados cuando están sujetos a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertos

aspectos, su recuperación, purificación y uso para una o más de las finalidades que se desvelan en el presente documento.

5 Como se usa en el presente documento, el término "derivado" se refiere a un compuesto que tiene una estructura obtenida a partir de la estructura de un compuesto precursor (por ejemplo, un compuesto desvelado en el presente documento) y cuya estructura es suficientemente similar a las que se desvelan en el presente documento y basándose en esa similitud, un experto en la materia podría esperar que exhibiera las mismas actividades y utilidades o similares que los compuestos reivindicados, o que induzca, como precursor, las mismas actividades y utilidades o similares que la compuestos que se reivindican. Los derivados a modo de ejemplo incluyen sales, 10 ésteres, amidas, sales de ésteres o amidas, y N-óxidos de un compuesto precursor.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o excipientes acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tal como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de 20 agentes tensioactivos. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede garantizar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos tal como parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede conseguir mediante la inclusión de agentes, tal como monoestearato de aluminio y gelatina, que retrasan la absorción. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tal como polilactida-poliglicólido, poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Dependiendo de la proporción de fármaco con respecto a polímero y la naturaleza del polímero particular usado, se puede controlar la tasa de liberación del fármaco. Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan 30 atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son tejidos compatibles con el cuerpo. Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otros medios inyectables estériles justo antes de su uso. Los vehículos inertes adecuados pueden incluir azúcares tal como lactosa. De manera deseable, al menos un 95 % en peso de las partículas del principio activo tienen un tamaño de partícula eficaz en el intervalo de 0,01 a 10 micrómetros. 35

40 Un resto de una especie química, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones finales, se refiere al resto que es el producto resultante de la especie química en un esquema de reacción particular o formulación posterior o producto químico, independientemente de si el resto se obtiene realmente a partir de las especies químicas. De ese modo, un resto de etilenglicol en un poliéster se refiere a una o más unidades $-OCH_2CH_2O-$ en el poliéster, independientemente de si se usó etilenglicol para preparar el poliéster. De forma análoga, un resto de ácido sebácico en un poliéster se refiere a uno o más restos $-CO(CH_2)_8CO-$ en el poliéster, independientemente de si el resto se obtiene haciendo reaccionar ácido sebácico o un éster del mismo para obtener el poliéster.

45 Como se usa en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, y aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los que se describen a continuación. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y los mismos o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de la presente divulgación, los heteroátomos, tal como nitrógeno, pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. La presente divulgación no pretende limitarse de ninguna manera por los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos. Además, los términos "sustitución" o "sustituido con" incluyen la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del 50 átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no experimenta de forma espontánea transformaciones tal como por reordenamiento, ciclados, eliminación, etc. También se contempla que, en ciertos aspectos, a menos que se indique expresamente de otro modo, los sustituyentes individuales pueden estar además opcionalmente incluidos (es decir, además sustituidos o no sustituidos). 55 60

65 En la definición de varios términos, "A¹", "A²", "A³", y "A⁴" se usan en el presente documento como símbolos genéricos para representar varios sustituyentes específicos. Estos símbolos pueden ser cualquier sustituyente, no limitado a los que se desvelan en el presente documento, y cuando se define que son ciertos sustituyentes en un caso, en otro caso se pueden definir, como otros sustituyentes.

El término "alquilo" como se usa en el presente documento es un grupo de hidrocarburos saturados ramificados o no

ramificados de 1 a 24 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *s*-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo, y similares. El grupo alquilo puede ser cíclico o acíclico. El grupo alquilo puede ser ramificado o no ramificado. El grupo alquilo también puede estar sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, el grupo alquilo se puede sustituir con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol, como se describe en el presente documento. Un grupo "alquilo inferior" es un grupo alquilo que contiene de una a seis (por ejemplo, de uno a cuatro) átomos de carbono.

Por ejemplo, un grupo "alquilo C1-C3" se puede seleccionar entre metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, y ciclopropilo, o a partir de un subconjunto de los mismos. En ciertos aspectos, el grupo "alquilo C1-C3" puede estar además opcionalmente sustituido. Como un ejemplo adicional, un grupo "alquilo C1-C4" se puede seleccionar entre metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, y ciclobutilo, o a partir de un subconjunto de los mismos. En ciertos aspectos, el grupo "alquilo C1-C4" puede estar además opcionalmente sustituido. Como un ejemplo adicional, un grupo "alquilo C1-C6" se puede seleccionar entre metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclobutilo, *n*-pentilo, *i*-pentilo, *s*-pentilo, *t*-pentilo, neopentilo, ciclohexilo, *n*-hexilo, *i*-hexilo, 3-metilpentano, 2,3-dimetilbutano, neohexano, y ciclohexano, o a partir de un subconjunto de los mismos. En ciertos aspectos, el grupo "alquilo C1-C6" puede estar además opcionalmente sustituido. Como un ejemplo adicional, un grupo "alquilo C1-C8" se puede seleccionar entre metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclobutilo, *n*-pentilo, *i*-pentilo, *s*-pentilo, *t*-pentilo, neopentilo, ciclohexilo, *n*-hexilo, *i*-hexilo, 3-metilpentano, 2,3-dimetilbutano, neohexano, cicloheptano, heptano, cicloheptano, octano, y ciclooctano, o a partir de un subconjunto de los mismos. En ciertos aspectos, el grupo "alquilo C1-C8" puede estar además opcionalmente sustituido. Como un ejemplo adicional, un grupo "alquilo C1-C12" se puede seleccionar entre metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclobutilo, *n*-pentilo, *i*-pentilo, *s*-pentilo, *t*-pentilo, neopentilo, ciclohexilo, *n*-hexilo, *i*-hexilo, 3-metilpentano, 2,3-dimetilbutano, neohexano, cicloheptano, heptano, cicloheptano, octano, ciclooctano, nonano, ciclodecano, undecano, cicloundecano, dodecano, y ciclohexadecano, o a partir de un subconjunto de los mismos. En ciertos aspectos, el grupo "alquilo C1-C12" puede estar además opcionalmente sustituido.

A lo largo de la memoria descriptiva, el "alquilo" se usa generalmente para hacer referencia a grupos alquilo no sustituidos y grupos alquilo sustituidos; sin embargo, los grupos alquilo sustituidos también se mencionan específicamente en el presente documento al identificar el sustituyente o sustituyentes específicos en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "alquilo halogenado" o "haloalquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más haluros, *por ejemplo*, flúor, cloro, bromo, o yodo. El término "alcoxi-alquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos alcoxi, como se describe a continuación. El término "alquilamino" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos amino, como se describe a continuación, y similares. Cuando "alquilo" se usa en un caso y un término específico tal como "alquilalcohol" se usa en otro, no pretende implicar que el término "alquilo" no haga referencia también a términos específicos tal como "alcohol alquilico" y similares.

Esta práctica también se usa para otros grupos descritos en el presente documento. Es decir, aunque un término tal como "cicloalquilo" se refiere a restos de cicloalquilo sustituidos y no sustituidos, los restos sustituidos pueden, además, identificarse específicamente en el presente documento; por ejemplo, un cicloalquilo sustituido particular se puede denominar, por ejemplo, "alquilcicloalquilo". De forma análoga, un alcoxi sustituido se puede denominar específicamente, por ejemplo, "alcoxi halogenado", un alqueno sustituido particular puede ser, por ejemplo, un "alcohol alquénico", y similares. De nuevo, la práctica del uso de un término general, tal como "cicloalquilo", y un término específico, tal como "alquilcicloalquilo", no pretende implicar que el término general no incluya también el término específico.

El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento es un anillo de base de carbono no aromático formado por al menos tres átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, norbornilo, y similares. El término "heterocicloalquilo" es un tipo de grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente, y está incluido dentro del significado del término "cicloalquilo", en el que al menos uno de los átomos de carbono del anillo está sustituido con un heteroátomo tal como, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre, o fósforo. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo, nitrilo, sulfonamida, o tiol como se describe en el presente documento.

El término "grupo polialquileno" como se usa en el presente documento es un grupo que tiene dos o más grupos CH₂ unidos entre sí. El grupo polialquileno se puede representar con la fórmula -(CH₂)_a-, en la que "a" es un número entero de 2 a 500.

Los términos "alcoxi" y "alcoxilo" como se usan en el presente documento hacen referencia a un grupo alquilo o cicloalquilo unido a través de un enlace éter; es decir, un grupo "alcoxi" se puede definir como -OA¹ en la que A¹ es alquilo o cicloalquilo como se ha definido anteriormente. "Alcoxi" también incluye polímeros de grupos alcoxi como se ha descrito anteriormente; es decir, un alcoxi peso un poliéter tal como -OA¹-OA² o -OA¹-(OA²)_a-OA³, en las que

"a" es un número entero de 1 a 200 y A¹, A², y A³ son grupos alquilo y/o cicloalquilo.

El término "alqueno" como se usa en el presente documento es un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Las estructuras asimétricas tales como (A¹A²)C=C(A³A⁴) pretenden incluir los isómeros tanto E como Z. Esto se puede suponer en fórmulas estructurales en el presente documento en las que está presente un alqueno asimétrico, o se puede indicar de forma explícita mediante el símbolo de enlace C=C. El grupo alqueno puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, nitrilo, sulfonamida, o tiol, como se describe en el presente documento.

El término "cicloalqueno" como se usa en el presente documento es un anillo de base de carbono no aromático formado por al menos tres átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, es decir, C=C. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, norborneno, y similares. El término "heterocicloalqueno" es un tipo de grupo cicloalqueno como se ha definido anteriormente, y está incluido dentro del significado del término "cicloalqueno", en el que al menos uno de los átomos de carbono del anillo está sustituido con un heteroátomo tal como, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre, o fósforo. El grupo cicloalqueno y el grupo heterocicloalqueno pueden estar sustituidos o sin sustituir. El grupo cicloalqueno y el grupo heterocicloalqueno pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, nitrilo, sulfonamida, o tiol como se describe en el presente documento.

El término "alquino" como se usa en el presente documento es un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El grupo alquino puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, nitrilo, sulfonamida, o tiol, como se describe en el presente documento.

El término "cicloalquino" como se usa en el presente documento es un anillo de base de carbono no aromático formado por al menos siete átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono triple. Los ejemplos de grupos cicloalquino incluyen, pero no se limitan a, cicloheptino, ciclooctino, ciclononino, y similares. El término "heterocicloalquino" es un tipo de grupo cicloalqueno como se ha definido anteriormente, y está incluido dentro del significado del término "cicloalquino", en el que al menos uno de los átomos de carbono del anillo está sustituido con un heteroátomo tal como, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre, o fósforo. El grupo cicloalquino y el grupo heterocicloalquino pueden estar sustituidos o sin sustituir. El grupo cicloalquino y el grupo heterocicloalquino pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, nitrilo, sulfonamida, o tiol como se describe en el presente documento.

El término "arilo" como se usa en el presente documento es un grupo que contiene cualquier grupo o aromático de base de carbono que incluye, pero no se limita a, benceno, naftaleno, fenilo, difenilo, fenoxibenceno, y similares. El término "arilo" también incluye "heteroarilo", que se define como un grupo que contiene un grupo aromático que tiene al menos un heteroátomo incorporado dentro del anillo del grupo aromático. Los ejemplos de heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo. De forma análoga, el término "no heteroarilo", que también está incluido en el término "arilo", define un grupo que contiene un grupo aromático que no contiene un heteroátomo. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, nitrilo, sulfonamida, o tiol como se describe en el presente documento. El término "diarilo" es un tipo específico de grupo arilo y está incluido en la definición de "arilo." Diarilo se refiere a dos grupos arilo que se unen juntos a través de una estructura de anillos fusionados, tal como en naftaleno, o que se unen a través de uno o más enlaces carbono-carbono, tal como en difenilo.

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

Los términos "amina" o "amino" como se usan en el presente documento se representan con la fórmula -NA¹A², en la que A¹ y A² pueden ser, independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo como se describe en el presente documento.

El término "alquilamino" como se usa en el presente documento se representa por la fórmula -NH(-alquilo) en la que alquilo es un grupo que se describe en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se

limitan a, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo isobutilamino, grupo (sec-butil)amino, grupo (terc-butil)amino, grupo pentilamino, grupo isopentilamino, grupo (terc-pentil)amino, grupo hexilamino, y similares.

5 El término "dialquilamino" como se usa en el presente documento se representa por la fórmula $-N(-\text{alquil})_2$ en el que alquilo es un grupo que se describe en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo dipropilamino, grupo diisopropilamino, grupo dibutilamino, grupo diisobutilamino, grupo di(sec-butil)amino, grupo di(terc-butil)amino, grupo dipentilamino, grupo diisopentilamino, grupo di(terc-pentil)amino, grupo dihexilamino, grupo N-etil-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino, grupo N-etil-N-propilamino y similares.

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

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

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

25 Los términos "halógeno", "haluro", y "halo", como se usan en el presente documento, se refieren a los halógenos flúor, cloro, bromo, y yodo. También se contempla que, en diversos aspectos, el halógeno se puede seleccionar entre flúor, cloro, bromo, y yodo. Por ejemplo, el halógeno se puede seleccionar entre flúor, cloro, y bromo. Como un ejemplo adicional, el halógeno se puede seleccionar entre flúor y cloro. Como un ejemplo adicional, el halógeno se puede seleccionar entre cloro y bromo. Como un ejemplo adicional, el halógeno se puede seleccionar entre bromo y yodo. Como un ejemplo adicional, el halógeno se puede seleccionar entre cloro, bromo, y yodo. En un aspecto, el halógeno puede ser flúor. En un aspecto adicional, el halógeno puede ser cloro. Además en otro aspecto, el halógeno es bromo. Además en otro aspecto, el halógeno es yodo.

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

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

40 El término "hidroxilo" como se usa en el presente documento se representa por la fórmula $-OH$.

45 El término "cetona" como se usa en el presente documento se representa por la fórmula $A^1C(O)A^2$, en la que A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, o heteroarilo como se describe en el presente documento.

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

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

55 El término "nitrilo" como se usa en el presente documento se representa por la fórmula $-CN$.

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

5 El término "sulfo-oxo" como se usa en el presente documento se representa por las fórmulas $-\text{S}(\text{O})\text{A}^1$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{A}^1$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{A}^1$, o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OA}^1$, en las que A^1 puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo como se describe en el presente documento. A lo largo de la presente memoria descriptiva "S(O)" es una notación abreviada para $\text{S} = \text{O}$. El término "sulfonilo" se usa en el presente documento para hacer referencia al grupo sulfo-oxo representado por la fórmula $-\text{S}(\text{O})_2\text{A}^1$, en la que A^1 puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo como se describe en el presente documento. El término "sulfona" como se usa en el presente documento se representa por la fórmula $\text{A}^1\text{S}(\text{O})_2\text{A}^2$, en la que A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo como se describe en el presente documento. El término "sulfóxido" como se usa en el presente documento se representa por la fórmula $\text{A}^1\text{S}(\text{O})\text{A}^2$, en la que A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo como se describe en el presente documento.

El término "tio" como se usa en el presente documento se representa por la fórmula $-\text{SH}$.

20 " R^1 ", " R^2 ", " R^3 ", " R^n ", en el que n es un número entero, como se usan en el presente documento pueden tener, independientemente, uno o más de los grupos que se han enumerado anteriormente. Por ejemplo, si R^1 es un grupo alquilo de cadena lineal, uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un haluro, y similares. Dependiendo de los grupos que se seleccionen, un primer grupo se puede incorporar dentro de un segundo grupo o, como alternativa, el primer grupo puede ser colgante (es decir, unido) al segundo grupo. Por ejemplo, con la expresión "un grupo alquilo que comprende un grupo amino", el grupo amino se puede incorporar dentro de la estructura principal del grupo alquilo. Como alternativa, el grupo amino se puede unir a la estructura principal del grupo alquilo. La naturaleza del grupo o grupos que se seleccionan determinará si el primer grupo está introducido o unido en el segundo grupo.

30 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", tanto si va precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere a que uno o más hidrógenos del resto designado se sustituyen con un sustituyente adecuado. A menos que se indique de otro modo, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura se puede sustituir con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes concedidas por la presente invención son preferentemente las que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. También se contempla que, en ciertos aspectos, a menos que se indique expresamente de otro modo, los sustituyentes individuales pueden estar además opcionalmente sustituidos (es decir, además sustituidos o sin sustituir).

40 Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, que puede estar sustituido con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ que puede estar sustituido con R° ; $-\text{CH} = \text{CHPh}$, que puede estar sustituido con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -piridilo que puede estar sustituido con R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; o $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{ON}(\text{R}^\circ)_2$, en los que cada R° puede ser sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ -(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o saturado de 5-6 miembros, parcialmente insaturados, o anillo arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, sin importar la definición mencionada anteriormente, dos apariciones independientes de R° , tomadas junto con su átomo o átomos intervinientes, forman un anillo de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturados, o anillo arilo mono- o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, que se pueden sustituir como se define a continuación.

60 Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intervinientes), son independientemente halógeno, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\circ$, $-(\text{haloR}^\circ)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$, $-\text{O}(\text{haloR}^\circ)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\circ_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\circ_3$, $-\text{OSiR}^\circ_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$, $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, o $-\text{SSR}^\circ$ en los que cada R° está sin sustituir o cuando va precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre C_{1-4} alifático, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un

grupo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R^o incluyen $=O$ y $=S$.

5 Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNR^*$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, en los que cada aparición independiente de R^* se selecciona entre hidrógeno, C_{1-6} alifático que se puede sustituir como se define a continuación, o un grupo de 5-6 miembros sin sustituir saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, en el que a la aparición independiente de R^* se selecciona entre hidrógeno, C_{1-6} alifático que se puede sustituir como se define a continuación, o un grupo de 5-6 miembros sin sustituir saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

15 Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^*$, $-(haloR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^*_2$, o $-NO_2$, en los que cada R^* está sin sustituir o cuando va precedido por "halo" se sustituye solamente con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_0-1Ph$, o un grupo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

25 Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$, o $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en los que cada R^\dagger es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático que se puede sustituir como se define a continuación, $-OPh$ sin sustituir, o un grupo de 5-6 miembros sin sustituir saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, sin importar la definición mencionada anteriormente, dos apariciones independientes de R^\dagger , tomadas junto con su átomo o átomos intervinientes forman un grupo de 3-12 miembros sin sustituir saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo mono- o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

35 Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^\dagger son independientemente halógeno, $-R^\dagger$, $-(haloR^\dagger)$, $-OH$, $-OR^\dagger$, $-O(haloR^\dagger)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\dagger$, $-NH_2$, $-NHR^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, o $-NO_2$, en los que cada R^\dagger está sin sustituir o cuando va precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_0-1Ph$, o un grupo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

40 El término "grupo saliente" se refiere a un átomo (o un grupo de átomos) con capacidad de extraer electrones que se puede desplazar como una especie estable, tomándolo con los electrones de enlace. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen haluros - incluyendo cloro, bromo, y yodo - y pseudohaluros (ésteres de sulfonato) - incluyendo triflato, mesilato, tosilato, y brosilato. También se contempla que un resto hidroxilo se puede convertir en un grupo saliente a través de una reacción de Mitsunobu.

45 Las expresiones "grupo hidrolizable" y "resto hidrolizable" se refieren a un grupo funcional capaz de experimentar hidrólisis, por ejemplo, en condiciones básicas o partidas. Los ejemplos de restos hidrolizables incluyen, pero no se limitan a, haluros de ácido, ácidos carboxílicos activados, y diversos grupos protectores conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

50 La expresión "grupo protector" se refiere a un grupo que protege uno o más grupos funcionales de un compuesto dando lugar a un derivado protegido del compuesto especificado. Los grupos funcionales que se pueden proteger incluyen, a modo de ejemplo, grupos amino, grupos hidroxilo, y similares. Los grupos protectores son bien conocidos por las personas con experiencia en la materia se describen, por ejemplo, en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y referencias citadas en ese documento.

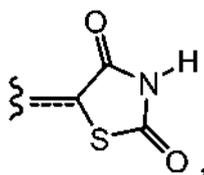
55 La expresión "grupo protector de amino" se refiere a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo amino, e incluye, pero no se limita a, terc-butoxicarbonil (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), terc-butildimetilsililo (TBS), bencilo, p-metoxibencilo, p-fluorobencilo, p-clorobencilo, p-bromobencilo, difenilmetil naftilmetilo, tetrahidropirano (THP), y similares.

60 La expresión "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo amino hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, grupos sililo incluyendo grupos tri(1-6C)-alquilsililo, tal como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), terc-butildimetilsililo (TBS), y similares; ésteres (grupos acilo) incluyendo grupos (1-6C)-alcanoilo, tal como formilo, acetilo, y similares; grupos arilmetilo, tal como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm),

difenilmetilo (benzhidrilo, DPM), tetrahidropirano (THP), metoximetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), benciloximetilo (BOM), y similares.

5 La expresión "resto orgánico" define un resto que contiene carbono, es decir, un resto que comprende al menos un átomo de carbono, e incluye pero no se limita, los grupos, restos, o radicales que contienen carbono definidos anteriormente en el presente documento. Los restos orgánicos pueden contener diversos heteroátomos, o se pueden unir a otra molécula a través de un heteroátomo, incluyendo oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, o similares. Los ejemplos de restos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo o alquilos sustituidos, alcoxi o alcoxi sustituido, amino mono o disustituido, amido, etc. Los restos orgánicos pueden comprender preferentemente de 1 a 10 18 átomos de carbono, de 1 a 15, átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un resto orgánico puede comprender de 2 a 18 átomos de carbono, de 2 a 15, átomos de carbono, de 2 a 12 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono.

15 Un sinónimo muy aproximado del término "resto" es el término "radical", que como se usa en la memoria descriptiva en las reivindicaciones concluyentes, se refiere a un fragmento, grupo, o subestructura de una molécula descrita en el presente documento, independientemente de cómo se prepare la molécula. Por ejemplo, un radical 2,4-tiazolidinadiona en un compuesto particular tiene la estructura:



20 independientemente de si la tiazolidinadiona se usa para preparar el compuesto. En algunas realizaciones el radical (por ejemplo un alquilo) se puede modificar adicionalmente (es decir, alquilo sustituido) al unirse mediante enlaces uno o más "radicales sustituyentes". El número de átomos en un radical dado no es fundamental para la presente invención a menos que se indique de otro modo en cualquier parte en el presente documento.

25 Los "radicales orgánicos", tal como se define el término y se usa en el presente documento, contienen uno o más átomos de carbono. Un radical orgánico puede tener, por ejemplo, 1-26 átomos de carbono, 1-18 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, o 1-4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un radical orgánico puede tener 2-26 átomos de carbono, 2-18 átomos de carbono, 2-12 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, o 2-4 átomos de carbono. Los radicales orgánicos a menudo tienen hidrógeno unido al menos a algunos de los átomos de carbono del radical orgánico. Un ejemplo de un radical orgánico que no comprende átomos inorgánicos es un radical 5, 6, 7, 8-tetrahidro-2-naftilo. En algunas realizaciones, un radical orgánico puede contener 1-10 heteroátomos inorgánicos unidos al mismo o en el mismo, 30 Incluyendo halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, y similares. Los ejemplos de radicales orgánicos incluyen, pero no se limitan a, un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, alcoxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, tioalquilo, tio-haloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocíclico, o radicales heterocíclicos, En los que los términos se definen en cualquier parte en el presente documento. Unos pocos ejemplos no limitantes de radicales orgánicos que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi, radicales acetoxi, radicales dimetilamino y similares.

45 Los "radicales inorgánicos", tal como se define el término y se usa en el presente documento, no contienen átomos de carbono y por lo tanto comprenden solamente átomos distintos del carbono. Los radicales inorgánicos comprenden combinaciones unidas mediante enlaces de átomos seleccionados entre hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, azufre, selenio, y halógenos tales como flúor, cloro, bromo, y yodo, que pueden estar presentes de forma individual o unidos en conjunto en sus combinaciones químicamente estables. Los radicales inorgánicos tienen 10 o menos, o preferentemente de uno a seis o de uno a cuatro átomos inorgánicos cálculos enumerados anteriormente unidos en conjunto. Los ejemplos de radicales inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, radicales amino, hidroxilo, halógenos, nitro, tiol, sulfato, fosfato, y compuestos orgánicos conocidos habitualmente. Los radicales inorgánicos no tienen unidos mediante enlace en los mismos los elementos metálicos de la tabla periódica (tal como los metales alcalinos, metales alcalinotérreos, metales de transición, metales lantánidos, o metales actínidos), aunque los iones metálicos de ese tipo en ocasiones pueden servir como un catión farmacéuticamente aceptable 50 para radicales inorgánicos aniónicos tal como un sulfato, fosfato, o radical inorgánico aniónico similar. Los radicales inorgánicos no comprenden elementos metaloides tales como boro, aluminio, galio, germanio, arsénico, estaño, plomo, o telurio, o los elementos de los gases nobles, a menos que se indique de forma específica de otro modo en cualquier parte en el presente documento.

Los compuestos que se describen en el presente documento pueden contener uno o más dobles enlaces y, de ese modo, dan lugar potencialmente a isómeros cis/trans (E/Z), así como a otros isómeros conformacionales. A menos que se indique de otro modo, la invención incluye todos los isómeros posibles, así como mezclas de isómeros de ese tipo.

A menos que se indique lo contrario, una fórmula con enlaces químicos mostrada solo como líneas continuas y no como cuñas o líneas discontinuas contempla cada posible isómero, por ejemplo, cada enantiómero y diastereómero, y una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica o escalémica. Los compuestos que se describen en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y, de ese modo, pueden dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. A menos que se indique de otro modo, la presente invención incluye todos los diastereómeros posibles, así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los isómeros geométricos posibles y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se incluyen mezclas de estereoisómeros, así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el transcurso de los procedimientos usados para preparar compuestos de ese tipo, o mediante el uso de procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la materia, los productos de dichos procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas que tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos *d* y *l* o (+) y (-) se usan para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, con (-) o *l* haciendo referencia a que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o *d* es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos compuestos, llamados estereoisómeros, son idénticos, excepto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de isómeros de ese tipo a menudo se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros a 50:50 se conoce como una mezcla racémica.

Muchos de los compuestos descritos en el presente documento pueden tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas enantioméricas. Si se desea, un carbono quiral se puede designar con un asterisco (*). Cuando los enlaces al carbono quiral se representan como líneas rectas en las fórmulas descritas, se entiende que las configuraciones (R) y (S) del carbono quiral, y de ese modo tanto enantiómeros como sus mezclas, se incluyen dentro de la fórmula. Como se usa en la técnica, cuando se desea especificar la configuración absoluta de un carbono quiral, uno de los enlaces al carbono quiral se puede representar como una cuña (enlaces a los átomos por encima del plano) y el otro se puede representar como una serie o cuña de líneas paralelas cortas (se une a los átomos por debajo del plano). El sistema de Cahn-Ingold-Prelog se puede usar para asignar la configuración (R) o (S) a un carbono quiral.

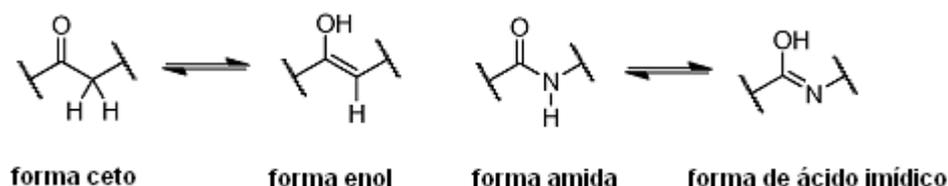
Los compuestos que se describen en el presente documento comprenden átomos en su abundancia isotópica natural y en abundancia no natural. Los compuestos desvelados pueden ser compuestos marcados isotópicamente o compuestos isotópicamente idénticos a los que se describen, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra en naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente. Los compuestos comprenden además profármacos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Algunos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ³H y ¹⁴C, son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados, es decir, ³H, y carbono-14, es decir, ¹⁴C, son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ²H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos, e incluso pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente y Profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente por llevando a cabo los procedimientos que siguen a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponibles.

Los compuestos que se describen en la invención pueden estar presentes como solvato. En algunos casos, el disolvente usado para preparar el solvato es una solución acuosa, y el solvato a menudo se denomina hidrato. Los compuestos pueden estar presentes como un hidrato, que se pueden obtener, por ejemplo, por cristalización en un disolvente o a partir de una solución acuosa. En este sentido, uno, dos, tres o cualquier número arbitrario de moléculas de solvato o agua se pueden combinar con los compuestos de acuerdo con la invención para formar solvatos e hidratos. A menos que se indique de otro modo, la invención incluye todos esos solvatos posibles.

El término "cocrystal" se refiere a una asociación física de dos o más moléculas que deben su estabilidad a una interacción no covalente. Uno o más componentes de este complejo molecular proporcionan un marco estable en la

red cristalina. En este caso, las moléculas huésped se incorporan en la red cristalina como anhidratos o solvatos, véase por ejemplo "Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O., *et. al.*, The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004. Los ejemplos de cocristales incluyen ácido p-toluenosulfónico y ácido benzenosulfónico.

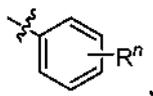
También se observa que ciertos compuestos que se describen en el presente documento pueden estar presentes como un equilibrio de tautómeros. Por ejemplo, las cetonas con un α -hidrógeno pueden existir en un equilibrio de la forma ceto y la forma enol.



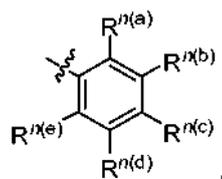
De forma análoga, las amidas con un N-hidrógeno pueden existir en un equilibrio de la forma amida y la forma de ácido imídico. A menos que se indique de otro modo, la invención incluye todos estos tautómeros posibles.

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

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



que se entiende que es equivalente a una fórmula:



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

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

A menos que se indique expresamente de otro modo, de ninguna manera se pretende la interpretación de que cualquier método establecido en el presente documento exija que sus etapas se realicen en un orden específico. Por ejemplo, cuando una reivindicación de método no menciona realmente un orden para seguir sus etapas o no se

indica específicamente en las reivindicaciones o descripciones de que las etapas se deben limitar a una orden específica, no se pretende en modo alguno que un orden que se infiera, en cualquier aspecto. Esto es válido para cualquier posible base no expresa de interpretación, incluyendo: cuestiones de lógica con respecto a la disposición de etapas o flujo operacional; significado llano derivado de la organización gramatical o puntuación; y el número o tipo de realizaciones descritas en la memoria descriptiva.

Se desvelan los componentes que se van a usar para preparar las composiciones de la invención, así como las composiciones que se van a usar dentro de los métodos que se desvelan en el presente documento. Estos y otros materiales se desvelan en el presente documento, y se entiende que cuando se desvelan combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc., de estos materiales que aún que la referencia específica de cada una de las diversas combinaciones individuales y colectivas y la permutación de estos compuestos no se puede desvelar explícitamente, cada uno está específicamente contemplado y descrito en el presente documento. Por ejemplo, si se desvela un compuesto particular y se discute que un número de modificaciones se puede realizar para un número de moléculas incluyendo los compuestos que se discuten, se contemplan específicamente todas y cada una de las combinaciones y permutaciones del compuesto y las modificaciones que son posibles a menos que se indique específicamente de otro modo. Por lo tanto, si se desvela una clase de moléculas A, B, y C, así como una clase de moléculas D, E, y F y un ejemplo de molécula de combinación, A-D se desvela, entonces incluso si cada una no se menciona individualmente cada una se contempla individual y colectivamente, lo que significa que se consideran desveladas las combinaciones, A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, y C-F. De forma análoga, cualquier subconjunto o combinación de estos también se desvela. De ese modo, por ejemplo, el subgrupo de A-E, B-F, y C-E se podría considerar desvelado. Este concepto se aplica a todos los aspectos de la presente solicitud que incluyen, pero no se limitan a, las etapas en los métodos para preparar y usar las composiciones de la invención. Por lo tanto, si hay una variedad de etapas adicionales que se pueden realizar, se entiende que cada una de estas etapas adicionales se puede realizar con cualquier realización específica o combinación de realizaciones de los métodos de la invención.

Se entiende que las composiciones que se desvelan en el presente documento tienen ciertas funciones. En el presente documento se desvelan ciertos requisitos estructurales para realizar las funciones desveladas, y se entiende que existe una variedad de estructuras que pueden realizar la misma función relacionada con las estructuras que se desvelan, y que estas estructuras generalmente conseguirán el mismo resultado.

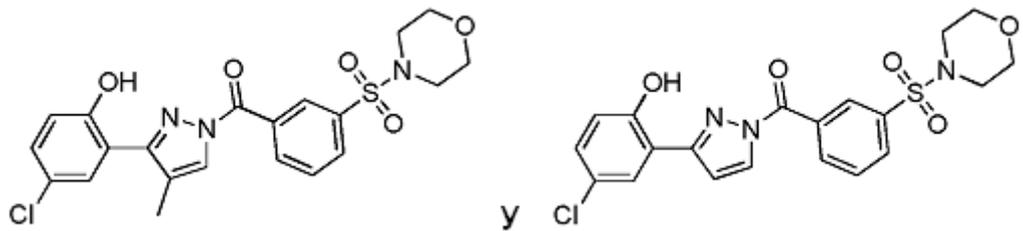
B. COMPUESTOS

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de histona desmetilasa. En un aspecto adicional, los compuestos son útiles como inhibidores de la histona desmetilasa específica de lisina ("LSD"). Además, en un aspecto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos de proliferación celular no controlada. En un aspecto adicional, el trastorno de proliferación celular no controlada es un cáncer o un tumor. Además en otro aspecto, el trastorno de proliferación celular no controlada está asociado con una disfunción de LSD, como se describe además en el presente documento.

Se contempla que cada derivado desvelado puede estar además opcionalmente sustituido. También se contempla que uno cualquiera o más derivados se pueden omitir opcionalmente de la invención. Se entiende que un compuesto desvelado se puede proporcionar con los métodos desvelados. También se entiende que los compuestos desvelados se pueden usar en los métodos de uso que se desvelan.

1. ESTRUCTURA

La invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno de

proliferación celular no controlada en un mamífero.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso para disminuir la actividad de la histona desmetilasa en un mamífero.

5

2. INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE HISTONA DESMETILASA

En un aspecto, los compuestos desvelados presentan una inhibición de la actividad de la proteína LSD. Además en otro aspecto, los compuestos desvelados presentan la inhibición selectiva de la actividad de la proteína LSD1. Incluso en un aspecto adicional, los compuestos desvelados presentan la inhibición selectiva de la actividad de la proteína LSD2. Además en otro aspecto, los compuestos desvelados inhiben la actividad de la LSD desmetilasa. Además en otro aspecto, los compuestos desvelados presentan unión al dominio FAD de LSD. Incluso en un aspecto adicional, los compuestos desvelados presentan una inhibición de la desmetilación de la histona 3 (H3) mediada por LSD en la posición Lys4. Además en otro aspecto, los compuestos desvelados presentan una inhibición de la desmetilación de H3K3m1 y H3K4me2 mediada por LSD. Además en otro aspecto, los compuestos desvelados presentan una inhibición de la desmetilación de H3K9me2 y H3K9me1 mediada por LSD.

10

15

Además en otro aspecto, los compuestos desvelados inhiben la actividad de la desmetilasa LSD1. Además en otro aspecto, los compuestos desvelados presentan una unión al dominio FAD de LSD1. Incluso en un aspecto adicional, los compuestos desvelados presentan una inhibición de la desmetilación de la histona 3 (H3) mediada por LSD1 en la posición Lys4. Además en otro aspecto, los compuestos desvelados presentan una inhibición de la desmetilación de H3K3m1 y H3K4me2 mediada por LSD1. Además en un aspecto adicional, los compuestos desvelados presentan una inhibición de la desmetilación de H3K9me2 y H3K9me1 mediada por LSD1.

20

Además en otro aspecto, los compuestos desvelados inhiben la actividad de la desmetilasa LSD2. Además en otro aspecto, los compuestos desvelados presentan una unión al dominio FAD de LSD2. Incluso en un aspecto adicional, los compuestos desvelados presentan una inhibición de la desmetilación de la histona 3 (H3) mediada por LSD2 en la posición Lys4. Además en otro aspecto, los compuestos desvelados presentan una inhibición de la desmetilación de H3K3m1 y H3K4me2 mediada por LSD2.

25

30

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

35

La inhibición de la actividad de LSD se puede determinar mediante una variedad de métodos tanto *in vitro* como *in vivo* conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, la actividad enzimática se puede determinar en sistemas de ensayo enzimático *in vitro*. En diversos aspectos, la actividad enzimática de cualquiera de LSD1 o LSD2 se puede determinar en un ensayo espectrofotométrico. En resumen, el ensayo se basa en la reacción enzimática de múltiples etapas en la que LSD1 o LSD2 produce primero H₂O₂ durante la desmetilación de la lisina 4 en un péptido que corresponde a los primeros 21 aminoácidos de la cola N-terminal de la histona H3. En presencia de peroxidasa de rábano picante, la H₂O₂ producida reacciona con ADHP para producir el compuesto altamente fluorescente, resorufina, que se puede analizar con una longitud de onda de excitación de 530-540 nm y una longitud de onda de emisión de 585-595 nm. El ensayo requiere una fuente de enzimas LSD1 o LSD2, ya sea purificadas a partir de fuentes naturales (por ejemplo, un tejido o células cultivadas), aisladas como una proteína expresada de forma recombinante, o como una proteína no purificada en estratos de células completas. En un aspecto, los compuestos desvelados presentan una inhibición de la actividad de proteína LSD con una CI₅₀ en un ensayo EMSA de menos de aproximadamente 300 μM, menos de aproximadamente 100 μM, menos de aproximadamente 50 μM, menos de aproximadamente 10 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM, o menos de aproximadamente 100 nM. En un aspecto adicional, los compuestos desvelados presentan una inhibición de la actividad de proteína LSD1 con una CI₅₀ en un ensayo EMSA de menos de aproximadamente 300 μM, menos de aproximadamente 100 μM, menos de aproximadamente 50 μM, menos de aproximadamente 10 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM, o menos de aproximadamente 100 nM. Además en otro aspecto, los compuestos desvelados presentan una inhibición de la actividad de proteína LSD2 con una CI₅₀ en un ensayo EMSA de menos de aproximadamente 300 μM, menos de aproximadamente 100 μM, menos de aproximadamente 50 μM, menos de aproximadamente 10 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM, o menos de aproximadamente 100 nM.

40

45

50

55

60

En un aspecto, los compuestos desvelados son selectivos para LSD. En un aspecto adicional, la inhibición selectiva de la actividad de LSD se determina usando un ensayo enzimático. En diversos aspectos adicionales, el compuesto inhibe la actividad de LSD en un ensayo enzimático con una CI₅₀ inferior a la CI₅₀ para MAO A y/o MAO B. Es decir, un compuesto desvelado puede tener selectividad hacia la proteína LSD con respecto a MAO A y/o MAO B. Por ejemplo, en un aspecto, un compuesto desvelado puede inhibir LSD con una CI₅₀ de aproximadamente 5 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 10 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 20 veces inferior

65

a la de MAO A, de aproximadamente 30 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 50 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 100 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 250 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 500 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO A, y más de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO A. En un aspecto adicional, un compuesto desvelado puede inhibir LSD con una CI_{50} de aproximadamente 5 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 10 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 20 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 30 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 50 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 100 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 250 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 500 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO B, y más de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO B.

En un aspecto, los compuestos desvelados son selectivos para LSD1. En un aspecto adicional, la inhibición selectiva de la actividad de LSD1 se determina usando un ensayo enzimático. En diversos aspectos adicionales, el compuesto inhibe la actividad de LSD1 en un ensayo enzimático con una CI_{50} inferior a la CI_{50} para uno o más de LSD2, MAO A, y MAO B. Es decir, un compuesto desvelado puede tener selectividad hacia la proteína LSD1 con respecto a uno o más de LSD2, MAO A, y MAO B. Por ejemplo, en un aspecto, un compuesto desvelado puede inhibir LSD1 con una CI_{50} de aproximadamente 5 veces inferior a la de LSD2, de aproximadamente 10 veces inferior a la de LSD2, de aproximadamente 20 veces inferior a la de LSD2, de aproximadamente 30 veces inferior a la de LSD2, o de aproximadamente 50 veces inferior a la de LSD2. En un aspecto adicional, un compuesto desvelado puede inhibir LSD1 con una CI_{50} de aproximadamente 5 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 10 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 20 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 30 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 50 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 100 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 250 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 500 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO A, y más de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO A. En un aspecto adicional, un compuesto desvelado puede inhibir LSD1 con una CI_{50} de aproximadamente 5 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 10 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 20 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 30 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 50 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 100 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 250 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 500 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO B, y más de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO B.

En un aspecto, los compuestos desvelados son selectivos para LSD2. En un aspecto adicional, la inhibición selectiva de la actividad de LSD2 se determina usando un ensayo enzimático. En diversos aspectos adicionales, el compuesto inhibe la actividad de LSD2 en un ensayo enzimático con una CI_{50} inferior a la CI_{50} para uno o más de LSD1, MAO A, y MAO B. Es decir, un compuesto desvelado puede tener selectividad hacia la proteína LSD2 con respecto a uno o más de LSD1, MAO A, y MAO B. Por ejemplo, en un aspecto, un compuesto desvelado puede inhibir LSD2 con una CI_{50} de aproximadamente 5 veces inferior a la de LSD1, de aproximadamente 10 veces inferior a la de LSD1, de aproximadamente 20 veces inferior a la de LSD1, de aproximadamente 30 veces inferior a la de LSD1, o de aproximadamente 50 veces inferior a la de LSD1. En un aspecto adicional, un compuesto desvelado puede inhibir LSD2 con una CI_{50} de aproximadamente 5 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 10 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 20 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 30 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 50 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 100 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 250 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 500 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO A, y más de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO A. En un aspecto adicional, un compuesto desvelado puede inhibir LSD2 con una CI_{50} de aproximadamente 5 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 10 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 20 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 30 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 50 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 100 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 250 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 500 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO B, y más de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO B.

En diversos aspectos, los compuestos desvelados presentan unión a una proteína LSD. En un aspecto adicional, los compuestos desvelados presentan unión al dominio FAD de una proteína LSD. Además en otro aspecto, los compuestos desvelados presentan unión a la proteína LSD1. Además incluso en otro aspecto, los compuestos desvelados presentan unión a la proteína LSD2. La afinidad de unión de un compuesto desvelado hacia una proteína LSD, por ejemplo la proteína LSD1, se puede determinar mediante diversos métodos conocidos por un experto en la materia. En un aspecto, los compuestos desvelados presentan unión a la proteína LSD con una K_D de menos de aproximadamente 50 μM , menos de aproximadamente 10 μM , menos de aproximadamente 1 μM , menos de aproximadamente 500 nM, o de menos de aproximadamente 100 nM. En un aspecto adicional, la K_D se determina usando un método SPR. Además en otro aspecto, la unión se determina usando proteína LSD1. Además en otro aspecto, la unión se determina usando proteína LSD2.

En diversos aspectos adicionales, la unión a LSD es selectiva. En un aspecto adicional, los compuestos desvelados presentan una K_D hacia la unión a LSD inferior a la K_D de MAO A y/o MAO B. Es decir, un compuesto desvelado puede tener selectividad hacia la proteína LSD con respecto a las proteínas MAO A y/o MAO B. Por ejemplo, en un aspecto, un compuesto desvelado se puede unir a LSD con una K_D de aproximadamente 5 veces inferior a la de

MAO A, de aproximadamente 10 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 20 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 30 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 50 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 100 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 250 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 500 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO A, y demás de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO A. En un aspecto adicional, un compuesto desvelado se puede unir a LSD con una K_D de aproximadamente 5 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 10 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 20 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 30 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 50 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 100 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 250 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 500 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO B, y demás de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO B.

En diversos aspectos adicionales, la unión a LSD1 es selectiva. En un aspecto adicional, los compuestos desvelados presentan una K_D para unión a LSD1 inferior a la K_D para uno o más de LSD2, MAO A, y MAO B. Es decir, un compuesto desvelado puede tener selectividad hacia la proteína LSD1 con respecto a una o más de proteínas LSD2, MAO A, y MAO B. Por ejemplo, en un aspecto, un compuesto desvelado se puede unir a LSD1 con una K_D de aproximadamente 5 veces inferior a la de LSD2, de aproximadamente 10 veces inferior a la de LSD2, de aproximadamente 20 veces inferior a la de LSD2, de aproximadamente 30 veces inferior a la de LSD2, o de aproximadamente 50 veces inferior a la de LSD2. En un aspecto adicional, un compuesto desvelado se puede unir a LSD1 con una K_D de aproximadamente 5 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 10 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 20 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 30 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 50 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 100 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 250 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 500 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO A, y de más de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO A. En un aspecto adicional, un compuesto desvelado se puede unir a LSD1 con una K_D de aproximadamente 5 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 10 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 20 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 30 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 50 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 100 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 250 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 500 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO B, y de más de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO B.

En diversos aspectos adicionales, la unión a LSD2 es selectiva. En un aspecto adicional, los compuestos desvelados presentan una K_D para unión a LSD2 inferior a la K_D para una o más de LSD1, MAO A, y MAO B. Es decir, un compuesto desvelado puede tener selectividad hacia la proteína LSD2 con respecto a una o más de proteínas LSD1, MAO A, y MAO B. Por ejemplo, en un aspecto, un compuesto desvelado se puede unir a LSD2 con una K_D de aproximadamente 5 veces inferior a la de LSD1, de aproximadamente 10 veces inferior a la de LSD1, de aproximadamente 20 veces inferior a la de LSD1, de aproximadamente 30 veces inferior a la de LSD1, o de aproximadamente 50 veces inferior a la de LSD1. En un aspecto adicional, un compuesto desvelado se puede unir a LSD2 con una K_D de aproximadamente 5 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 10 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 20 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 30 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 50 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 100 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 250 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 500 veces inferior a la de MAO A, de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO A, y de más de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO A. En un aspecto adicional, un compuesto desvelado se puede unir a LSD2 con una K_D de aproximadamente 5 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 10 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 20 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 30 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 50 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 100 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 250 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 500 veces inferior a la de MAO B, de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO B, y de más de aproximadamente 1000 veces inferior a la de MAO B.

Como alternativa, la inhibición de la actividad de la proteína STAT se puede determinar en un ensayo basado en células. Hay una diversidad de ensayos basados en células que son adecuados para la determinación de la inhibición de la actividad de la proteína LSD conocidos para quien con experiencia en la materia. Por ejemplo, la inhibición del recinto celular o parada celular se puede determinar usando una célula, ya sea una línea de células permanentes o un cultivo de células primarias que tiene una proteína LSD con actividad de disfunción. En un aspecto adicional, la proteína LSD es LSD1. Además en otro aspecto, la proteína LSD es LSD2. Además en un aspecto adicional, la disfunción de la proteína LSD es una en la que la proteína LSD ha adquirido un aumento de mutación de función. Como alternativa, la disfunción de la proteína LSD tiene un fenotipo de actividad persistente o constitutiva. Por ejemplo, la proteína LSD puede tener una actividad persistente o constitutiva debido a una disfunción en una proteína reguladora cadena arriba. En un aspecto adicional, la proteína LSD se sobreexpresa debido a una disfunción de la regulación de la transcripción y/o traducción del gen de LSD. En un aspecto adicional, la célula alberga un oncogén activo que está asociado con la disfunción de LSD.

En un aspecto, se desvelan compuestos y productos de métodos desvelados para producir la inhibición del crecimiento celular. Además en otro aspecto, los compuestos desvelados y productos de métodos desvelados inhiben el crecimiento celular en un sistema de ensayo *in vitro*. Incluso en un aspecto adicional, el sistema de ensayo

in vitro hace uso de una línea celular obtenida a partir de un cáncer o tumor seleccionado entre cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer testicular, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer pancreático y un sarcoma. Además en un aspecto adicional, la línea celular se obtiene a partir de una fuente humana. Además en un aspecto adicional, los compuestos desvelados inhiben el crecimiento celular en una célula con una proteína LSD persistentemente activa. Incluso en un aspecto adicional, la línea celular tiene una proteína LSD activada. Además en otro aspecto, la línea celular se selecciona entre AN3 CA, BT-20, BT-549, HCT 116, HER218, MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-235, MDA-MB-435S, MDA-MB-468, PANC-1, PC-3, SK-N-MC, T-47D, y U-87 MG. En un aspecto, los compuestos desvelados presentan una inhibición de la actividad del crecimiento celular en un ensayo basado en células *in vitro* con una CI_{50} de menos de aproximadamente 500 μ M, de menos de aproximadamente 250 μ M, menos de aproximadamente 100 μ M, menos de aproximadamente 50 μ M, menos de aproximadamente 10 μ M, menos de aproximadamente 1 μ M, menos de aproximadamente 500 nM, de menos de aproximadamente 100 nM, de menos de aproximadamente 10 nM, y de menos de aproximadamente 1 nM.

En un aspecto, se desvelan compuestos desvelados y productos de métodos desvelados para producir la inhibición de la migración celular. Además en otro aspecto, los compuestos desvelados y productos de métodos desvelados inhiben la migración celular en un sistema de ensayo *in vitro*. Incluso en un aspecto adicional, el sistema de ensayo *in vitro* hace uso de una línea celular obtenida a partir de un cáncer o tumor seleccionado entre cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer testicular, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer pancreático y un sarcoma. Además en un aspecto adicional, la línea celular se obtiene a partir de una fuente humana. Además en un aspecto adicional, los compuestos desvelados inhiben el crecimiento celular en una célula con una proteína LSD persistentemente activa. Incluso en un aspecto adicional, la línea celular tiene una proteína LSD activada. Además en otro aspecto, la línea celular se selecciona entre AN3 CA, BT-20, BT-549, HCT 116, HER218, MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-235, MDA-MB-435S, MDA-MB-468, PANC-1, PC-3, SK-N-MC, T-47D, y U-87 MG. En un aspecto, los compuestos desvelados presentan una inhibición de la migración celular en un sistema de ensayo basado en células *in vitro* con una CI_{50} de menos de aproximadamente 300 μ M, menos de aproximadamente 100 μ M, menos de aproximadamente 50 μ M, menos de aproximadamente 10 μ M, menos de aproximadamente 1 μ M, menos de aproximadamente 500 nM, o of menos de aproximadamente 100 nM.

C. MÉTODOS PARA PREPARAR LOS COMPUESTOS

En un aspecto, la divulgación se refiere a métodos para preparar compuestos útiles como inhibidores de LSD. En un aspecto adicional, los productos de los métodos de desvelados son para preparar moduladores de la actividad de LSD. Además en un aspecto adicional, los productos de los métodos desvelados son para preparar la unión a una proteína STAT y modulan de forma negativa la actividad de LSD. Los compuestos, en un aspecto, pueden presentar selectividad de subtipos. Además en otro aspecto, los productos de los métodos desvelados son para preparar una exhibición de la selectividad hacia el miembro LSD1 de la familia de proteínas LSD. Incluso en un aspecto adicional, los productos de los métodos desvelados son para preparar una exhibición de la selectividad hacia el miembro LSD2 de la familia de proteínas LSD.

En un aspecto, la divulgación se refiere a métodos para preparar compuestos útiles como inhibidores de histona desmetilasa, que pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos de proliferación celular no controlada. En un aspecto adicional, la histona desmetilasa es LSD1. Además en un aspecto adicional, la histona desmetilasa es LSD2.

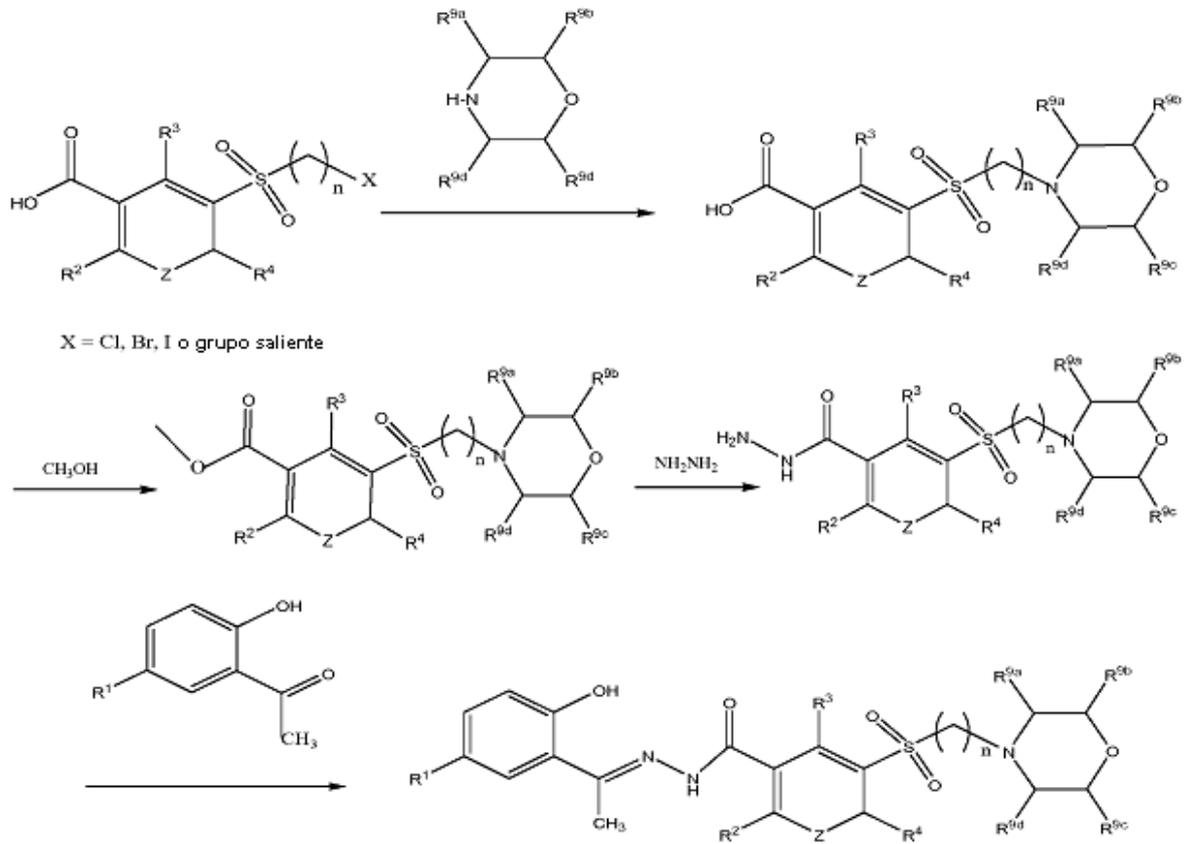
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando reacciones como se muestran los siguientes esquemas, además de otras manipulaciones convencionales que se conocen a partir de la bibliografía, y que se usan a modo de ejemplo en las secciones experimentales o que son evidentes para alguien con experiencia en la materia. Por cuestiones de claridad, se muestran ejemplos que tienen un solo sustituyente en los que se permiten múltiples sustituyentes en las definiciones que se desvelan en el presente documento.

Las reacciones usadas para generar los compuestos de la presente invención se preparan usando reacciones como se muestra en los Esquemas de Reacción que siguen a continuación, además de otras manipulaciones convencionales conocidas a partir de la bibliografía o por alguien con experiencia en la materia. Los siguientes ejemplos se proporcionan de modo que la invención se pueda entender más completamente, son solamente ilustrativos, y no se deberían interpretar como limitantes.

En un aspecto, los compuestos desvelados comprenden los productos de los métodos de síntesis que se describen en el presente documento. En un aspecto adicional, los compuestos desvelados comprenden un compuesto producido con un método de síntesis que se describe en el presente documento. Además en otro aspecto, la divulgación comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del producto de los métodos desvelados y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además en otro aspecto, la divulgación comprende un método para fabricar un medicamento que comprende combinando al menos un compuesto de cualquiera de los compuestos desvelados o al menos un producto de los métodos desvelados con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

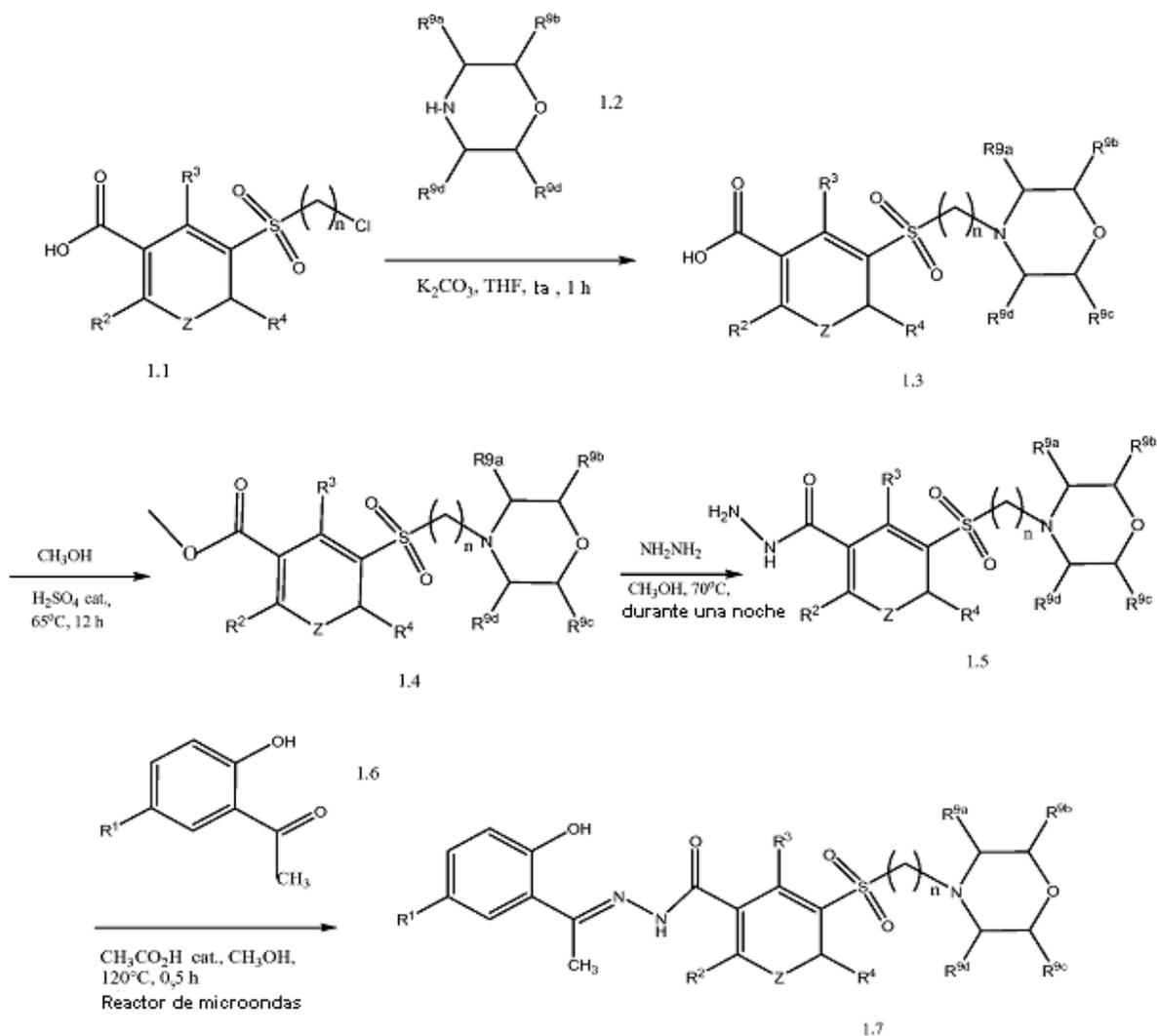
1. RUTA I

En un aspecto, los análogos de (E)-N'-(1-feniletiliden)benzohidrazida sustituidos de la divulgación se pueden preparar genéricamente con el esquema de síntesis que se muestra a continuación.



5

Los compuestos se representan en forma genérica, con sustituyentes como se indica en las descripciones del compuesto en cualquier parte en el presente documento. A continuación se presenta un ejemplo más específico.



En un aspecto, la Ruta I comienza con un derivado de ácido sustituido adecuado (1,1). Los derivados de ácido sustituido adecuados (1.1) están disponibles en el mercado o los puede preparar fácilmente alguien con experiencia en la materia. En una reacción habitual, el compuesto del tipo 1.1 se añade al derivado de amina de tipo 1.2 en presencia de una base adecuada, por ejemplo, carbonato potásico, en un disolvente adecuado tal como THF. La reacción se agita a temperatura ambiente (aproximadamente 15-30 °C) durante un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción, por ejemplo, aproximadamente doce horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retira al vacío, y el compuesto de tipo 1.3 se aísla y se purifica por cromatografía.

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

En un aspecto, los compuestos de tipo 1.4 pueden proporcionar los compuestos de tipo 1.5 por reacción con un derivado de hidrazina (NH_2NHR_4) apropiado. En una reacción habitual, un compuesto de tipo 1.4 se añade a un derivado de hidrazina (NH_2NHR_4) adecuado y se calienta a temperatura adecuada (por ejemplo, a reflujo, aproximadamente 65 °C) en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, durante un periodo de tiempo suficiente como para completar la reacción (por ejemplo, aproximadamente 12 h). Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retira al vacío, y el compuesto de tipo 1.5, se aísla y se purifica por cromatografía.

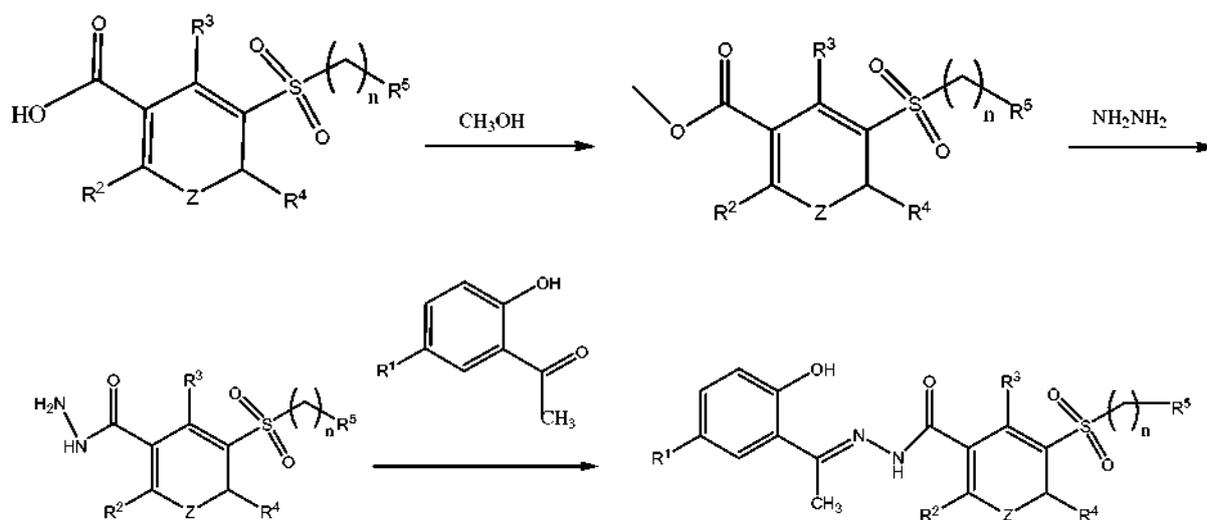
En un aspecto, los compuestos de tipo 1.5 pueden proporcionar los compuestos de tipo 1.7 por reacción con un compuesto que contiene carbonilo adecuado (1.6). En una reacción habitual, un compuesto de tipo 1.6 y un derivado

de hidrazina (1.5) adecuado se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, en presencia de un catalizador ácido adecuado (por ejemplo, ácido acético), y la mezcla se calienta usando un reactor de microondas a temperatura adecuada, por ejemplo, aproximadamente 120 °C, durante un periodo de tiempo suficiente como para completar la reacción (por ejemplo, aproximadamente 30 min). Después de la finalización de la reacción y después de enfriamiento, el disolvente se retira al vacío, y los compuestos de tipo 1.7, se aíslan y se purifican por cromatografía.

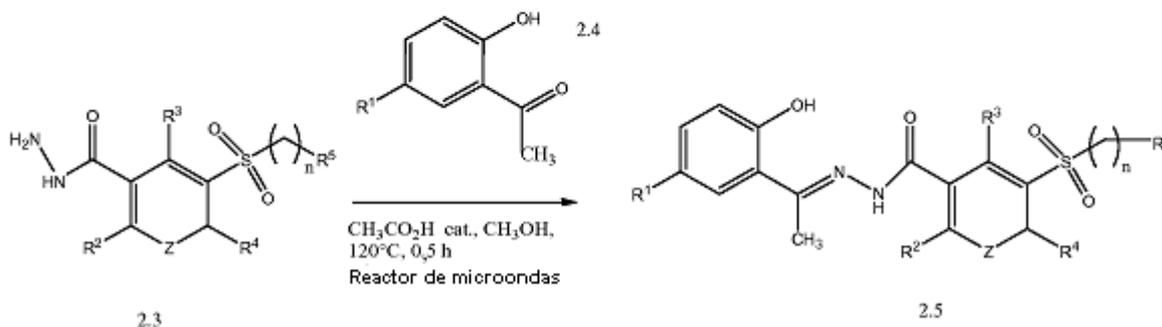
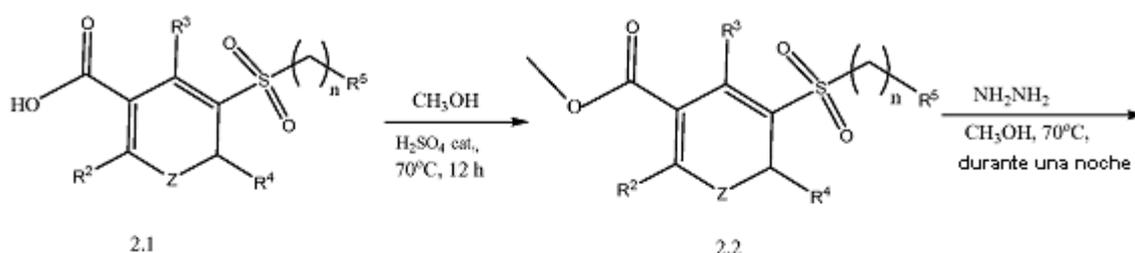
5

2. RUTA II

10 En un aspecto, los análogos de (E)-N-(1-feniletilden)benzohidrazida sustituidos de la divulgación se pueden preparar genéricamente con el esquema de síntesis que se muestra a continuación.



15 Los compuestos se representan en forma genérica, con sustituyentes como se indica en las descripciones del compuesto en cualquier parte en el presente documento. A continuación se presenta un ejemplo más específico.



20 En un aspecto, la Ruta II comienza con un derivado de ácido sustituido adecuado (2.1). Los derivados de ácido

sustituido adecuados (**2.1**) están disponibles en el mercado o los puede preparar fácilmente alguien con experiencia en la materia. En un aspecto, los compuestos de tipo **2.2** se pueden preparar por reacción de los compuestos de tipo **2.1** con un alcohol mediante una reacción de esterificación. En una reacción habitual, un compuesto de tipo **2.1** se calienta a una temperatura adecuada (por ejemplo, a reflujo, aproximadamente 70 °C) en un disolvente alcohólico adecuado, por ejemplo, metanol, en presencia de un catalizador ácido tal como ácido sulfúrico concentrado durante un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción, por ejemplo, durante una noche (aproximadamente 8-18 h). Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retira al vacío, y el compuesto de tipo **2.2**, se aísla y se purifica por cromatografía.

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

En un aspecto, los compuestos de tipo **2.3** se pueden usar para proporcionar compuestos de tipo **2.5** por reacción con un compuesto que contiene carbonilo apropiado (**2.4**). En una reacción habitual, un compuesto de tipo **2.4** y un derivado de hidrazina adecuado (**2.3**) se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, en presencia de un catalizador ácido adecuado (por ejemplo, ácido acético), y la mezcla se calienta usando un reactor de microondas a una temperatura adecuada, por ejemplo, aproximadamente 120 °C, durante un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción (por ejemplo, aproximadamente 30 min). Después de la finalización de la reacción y después de enfriamiento, el disolvente se retira al vacío, y los compuestos de tipo **2.5**, se aíslan y se purifican por cromatografía.

En un aspecto adicional, el compuesto producido exhibe inhibición de una histona desmetilasa. Además en otro aspecto, la histona desmetilasa es un miembro de la familia específica de lisina ("LSD") de histona desmetilasas. Además en un aspecto, la histona desmetilasa es LSD1. Incluso en un aspecto adicional, la histona desmetilasa es LSD2. Además en otro aspecto, el compuesto producido presenta inhibición de la viabilidad celular.

En un aspecto adicional, el compuesto producido exhibe inhibición con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ M. Además en otro aspecto, el compuesto producido exhibe inhibición con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ M. Además en un aspecto adicional, el compuesto producido exhibe inhibición con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ M. Incluso en un aspecto adicional, el compuesto producido exhibe inhibición con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-7}$ M. Además en otro aspecto, el compuesto producido exhibe inhibición con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-8}$ M. Además en un aspecto adicional, el compuesto producido exhibe inhibición con una CI_{50} de menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-9}$ M.

Se contempla que cada uno de los métodos desvelados puede comprender además etapas, manipulaciones, y/o componentes adicionales. También se contempla que una cualquiera, o más etapas, manipulación, y/o componentes se pueden omitir opcionalmente de la invención. Se entiende que un método desvelado se puede usar para proporcionar los compuestos desvelados. También se entiende que los productos de los métodos desvelados se pueden usar en los métodos de uso desvelados.

D. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

En un aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención. Es decir, se puede proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto de la divulgación, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz del producto de un método de síntesis desvelado. En un aspecto adicional, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En un aspecto adicional, la cantidad eficaz es una cantidad profilácticamente eficaz. En un aspecto adicional, el compuesto es un compuesto desvelado.

En ciertos aspectos de la invención, las composiciones farmacéuticas que se desvelan comprenden un compuesto de la invención (incluyendo sal o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas) como un principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y, opcionalmente, otros ingredientes coadyuvantes terapéuticos. Las presentes composiciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de huésped en particular, y la naturaleza y la gravedad de las afecciones para las que se está administrando el principio activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar de manera conveniente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la

presente invención es ácido, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas de ese tipo incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúpricas y cuprosas), férricas, ferrosas, litio, magnesio, manganeso (mangánicas y manganosas), potasio, sodio, cinc y sales similares.

5 Son particularmente precedentes las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas de origen natural y sustituidas sintetizadas. Otras bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar las sales incluyen resinas de intercambio iónico tal como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables", incluye ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, y sales preparadas a partir de los mismos, por ejemplo, ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico son preferentes.

En la práctica, los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la presente invención se puede combinar como el principio activo en la mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). De ese modo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar como unidades separadas adecuadas para la administración oral, tal como cápsulas, sobrecitos o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo. Además, las composiciones se pueden presentar como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión en forma de aceite en agua o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas de dosificación comunes que se han indicado anteriormente, los compuestos de la invención, y/o la sal o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar mediante medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración. Las composiciones se pueden preparar por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, los métodos de este tipo incluyen una etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. A continuación al producto se puede dar forma de manera conveniente en la presentación deseada.

40 Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden incluir en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

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

50 En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede usar cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares se pueden usar para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que los vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares, se pueden usar para formar preparaciones orales sólidas tal como polvos, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas son las unidades de dosificación orales preferentes de modo que se usan los vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

60 Un comprimido que contiene la composición de la presente invención se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares o adyuvantes. Los comprimidos formados mediante compresión se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el principio activo en una forma de flujo libre, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, superficie activa o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeado en una máquina adecuada, de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

65

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de la invención (o sus sales farmacéuticamente aceptables) como un principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos o adyuvantes adicionales. Las composiciones de la presente invención incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dependerá del hospedador en particular, y la naturaleza y la gravedad de las condiciones para las que el principio activo se está administrando. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

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

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles de ese tipo. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser fluida de la fonética para una fácil capacidad de inyección. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; de ese modo, preferentemente se debería conservar frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un medio disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.

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

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para la administración rectal en la que el vehículo no es sólido. Es preferente que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente usados en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente mezclando primero la composición con el vehículo o vehículos fundidos agrandados confundidos seguido de enfriamiento y conformado en moldes.

Además de los ingredientes para vehículo mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas que se han descrito anteriormente pueden incluir, si fuera apropiado, uno o más ingredientes para vehículo adicionales tal como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes de superficie activa, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares. Además, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención, y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden preparar en forma de o en forma de concentrado líquido.

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

Se entiende, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores. Los factores de ese tipo incluyen la edad, peso corporal, salud general, sexo, y dieta del paciente. Otros factores incluyen el tiempo y vía de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y el tipo y la gravedad de la enfermedad en particular que se somete a terapia.

La presente invención además se refiere a un método para la fabricación de un medicamento para inhibir o modular de forma negativa la actividad de proteína LSD (por ejemplo, el tratamiento de un trastorno de proliferación celular no controlada, o uno o más trastornos neurodegenerativos asociados con la disfunción de LSD) en mamíferos (por ejemplo, seres humanos) que comprende combinar uno o más compuestos, productos como composiciones desvelados con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, en un aspecto, la invención se refiere a un método para fabricar un medicamento que comprende combinar al menos un compuesto desvelado o al menos un producto desvelado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas que se desvelan pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, que normalmente se aplican en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente.

Se entiende que las composiciones que se desvelan se pueden preparar a partir de los compuestos desvelados. También se entiende que las composiciones que se desvelan se pueden usar en los métodos de uso que se desvelan.

E. MÉTODOS DE USO DE LOS COMPUESTOS Y COMPOSICIONES

Los compuestos desvelados se pueden usar como agentes individuales o en combinación con uno o más fármacos para el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionados anteriormente para los que tienen utilidad los compuestos de fórmula I o los otros fármacos, en los que la combinación de fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquier fármaco solo. El fármaco o fármacos se pueden administrarse por una vía y en una cantidad comúnmente usada, por lo tanto, de forma simultánea o secuencialmente con un compuesto desvelado. Cuando un compuesto desvelado se usa de forma simultánea con uno o u otros fármacos más, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contenga dichos fármacos y el compuesto que se desvela. Sin embargo, la terapia de combinación también se puede administrar en programas superpuestos. También se prevé que la combinación de uno o más principios activos y un compuesto desvelado sea más eficaz que como un solo agente.

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

1. MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Los compuestos que se desvelan en el presente documento son útiles para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de una diversidad de trastornos en los que el paciente o el sujeto se podrían beneficiar de la inhibición o modulación negativa de una proteína LSD. En un aspecto, un tratamiento puede incluir la inhibición selectiva de LSD hasta un alcance eficaz para influir en la actividad de desmetilación de histonas. De ese modo, un trastorno se puede asociar con la actividad de desmetilación de histona, por ejemplo, la regulación epigenética disfuncional de genes en una célula cancerosa. En un aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir un trastorno en un sujeto que comprende la etapa de administración al sujeto de al menos un compuesto desvelado; al menos una composición farmacéutica desvelada; y/o al menos un producto desvelado en una dosificación y cantidad eficaces para tratar el trastorno en el sujeto.

También se proporciona, como una realización de la divulgación, un método para el tratamiento de uno o más trastornos, para los cuales se predice que la inhibición de la LSD es beneficiosa, en un sujeto que comprende la etapa de administración al sujeto de al menos un compuesto desvelado; al menos una composición farmacéutica desvelada; y/o al menos un producto desvelado en una dosis y cantidad eficaces para tratar el trastorno en el sujeto.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno de proliferación celular no controlada, que comprende: administrar a un sujeto al menos un compuesto desvelado; al menos una composición farmacéutica desvelada; Ibarra o al menos un producto desvelado en una dosis y cantidad eficaces para tratar el trastorno en el sujeto. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un método para tratar o prevenir un trastorno neurodegenerativo, que comprende: administrar a un sujeto al menos un compuesto desvelado; al menos una composición farmacéutica desvelada; y/o al menos un producto desvelado en una dosis y cantidad eficaces para tratar el trastorno en el sujeto. También se proporciona un método para el tratamiento de un trastorno en un mamífero que comprende la etapa de administración al mamífero de al menos un compuesto, composición o medicamento desvelados.

La divulgación se refiere al uso de composiciones químicas descritas para tratar enfermedades o trastornos en pacientes (preferentemente humanos) en la que se podría predecir que la inhibición de LSD tiene un efecto terapéutico, tal como trastornos de proliferación celular no controlada (por ejemplo, cánceres) y trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson, mediante la administración de uno o más compuestos o productos desvelados.

Los compuestos que se desvelan en el presente documento son útiles para tratar, prevenir, mejorar, controlar o

reducir el riesgo de una diversidad de trastornos de la proliferación celular no controlada. En un aspecto, el trastorno de proliferación celular no controlada se asocia con una disfunción de histona desmetilasa. En un aspecto adicional, la disfunción de la histona desmetilasa es la desregulación de la LSD. Además, en otro aspecto, la disfunción de la histona desmetilasa es la desregulación de la LSD1. Incluso en un aspecto adicional, la disfunción de la histona desmetilasa es la desregulación de la LSD2.

También se proporciona, como una realización de la divulgación, un método de uso de un compuesto, composición, o medicamento desvelados. En un aspecto, el método de uso se refiere al tratamiento de un trastorno. En un aspecto adicional, los compuestos desvelados se pueden usar como agentes individuales o en combinación con uno u otros fármacos más en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y aplicaciones que se han mencionado anteriormente para las que el compuesto o los otros fármacos tienen utilidad, en el que la combinación de fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los dos fármacos solo. El fármaco o fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad usada comúnmente, por lo tanto, de forma simultánea o secuencialmente con un compuesto desvelado. Cuando un compuesto desvelado se usa de forma simultánea con uno u otros fármacos más, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contenga dichos fármacos y el compuesto que se les dé la. Sin embargo, la terapia de combinación también se puede administrar en programas superpuestos. También se prevé que la combinación de uno o más principios activos y un compuesto desvelado puede ser más eficaz que un agente único.

Los ejemplos de trastornos asociados con una disfunción de la histona desmetilasa incluyen un trastorno de proliferación celular no controlada. Además en un aspecto adicional, el trastorno de proliferación celular no controlada es cáncer. Además en un aspecto adicional, el cáncer es una leucemia. Incluso en un aspecto adicional, el cáncer es un sarcoma. Además en otro aspecto, el cáncer es un tumor sólido. Además en un aspecto adicional, el cáncer es un linfoma.

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

En diversos aspectos, otros ejemplos de cánceres son carcinoma de células basales, cáncer del tracto biliar; cáncer de huesos; cáncer de cerebro y del SNC; coriocarcinoma; cáncer de tejido conectivo; cáncer de esófago; cáncer ocular; cáncer de cabeza y cuello; cáncer gástrico; neoplasia intraepitelial; cáncer de laringe; linfoma, incluyendo el linfoma de Hodgkin y el no Hodgkin; melanoma; mieloma; neuroblastoma; cáncer de la cavidad oral (por ejemplo, labio, lengua, boca y faringe); retinoblastoma; rhabdomyosarcoma; cáncer rectal; cáncer del sistema respiratorio; sarcoma; cáncer de piel; cáncer de estómago; cáncer testicular; cáncer uterino; cáncer del sistema urinario, así como otros carcinomas y sarcomas.

En un aspecto adicional, el cáncer es un cáncer hematológico. Además en otro aspecto, el cáncer hematológico se selecciona entre leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia de células pilosas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, mieloma solitario, mieloma localizado y mieloma extramedular. Además en otro aspecto, el cáncer se selecciona entre leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico microcítico, linfoma no Hodgkin de linfocitos B y linfoma de linfocitos B macrocítico.

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

En un aspecto, el cáncer puede ser un cáncer seleccionado entre cánceres de sangre, cerebro, tracto genitourinario,

tracto gastrointestinal, colon, recto, mama, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. En un aspecto adicional, el cáncer se selecciona entre cáncer de próstata, glioblastoma multiforme, cáncer de endometrio, cáncer de mama y cáncer de colon. En un aspecto adicional, el cáncer se selecciona entre un cáncer de mama, ovario, próstata, cabeza, cuello y riñón. Además, el cáncer se selecciona entre los cánceres de la sangre, cerebro, tracto genitourinario, tracto gastrointestinal, colon, recto, mama, hígado, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. Además, en un aspecto adicional, el cáncer se selecciona entre un cáncer de pulmón e hígado. Incluso en un aspecto adicional, el cáncer se selecciona entre un cáncer de mama, ovario, testículos y próstata. Además, en otro aspecto, el cáncer es un cáncer de mama. Además, en un aspecto adicional, el cáncer es un cáncer del ovario. Incluso en un aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de próstata. Además en otro aspecto, el cáncer es un cáncer de los testículos.

En diversos aspectos, los trastornos asociados con una disfunción de histona desmetilasa incluyen trastornos neurodegenerativos. En un aspecto adicional, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

Los compuestos además son útiles en un método para la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades, trastornos y afecciones que se mencionan en el presente documento. Los compuestos son además útiles en un método para la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones que se han mencionado anteriormente en combinación con otros agentes.

La divulgación además se dirige a la administración de un inhibidor de LSD para mejorar los resultados del tratamiento en el contexto de trastornos de proliferación celular no controlada, incluyendo el cáncer. Es decir, en un aspecto, la divulgación se refiere a un método terapéutico que comprende la etapa de administración, a un mamífero, de una cantidad eficaz y la dosificación de al menos un compuesto de la invención en relación con la terapia para el cáncer.

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

En un aspecto, los compuestos desvelados se pueden usar en combinación con uno u otros fármacos más en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para los que tienen utilidad los compuestos divulgados o los otros fármacos, en el que la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los dos fármacos solos. El otro u otros fármacos de ese tipo se pueden administrar, mediante una vía y en una cantidad usada comúnmente para los mismos, de forma simultánea o de forma secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa de forma simultánea con otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contenga otros fármacos y un compuesto desvelado. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que un compuesto desvelado y uno o más fármacos se administran en diferentes programas que se superponen. También se contempla que cuando se usan en combinación con uno u otros principios activos más, los compuestos desvelados y los otros principios activos se pueden usar en dosis más bajas que cuando se usan de forma individual.

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos, además de un compuesto de la presente invención.

Las combinaciones mencionadas anteriormente incluyen combinaciones de un compuesto desvelado no solo con otro compuesto activo, sino también con dos o más compuestos activos. De forma análoga, los compuestos que se desvelan se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos que se desvelan son útiles. Los otros fármacos de ese tipo se pueden administrar, mediante una vía ruta y en una cantidad comúnmente usada para los mismos, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa de forma simultánea con uno o más fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga otros fármacos además de un compuesto desvelado. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas que también contienen uno o más principios activos, además de un compuesto de la presente invención.

La proporción de peso de un compuesto desvelado con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. De ese modo, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la proporción de peso de un compuesto desvelado con respecto al otro agente generalmente variará de aproximadamente 1000:1 a

aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos generalmente también estarán dentro del intervalo que se ha mencionado anteriormente, pero en cada caso, se debería usar una dosis eficaz de cada principio activo.

5 En las combinaciones de ese tipo, un compuesto desvelado y otros agentes activos se pueden administrar por separado o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración del otro u otros agentes.

10 Por lo tanto, los compuestos objeto se pueden usar solos o en combinación con otros agentes que se sabe que son beneficiosos en las indicaciones del sujeto u otros fármacos que afectan a los receptores o enzimas que aumentan la eficacia, la seguridad y la conveniencia, o reducen los efectos secundarios no deseados o la toxicidad de los compuestos desvelados. El compuesto objeto y el otro agente se pueden administrar de manera conjunta, ya sea en terapia simultánea o en una combinación fija.

15 En un aspecto, el compuesto se puede usar en combinación con agentes terapéuticos anticancerosos u otros agentes terapéuticos conocidos.

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

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

45 **a. TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO DE PROLIFERACIÓN CELULAR NO CONTROLADA**

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno de proliferación celular no controlada en un mamífero.

50 En un aspecto adicional, el trastorno de proliferación celular no controlada se asocia con una disfunción de la histona desmetilasa. En un aspecto adicional, la histona desmetilasa es una histona desmetilasa específica de lisina. Además en un aspecto adicional, la histona desmetilasa específica de lisina es LSD1. Incluso en un aspecto adicional, la histona desmetilasa específica de lisina es LSD2.

55 En un aspecto adicional, el trastorno de proliferación celular no controlada es un cáncer. Además en un aspecto adicional, el cáncer es una leucemia. Incluso en un aspecto adicional, el cáncer es un sarcoma. Además en otro aspecto, el cáncer es un tumor sólido. Además en un aspecto adicional, el cáncer es un linfoma. Incluso en un aspecto adicional, el cáncer se selecciona entre leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico microcítico, linfoma no Hodgkin de linfocitos B y linfoma de linfocitos B macrocítico. Además en otro aspecto, el cáncer se selecciona entre los cánceres de la sangre, cerebro, tracto genitourinario, tracto gastrointestinal, colon, recto, mama, hígado, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. Además en un aspecto adicional, el cáncer se selecciona entre un cáncer de pulmón e hígado. Incluso en un aspecto adicional, el cáncer se selecciona entre un cáncer de mama, ovario, testículos y próstata. Además en otro aspecto, el cáncer es un cáncer de mama. Además en un aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de ovario. Incluso en un aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de próstata. Además en otro aspecto, el cáncer es un cáncer de testículos.

65 **b. DISMINUCIÓN DE LA ACTIVIDAD DE HISTONA DESMETILASA**

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso para disminuir la actividad de la histona desmetilasa en un mamífero.

En un aspecto adicional, el mamífero es un ser humano.

5 En un aspecto adicional, la histona desmetilasa es una histona desmetilasa específica de lisina. Además en un aspecto adicional, la histona desmetilasa específica de lisina es LSD1. Incluso en un aspecto adicional, la histona desmetilasa específica de lisina es LSD2.

10 En un aspecto adicional, la necesidad de disminución de la actividad de la histona desmetilasa está asociada con una disfunción de histona desmetilasa. Además en un aspecto adicional, la disfunción de histona desmetilasa está asociada con un trastorno de proliferación celular no controlada.

15 Además en otro aspecto, el trastorno de proliferación celular no controlada es un cáncer. Además en un aspecto adicional, el cáncer es una leucemia. Incluso en un aspecto adicional, el cáncer es un sarcoma. Además en otro aspecto, el cáncer es un tumor sólido. Además en un aspecto adicional, el cáncer es un linfoma. Incluso en un aspecto adicional, el cáncer se selecciona entre leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico microcítico, linfoma no Hodgkin de linfocitos B, y linfoma de linfocitos B macrocítico. Además en otro aspecto, el cáncer se selecciona entre los cánceres de la sangre, cerebro, tracto genitourinario, tracto gastrointestinal, colon, recto, mama, hígado, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. Además en un aspecto adicional, el cáncer se selecciona entre un cáncer de pulmón e hígado. Incluso en un aspecto adicional, el cáncer se selecciona entre un cáncer de mama, ovario, testículos y próstata. Además en otro aspecto, el cáncer es un cáncer de mama. Además en un aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de ovario. Incluso en un aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de próstata. Además en otro aspecto, el cáncer es un cáncer de testículos.

25 **c. DISMINUCIÓN DE LA ACTIVIDAD DE HISTONA DESMETILASA EN CÉLULAS**

En un aspecto la divulgación se refiere a un método para la disminución de la actividad de la histona desmetilasa en al menos una célula, comprendiendo el método la etapa de poner en contacto la al menos una célula con una cantidad eficaz de al menos un compuesto desvelado o un producto de un método desvelado para preparar un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo, disminuyendo de ese modo la actividad de la histona desmetilasa en la célula.

35 Además en otro aspecto, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. Además aún en otro, la cantidad eficaz es una cantidad profilácticamente eficaz.

En un aspecto adicional, la célula es de mamífero. Además en otro aspecto, la célula desde ser humano. Además en un aspecto adicional, la puesta en contacto se realiza mediante administración a un mamífero. En un aspecto adicional, el método además comprende la etapa de identificar que el mamífero tiene necesidad de disminución de la actividad de la histona desmetilasa en una célula. Además en otro aspecto, sea diagnosticado que el mamífero tiene una necesidad de disminución de la actividad de la histona desmetilasa antes de la etapa de administración.

45 En un aspecto adicional, la histona desmetilasa es una histona desmetilasa específica de lisina. Además en un aspecto adicional, la histona desmetilasa específica de lisina es LSD1. Incluso en un aspecto adicional, la histona desmetilasa específica de lisina es LSD2.

En un aspecto adicional, la necesidad de disminución de la actividad de la histona desmetilasa en una célula está asociada con un trastorno de proliferación celular no controlada. Además en otro aspecto, el trastorno de proliferación celular no controlada es un cáncer. Además en un aspecto adicional, el cáncer es una leucemia. Incluso en un aspecto adicional, el cáncer es un sarcoma. Además en otro aspecto, el cáncer es un tumor sólido. Además en un aspecto adicional, el cáncer es un linfoma. Incluso en un aspecto adicional, el cáncer se selecciona entre leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico microcítico, linfoma no Hodgkin de linfocitos B, y linfoma de linfocitos B macrocítico. Además en otro aspecto, el cáncer se selecciona entre los cánceres de la sangre, cerebro, tracto genitourinario, tracto gastrointestinal, colon, recto, mama, hígado, riñón, sistema linfático, estómago, pulmón, páncreas y piel. Además en un aspecto adicional, el cáncer se selecciona entre un cáncer de pulmón e hígado. Incluso en un aspecto adicional, el cáncer se selecciona entre un cáncer de mama, ovario, testículos y próstata. Además en otro aspecto, el cáncer es un cáncer de mama. Además en un aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de ovario. Incluso en un aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de próstata. Además en otro aspecto, el cáncer es un cáncer de testículos.

2. FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO

En un aspecto, la divulgación se refiere a un método para la fabricación de un medicamento a la inhibición de la actividad de histona desmetilasa en un mamífero que comprende combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado o producto de un método desvelado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente

aceptable.

F. EXPERIMENTAL

5 Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de proporcionar a las personas con experiencia habitual en la materia una divulgación y descripción completas de cómo se fabrican y evalúan los compuestos, composiciones con artículos, dispositivos y/o métodos reivindicados en el presente documento, y se pretende que sean simplemente a modo de ejemplo de la invención y no se pretende que limiten el alcance de lo que los inventores contemplan como su invención. Se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deberían tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C o es la temperatura ambiente, y la presión es la presión atmosférica o casi atmosférica.

15 Se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de la presente invención en los siguientes Ejemplos. Los materiales de partida y los compuestos intermedios requeridos están en algunos casos disponibles en el mercado, o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de bibliografía o como se ilustra en el presente documento.

20 Los siguientes ejemplos de compuestos de la invención a modo de ejemplo se sintetizaron. Los Ejemplos se proporcionan en el presente documento para ilustrar la invención, y no se deberían interpretar como limitantes de la invención en modo alguno. Los Ejemplos se describen en forma de base libre, de acuerdo con la convención de nomenclatura IUPAC. Sin embargo, algunos de los Ejemplos se obtuvieron o aislaron en forma de sal.

25 Como se indica, algunos de los Ejemplos se obtuvieron como mezclas racémicas de uno o más enantiómeros o diastereómeros. Los compuestos los puede separar alguien con experiencia en la materia para aislar enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales mediante métodos convencionales, tal como cristalización fraccionada o cromatografía. Una mezcla racémica o diastereomérica de los compuestos también se puede separar directamente mediante métodos de cromatografía usando fases quirales estacionarias.

30

1. MATERIALES Y MÉTODOS QUÍMICOS GENERALES

35 Todos los reactivos de calidad analítica o anhidra se adquirieron en fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional. Los disolventes fueron de calidad analítica o anhidra (Sigma-Aldrich). Los productos químicos especializados y los componentes básicos obtenidos de varios proveedores fueron de la pureza más elevada ofrecida (siempre $\geq 95\%$).

40 La espectroscopía RMN se llevó a cabo en un instrumento Varian Unity 400 con una sonda de banda ancha de 5 mm y usando secuencias de pulsos estándar. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm) campo abajo a partir de referencias de disolvente. Las constantes de acoplamiento (valores de J) se expresan en Hz.

45 La espectrometría de masas se llevó a cabo en un espectrómetro de masas de electronebulización con trampa iónica (ESI) de LCMS Duo LCQ Duo de Finnigan. Todas las muestras se analizaron por ESI-MS positivo y se informa la proporción de masa con respecto a carga (m/z) del ion molecular protonado.

Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo en un Initiator 2.5 de Biotage a varias potencias.

50 Las reacciones de hidrogenación se llevaron a cabo en un aparato de hidrogenación Parr convencional.

55 Las reacciones se monitorizaron por HPLC o TLC. Cuando se monitorizaron por TLC, las reacciones se analizaron en placas con respaldo flexible Baker revestidas con 200 μm de gel de sílice que contenía un indicador fluorescente. La TLC preparativa se llevó a cabo en Uniplates Analtech de 20 cm x 20 cm revestidas con una capa de gel de sílice de 1000 o 2000 μm que contenía un indicador fluorescente (UV 254). Las mezclas de elución se informan como v:v. La visualización de la aplicación puntual se consiguió mediante luz UV.

60 La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo en un Teledyne Isco CombiFlash RF 200 usando columnas C-18 de sílice de fase normal o de fase inversa Redisep Rf Gold o Standard con las dimensiones apropiadas. Los componentes en bruto se adsorbieron sobre gel de sílice, malla 70-230 de 40 Å (para fase normal) o Celite 503 (para fase inversa) y se cargaron en cartuchos sólidos. Las mezclas de elución se informan como v:v.

2. MODELADO MOLECULAR Y MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN SISTEMÁTICA VIRTUAL

65 Todos los estudios informáticos usaron PDB ID 2Z5U para las coordenadas estructurales de LSD1. Se pusieron en práctica los programas ICM, Glide y GOLD de métodos de acoplamiento virtual. La estructura de la proteína se preparó mediante protonación 3D, eliminación de moléculas de agua y minimización de energía usando el campo de

fuerza ICM y el potencial dieléctrico dependiente de la distancia con un gradiente de RMS de 0,1; los átomos pesados en la proteína se mantuvieron fijos y los restos de histidina se consideraron neutros. Los cálculos de selección virtual usaron parámetros predeterminados (a menos que se especifique explícitamente de otro modo) con puntuaciones de ICM y Glide como funciones de puntuación respectivamente. En ambos casos, el FAD se definió como el ligando y una región de sitio activo se definió por una esfera de radio de 12 Å alrededor del FAD unido formando complejo con LSD1.

La confirmación de la precisión y la eficacia del protocolo de acoplamiento aplicado usaron el fragmento de dinucleótido de adenina cofactor FAD, y el fragmento de flavina, e inhibidores conocidos de LSD1 (conjunto de señuelos) como controles positivos. Dos desarrollos de acoplamiento separados se llevaron a cabo con ICM y el programa de acoplamiento Glide; el acoplamiento de GOLD oro se usó para volver a puntuar.

La base de datos de compuestos se preparó usando Ligprep 2.1.23 (Schrödinger, LLC., New York, Nueva York). Se adoptaron dos rondas de VS, incluyendo acoplamiento de HTVS y precisión estándar (SP). Los mejores 10000 compuestos clasificados por Glide se almacenaron y enviaron para experimentos de acoplamiento adicionales mediante el acoplamiento ICM. El conjunto final de 2000 hits se seleccionó basándose en las puntuaciones de ICM y los compuestos individuales se inspeccionaron visualmente para verificar las generaciones de acoplamiento y las interacciones entre ligandos y LSD1. Las funciones de puntuación de consenso de GOLD se usaron adicionalmente para volver a puntuar estos 2000 hits seleccionados entre Glide e ICM. Por último, se adquirieron 121 compuestos (si estaban disponibles) o se sintetizaron para estudios de inhibición de LSD1.

3. MÉTODOS DE SIMULACIÓN MD

Todas las simulaciones se llevaron a cabo usando el campo de fuerza AMBER ff99SB (Hornak, V., *et al.* Proteins 2006, 65 (3), 712-25) para LSD1, el campo de fuerza Amber general ("gaff"; véase Wang, J., *et al.* J Comput Chem 2004, 25 (9), 1157-74) para el compuesto **12**, y se usó el modelo para TIP3P (Jorgensen, W. L., Journal of Chemical Physics 1982, (77), 4156-4163) para el agua. Las simulaciones aproximadas de las interacciones electrostáticas de largo alcance usando el procedimiento del método Ewald de malla de partículas (PME) (Essmann, U., *et al.* Journal of Chemical Physics 1995, (103), 8577-8593; Darden, T., *et al.* Journal of Chemical Physics 1993, (98), 10089-10092). Usando *LEaP* los modos de enlace generados a partir del acoplamiento de ICM en el complejo con LSD1 se solvataron a una carga neutra y los complejos se minimizaron primero con *PME* (Case, D. A., *et al.* AMBER11, San Francisco, 2010). Tras la minimización, se ejecutaron 200 ps de simulación de dinámica molecular no restringida usando un corte de interacción no unido de 9 Å para ambos modos de unión con un límite periódico de presión constante que mantiene 1 atm de presión y escala de posición isotrópica con un tiempo de relajación de 2 ps. *SHAKE* se usó para restringir los enlaces que implican hidrógeno y la dinámica de Langevin se usó para regular la temperatura (Case, D. A., *et al.* AMBER11, San Francisco, 2010), manteniendo 300 K. Las energías libres relativas de unión para comparaciones entre los dos modos de unión se predijeron usando *MMPBSA.py*⁹ con 100 instantáneas a intervalos de 1 ps comenzando a 1 ps o 101 ps en la trayectoria.

4. RESULTADOS DE IDENTIFICACIÓN SISTEMÁTICA VIRTUAL

Las primeras estructuras cristalinas de LSD1 que explican las características arquitectónicas fundamentales fueron posteriores por Stavropoulos *et al.* (Nat Struct Mol Biol 2006, 13 (7): 626-32; Protein Data Bank o PDB ID 2H94; véase <http://www.wwpdb.org/>), Yang *et al.* (Mol Cell 2006, 23 (3), 377-87; PDB ID 2IW5), y Chen *et al.* (Proc Natl Acad Sci USA 2006, 103 (38), 13956-61; PDB ID 2HKO). Estas estructuras de 2,9 Å, 2,57 Å, y 2,8 Å, respectivamente, muestran una cavidad de unión al sustrato con carga muy negativa lo suficientemente amplia como para acomodar la cola N-terminal de la histona H3. Además, un dominio SWIRM N-terminal y una inserción en el dominio catalítico central, denominado Dominio de Torre, se establecieron como motivos estructurales necesarios para la actividad enzimática e interacciones con cofactores tales como CoREST. Para los estudios que se describen en el presente documento, la estructura, PDB ID 2Z5U, se usó con el inhibidor de LSD1, tranilcipromina, unido, para estudios informáticos, incluyendo identificación sistemática virtual, acoplamiento y dinámica molecular (Mimasu, S., *et al.* Biochem Biophys Res Commun 2008, 366 (1), 15-22). Con el fin de evaluar el espacio químico fuera de los derivados de tranilcipromina y poliamina, HTVS se usó con una biblioteca interna. La biblioteca se curó a partir de bibliotecas de proveedores disponibles al público, con un total de aproximadamente 13 millones de compuestos, usando filtros personalizados desarrollados internamente. Los compuestos se filtraron de acuerdo con la regla de cinco de Lipinski, con excepciones que se producen en solo 62.000 compuestos. Además, los compuestos estructuralmente redundantes se retiraron de un modo tal que la biblioteca resultante contuviera un conjunto de 2 millones de compuestos diverso y manejable. Antes de la identificación sistemática, los compuestos se prepararon usando el módulo LigPrep de Suite Schrodinger, así como la preparación integrada de ICM de ligandos tridimensionales (3D) de un modo tal que se usaron estados de protonación fisiológicamente apropiados.

Los ligandos preparados se acoplaron frente a tres sitios diferentes en LSD1; el sitio FAD situado en el dominio de amino oxidasa, y el dinucleótido de adenina y los fragmentos de flavina de este bolsillo. Los protocolos de acoplamiento usados por ICM y Glide se desarrollaron con el FAD, dinucleótido de adenina, fragmentos de flavina y los inhibidores conocidos de LSD1 para verificar la precisión. Además de las clasificaciones del algoritmo de acoplamiento, la inspección visual de los resultados del acoplamiento se usó para evaluar la posición de unión, la

posición adecuada y la orientación. Tomadas en conjunto, las funciones de puntuación de ICM y Glide pudieron identificar correctamente los inhibidores conocidos dentro del 2 % superior del conjunto de señuelo usado. GOLD se usó para volver a puntuar y la función de aptitud GOLD produjo enriquecimientos similares.

5 Una identificación sistemática virtual se estableció frente al bolsillo de unión a FAD de LSD1 usando el protocolo de acoplamiento establecido y la base de datos de 2 millones de compuestos. Los 10.000 compuestos principales se seleccionaron a partir de las funciones de puntuación tanto de ICM como de Glide para un análisis adicional. Algunos compuestos idénticos se puntuaron de manera similar entre los dos algoritmos; esta redundancia se filtró. Además, la inspección visual se realizó para filtrar compuestos similares y para aumentar la diversidad de la selección final. El análisis visual también permitió la identificación de interacciones fundamentales dentro de la unión a FAD de LSD1. Estas incluyen enlaces de hidrógeno con Ser289, Arg310 y Arg316, interacciones de van der Waals con Val590 y Leu625 e interacciones π con Trp756. Además, parecía que los compuestos con grupos atractores de electrones hidroxilo e hidrófobos mostraban un aumento del enriquecimiento de los resultados iniciales de acoplamiento. El bolsillo de unión a FAD de LSD1 es una grieta profunda y estrecha en el interior de la proteína y está rodeado de restos de aminoácidos hidrófobos. De este modo, el carácter hidrófobo de los compuestos puede desempeñar un papel importante en la trayectoria aleatoria del compuesto en el sitio activo.

De acuerdo con los criterios de selección que se han discutido anteriormente, se obtuvieron 121 compuestos estructuralmente distintos y se presentaron para el análisis bioquímico frente a LSD1. El ensayo bioquímico, como se describe en la sección experimental, mide el H_2O_2 producido a partir de la desmetilación oxidativa de un sustrato peptídico. De los 121 compuestos, se identificaron una serie de compuestos relacionados, que mostraron una potente actividad en el ensayo bioquímico. Las puntuaciones de acoplamiento, los rangos y los resultados de los ensayos bioquímicos que acompañan a la serie se presentan en las Tablas 1, 2 y 6-9. Los compuestos 37 y 38 de la Tabla 7 son de la invención. Los compuestos 1-10 de la Tabla 6 y los compuestos 11-36, 39 y 40 de la Tabla 7 son compuestos de referencia.

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

Las puntuaciones de Glide son predictivas y están bien correlacionadas con los compuestos que tienen sustituciones de arilo p-OH o *m*-Cl (compuestos 1 y 5). A partir de estos estudios es evidente claramente que los grupos atractores de electrones hidrófobos, tales como -Cl, son tolerados, mientras que los sustituyentes de alquilo pequeños tal como metilo (por ejemplo, el compuesto 8) o el compuesto 10 que contiene bicíclicos fusionados tienen una actividad más baja. La introducción de cualquier grupo dador en particular el grupo funcional -OCH₃ en la 2ª posición perdió actividad debido a la falta de interacciones de unión de H a Gly314 (por ejemplo, el compuesto 6). La falta de actividad bioquímica del compuesto 6 fue altamente predictiva a partir de las puntuaciones de acoplamiento, en las que ICM y Glide proporcionaron energías de -18,39 y -6,63 kcal/mol respectivamente. En el análisis de acoplamiento posterior, se identificaron series adicionales de benzohidrazina de compuestos, con compuestos que contienen hidrazina -C metilo o aril sulfona sustituida a la posición 4, como se ejemplifica con el compuesto 9 de hit virtual, que presentó una potente actividad de inhibición de LSD1 con una Cl_{50} de 19 nM. La puntuación de acoplamiento del compuesto 9 baja se debe principalmente al cambio en la posición del anillo arilo en 2-OH. El compuesto 9, con un sustituyente sulfona/morfolina, se eligió como una estructura principal para una optimización adicional debido, en parte, a su estabilidad química.

El modo de unión del compuesto 12 con la sulfona/morfolina se representa con la posición de acoplamiento predicha a partir de ICM en la Figura 1. En este modelo, el grupo fenólico se adapta bien al bolsillo compuesto por los restos Ser289, Gly314 y Arg316. El grupo carbonilo central parece estar involucrado en fuertes interacciones de enlace H con el grupo amino de Arg310 y el oxígeno de la morfolina muestra interacciones de enlace de H con Val590. Estos conjuntos de interacciones de enlace de hidrógeno también se observaron con experimentos de acoplamiento Glide y GOLD. Los experimentos adicionales mostraron que el anillo de arilo sustituido con morfolina participa en las interacciones π - π con el resto de Trp756, mientras que el oxígeno de la morfolina se retiene en el enlace de H con Val590.

La optimización química también se centró en el diseño de compuestos que contienen anillos de heteroarilo en ambos lados del compuesto 12. Los modelos informáticos que usan estos resultados generaron una diversidad de armazones químicamente plausibles, de los cuales se identificó una piridina sustituida como un resto apropiado capaz de interactuar con Ser289, Gly314 y Arg316, restos circundantes y propiedades ideales. Un representante es el compuesto 24, que tenía una potente actividad de LSD1 (28 nM) y también exhibió un modo de unión similar al del compuesto 12 (véase la Figura 2).

Muchos de los compuestos representativos contienen una C-alquilo hidrazina para aumentar la estabilidad metabólica de la serie. Sin embargo, un grupo más voluminoso, como el grupo etilo del compuesto 21, no está bien

acomodado en el bolsillo de unión, como se ilustra en diferentes actividades bioquímicas de los compuestos 12 y 21. La sustitución de arilo con metilsulfona (compuesto 25) y con un anillo de morfolina (compuesto 12) aumentó la eficacia bioquímica en aproximadamente un orden de magnitud cuando se compara con el compuesto 11. La adición de solo un anillo de morfolina mantiene cierta actividad bioquímica como se ilustra en el compuesto 23. La sustitución de la sulfono-morfolina con sulfono-N-dimetilo también mantuvo la actividad bioquímica como se ilustra en el compuesto 18. Además, se encontró que la sustitución del grupo 2-OH con un cloro no estaba bien admitido y se demostró una disminución significativa de la actividad entre los compuestos 12 y 16. Los resultados con el compuesto 24 sugieren que el uso de una piridina sustituida es admitido por la enzima, pero otras varias sustituciones y heterociclos generalmente dieron como resultado una disminución de la actividad bioquímica como se ilustra en los compuestos 13, 14, 15, 17, 19, 20 y 22.

Muchos de los compuestos representativos en la Tabla 2 contenían una alquil C hidrazina para aumentar la estabilidad metabólica de la serie. Sin embargo, un grupo más voluminoso, por ejemplo, el grupo etilo del compuesto 21, está menos bien acomodado por el bolsillo de unión como se ilustra en las diferentes actividades bioquímicas de los compuestos 12 y 21. La sustitución de arilo con metilsulfona (por ejemplo, el compuesto 25) y sustituido con un anillo de morfolina (compuesto 12) aumentó la eficacia bioquímica en aproximadamente un orden de magnitud cuando se comparó con el compuesto 11. La adición de un heterociclo, por ejemplo un anillo de morfolina, mantiene la actividad bioquímica como se ilustra en el compuesto 23. La sustitución de la sulfono-morfolina con sulfono-N-dimetilo también mantuvo la actividad bioquímica como se ilustra en el compuesto 18. Además, se encontró que la sustitución del grupo 2-OH con un cloro no se estaba acomodada con una disminución significativa de la actividad entre los compuestos 12 y 16. Como se ha analizado anteriormente, el compuesto 24 sugiere que el uso de una piridina sustituida es acomodada por la enzima. Un análisis adicional sugiere que el hidroxilo del compuesto 12 está asociado con un aumento de la actividad bioquímica, por ejemplo, cuando este grupo sustituyente está sustituido con un cloro (compuesto 16), la actividad disminuyó.

TABLA 1.

N.º	Estructura	Puntuación de ICM	Puntuación de Glide	Calificación de Gold
1		-42,25	-8,14	56,26
2		-42,25	-7,92	58,21
3		-21,91	-7,87	51,29
4		-37,77	-8,64	57,69
5		-36,3	-8,84	47,98

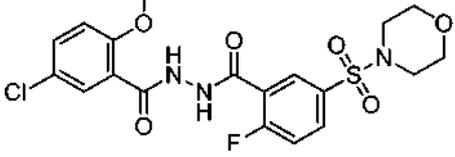
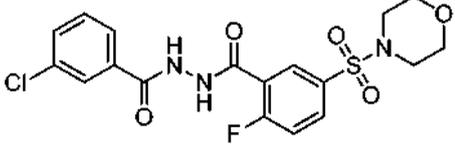
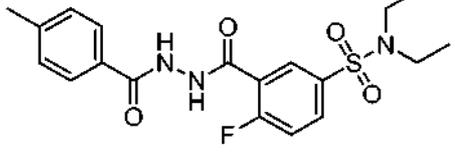
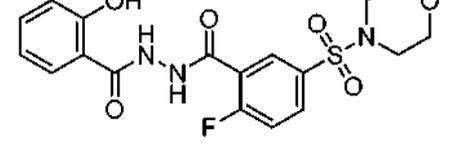
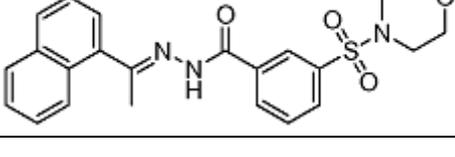
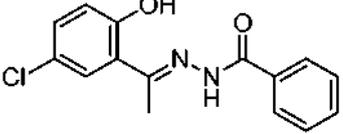
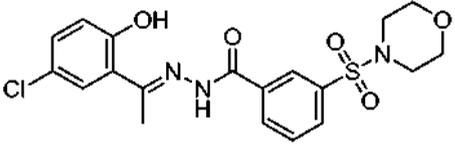
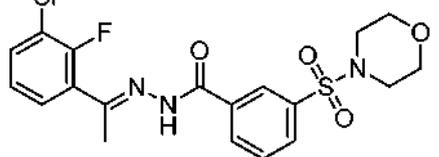
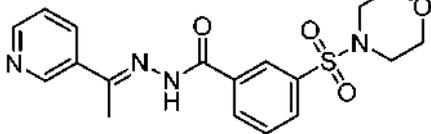
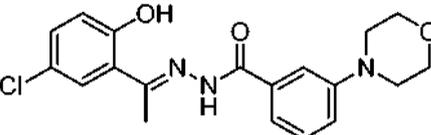
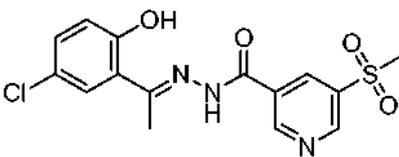
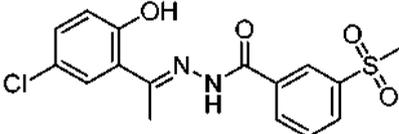
6		-18,39	-6,63	49,93
7		-8,16	-7,21	41,86
8		-8,5	-6,81	52,19
9		-24	-6,26	43,26
10		-20,97	-6,14	46,64

TABLA 2.

N.º	Estructura	Puntuación de ICM	Puntuación de Glide	Calificación de Gold
11		-29,76	-7,89	58,21
12		-38,16	-8,96	58,17
13		-36,14	-9,21	54,88

14		-23,81	-6,75	46,21
15		-31,24	-7,91	51,29
16		-41,26	-6,87	53,29
17		-29,23	-7,93	43,29
18		-41,96	-9,87	53,92
19		-27,24	-6,87	43,76
20		-21,41	-6,28	37,28
21		-23,11	-7,21	39,84

22		-19,88	-6,97	37,24
23		-38,11	-8,21	46,81
24		-37,11	-9,23	51,65
25		-39,14	-8,21	49,11

5. RESULTADOS DE SIMULACIÓN DINÁMICA MOLECULAR

Las simulaciones de dinámica molecular ("MD") se llevaron a cabo usando las dos posiciones de acoplamiento diferentes del compuesto 12 para determinar si había una preferencia por una posición de acoplamiento con respecto a la otra. Estos datos pueden informar mejor que las interacciones desempeñan un papel en los resultados obtenidos con los compuestos sintetizados. Los resultados del acoplamiento muestran la posición mejor clasificada con el compuesto 12 unido en el bolsillo de unión del dinucleótido a través de las interacciones directas del enlace H con Ser289 o Arg316 a través de su resto hidroxilo (modo de enlace 1, véase la Figura 3 y la Tabla 3). Sin embargo, hay otra posición con una puntuación favorable en el anillo de morfolina del compuesto 12 que interactúa con Ser289 y Arg316 (modo de unión 2, véase la Figura 3 y la Tabla 3).

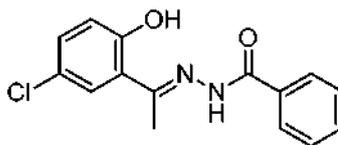
La MD usando la suite AMBER se usó para evaluar la energía del enlace para ambos modos de enlace predichos. Las simulaciones para el modo de unión 1 mostraron interacciones de electrones conjugados π entre el compuesto 12 y Arg 316, así como el potencial de enlace de hidrógeno entre el hidroxilo y Ser289. El análisis del modo de unión 2 mostró interacciones π - π potenciales entre el compuesto 12 y Trp756 con enlaces de hidrógeno más favorables con Arg310 y Arg316. Además, se predice que el modo de unión 1 tiene enlace de hidrógeno con Val590, mientras que el modo de unión dos tiene interacciones de van der Waals que implican al grupo cloro. El análisis MMPBSA de los 100 ps finales de simulación mostraron que se predijo que el modo de unión 2 tenía una energía libre de enlace de \sim 40,8 kcal/mol, es casi 20 kcal/mol más favorable que \sim 21,0 para el modo de unión 1. Los primeros 100 ps de simulación prevalente reflejan en parte el equilibrio del complejo, de modo que las energías libres calculadas de unión no son tan favorables. Este hallazgo contrasta con las clasificaciones de las posiciones de unión durante el proceso de acoplamiento. Es posible que esta diferencia surja de diferencias en la estructura de la proteína durante el acoplamiento y la MD, con una estructura rígida usada para aumentar la velocidad del protocolo de acoplamiento y una estructura flexible usada para la MD.

TABLA 3.

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

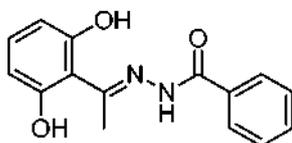
6. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)BENZOHIDRAZIDA.

30



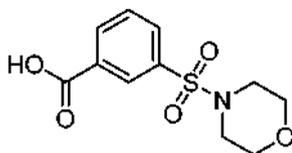
1-(5-Cloro-2-hidroxifenil)etanona (100 mg, 0,586 mmol) y benzohidrazida (80 mg, 0,586 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como un catalizador, y a continuación la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar, el disolvente se retiró a vacío, y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,95 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,8 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,35 (s, 3H). ESI-MS: 289,0 [M+H]⁺.

7. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(2,6-DIHIIDROXIFENIL)ETILIDEN)BENZOHIIDRAZIIDA.



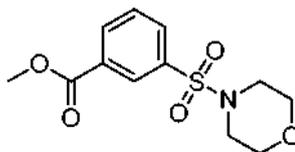
1-(2,6-Dihidroxifenil)etanona (100 mg, 0,657 mmol) y benzohidrazida (89 mg, 0,657 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y a continuación la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar, el disolvente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

8. PREPARACIÓN DE ÁCIDO 3-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOICO.



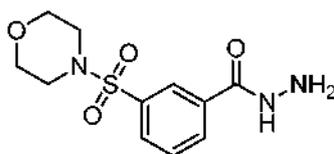
Ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (250 mg, 1,133 mmol) se añadió a morfolina (99 mg, 1,133 mmol) en presencia de carbonato potásico (313 mg, 2,266 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente, y se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante 12 h a ta. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía en columna (CH₃OH al 3 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (160 mg) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34 (m, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,99 (m, 1H), 7,76 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,70 (m, 4H), 2,98 (m, 4H). ESI-MS: 272,0 [M+H]⁺.

9. PREPARACIÓN DE 3-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOATO DE METILO.



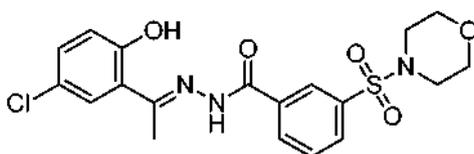
Ácido 3-(morfolinylsulfonyl)benzoico (100 mg, 0,369 mmol) se calentó a reflujo durante una noche en metanol en presencia de H₂SO₄ concentrado catalítico a 65 °C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (60 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,38 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,27 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,64 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,00 (m, 4H). ESI-MS: 286,1 [M+H]⁺.

10. PREPARACIÓN DE 3-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOHIIDRAZIIDA.



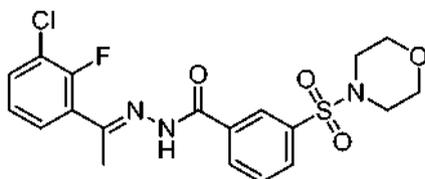
3-(Morfolinosulfonil)benzoato de metilo (120 mg, 0,421 mmol) se añadió a hidrazina (17,52 mg, 0,547 mmol) en metanol y se calentó a reflujo durante 12 h a 65 °C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción y enfriamiento de la mezcla de reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (90 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,63 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 4,19 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,97 (m, 4H). ESI-MS: 286,1 [M+H]⁺.

11. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)-3-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



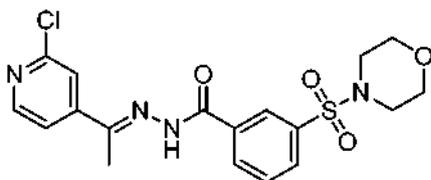
1-(5-Cloro-2-hidroxifenil)etanona (20 mg, 0,117 mmol) y 3-(morfolinosulfonil) benzohidrazida (33,5 mg, 0,117 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como un catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. Después de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

12. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(3-CLORO-2-FLUOROFENIL)ETILIDEN)-3-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



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

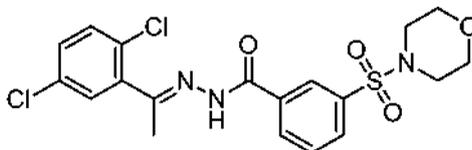
13. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(2-CLOROPIRIDIN-4-IL)ETILIDEN)-3-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



1-(2-Cloropiridin-4-il)etanona (20 mg, 0,129 mmol) y 3-(morfolinosulfonil) benzohidrazida (36,7 mg, 0,129 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como un catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar, el disolvente se retiró a vacío y el

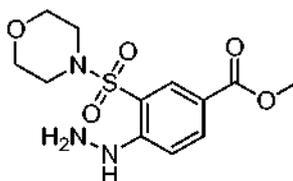
material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título en a 60 % rendimiento de un . RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,43 (m, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,15 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,52 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,35 (s, 3H). ESI-MS: 423,1 [M+H]⁺.

5 **14. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(2,5-DICLOROFENIL)ETILIDEN)-3-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOAZIDAZIDA.**



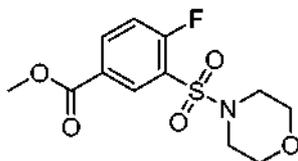
10 1-(2,5-Diclorofenil)etanona (20 mg, 0,106 mmol) y 3-(morfolinosulfonil) benzohidrazida (30,2 mg, 0,106 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como un catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento de 10 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 2,28 (s, 3H). ESI-MS: 456,1 [M+H]⁺.

15 **15. PREPARACIÓN DE 4-HIDRAZINIL-3-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOATO DE METILO.**



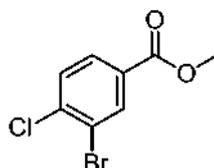
20 4-Fluoro-3-(morfolinosulfonil)benzoato de metilo (30 mg, 0,099 mmol) se añadió a hidrazina (4,44 mg, 0,138 mmol) en metanol (8 ml) y se calentó a reflujo durante 5 h a 65 °C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción y enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío, y el compuesto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (20 mg). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,15 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,03 (dd, 1H, J = 2,4 y 9,2 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,67 (m, 4H), 3,04 (m, 4H). ESI-MS: 316,1 [M+H]⁺.

25 **16. PREPARACIÓN DE 4-FLUORO-3-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOATO DE METILO.**



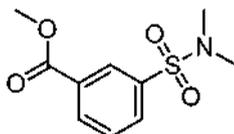
30 Ácido 4-fluoro-3-(morfolinosulfonil)benzoico (50 mg, 0,173 mmol) se calentó a reflujo durante una noche en presencia de ácido sulfúrico concentrado (1,117 mg, 8,64 μmol) en metanol (8 ml) a 70 °C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío y el compuesto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (20 mg). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,42 (dd, 1H, J = 2,0 y 6,4 Hz), 8,33 (m, 1H), 7,49 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 3,16 (m, 4H).

35 **17. PREPARACIÓN DE 3-BROMO-4-CLOROBENZOATO DE METILO.**



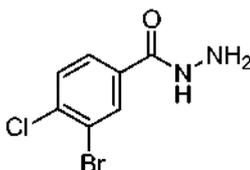
Ácido 3-bromo-4-clorobenzoico (200 mg, 0,849 mmol) se calentó a reflujo en presencia de ácido sulfúrico concentrado (5,49 mg, 0,042 mmol) en metanol (10 ml) a 70 °C durante una noche. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y el compuesto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (130 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 2,0 y 8,4 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,92 (s, 3H). ESI-MS: 250,9 [M+H]⁺.

18. PREPARACIÓN DE 3-(N,N-DIMETILSULFAMOIL)BENZOATO DE METILO.



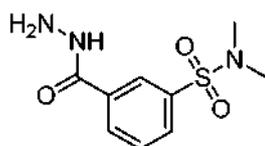
Ácido 3-(N,N-dimetilsulfamoil)benzoico (200 mg, 0,872 mmol) se calentó a reflujo durante una noche en presencia de ácido sulfúrico concentrado (5,64 mg, 0,044 mmol) en metanol (10 ml) a 70 °C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (125 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,96 (s, 3H), 2,74 (s, 6H). ESI-MS: 244,0 [M+H]⁺.

19. PREPARACIÓN DE 3-BROMO-4-CLOROBENZOHIDRAZIDA.



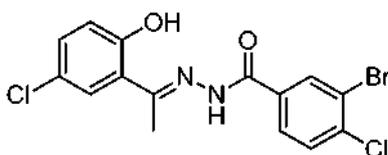
3-Bromo-4-clorobenzoato de metilo (120 mg, 0,481 mmol) se añadió a hidrazina (23,12 mg, 0,721 mmol) en metanol (8 ml) y se calentó a reflujo durante 12 h a 70 °C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (30 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 2,0 y 8,0 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,0 Hz). ESI-MS: 250,9 [M+H]⁺.

20. PREPARACIÓN DE 3-(HIDRAZINACARBONIL)-N,N-DIMETILBENCENOSULFONAMIDA.



3-(N,N-Dimetilsulfamoil)benzoato de metilo (150 mg, 0,617 mmol) se añadió a hidrazina (29,6 mg, 0,925 mmol) en metanol (10 ml) y se calentó a reflujo durante 8 h a 65 °C. Después de enfriar, la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío y el compuesto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (60 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 2,73 (s, 6H). ESI-MS: 244,0 [M+H]⁺.

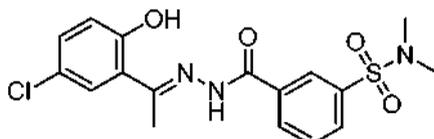
21. PREPARACIÓN DE (E)-3-BROMO-4-CLORO-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)BENZOHIDRAZIDA.



3-Bromo-4-clorobenzohidrazida (30 mg, 0,120 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (20,51 mg, 0,120 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como un catalizador, y la mezcla de reacción se calentó

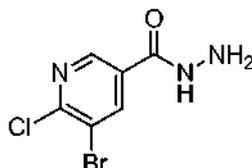
mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción y después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío, y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (15 mg). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆): δ 8,30 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,73 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,61 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,29 (dd, 1H, *J* = 2,4 y 8,4 Hz), 6,93 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 2,55 (s, 3H). ESI-MS: 402,9 [M+H]⁺.

22. PREPARACIÓN DE (E)-3-(2-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)HIDRAZINACARBONIL)-N,N-DIMETILBENCENOSULFONAMIDA.



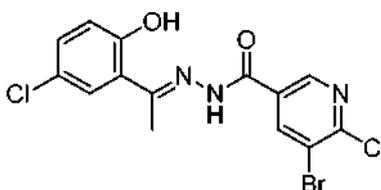
3-(Hidrazinacarbonil)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (50 mg, 0,206 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (35,1 mg, 0,206 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como un catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción y después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío, y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (15 mg). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆): δ 8,29 (m, 2H), 8,01 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,83 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,62 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,32 (dd, 1H, *J* = 2,4 y 8,8 Hz), 6,96 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 2,73 (s, 6H), 2,58 (s, 3H). ESI-MS: 396,0 [M+H]⁺.

23. PREPARACIÓN DE 5-BROMO-6-CLORONICOTINOHIDRAZIDA.



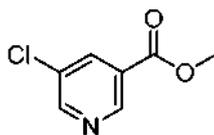
5-Bromo-6-cloronicotinato de metilo (100 mg, 0,399 mmol) se añadió a hidrazina (19,19 mg, 0,599 mmol) en metanol (8 ml) y se calentó durante una noche a 70 °C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y el compuesto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (20 mg). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,33 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 8,01 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz).

24. PREPARACIÓN DE (E)-5-BROMO-6-CLORO-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)NICOTINOHIDRAZIDA.



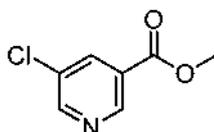
5-Bromo-6-cloronicotinohidrazida (15 mg, 0,060 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (10,22 mg, 0,060 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción y después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío, y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (8 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,39 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 8,28 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,32 (dd, 1H, *J* = 2,4 y 8,8 Hz), 7,06 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 6,92 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 6,81 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 2,47 (s, 3H). ESI-MS: 404,0 [M+H]⁺.

25. PREPARACIÓN DE 5-CLORONICOTINATO DE METILO.



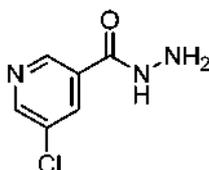
5 El ácido 5-cloronicotínico (200 mg, 1,269 mmol) se calentó a reflujo durante una noche en presencia de ácido sulfúrico concentrado (8,20 mg, 0,063 mmol) en metanol (10 ml) a 70 °C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío y el compuesto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (120 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,07 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,72 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,26 (m, 1H), 3,95 (s, 1H).

10 **26. PREPARACIÓN DE 5-CLORONICOTINATO DE METILO.**



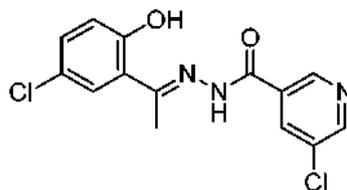
15 El ácido 5-cloronicotínico (200 mg, 1,269 mmol) se calentó a reflujo durante una noche en presencia de ácido sulfúrico concentrado (8,20 mg, 0,063 mmol) en metanol (8 ml) a 70 °C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío y el compuesto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (120 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,07 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,72 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,26 (m, 1H), 3,95 (s, 1H).

20 **27. PREPARACIÓN DE 5-CLORONICOTINOHIDRAZIDA.**



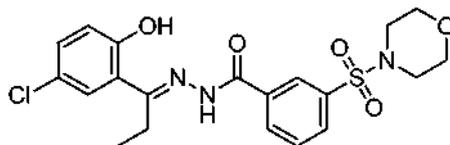
25 Hidrazina (17,93 mg, 0,560 mmol) se añadió a 5-cloronicotinato de metilo (80 mg, 0,466 mmol) en metanol (8 ml) y se calentó durante una noche a 70 °C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío y el compuesto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (40 mg). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,85 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,70 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,22 (t, 1H, J = 2,0 Hz). ESI-MS: 172,0 [M+H]⁺.

30 **28. PREPARACIÓN DE (E)-5-CLORO-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)NICOTINOHIDRAZIDA.**



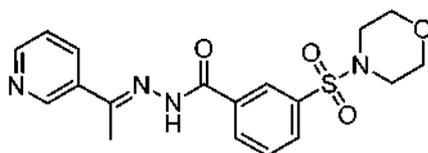
35 5-Cloronicotinohidrazida (30 mg, 0,175 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (29,8 mg, 0,175 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como un catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción y después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío, y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (20 mg). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆): δ 9,06 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 2,0 y 8,4 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,58 (s, 3H). ESI-MS: 324,0 [M+H]⁺.

40 **29. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)PROPILIDEN)-3-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.**



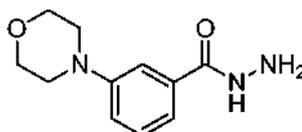
5 3-(Morfolinosulfonil)benzohidrazida (40 mg, 0,140 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)propan-1-ona (25,9 mg, 0,140 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como un catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La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

30. PREPARACIÓN DE (E)-3-(MORFOLINOSULFONIL)-N'-(1-(PIRIDIN-3-IL)ETILIDEN)BENZOHIIDRAZIDA.



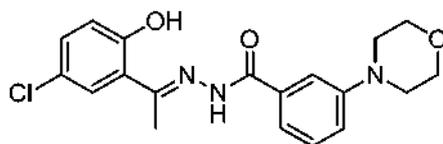
15 3-(Morfolinosulfonil)benzohidrazida (40 mg, 0,140 mmol) y 1-(piridin-3-il)etanona (16,98 mg, 0,140 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como un catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló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

25 31. PREPARACIÓN DE 3-MORFOLINOBENZOHIIDRAZIDA.



30 El 3-morfolinobenzoato de metilo (100 mg, 0,452 mmol) se añadió a hidrazina (14,48 mg, 0,452 mmol) en metanol (10 ml) y se calentó a reflujo durante 12 h a 65 °C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción y después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío y el compuesto se purificó por cromatografía en columna (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (52 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,69 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,14 (m, 4H). ESI-MS: 222,1 [M+H]⁺.

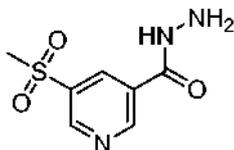
35 32. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)-3-MORFOLINOBENZOHIIDRAZIDA.



40 1-(5-Cloro-2-hidroxifenil)etanona (40 mg, 0,234 mmol) y 3-morfolinobenzoato de metilo (51,9 mg, 0,234 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como un catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción y después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío, y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del

título (60 mg) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,65 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,77 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 2,48 (s, 3H). ESI-MS: 374,1 [M+H]⁺.

33. PREPARACIÓN DE 5-(METILSULFONIL)NICOTINOHIIDRAZIDA.



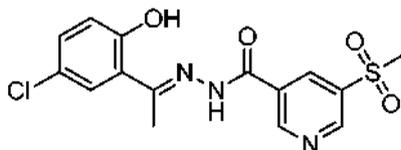
5

El 5-(metilsulfonyl)nicotinato de metilo (100 mg, 0,465 mmol) se añadió a hidrazina (17,87 mg, 0,558 mmol) en metanol (10 ml) y se calentó a reflujo durante 12 h a 70 °C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción y después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío y el compuesto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 3 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el compuesto del título (83 mg, rendimiento de un 80 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,20 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 9,17 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,61 (s, 1H), 3,11 (s, 3H). ESI-MS: 216,1 [M+H]⁺.

10

34. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)-5-(METILSULFONIL)NICOTINOHIIDRAZIDA.

15

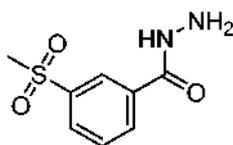


20

25

1-(5-Cloro-2-hidroxifenil)etanona (50 mg, 0,293 mmol) y 5-(metilsulfonyl) nicotinohidrazida (63,1 mg, 0,293 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml) en presencia de ácido acético como un catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción y después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío, y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 3 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, rendimiento de un 63,0 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,86 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,42 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). ESI-MS: 368,8 [M+H]⁺.

35. PREPARACIÓN DE 3-(METILSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



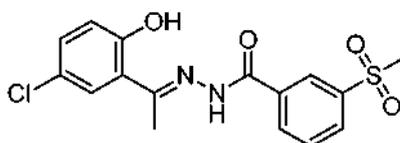
30

35

El 3-(metilsulfonyl)benzoato de metilo (100 mg, 0,467 mmol) se añadió a hidrazina (22,44 mg, 0,700 mmol) en metanol (10 ml) y se calentó a reflujo durante 12 h a 70 °C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción y después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío, y el compuesto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 3 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, rendimiento de un 80 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,28 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 3,04 (s, 3H). ESI-MS: 215,1 [M+H]⁺.

36. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)-3-(METILSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.

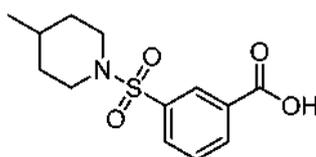
40



1-(5-Cloro-2-hidroxifenil)etanona (55 mg, 0,322 mmol) y 3-(metilsulfonyl) benzohidrazida (69,1 mg, 0,322 mmol) se

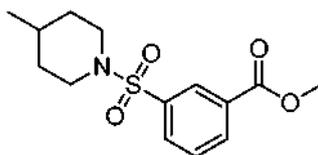
disolvieron en metanol (5 ml) en presencia de ácido acético como un catalizador, y la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción y después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío, y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 3 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, rendimiento de un 63,4 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 5 8,49 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,80 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,27 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,19 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). ESI-MS: 367,8 [M+H]⁺.

37. PREPARACIÓN DE ÁCIDO 3-((4-METILPIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)BENZOICO.



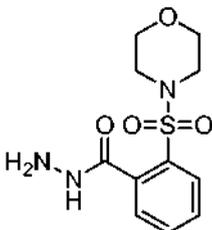
La 4-metilpiperidina (180 mg, 1,813 mmol) se añadió al ácido 3-(clorosulfonyl)benzoico (200 mg, 0,906 mmol) en presencia de carbonato potásico (251 mg, 1,813 mmol) en THF (Volumen: 5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía en columna (CH₃OH al 3 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,32 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,72 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,72 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,29 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 0,88 (d, 3H, J = 6,4 Hz). ESI-MS: 284,1 [M+H]⁺.

38. PREPARACIÓN DE 3-((4-METILPIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)BENZOATO DE METILO.



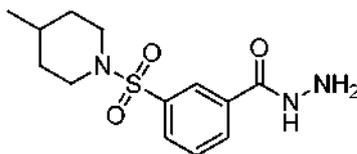
El ácido 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonyl)benzoico (120 mg, 0,424 mmol) se calentó a reflujo en presencia de ácido sulfúrico con. (2,74 mg, 0,021 mmol) en metanol a 70 °C durante una noche. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonyl)benzoato de metilo (100 mg, 0,319 mmol, rendimiento de un 75 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,39 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,62 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,29 (m, 3H), 0,90 (d, 3H, J = 4,8 Hz). ESI-MS: 298,1 [M+H]⁺.

39. PREPARACIÓN DE 2-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



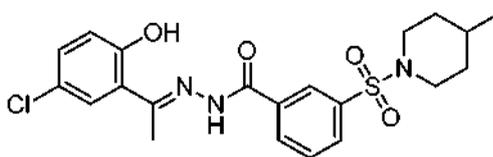
La hidrazina (22,46 mg, 0,701 mmol) se añadió al 2-(morfolinosulfonyl)benzoato de metilo (100 mg, 0,350 mmol) en metanol y se calentó a reflujo durante 12 h a 70 °C. Después de enfriar, la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida y proporcionó el compuesto del título 2-(morfolinosulfonyl)benzohidrazida (40 mg, 0,129 mmol, rendimiento de un 36,8 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,86 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H, J = 1,2 y 7,6 Hz), 7,40 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,15 (m, 4H). ESI-MS: 286,1 [M+H]⁺.

40. PREPARACIÓN DE 3-((4-METILPIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



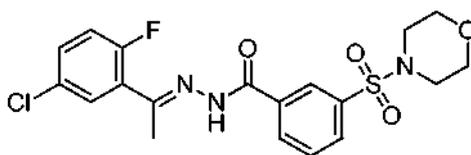
El 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (100 mg, 0,336 mmol) se añadió a la hidrazina (21,55 mg, 0,673 mmol) en metanol y se calentó a reflujo durante 8 h a 65 °C. Después de enfriar, la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía en columna para producir 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonil)benzohidrazida (70 mg, 0,217 mmol, rendimiento de un 64,4 %). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,16 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 3,74 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,32-1,16 (m, 3H), 0,90 (d, 3H, J = 6,0 Hz). ESI-MS: 298,1 [M+H]⁺

41. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)-3-((4-METILPIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



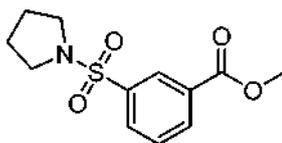
3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonil)benzohidrazida (70 mg, 0,235 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (40,2 mg, 0,235 mmol) se disolvieron en Metanol (Volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y a continuación la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el compuesto del título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonil)benzohidrazida (15 mg, 0,032 mmol, rendimiento de un 13,60 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,11 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,24 (m, 4H), 0,87 (d, 3H, J = 4,4 Hz). Masa [M+H]⁺: 450,2

42. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-FLUOROFENIL)ETILIDEN)-3-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



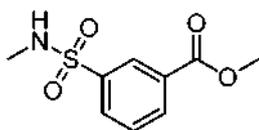
1-(5-cloro-2-fluorofenil)etanona (20 mg, 0,116 mmol) y 3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (33,1 mg, 0,116 mmol) se disolvieron en Metanol (Volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y a continuación la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el compuesto del título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-fluorofenil)etiliden)-3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (10 mg, 0,022 mmol, rendimiento de un 19,22 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,26 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,37 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,29 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 440,1

43. PREPARACIÓN DE 3-(PIRROLIDIN-1-ILSULFONIL)BENZOATO DE METILO.



5 El ácido 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzoico (200 mg, 0,783 mmol) se calentó a reflujo en presencia de ácido sulfúrico con. (5,06 mg, 0,039 mmol) en metanol a 70 °C durante una noche. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida y proporcionó el 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzoato de metilo (150 mg, 0,535 mmol, rendimiento de un 68,3 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,47 (m, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,02 (dt, 1H, J = 1,2 y 8,0 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,27 (m, 4H), 1,77 (m, 4H). Masa [M+H]⁺: 270,1

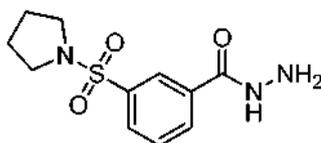
10 **44. PREPARACIÓN DE 3-(N-METILSULFAMOIL)BENZOATO DE METILO.**



15 El ácido 3-(N-metilsulfamoil)benzoico (200 mg, 0,929 mmol) se calentó a reflujo en presencia de ácido sulfúrico concentrado (6,01 mg, 0,046 mmol) en metanol a 70 °C durante una noche. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida y proporcionó el 3-(N-metilsulfamoil)benzoato de metilo (120 mg, 0,497 mmol, rendimiento de un 53,5 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,51 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,06 (dt, 1H, J = 1,2 y 8,0 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 3,96 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 230,1

20

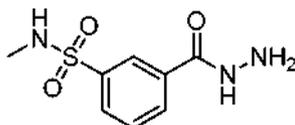
45. PREPARACIÓN DE 3-(PIRROLIDIN-1-ILSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



25 El 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzoato de metilo (150 mg, 0,557 mmol) se añadió a la hidrazina (35,7 mg, 1,114 mmol) en metanol y se calentó a reflujo durante 12 h a 65 °C. Después de enfriar, la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía en columna para producir 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (110 mg, 0,396 mmol, rendimiento de un 71,1 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,18 (m, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,78 (s a, 1H), 7,63 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 4,17 (s a, 2H), 3,25 (m, 4H), 1,77 (m, 4H). Masa [M+H]⁺: 270,1

30

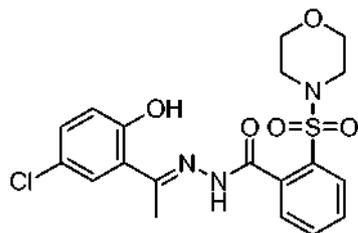
46. PREPARACIÓN DE 3-(HIDRAZINACARBONIL)-N-METILBENCENOSULFONAMIDA.



35 La hidrazina (43,3 mg, 1,352 mmol) se añadió al 3-(N-metilsulfamoil)benzoato de metilo (155 mg, 0,676 mmol) en metanol y se calentó a reflujo durante 12 h a 65 °C. Después de enfriar, la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía en columna para producir 3-(hidrazinacarbonil)-N-metilbencenosulfonamida (120 mg, 0,502 mmol, rendimiento de un 74,3 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,25 (m, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 2,69 (d, 3H, J = 5,2 Hz). ESI-MS: 230,0 [M+H]⁺

40

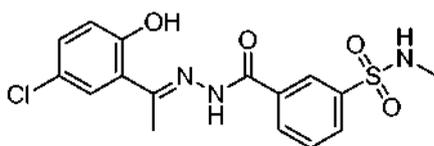
47. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)-2-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



2-(Morfolinosulfonil)benzohidrazida (30 mg, 0,105 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (17,94 mg, 0,105 mmol) se disolvieron en Metanol (Volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y a continuación la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el compuesto del título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-2-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (10 mg, 0,022 mmol, rendimiento de un 21,28 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,95 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,95-7,70 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 2,8 y 8,8 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,66 (m, 4H), 3,2(m, 4H), 2,36 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 438,1

48. PREPARACIÓN DE (E)-3-(2-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)HIDRAZINACARBONIL)-N-METILBENCENOSULFONAMIDA.

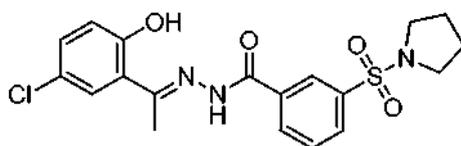
15



3-(Hidrazinacarbonil)-N-metilbencenosulfonamida (120 mg, 0,523 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (89 mg, 0,523 mmol) se disolvieron en Metanol (Volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y a continuación la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el compuesto del título (E)-3-(2-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etilideno)hidrazinacarbonil)-N-metilbencenosulfonamida (75 mg, 0,192 mmol, rendimiento de un 36,8 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,21 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,18 (m, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 382,1

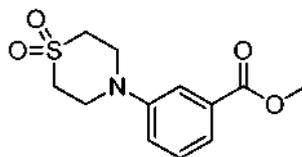
49. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)-3-(PIRROLIDIN-1-ILSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.

30



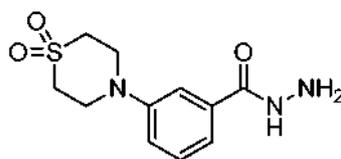
3-(Pirrolidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (105 mg, 0,390 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (66,5 mg, 0,390 mmol) se disolvieron en Metanol (Volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y a continuación la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el compuesto del título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (70 mg, 0,163 mmol, rendimiento de un 41,7 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,18 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,41 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,23 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,75 (m, 4H). Masa [M+H]⁺: 422,1

50. PREPARACIÓN DE 3-(1,1-DIOXIDIOMORFOLINO)BENZOATO DE METILO.



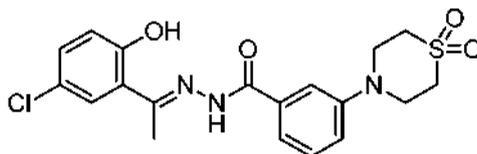
5 El ácido 3-(1,1-dioxido-2-morfolino)benzoico (100 mg, 0,392 mmol) se calentó a reflujo en presencia de ácido sulfúrico con. (2,53 mg, 0,020 mmol) en metanol (5 ml) a 70 °C durante una noche. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida y proporcionó el 3-(1,1-dioxido-2-morfolino)benzoato de metilo (99 mg, 0,353 mmol, rendimiento de un 90 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,58 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,09 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (m, 4H), 3,11 (m, 4H). Masa [M+H]⁺: 270,1

10 **51. PREPARACIÓN DE 3-(1,1-DIOXIDOTIOMORFOLINO)BENZOHIDRAZIDA.**



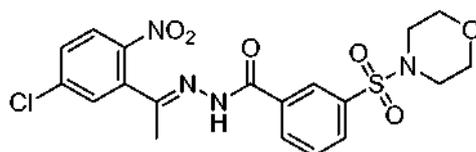
15 El 3-(1,1-dioxido-2-morfolino)benzoato de metilo (95 mg, 0,353 mmol) se añadió a la hidrazina (22,61 mg, 0,705 mmol) en metanol y se calentó a reflujo durante 12 h a 65 °C. Después de enfriar, la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía en columna (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el compuesto del título 3-(1,1-dioxido-2-morfolino)benzohidrazida (32 mg, 0,109 mmol, rendimiento de un 31,0 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,34 (m, 1H), 7,29 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 4,8 y 8,0 Hz), 3,85 (m, 4H), 3,05 (m, 4H). Masa [M+H]⁺: 270,1

52. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)-3-(1,1-DIOXIDOTIOMORFOLINO)BENZOHIDRAZIDA.



25 3-(1,1-Dioxido-2-morfolino)benzohidrazida (30 mg, 0,111 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (19,00 mg, 0,111 mmol) se disolvió en metanol (Volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y a continuación la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el compuesto del título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-(1,1-dioxido-2-morfolino)benzohidrazida (15 mg, 0,035 mmol, rendimiento de un 31,3 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,65 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,47 (m, 1H), 7,41 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,36-7,27 (m, 3H), 6,94 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,87 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 2,48 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 422,2

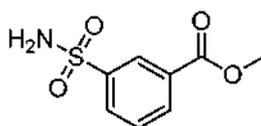
53. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-NITROFENIL)ETILIDEN)-3-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



40 1-(5-Cloro-2-nitrofenil)etanona (30 mg, 0,150 mmol) y 3-(morfolinossilfonil)benzohidrazida (42,9 mg, 0,150 mmol) se disolvió en Metanol (Volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y a continuación la mezcla de

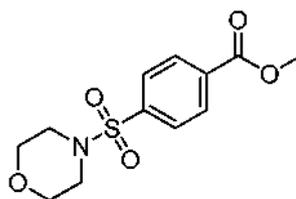
reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂), y proporcionó el producto (E)-N'-(1-(5-cloro-2-nitrofenil)etiliden)-3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (15 mg, 0,030 mmol, rendimiento de un 20,09 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,20 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 3,69 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,29 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 468,0

54. PREPARACIÓN DE 3-SULFAMOILBENZOATO DE METILO.



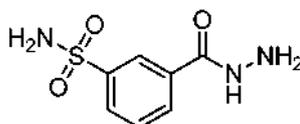
El ácido 3-sulfamoilbenzoico (150 mg, 0,746 mmol) se calentó a reflujo en presencia de ácido sulfúrico concentrado (4,82 mg, 0,037 mmol) en metanol (5 ml) a 70 °C durante una noche. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida y proporcionó el 3-sulfamoilbenzoato de metilo (115 mg, 0,524 mmol, rendimiento de un 70,2 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,53 (m, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,57 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,92 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 216,0

55. PREPARACIÓN DE 4-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOATO DE METILO.



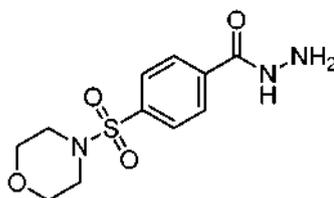
El ácido 4-(morfolinosulfonil)benzoico (150 mg, 0,553 mmol) se calentó a reflujo en presencia de ácido sulfúrico con. (3,57 mg, 0,028 mmol) en metanol a 70 °C durante una noche. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción con el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida y proporcionó el 4-(morfolinosulfonil)benzoato de metilo (135 mg, 0,464 mmol, rendimiento de un 84 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,21 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,4 (m, 4H), 3,02 (m, 4H). Masa [M+H]⁺: 286,0

56. PREPARACIÓN DE 3-(HIDRAZINACARBONIL)BENCENOSULFONAMIDA.



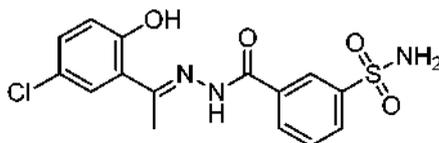
El 3-sulfamoilbenzoato de metilo (110 mg, 0,511 mmol) se añadió a la hidrazina (32,8 mg, 1,022 mmol) en metanol y se calentó a reflujo durante 8 h a 65 °C. Después de enfriar, la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5 %/DCM) para producir la 3-(hidrazinacarbonil)benzenosulfonamida (57 mg, 0,260 mmol, rendimiento de un 50,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,32 (m, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 8,0 Hz). Masa [M+H]⁺: 216,0

57. PREPARACIÓN DE 4-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



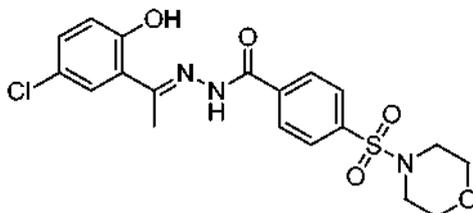
El 4-(morfolinosulfonil)benzoato de metilo (135 mg, 0,473 mmol) se añadió a la hidrazina (30,3 mg, 0,946 mmol) en metanol y se calentó a reflujo durante 8 h a 65 °C. Después de enfriar, la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 3 %/DCM) para producir la 4-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (102 mg, 0,350 mmol, rendimiento de un 74,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,94 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,99 (m, 4H). Masa [M+H]⁺: 286,0

58. PREPARACIÓN DE (E)-3-(2-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)HIDRAZINACARBONIL)BENCENOSULFONAMIDA.



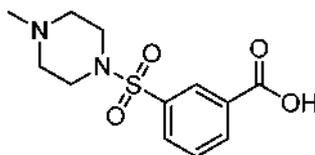
3-(Hidrazinacarbonil)bencenosulfonamida (50 mg, 0,232 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxisfenil)etanona (39,6 mg, 0,232 mmol) se disolvieron en metanol (Volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y a continuación la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el producto (E)-3-(2-(1-(5-cloro-2-hidroxisfenil)etiliden)hidrazinacarbonil)bencenosulfonamida (36 mg, 0,094 mmol, rendimiento de un 40,4 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,73 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,64 (m, 1H), 7,51 (s a, 2H), 7,32 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,4 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 2,49 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 368,0

59. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)-4-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



4-(Morfolinosulfonil)benzohidrazida (100 mg, 0,350 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxisfenil)etanona (59,8 mg, 0,350 mmol) se disolvieron en metanol (Volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y a continuación la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el producto (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxisfenil)etiliden)-4-(morfolinosulfonil)benzohidrazida (80 mg, 0,177 mmol, rendimiento de un 50,6 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,16 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,8 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,64 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 2,49 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 438,0

60. PREPARACIÓN DE ÁCIDO 3-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)SULFONIL)BENZOICO.

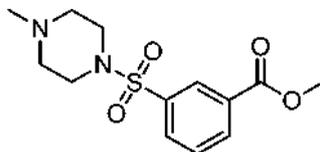


El ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (200 mg, 0,906 mmol) se añadió a la 1-metilpiperazina (100 mg, 0,997 mmol) en presencia de carbonato potásico (251 mg, 1,813 mmol) en THF (Volumen: 5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía en columna (CH₃OH al 3 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el producto ácido 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzoico

(100 mg, 0,320 mmol, rendimiento de un 35,3 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,77 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,46 (m 4H), 2,31 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 285,1

61. PREPARACIÓN DE 3-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)SULFONIL)BENZOATO DE METILO.

5

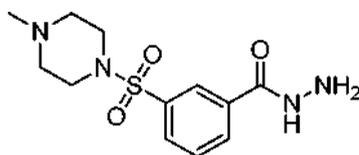


10

El ácido 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzoico (250 mg, 0,879 mmol) se calentó a reflujo en presencia de ácido sulfúrico concentrado (5,68 mg, 0,044 mmol) en metanol a 70 °C durante una noche. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto se usó para la reacción adicional sin purificación.

62. PREPARACIÓN DE 3-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)SULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.

15

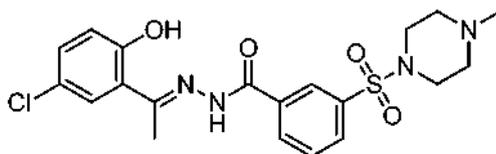


20

El 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (200 mg, 0,670 mmol) se añadió a la hidrazina (43,0 mg, 1,341 mmol) en metanol y se calentó a reflujo durante 8 h a 65 °C. Después de enfriar, la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 3%/DCM) para producir la 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzohidrazida (125 mg, 0,406 mmol, rendimiento de un 60,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,08 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,84 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,72 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 4,57 (m, 1H), 2,88 (m, 4H), 2,32 (m, 4H), 2,10 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 298,9

25

63. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)-3-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)SULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.

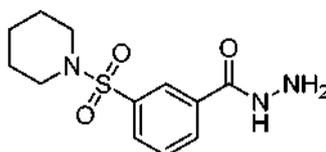


30

3-((4-Metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzohidrazida (85 mg, 0,285 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (48,6 mg, 0,285 mmol) se disolvieron en metanol (Volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y a continuación la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el producto (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzohidrazida (70 mg, 0,152 mmol, rendimiento de un 53,4 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,78 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 2,4 y 9,2 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,09 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). Masa [M+H]⁺: 450,9

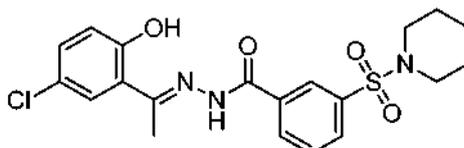
40

64. PREPARACIÓN DE 3-(PIPERIDIN-1-ILSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



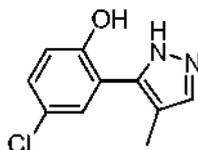
El 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoato de metilo (150 mg, 0,529 mmol) se añadió a la hidrazina (50,9 mg, 1,588 mmol) en metanol y se calentó a reflujo durante 8 h a 65 °C. Después de enfriar, la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 3 %/DCM) para producir la 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (70 mg, 0,245 mmol, rendimiento de un 46,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17 (t, 1H, J = 1,2 Hz), 8,05 (dt, 1H, J = 1,2 y 8,0 Hz), 7,90 (dt, 1H, J = 1,2 y 8,0 Hz), 7,69 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 2,99 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,43 (m, 2H). Masa [M+H]⁺: 284,1

65. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)-3-(PIPERIDIN-1-ILSULFONIL)BENZOHIIDRAZIDA.



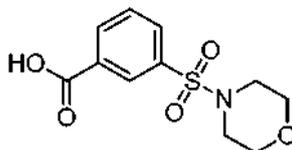
3-(Piperidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (65 mg, 0,229 mmol) y 1-(5-cloro-2-hidroxfenil)etanol (39,1 mg, 0,229 mmol) se disolvieron en metanol (Volumen: 4 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y a continuación la mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el producto (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxfenil)etilidene)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (55 mg, 0,124 mmol, rendimiento de un 53,9 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,09 (m, 2H), 7,85 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,97 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,61 (m, 4H), 1,40 (m, 2H). Masa [M+H]⁺: 436,9

66. PREPARACIÓN DE 4-CLORO-2-(4-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)FENOL.



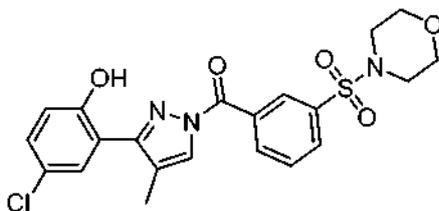
Una mezcla de (E)-3-(5-cloro-2-hidroxfenil)-2-metilacetaldehído (40 mg, 0,203 mmol) y 4-metilbencenosulfonohidrazida (41,7 mg, 0,224 mmol) en Acetonitrilo (3 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se añadieron acetonitrilo (2 ml), hidróxido sódico (8,95 mg, 0,224 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. El producto se usó para reacción adicional sin purificación.

67. PREPARACIÓN DE ÁCIDO 3-(MORFOLINOSULFONIL)BENZOICO.



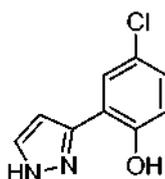
El ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (250 mg, 1,133 mmol) se añadió a la morfolina (99 mg, 1,133 mmol) en presencia de carbonato potásico (313 mg, 2,266 mmol) en THF (Volumen: 5 ml) a temperatura ambiente y se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, El disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía en columna (CH₃OH al 3 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el compuesto del título (160 mg) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34 (m, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,99 (m, 1H), 7,76 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,70 (m, 4H), 2,98 (m, 4H). ESI-MS: 272,0 [M+H]⁺

68. PREPARACIÓN DE (3-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)-4-METIL-1H-PIRAZOL-1-IL)(3-(MORFOLINOSULFONIL)FENIL)METANONA.



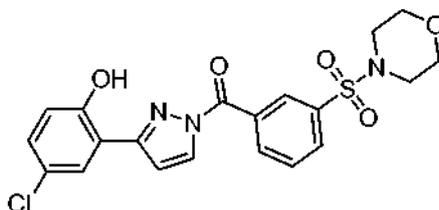
Una mezcla de (E)-3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-metilacrilaldehído (40 mg, 0,203 mmol) y 4-metilbencenosulfonohidrazida (41,7 mg, 0,224 mmol) en Acetonitrilo (3 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se añadieron acetonitrilo (2 ml), hidróxido sódico (8,95 mg, 0,224 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h, a continuación se añadieron posteriormente hidróxido sódico (12,21 mg, 0,305 mmol) y cloruro de 3-(morfolinosulfonil)benzoilo (88 mg, 0,305 mmol) (preparado a partir de ácido 3-(morfolinosulfonil)benzoico) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el producto se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y el disolvente se retiró a vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el producto deseado (3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-1-il)(3-(morfolinosulfonil)fenil)metanona (30 mg, 0,064 mmol, rendimiento de un 31,3 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,28 (m, 2H), 8,20 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 2,8 y 8,8 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,68 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,40 (s, 3H). ESI-MS: 462,0 [M+H]⁺

69. PREPARACIÓN DE 4-CLORO-2-(1H-PIRAZOL-3-IL)FENOL



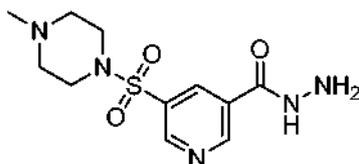
Una mezcla de (E)-3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-metilacrilaldehído (40 mg, 0,203 mmol) y 4-metilbencenosulfonohidrazida (41,7 mg, 0,224 mmol) en Acetonitrilo (3 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se añadieron acetonitrilo (2 ml), hidróxido sódico (8,95 mg, 0,224 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. El producto se usó a la reacción adicional sin purificación.

70. PREPARACIÓN DE (3-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)(3-(MORFOLINOSULFONIL)FENIL)METANONA.



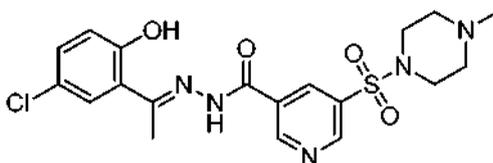
Ácido 3-(morfolinosulfonil)benzoico (50 mg, 0,184 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (37,4 mg, 0,276 mmol), EDC (53,0 mg, 0,276 mmol) y bicarbonato sódico (17,03 mg, 0,203 mmol) se disolvieron en THF (10 ml) y a continuación se añadió 4-cloro-2-(1H-pirazol-3-il)fenol (35,9 mg, 0,184 mmol) a temperatura ambiente y se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el compuesto del título (3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)(3-(morfolinosulfonil)fenil)metanona (43 mg, 0,094 mmol, rendimiento de un 51,0 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,4 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,52 (s, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,05 (m, 4H). ESI-MS: 448,0 [M+H]⁺

71. PREPARACIÓN DE 5-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)SULFONIL)NICOTINOHIDRAZIDA.



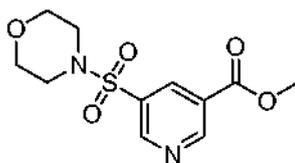
La hidrazina (11,78 mg, 0,367 mmol) se añadió al 5-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)nicotinato de metilo (55 mg, 0,184 mmol) en metanol (10 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se monitorizó mediante TLC, después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía en columna (metanol al 3 %/ DCM) y proporcionó el compuesto del título 5-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)nicotinohidrazida (45 mg, 0,147 mmol, rendimiento de un 80 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,07 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,46 (s a, 1H), 4,09 (s a, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 2,21 (s, 3H). ESI-MS: 300,1 [M+H]⁺

72. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)-5-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)SULFONIL)NICOTINOHIDRAZIDA.



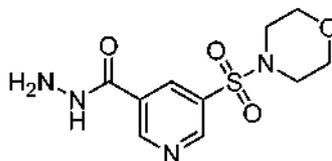
1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (25,07 mg, 0,147 mmol) y 5-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)nicotinohidrazida (40 mg, 0,134 mmol) se disolvieron en Metanol (10 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y a continuación la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h a 70 °C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el compuesto del título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-5-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)nicotinohidrazida en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,21 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,08 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). ESI-MS: 452,0 [M+H]⁺

73. PREPARACIÓN DE 5-(MORFOLINOSULFONIL)NICOTINATO DE METILO



El 5-(clorosulfonil)nicotinato de metilo (35 mg, 0,149 mmol) se añadió a la morfolina (25,9 mg, 0,297 mmol) en presencia de carbonato potásico (41,1 mg, 0,297 mmol) en THF (8 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción, El disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía en columna (Metanol al 2 %/DCM) y proporcionó el producto 5-(morfolinosulfonil)nicotinato de metilo (26 mg, 0,090 mmol, rendimiento de un 60,5 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,41 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 4,01 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,07 (m, 4H).

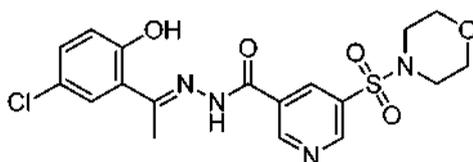
74. PREPARACIÓN DE 5-(MORFOLINOSULFONIL)NICOTINOHIDRAZIDA



Se añadió hidrazina (5,60 mg, 0,175 mmol) al 5-(morfolinosulfonil)nicotinato de metilo (25 mg, 0,087 mmol) en

metanol (10 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se monitorizó mediante TLC, después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a vacío, y a continuación el compuesto se purificó por cromatografía en columna (metanol al 3 %/ DCM) y proporcionó el compuesto del título 5-(morfolinosulfonil)nicotinohidrazida en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,15 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,02 (m, 4H)

75. PREPARACIÓN DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDEN)-5-(MORFOLINOSULFONIL)NICOTINOHIDRAZIDA.



1-(5-Cloro-2-hidroxifenil)etanona (6,55 mg, 0,038 mmol) y 5-(morfolinosulfonil)nicotinohidrazida (10 mg, 0,035 mmol) se disolvieron en Metanol (3 ml) en presencia de ácido acético como catalizador y a continuación la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h a 70 °C. La reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, después de enfriamiento, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂) y proporcionó el compuesto del título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-5-(morfolinosulfonil)nicotinohidrazida (10 mg, 0,023 mmol, rendimiento de un 65,2 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,82 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,63 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,50 (s, 3H). ESI-MS: 439,1 [M+H]⁺

76. BIOQUÍMICA GENERAL Y MATERIALES Y MÉTODOS CELULARES

La actividad de LSD1 se determinó usando un kit de ensayo de identificación sistemática de inhibidores de LSD1 (número de artículo 700120 de Cayman Chemical) adquirido en Cayman Chemical Company (Ann Arbor, Michigan). Se adquirieron monoamino oxidasa A y monoamino oxidasa B (N.º de catálogo M7316 y M7441, respectivamente) recombinantes (expresadas en células de insecto BTI infectadas con baculovirus) de Sigma-Aldrich Co. LLC. (St. Louis, Missouri). El kit de ensayo MAO-Glo™ se adquirió en Promega Corporation (Madison, Wisconsin). El sistema de ensayo de luminiscencia ATPlite™ (por ejemplo, N.º de catálogo V1401) se adquirió en PerkinElmer Inc. (Waltham, Massachusetts).

77. CULTIVO CELULAR

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

TABLA 4.

Línea celular	Número de ATCC®	Órgano/tejido/patología*	Medios de Cultivo
AN3 CA	HTB-111™	Útero / endometrio / adenocarcinoma	Medio Esencial Mínimo de Eagle suplementado con FCS al 10 %**
BT-20	HTB-19™	Mama / carcinoma	Medio Esencial Mínimo de Eagle suplementado con FCS al 10 %
BT-549	HTB-122™	Mama / carcinoma ductal	Medio RPMI-1640 suplementado con 0,023 IU/ml de insulina y FCS al 10 %
HCT 116	CCL-247™	Colon / carcinoma colorrectal	Medio 5a de McCoy Modificado suplementado con FCS al 10 %
HER218* **	No aplicable	Mama / adenocarcinoma	Medio RPMI-1640 suplementado y FCS al 10 %
MCF7	HTB-22™	Mama / adenocarcinoma	Medio Esencial Mínimo de Eagle suplementado con 0,01 mg/ml de insulina bovina y FCS al 10 %.

MDA-MB-231	HTB-26™	Mama / adenocarcinoma	Medio L-15 de Leibovitz suplementado con FCS al 10 %
MDA-MB-435S	HTB-129™	Efusión pleural; probablemente melanoma	Medio L-15 de Leibovitz suplementado con 0,01 mg/ml de insulina bovina, •0,01 mg/ml de glutatión, y FCS al 10 %
MDA-MB-468	HTB-132™	Mama / adenocarcinoma	Medio L-15 de Leibovitz suplementado con FCS al 10 %
PANC-1	CRL-1469™	Pancreas / conductos / carcinoma epitelioides	Medio de Eagle Modificado con Dulbecco suplementado con FCS al 10 %
PC-3	CRL-1435™	Adenocarcinoma de próstata	Medio F-12K suplementado con FCS al 10 %
SK-N-MC	HTB-10™	Cerebro / neuroepitelioma	Medio Esencial Mínimo de Eagle suplementado con FCS al 10 %
T-47D	HTB-133™	Mama / carcinoma ductal	Medio RPMI-1640 suplementado con 0,2 unidades/ml de insulina bovina y FCS al 10 %
U-87 MG	HTB-14™	Cerebro / glioblastoma, astrocitoma	Medio Esencial Mínimo de Eagle suplementado con FCS al 10 %

* Todas las fuentes de órgano/tejido fueron de origen humano.

** FCS es Suero Bovino Fetal

*** Derivado de la línea celular MCF7 caracterizado por receptores de estrógenos no nuclear y altos niveles de HER2 (Massarweh S, *et al.* (2008) Cancer Research 68: 826-33).

78. ENSAYO DE HISTONA DESMETILASA DE LSD1

5 El ensayo primario para la actividad inhibitoria del compuesto fue el kit de ensayo de identificación sistemática del inhibidor de LSD1 (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, Michigan; Número de artículo 700120 de Cayman Chemical). En resumen, los compuestos de ensayo se diluyeron a 20X veces la concentración de ensayo deseada en DMSO al 100 % y 2,5 µl de la muestra de fármaco diluida se añadieron a una placa negra de 384 pocillos. La solución de reserva de enzima LSD1 se diluyó 17 veces con el tampón de ensayo y 40 µM de la enzima LSD1 diluida se añadió a los pocillos apropiados. La mezcla de reacción comprendía peroxidasa de rábano picante, péptido dimetil K4 (correspondiente a los primeros 21 aminoácidos de la cola N-terminal de histona H3) y a continuación se añadió 10-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina a los pocillos. La generación de resorufina (generada haciendo reaccionar con H₂O₂ producida en la reacción) se analizó en un lector de microplacas Envision con una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 595 nm.

15 79. ENSAYO DE MONOAMINO OXIDASA ("MAO")

La inhibición de la actividad de la monoamino oxidasa se llevó a cabo usando el kit de ensayo MAO-Glo™ de acuerdo con el protocolo sugerido por el fabricante. En resumen, se añadieron 6,25 µl de compuesto de ensayo se a cada pocillo de una placa de 384 pocillos. La enzima (ya sea MAO A o B) se añadió (1 2,5 µl en 2x de tampón que contiene 1 µg de proteína) y se dejó incubar durante 5 minutos. Por último, se añadieron 6,25 µl de 4x de sustrato MAO a cada pocillo. Después de una hora de incubación, se añadieron 25 µl de reactivo de detección de luciferina a cada pocillo, y se incubó durante 20 minutos. La luminiscencia a continuación se midió en un lector de microplacas Envision. Los datos representativos usados para determinar la CI₅₀ para la inhibición de cada isoforma de MAO se proporcionan en la Figura 4, y los datos representativos de varios compuestos se resumen en la Tabla 8 que sigue a continuación.

80. ENSAYO DE VIABILIDAD CELULAR

30 La viabilidad celular se determinó usando el sistema de ensayo de luminiscencia ATPlite™ (PerkinElmer Inc., Waltham, Massachusetts) usando las diversas líneas celulares que se han descrito anteriormente y en la Tabla 4. En resumen, las células se sembraron en placas de 96 pocillos y a continuación se trataron con diferentes concentraciones de inhibidor (concentración final de DMSO al 0,1 %). Después de 96 horas de incubación, el reactivo de detección de ATPlite se añadió directamente al pocillo de cultivo. La lectura de la luminiscencia se llevó a cabo 5 minutos más tarde en un lector de microplacas Envision. Los datos representativos de la CI₅₀ para la inhibición del crecimiento celular con varias líneas celulares se proporcionan a continuación en las Tablas 6, 7 y 9.

81. PCR EN TIEMPO REAL

40 En resumen, las células T-47D se sembraron en placas de 96 pocillos y se trataron con concentraciones de inhibidores como se indica. Los lisados celulares, transcripción inversa y PCR monocromática en tiempo real de

Syber verde se realizaron con el kit Cells-to-Ct (Life Technologies). Los niveles de transcripción de hemo oxigenasa (HMOX) se normalizaron con respecto a hipoxantina fosforribosiltransferasa (HPRT) y β -actina. Los cebadores usados en la PCR en tiempo real se muestran a continuación en la Tabla 5, y los datos representativos del efecto de los compuestos que se desvelan en la expresión de HMOX se proporcionan en las Tablas 6 y 7.

5

TABLA 5.

Denominación del Cebador	Diana de Amplificación	Secuencia
HMOX_F	Hemo oxigenasa	AACTTTCAGAAGGGCCAGGT
HMOX_R	Hemo oxigenasa	GTAGACAGGGGCGAAGACTG
HPRT_F	Hipoxantina fosforribosiltransferasa	TGCTGAGGATTTGGAAAGGGTG
HPRT_R	Hipoxantina fosforribosiltransferasa	CCTTGAGCACACAGAGGGCTAC
B-Actin_F	β -actina	CTGGAACGGTGAAGGTGACA
B-Actin_R	β -actina	AAGGGACTTCCTGTAACAACGCA

82. CÁLCULO DE CI_{50}

Los valores de la CI_{50} se determinan usando el software GraphPad Prism 5. Los datos se introdujeron como una representación X-Y en el software como porcentaje de inhibición para cada concentración del fármaco. Los valores de concentración del fármaco se transformaron logarítmicamente y la regresión no lineal se llevó a cabo usando la opción "dosis-respuesta sigmoidea (pendiente variable)" dentro del software GraphPad para modelar los datos y calcular los valores de la CI_{50} . Los valores de la CI_{50} informados son la concentración de fármaco a la que se alcanzó una inhibición de un 50 %.

15

83. ACTIVIDAD DEL COMPUESTO

La capacidad de los compuestos desvelados representativos para modular diversas actividades bioquímicas y celulares se determinó mediante los ensayos descritos anteriormente. Los resultados se muestran en las tablas que siguen a continuación. La CI_{50} (μ M) para la inhibición de la actividad de LSD1 o el crecimiento celular usando células T-47D se muestra en las Tablas 6 y 7. Además, el efecto de los compuestos representativos sobre la expresión de hemo oxigenasa (HMOX) también se muestra en Tablas 6 y 7. La CI_{50} para la inhibición de monoamino oxidasas A ("MAO A") y B ("MAO B") por compuestos representativos en comparación con un compuesto de control, tranilcipromina, se muestra en la Tabla 8. El efecto del Compuesto N.º 12 (en referencia al número de compuesto usado en la Tabla 7, o (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etiliden)-3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida) en el crecimiento celular para varias líneas celulares como se muestra en la Tabla 9. Si una CI_{50} u otro resultado de ensayo se indica como "n.d.", no se determinó en el ensayo indicado.

20

25

El Compuesto 12 se usó para evaluar la sensibilidad en un panel de líneas celulares de cáncer (**Tabla 9**). La sensibilidad de la línea celular al compuesto 12 en este ensayo de viabilidad varió en un log, con valores de CI_{50} de aproximadamente de 300 nM a poco menos de 3 μ M. Para la comparación entre los compuestos representativos, los valores de CI_{50} se determinaron en células T-47D (véanse las Tablas 6 y 7). Con pocas excepciones, se observó que las células T-47D eran sensibles a los compuestos de ensayo que eran activos en el ensayo bioquímico LSD1, y eran menos sensibles a los compuestos que mostraron menos actividad en el ensayo de LSD1.

30

Con el fin de añadir un nivel adicional de análisis de inhibición de LSD1 en cultivo celular por estos compuestos, se realizaron experimentos de matriz de expresión para evaluar los cambios transcripcionales inducidos por el compuesto 12 (datos no mostrados). Estos datos indicaron que la hemo oxigenasa 1 (HMOX1) fue uno de los genes regulados de forma positiva más coherentemente en múltiples líneas celulares después del tratamiento con este compuesto. Como se sabe que HMOX1 está regulada por la metilación de H3 en el promotor (Krieg, A. J., *et al.* Mol Cell Biol 2010, 30 (1), 344-53), el efecto de los compuestos de ensayo en la expresión de HMOX1 en células T-47D se determinó (véanse las Tablas 6 y 7). Los datos muestran que los compuestos representativos que están asociados con la regulación de la expresión de HMOX1 también están asociados a la actividad inhibitoria en el ensayo de LSD1 y en el ensayo de viabilidad celular.

40

45

LSD1 tiene una alta homología estructural con la familia de enzimas monoamino oxidasa (17,6% para ambas monoamino oxidasas A y B; MAO A y B, respectivamente; por ejemplo, véase Gooden, D. M., *et al.* Bioorg Med Chem Lett 2008, 18 (10), 3047-51). La actividad selectiva de los compuestos representativos para LSD1 en comparación con MAO A o MAO B, es una propiedad deseable para los compuestos terapéuticos dirigidos a LSD1. La especificidad del compuesto 1 y el compuesto 12 se probaron en ensayos bioquímicos de MAO que se describen en el presente documento (véase la Figura 3 para los resultados representativos que se resumen en la Tabla 8). En este ensayo, el inhibidor de MAO conocido tranilcipromina mostró actividad frente a ambos MAO A y B. POR el contrario, el compuesto 1 exhibió una actividad comparable a la de la tranilcipromina frente a MAO B, pero no mostró

50

actividad frente a MAO A. Sin embargo, el compuesto 12 no exhibe actividad frente a cualquiera de las enzimas MAO (> 300 μM). Los compuestos 18 y 24 también se sometieron a ensayo, y no mostraron actividad frente a MAO A o B, y los resultados se proporcionan en la Tabla 8. Estos resultados demuestran que los compuestos representativos tienen especificidad para que LSD1 tenga un efecto significativamente reducido en las enzimas MAO. Se debería indicar que tanto MAO A como B difieren de LSD1 en que el FAD está unido mediante enlace covalente a la enzima a través de un enlace tioéter con Cys406 y Cys397, respectivamente (Kearney, E. B., *et al.* European Journal of Biochemistry 1971, (24), 321-327; y Bach, A. W., *et al.* Proc Natl Acad Sci USA 1988, (85), 4934-4938).

10

TABLA 6.

N.º	Estructura	Actividad de LSD1, CI_{50} (μM)	Crecimiento Celular, CI_{50} (μM)	Expresión de HMOX (veces de inducción)
1		0,218	2,7	2,3
2		0,275	0,821	13
3		0,291	0,971	15,1
4		0,196	0,096	20,3
5		0,333	0,615	31,5
6		> 3	> 10	1,9
7		> 3	> 10	1,1
8		> 3	> 10	0,9

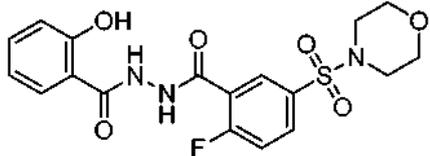
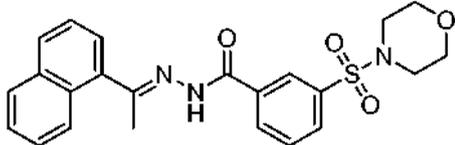
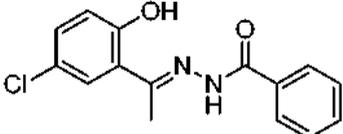
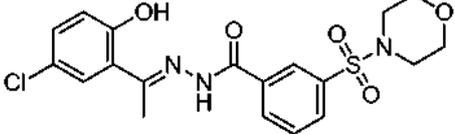
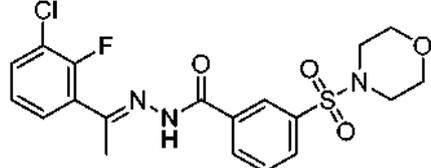
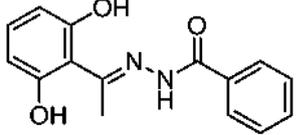
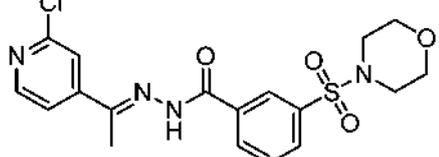
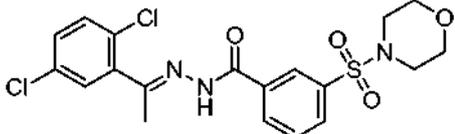
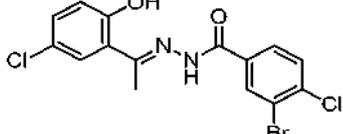
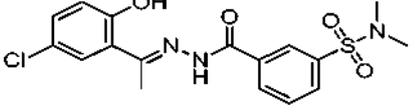
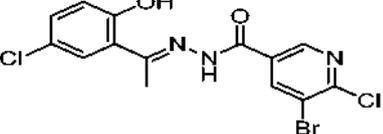
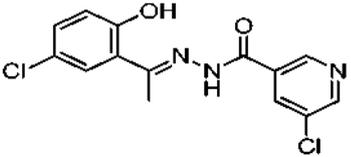
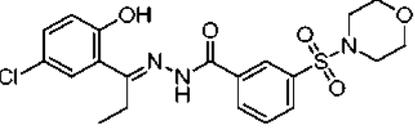
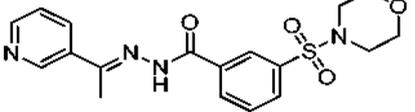
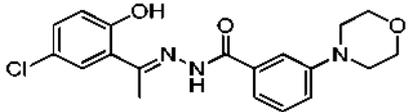
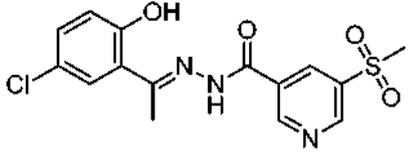
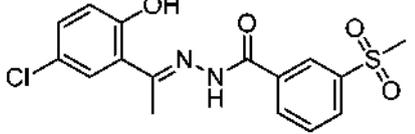
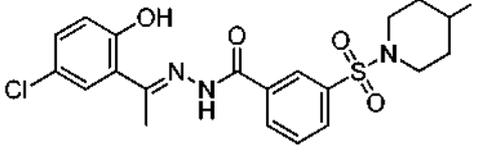
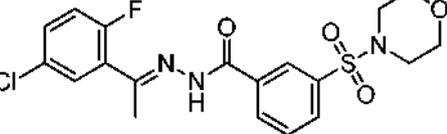
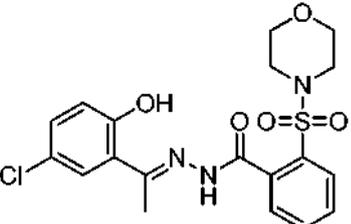
9		0,013	0,524	31,7
10		> 10	> 10	1,0

TABLA 7.

N.º	Estructura	Actividad de LSD1, CI ₅₀ (µM)	Crecimiento Celular, CI ₅₀ (µM)	Expresión de HMOX (veces de inducción)
11		0,128	0,352	31,3
12		0,013	0,649	26,9
13		> 3	> 10	ND
14		> 3	> 10	1,1
15		> 3	> 10	ND
16		> 3	> 10	0,9
17		> 3	1,700	ND

18		0,013	0,565	56,4
19		> 3	1,375	ND
20		> 3	0,270	ND
21		> 3	0,616	ND
22		> 3	ND	ND
23		0,519	ND	ND
24		0,028	ND	ND
25		0,049	ND	50,3
26		0,0095	ND	ND
27		> 3	ND	ND
28		> 3	ND	ND

29		0,0087	ND	ND
30		ND	ND	ND
31		ND	ND	ND
32		> 3	ND	ND
33		ND	ND	ND
34		ND	ND	ND
35		< 0,01	ND	ND
36		ND	ND	ND
37		> 3	ND	ND
38		>3	ND	ND

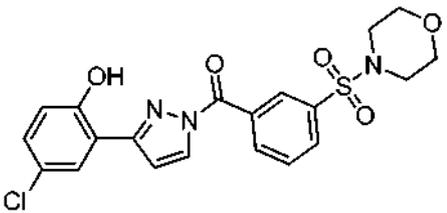
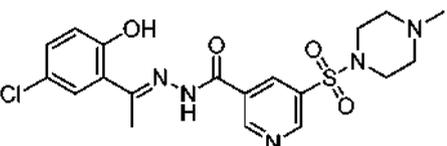
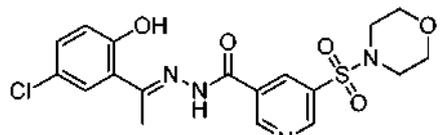
39		ND	ND	ND
40		ND	ND	ND
				

TABLA 8

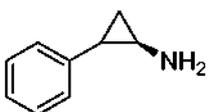
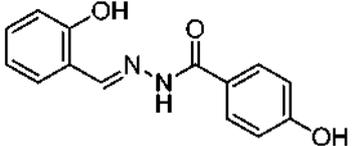
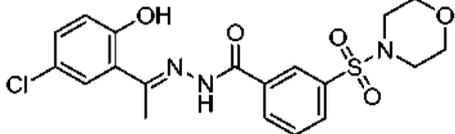
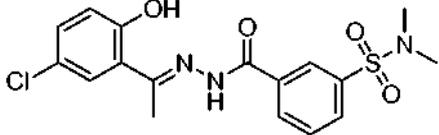
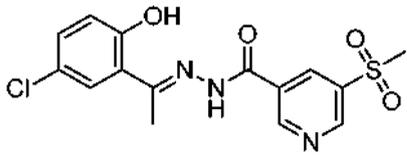
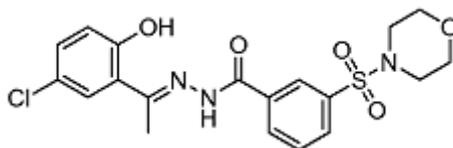
N.º	Estructura	MAO A, CI50 (µM)	MAO B, CI50 (µM)
---		2,1	3,6
1		88,5	1,3
12		> 300	> 300
			
			
			
18		> 300	> 300
24		>300	> 300

TABLA 9.



Línea celular	Crecimiento Celular, CI50 (µM)
AN3 Ca	0,356
BT-20	0,489
BT-549	1,010
HCT 116	0,614
HER218	0,612
Hs-578-T	1,700
HT29	0,429
MCF-7	0,637
MDA-MB-231	1,040
MDA-MB-235	0,728
MDA-MB-435	1,440
MDA-MB-468	2,730
MIA PaCa-2	0,468
PANC-1	1,104
PC-3	2,160
SK-N-MC	0,329
T-47D	0,649
U87	1,160

84. EFECTOS PROFÉTICOS ANTITUMORALES *IN VIVO*: MODELO DE XENOINJERTO DE LÍNEA CELULAR

- 5 Los siguientes ejemplos del efecto *in vivo* de los compuestos desvelados son proféticos. En general, los agentes que modulan la regulación de la cromatina, incluyendo los inhibidores de la histona desmetilasa, presentan eficacia en modelos preclínicos de cáncer. Se espera que los efectos *in vivo* de los compuestos que se describen en los ejemplos mencionados anteriormente se muestren en varios modelos animales de cáncer conocidos por la persona con experiencia, tales como los modelos de xenoinjerto tumoral. Estos modelos generalmente se realizan en roedores, con mayor frecuencia en ratones, pero se pueden realizar en otras especies animales según convenga para los objetivos del estudio. Se espera que los compuestos, productos y composiciones que se desvelan en el presente documento muestren efectos *in vivo* en varios modelos animales de cáncer conocidos por la persona con experiencia, tales como modelos de xenoinjerto de tumor de ratón.
- 10
- 15 Los efectos *in vivo* de los compuestos se pueden evaluar con un estudio de xenoinjerto de tumor de ratón, un posible protocolo de estudio que se describe en el presente documento. En resumen, se implantaron células (de 2 a 5 x 10⁶ en 100 ml de medio de cultivo) por vía subcutánea, por ejemplo mediante inyección subcutánea, en el costado posterior derecho de ratones desnudos nu/nu atímicos (5 a 6 semanas de edad, 18-22 g). Para los compuestos de ensayo de la presente invención, una línea celular habitual usada para el estudio de xenoinjerto tumoral podría ser
- 20 AN3 CA o BT-20. Otras líneas celulares adecuadas para estos estudios son las células BT-549, HCT 116, HER218, MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-235, MDA-MB-435S, MDA-MB-468, PANC-1, PC-3, SK-N-MC, T-47D, y U-87 MG. Las células se cultivan antes de la recogida para este protocolo como se describe en el presente documento.
- 25 Después de la implantación, los tumores pueden crecer aproximadamente 100 mm³, por lo general aproximadamente 6-18 días después de la implantación, antes de que los animales sean asignados de forma aleatoria en los grupos de tratamiento (por ejemplo, vehículo, control positivo y varios niveles de dosis del compuesto de ensayo); el número de animales por grupo por lo general es 8-12. El día 1 de estudio corresponde al día en que los animales reciben su primera dosis. La eficacia de un compuesto de ensayo se puede determinar en estudios de diversas duraciones que dependen de los objetivos del estudio. Los periodos de estudio habituales son
- 30 durante 14, 21 y 28 días. La frecuencia de dosificación (por ejemplo, si los animales se dosifican con el compuesto

de ensayo diariamente, cada dos días, cada tres días u otras frecuencias) se determina para cada estudio dependiendo de la toxicidad y la potencia del compuesto de ensayo. Un diseño de estudio habitual podría implicar la dosificación diaria (M-F) con el compuesto de ensayo con recuperación durante el fin de semana. Durante el estudio, los volúmenes tumorales y los pesos corporales se miden dos veces a la semana. Al final del estudio, los animales se sacrifican con eutanasia y los tumores se recogen y se congelan para un análisis adicional. Como alternativa, los tumores se pueden procesar inmediatamente para su análisis, por ejemplo, se fijan en formalina tamponada, se embenen en parafina y se seccionan para la tinción de hematoxilina/eosina y un análisis inmunohistoquímico adicional para los marcadores oncológicos deseados.

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

85. EFECTOS PROFÉTICOS ANTITUMORALES *IN VIVO*: MODELO DE INJERTO DE TUMOR

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

En resumen, se recogerán muestras de tejido de pacientes con información y consentimiento en el Huntsman Cancer Hospital/University of Utah bajo un protocolo de IRB aprobado. Las muestras se recogerán y se identificarán en el Huntsman Cancer Institute Tissue Resource y en las instalaciones de Application Core antes de su atención para el implante. Se anticipa que todos los tumores primarios provendrán de personas que no hayan recibido quimioterapia antes de la extracción del tejido, y que todas las efusiones metastásicas provendrán de personas que hayan sido tratadas con quimioterapia, terapia hormonal, y/o radioterapia. El University of Utah Institutional Animal Care and Use Committee revisa y aprobará todos los experimentos en ratones. Se anticipa que se usará un mínimo de tres ratones por grupo experimental, y solo se usarán ratones hembra para estudios que incluyan tumores de cáncer de mama. Un fragmento único de tumor recién extraído o congelado (~8 mm³), o aproximadamente 10⁶ células en matrigel, se implanta en almohadillas de grasa mamarias inguinales eliminadas de ratones NOD/SCID hembra de 3-4 semanas de edad. Al mismo tiempo, los gránulos de estrógeno interescapular se implantan por vía subcutánea en ratones con tumores ER+. El crecimiento del tumor se mide semanalmente usando calibradores. Cuando los tumores alcanzan aproximadamente 150-2.000 mm³, los ratones se sacrifican con eutanasia y los fragmentos de tejido se vuelven a trasplantar en otra cohorte de ratones, se congelan para su uso posterior, se analiza para histología, expresión génica y número de copias de ADN. Los volúmenes tumorales se calculan usando la fórmula 0,5 X longitud X (anchura)². Para experimentos para determinar la dependencia de estrógenos, los tumores ER+ se implantan en ratones como se ha descrito anteriormente, en presencia o ausencia de gránulos de estrógeno intraescapular y con o sin un procedimiento quirúrgico simultáneo para retirar los ovarios, que se realiza de acuerdo con los métodos convencionales.

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

Para evaluar el efecto de un compuesto desvelado, se permite que los tumores en ratones crezcan a aproximadamente 100 mm³, por lo general aproximadamente 6-18 días después de la implantación, antes de que los animales se clasifiquen de forma aleatoria en los grupos de tratamiento (por ejemplo, vehículo, control positivo y diversos niveles de dosis del compuesto de ensayo); el número de animales por grupo generalmente es 8-12. El día 1 del estudio corresponde al día en que los animales reciben su primera dosis. La eficacia de un compuesto de ensayo se puede determinar en estudios de diversas duraciones que dependen de los objetivos del estudio. Los periodos de estudio habituales son durante 14, 21 y 28 días. La frecuencia de dosificación (por ejemplo, si los animales se dosifican con el compuesto de ensayo diariamente, cada dos días, cada tres días u otras frecuencias)

se determina para cada estudio dependiendo de la toxicidad y la potencia del compuesto de ensayo. Un diseño de estudio habitual podría implicar la dosificación diaria (M-F) con el compuesto de ensayo con recuperación durante el fin de semana. Durante el estudio, los volúmenes tumorales y los pesos corporales se miden dos veces a la semana. Al final del estudio, los animales se sacrifican con eutanasia y los tumores se recogen y se congelan para un análisis adicional. Como alternativa, los tumores se pueden procesar inmediatamente para su análisis, por ejemplo, se fijan en formalina tamponada, se embeben en parafina y se seccionan para la tinción de hematoxilina/eosina y un análisis inmunohistoquímico adicional para los marcadores oncológicos deseados.

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

86. EJEMPLOS PROFÉTICOS DE COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

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

Los ejemplos habituales de recetas para la formulación de la invención son los que siguen a continuación. En el presente documento se pueden aplicar otras formas de dosificación tal como una cápsula de gelatina rellena, emulsión/suspensión líquida, pomadas, supositorios o forma de comprimido masticable que usan los compuestos desvelados en cantidades de dosificación deseadas de acuerdo con la presente invención. Se pueden usar diversas técnicas disponibles para preparar formas de dosificación adecuadas para preparar las composiciones farmacéuticas proféticas, tales como las que se desvelan en el presente documento y en los textos de referencia convencionales, por ejemplo, las Farmacopeas británicas y estadounidenses, Pharmaceutical Sciences de Remington (Mack Publishing Co.) y Martindale The Extra Pharmacopoeia (London The Pharmaceutical Press).

La divulgación de esta referencia se incorpora por la presente en el presente documento como referencia.

a. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL

Un comprimido se puede preparar como sigue a continuación:

Componente	Cantidad
Principio activo	10 a 500 mg
Lactosa	100 mg
Celulosa cristalina	6 mg
Estearato de magnesio	5
Almidón (por ejemplo almidón de patata)	Cantidad necesaria para producir un peso total indicado a continuación.
Total (por cápsula)	1000 mg

Como alternativa, aproximadamente 100 mg de un compuesto desvelado, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (por ejemplo, de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio se usan por comprimido. La mezcla de componente activo, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de PVP en agua. Después de secado, los gránulos se mezclan con estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se moldea usando una prensa de comprimidos habitual (por ejemplo, formato de comprimido: diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm). La fuerza de moldeo aplicada generalmente es de aproximadamente 15 kN.

Como alternativa, un compuesto desvelado se puede administrar en una suspensión formulada para uso oral. Por ejemplo, aproximadamente 100-5000 mg del compuesto desvelado deseado, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de goma de xantano y 99 g de agua se combinan con agitación. Por consiguiente una dosis única de aproximadamente 10-500 mg del compuesto desvelado deseado se puede proporcionar por 10 ml de suspensión oral.

En estos Ejemplos, el principio activo se puede reemplazar con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos usados a modo de ejemplo. En algunas circunstancias puede ser deseable usar una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina rellena, en lugar de un comprimido. La elección del comprimido o cápsula dependerá, en parte, de las características fisicoquímicas del compuesto particular desvelado que se use.

Los ejemplos de alternativas útiles para hacer preparaciones orales son lactosa, sacarosa, almidón, talco, estearato de magnesio, celulosa cristalina, metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa, glicerina, alginato sódico, goma arábica, etc. Estos vehículos alternativos pueden ser sustituidos por los

que se proporcionaron anteriormente según se requiera para las características deseadas de disolución, absorción y fabricación.

5 La cantidad de un compuesto desvelado por comprimido para su uso en una composición farmacéutica para uso humano se determina a partir de datos tanto toxicológicos como farmacocinéticos obtenidos en modelos animales adecuados, por ejemplo ratas y al menos una especie no roedor, y se ajusta en función de los datos de ensayos clínicos en seres humanos. Por ejemplo, podría ser apropiado que un compuesto desvelado esté presente a un nivel de aproximadamente 10 a 1000 mg por unidad de dosificación de comprimido.

10 b. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA USO INYECTABLE

Una composición parenteral se puede preparar como sigue a continuación:

Componente	Cantidad
Principio activo	10 a 500 mg
Carbonato sódico	560 mg*
Hidróxido sódico	80 mg*
Agua destilada, estéril	Cantidad suficiente para preparar un volumen total indicado a continuación.
Total (por cápsula)	10 ml por ampolla

* Cantidad ajustada según se requiera para mantener el pH fisiológico en el contexto de la cantidad de principio activo, y para formar el principio activo, por ejemplo una forma de sal particular del principio activo.

15 Como alternativa, se puede usar una composición farmacéutica para inyección intravenosa, con una composición de aproximadamente 100-5000 mg de un compuesto desvelado, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua en solución salina con opcionalmente hasta aproximadamente un 15 % de Cremophor EL, y opcionalmente hasta un 15 % de alcohol etílico, y opcionalmente se usa hasta 2 equivalentes de un ácido farmacéuticamente adecuado, tal como ácido cítrico o ácido clorhídrico. La preparación de una composición inyectable de este tipo se puede preparar como sigue a continuación: el compuesto desvelado y el polietilenglicol 400 se disuelven en el agua con agitación. 20 La solución se filtra de forma estéril (tamaño de poro de 0,22 μm) y se carga en frascos de infusión esterilizados con calor en condiciones asépticas. Los frascos de infusión se sellan herméticamente con juntas de goma.

25 En un ejemplo adicional, se puede usar una composición farmacéutica para inyección intravenosa, con una composición que comprende aproximadamente 10-500 mg de un compuesto desvelado, solución salina convencional, opcionalmente con hasta un 15 % en peso de Cremophor EL, y opcionalmente hasta un 15 % en peso de alcohol etílico, y opcionalmente hasta 2 equivalentes de un ácido farmacéuticamente adecuado tal como ácido cítrico o ácido clorhídrico. La preparación se puede preparar de la siguiente manera: un compuesto desvelado deseado se disuelve en la solución salina con agitación. Opcionalmente se añaden Cremophor EL, alcohol etílico o 30 ácido. La solución se filtra de forma estéril (tamaño de poro de 0,22 μm) y se carga en frascos de infusión esterilizados con calor en condiciones asépticas. Los frascos de infusión se sellan herméticamente con juntas de goma.

35 En este Ejemplo, el principio activo se puede sustituir por la misma cantidad de cualquiera de compuesto de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos usados a modo de ejemplo.

40 La cantidad de un compuesto desvelado por ampolla para su uso en una composición farmacéutica para uso humano se determina a partir de los datos toxicológicos y farmacocinéticos obtenidos en modelos animales adecuados, por ejemplo, ratas y al menos una especie no roedor, y se ajusta en función de los datos de ensayos clínicos en seres humanos. Por ejemplo, podría ser apropiado que un compuesto desvelado esté presente a un nivel de aproximadamente 10 a 1000 mg por unidad de dosificación de comprimido.

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

50 Otras realizaciones de la invención serán evidentes para las personas con experiencia en la materia a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención que se desvelan en el presente documento. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren únicamente como a modo de ejemplo, con el alcance de la invención siendo indicado en las siguientes reivindicaciones.

LISTADO DE SECUENCIAS

5 <110> Vakayalapati, Hariprasad
Soma, Venkataswamy
Warner, Steven L.
Stephens, Bret
Bearss, David J.
Sharma, Sunil

10 <120> Análogos de (E)-N'-(1-Feniletiliden)benzohidrazida sustituidos como Inhibidores de Histona Dimetilasa

<130> SAL10804P00011US

15 <140> US 13/586.603
<141> 15-08-2012

<150> 61/523.801
<151> 15-08-2011

20 <160> 6

<170> PatentIn versión 3.5

25 <210> 1
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Cebador HMOX_F

<400> 1
aaccttcaga agggccaggt 20

35 <210> 2
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<223> Cebador HMOX_R

<400> 2
gtagacaggg gccaagactg 20

45 <210> 3
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

50 <220>
<223> Cebador HPRT_F

<400> 3
tgctgaggat ttggaagg tg 22

55 <210> 4
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

60 <220>
<223> Cebador HPRT_R

ES 2 739 814 T3

<400> 4
ccttgagcac acagaggct ac 22

5 <210> 5
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Cebador B-Actin_F

<400> 5
ctggaacggt gaagtgaca 20

15 <210> 6
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

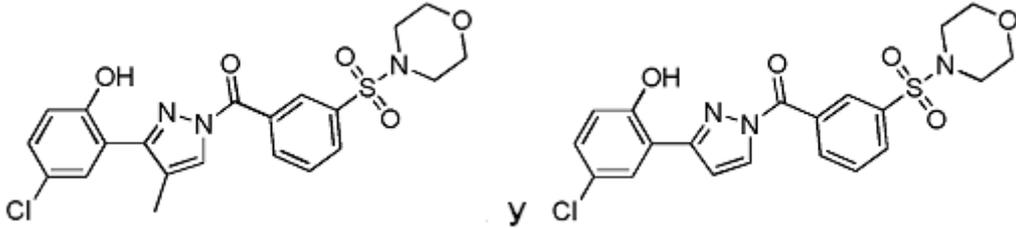
20 <220>
<223> Cebador B-Actin_R

<400> 6
aagggacttc ctgtaacaac gca 23

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de un trastorno de proliferación celular no controlada en un mamífero.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en la disminución de la actividad de histona desmetilasa en un mamífero.