



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015032113-5 B1



* B R 1 1 2 0 1 5 0 3 2 1 1 3 B 1 *

(22) Data do Depósito: 19/06/2014

(45) Data de Concessão: 29/01/2019

(54) Título: ANÁLOGOS DE (E)-N-(1-FENILETILIDENO)BENZOHIDRAZIDA SUBSTITUÍDOS COMO INIBidores DE HISTONA DEMETILASE

(51) Int.Cl.: C07D 409/12; C07D 403/12; C07D 403/14; C07D 401/14; A61K 31/506.

(30) Prioridade Unionista: 19/06/2013 US 13/921,895.

(73) Titular(es): UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION.

(72) Inventor(es): HARIPRASAD VANKAYALAPATI; VENKATASWAMY SORNA; STEVE L. WARNER; DAVID J. BEARSS; SUNIL SHARMA; BRETT STEPHENS.

(86) Pedido PCT: PCT US2014043179 de 19/06/2014

(87) Publicação PCT: WO 2014/205213 de 24/12/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/12/2015

(57) Resumo: ANÁLOGOS DE (E)-N-(1-FENILETILIDENO)BENZOHIDRAZIDA SUBSTITUÍDOS COMO INIBidores DE HISTONA DEMETILASE A presente invenção se refere análogos de (E)-N-(1-feniletilideno)benzohidrazida substituídos ou (3-(5-cloro-2-hidroxifenil-4-metil-1H-pirazol-1-il)(3-(morfolinosulfonil)fenil)metanona, derivados dos mesmos, e compostos relacionados que são uteis como inibidores de histona demetilase específica para lisina, incluindo LSD1. Métodos sintéticos para preparar os compostos; composições farmacêuticas compreendendo os compostos; e métodos para utilização dos compostos e composições para tratar distúrbios associados à disfunção da LSD1 (demetilase específica para lisina). Um sal, hidrato, solvato, ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais dentre: (a) pelo menos um agente conhecido por aumentar a atividade da histona demetilase; (b) pelo menos um agente conhecido por reduzir a atividade da histona demetilase; (c) pelo menos um agente conhecido por tratar um distúrbio de proliferação celular não-controlada; (d) pelo menos um agente conhecido por tratar um distúrbio neurodegenerativo; (e) instruções para tratar um distúrbio neurodegenerativo, ou (f) instruções para tratar um distúrbio associado à proliferação celular não-controlada.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: "**ANÁLOGOS DE (E)-N'-(1-FENILETILIDENO) BENZOHIDRAZIDA SUBSTITUÍDOS COMO INIBidores DE HISTONA DEMETILASE**"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0001] Na última década, ficou claro que mudanças epigenéticas, que alteram a atividade gênica sem alterar a sequência de DNA, colaboram com erros genéticos para promover o desenvolvimento e a progressão do câncer (Tsai, H. C. e Baylin, S. B. *Cell Res* **2011**, 21 (3), 502-17; e Fullgrabe, J., Kavanagh, E., e Joseph, B. *Oncogene* 2011). A regulação das modificações no DNA e nas proteínas associadas com o DNA tornou-se uma área de intenso interesse, e as enzimas envolvidas nestes processos foram sugeridas como uma nova classe de alvos proteicos para o desenvolvimento de fármacos. As principais proteínas associadas com DNA são as proteínas histonas. Caudas de histona estão sujeitas a uma variedade de modificações pós-tradução, como fosforilação, acetilação, metilação e ubiquitinação, e essas modificações, especialmente a acetilação e metilação em resíduos de lisina, desempenham um papel importante na regulação da expressão gênica e estão frequentemente desreguladas no câncer (Fullgrabe, J., Kavanagh, E. e Joseph, B. *Oncogene* **2011**).

[0002] Recentemente, verificou-se que uma enzima chamada demetilase lisina específica 1 (LSD1) catalisa a desmetilação oxidativa da histona H3 monometilada e

dimetilada na lisina 4 (H3K4me1 e H3K4me2) e na lisina 9 (H3K9me1 e H3K9me2), através de uma reação dependente de dinucleotídeo de flavina e adenina (FAD) (Shi, Y., et al. *Cell* **2004**, 119 (7), 941–53; e Metzger, E., et al. *Nature* 2005, 437 (7057), 436–9). Tendo em vista que a acetilação da histona é associada com a cromatina frouxa e a ativação do gene, a metilação de histonas é menos direta. Usando os resíduos de lisina regulados pela LSD1 como exemplo, a metilação do H3K4 está geralmente associada com a ativação do gene, enquanto que a metilação do H3K9 está associada com a repressão da transcrição.

[0003] Há atualmente um homólogo mamífero conhecido da LSD1 que é uma proteína designada de várias maneiras, como LSD2, KDM1b e AOF1. Ela compartilha uma homologia de domínio semelhante, mas apresenta menos de 31% de identidade de sequência (Fang, R. et al. *Molecular Cell* **2010**, 39:222–233). Foi demonstrado que a LSD2 é uma demetilase H3K4me1/2 que regula especificamente a metilação da histona H3K4 nas regiões intragênicas dos seus genes alvos (*ibid.*). Tanto a LSD1 como a LSD2 contêm um domínio SWIRM, uma porção de ligação à coenzima FAD e um domínio amina oxidase C-terminal, todos os quais sendo essenciais para a atividade enzimática. No entanto, ao contrário da LSD1, a proteína LSD2 contém um domínio dedo de zinco tipo CW em seu domínio N-terminal, uma região que é não estruturada na LSD1. Além disso, a LSD2

não contém o domínio de torre da LSD1. A nível celular, foi sugerido que a LSD2 tem uma função na regulação da transcrição (*ibid.*). Como esperado, a LSD2 parece desempenhar também uma função na regulação da metilação do DNA, bem como, embora a função na metilação do DNA pode ser específica do estágio de desenvolvimento (*ibid.*; Ciccone, D. N., et al. *Nature* **2009** 461:415–418; Karytinos, A., et al. *J. Biol. Chem.* **2009** 284:17775–17782; e Yang, Z., et al. *Cell Res.* **2010** 20: 276–287).

[0004] Várias linhas de evidência apontam para a LSD1 como sendo um possível alvo terapêutico no câncer. A LSD1 é declaradamente superexpressa em uma variedade de tumores, incluindo neuroblastoma, de mama negativo para ER, de bexiga, pulmão e tumores colorretais (Schulte, J. H., et al. *Cancer Res.* **2009**, 69 (5), 2065–71; Lim, S., et al. *Carcinogenesis* **2010**, 31 (3), 512–20; e Hayami, S., et al. *Int J Cancer* **2011**, 128 (3), 574–86). A metilação aumentada da marca de H3K4 permissiva pela inibição da LSD1 demonstrou reativar a expressão dos genes supressores tumorais em modelos de câncer (Huang, Y., et al. *Clin Cancer Res.* **2009**, 15 (23), 7217–28). Além disso, verificou-se que a LSD1 se associa com receptores de estrogênio e de androgênio que levam à desmetilação específica da marca H3K9 repressiva, aumentando assim a expressão gênica alvo (Metzger, E., et al. *Nature* **2005**, 437 (7057), 436–9; e Garcia-Bassets, I., et

al. *Cell* **2007**, 128 (3), 505–18). Assim, dependendo dos cofatores ligados à LSD1, a desmetilação pela LSD1 pode contribuir para o câncer através da marca H3K4 permissiva e da marca H3K9 repressiva. Portanto, a inibição da LSD1 pode ser uma estratégia eficaz para a re-expressão dos genes supressores tumorais epigeneticamente silenciados, bem como para a infrarregulação de importantes vias cancerosas em vários tipos de câncer. Vários inibidores da LSD1 foram relatados, porém eles demonstraram seletividade e/ou propriedades farmacológicas ruins, dificultando ainda mais a exploração da biologia da LSD1.

[0005] Inibidores da monoamina oxidase (MAO), como a tranylcipromina e a pargilina, foram relatados como inibidores de LSD1, e há vários relatos sobre tentativas de descobrir derivados com maior seletividade para LSD1 em relação à 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; e Ueda, R. , et al. *J Am Chem Soc* **2009**, 131 (48), 17536–7). Estes compostos inativam irreversivelmente a LSD1 por ligação covalente ao cofator FAD. Derivados de poliamina também foram avaliados como inibidores da LSD1, onde compostos com atividade no foram descritos compostos com atividade na faixa de μM foram

descritos (Huang, Y., et al. *Clin Cancer Res* **2009**, *15* (23), 7217-28; Sharma, S. K., et al. *J Med Chem* **2010**, *53* (14), 5197-212; e Huang, Y., et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2007**, *104* (19), 8023-8). Em geral, estes e outros inibidores da LSD1 relatados não são nem adequadamente seletivos e nem suficientemente potentes para interagir otimamente com os resíduos de aminoácidos cruciais do sítio de ligação ao substrato presente em LSD1.

[0006] Em resumo, as proteínas LSD desempenham um papel fundamental na regulação transcricional e epigenética, e eles são frequentemente alterados em cânceres de mamíferos, tornando-os um alvo atraente para a intervenção terapêutica. Apesar dos avanços na descoberta de medicamentos direcionada para identificar inibidores da atividade proteica da LSD1 e/ou LSD2, ainda há uma escassez de compostos que são inibidores potentes, eficazes e seletivos de LSD1 ou LSD2. Além disso, há uma escassez de compostos eficazes no tratamento do câncer e outras doenças associadas à disfunção em LSD1 e/ou LSD2. Estas e outras necessidades são atendidas pela presente invenção.

SUMÁRIO

[0007] De acordo com a(s) finalidade(s) da invenção, como apresentado e amplamente descrito no presente documento, a invenção, em um aspecto, refere-se aos compostos úteis como inibidores da demetilase específica para lisina

demetilase ou LSD. Em outro aspecto, os compostos e produtos divulgados dos métodos apresentados de fabricação, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, solvato ou polimorfo do mesmo, são moduladores da atividade da LSD, métodos para fazer o mesmo, composições farmacêuticas compreendendo o mesmo e métodos de tratamento de desordens associadas com uma disfunção de atividade de LSD usando o mesmo. Ainda em outro aspecto adicional, a presente invenção refere-se aos compostos que se ligam a uma proteína LSD e que modulam negativamente a atividade da LSD. Os compostos divulgados podem, em um aspecto, apresentar seletividade a nível do subtipo. Em outro aspecto, os compostos divulgados apresentam seletividade para o membro LSD1 da família de proteínas LSD. Ainda em outro aspecto, os compostos divulgados apresentam seletividade para o membro LSD2 da família de proteínas LSD.

[0008] Também são divulgadas composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto divulgado e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[0009] Também são divulgados métodos sintéticos para fazer os compostos divulgados. Em outro aspecto, são divulgados os produtos dos métodos sintéticos divulgados.

[0010] São divulgados métodos para o tratamento de uma doença associada com uma disfunção da atividade da LSD

em um mamífero que compreendem a etapa de administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto divulgado, ou um hidrato, solvato, polimorfo ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0011] Também são divulgados métodos para a inibição da atividade da LSD em um mamífero que compreendem a etapa de administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto divulgado, ou um hidrato, solvato, polimorfo ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0012] Também são divulgados métodos para inibir a atividade da LSD em pelo menos uma célula, compreendendo a atividade de colocar em contato pelo menos uma célula com uma quantidade efetiva de pelo menos um composto divulgado, ou um hidrato, solvato, polimorfo ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0013] Também são divulgados usos de um composto divulgado, ou de um hidrato, solvato, polimorfo ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A invenção refere-se às composições farmacêuticas que compreendem um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade efetiva de um composto divulgado, ou um hidrato, solvato, polimorfo ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0014] Também são divulgados kits compreendendo pelo menos um composto divulgado, ou um hidrato, solvato,

polimorfo ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais de: (a) pelo menos um agente conhecido por aumentar a atividade da histona demetilase; (b) pelo menos um agente conhecido por diminuir a atividade da histona demetilase; (c) pelo menos um agente conhecido por tratar um distúrbio de proliferação celular descontrolada; (d) pelo menos um agente conhecido por tratar um distúrbio neurodegenerativo; (e) instruções para tratar um distúrbio neurodegenerativo; ou (f) instruções para tratar um distúrbio associado com a proliferação celular descontrolada.

[0015] Também são divulgados métodos para a fabricação de um medicamento, compreendendo combinar pelo menos um composto divulgado ou pelo menos um produto divulgado com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. Em outro aspecto, a invenção refere-se ao uso de um composto divulgado na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio associado com uma disfunção da atividade da LSD. Ainda em um aspecto adicional, a disfunção da atividade da LSD é uma disfunção da atividade da LSD1. Ainda em um aspecto adicional, a disfunção da atividade da LSD é uma disfunção da atividade da LSD2. Ainda em outro aspecto, a invenção refere-se ao uso do composto divulgado na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio da proliferação celular descontrolada.

[0016] Também são divulgados os usos de um composto divulgado ou de um produto divulgado na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio associado com uma disfunção da LSD em um mamífero.

[0017] Embora os aspectos da presente invenção possam ser descritos e reivindicados em uma determinada classe legal, como a classe de sistema legal, isto é feito apenas por conveniência, e uma pessoa versada na técnica compreenderá que cada aspecto da presente invenção pode ser descrito e reivindicado em qualquer classe legal. Salvo expressamente indicado, não se pretende, de maneira nenhuma, que qualquer método ou aspecto definido nesse documento seja interpretado como exigindo que suas etapas sejam realizadas em uma ordem específica. Nesse sentido, onde uma reivindicação de método não define especificamente nas reivindicações ou descrições que as etapas devem ser limitadas a uma ordem específica, de modo algum se pretende que uma ordem seja inferida, em qualquer aspecto. Isso vale para qualquer base não expressa possível para a interpretação, incluindo questões de lógica em relação à disposição das etapas ou fluxo operacional, ao simples significado derivado de organização gramatical ou pontuação ou ao número ou tipo de aspectos descritos no relatório descritivo.

DESCRIÇÃO

[0018] A presente invenção pode ser compreendida mais facilmente com referência à descrição detalhada da invenção a seguir e aos exemplos nela incluídos.

[0019] Antes dos presentes compostos, composições, artigos, sistemas, dispositivos e/ou métodos serem divulgados e descritos, deve-se compreender que eles não estão limitados aos métodos sintéticos específicos, a menos que seja especificado de outra forma, ou a reagentes particulares, a menos que seja especificado de outra forma, uma vez que eles podem, naturalmente, variar. Também deve ser compreendido que a terminologia utilizada nesse documento tem apenas o propósito de descrever aspectos particulares, e não se destina a ser limitante. Embora quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos na presente invenção podem ser usados na prática ou teste da presente invenção, métodos e materiais exemplares serão agora descritos.

[0020] Todas as publicações mencionadas nesse documento são aqui incorporadas por referência, para divulgar e descrever os métodos e/ou os materiais em relação aos quais as publicações são citadas. As publicações discutidas nesse documento são fornecidas unicamente para a sua divulgação antes da data de depósito do presente pedido. Nada neste documento deve ser interpretado como uma admissão

de que a presente invenção não é intitulada a antedatar tal publicação em virtude da invenção anterior. Além disso, as datas de publicação indicadas nesse documento podem ser diferentes das datas de publicação reais, que podem exigir confirmação independente.

A. DEFINIÇÕES

[0021] Conforme utilizado na presente invenção, a nomenclatura para compostos, incluindo os compostos orgânicos, pode ser fornecida usando nomes comuns ou recomendações da IUPAC, IUBMB ou CAS para nomenclatura. Quando uma ou mais características estereoquímicas estão presentes, as regras de Cahn-Ingold-Prelog para estereoquímica podem ser empregadas para designar a prioridade estereoquímica, a especificação E/Z e similares. Uma pessoa versada na técnica pode determinar facilmente a estrutura de um composto se um nome for dado, por redução sistemática da estrutura do composto usando convenções de nomenclatura, ou por software disponível comercialmente, como ChemDraw™ (CambridgeSoft Corporation, U.S.A.).

[0022] Conforme usado no relatório descritivo e nas reivindicações em anexo, as formas no singular "um", "uma" e "o/a" incluem referências no plural, a menos que o contexto claramente estabeleça de outra forma. Assim, por exemplo, referência a "um grupo funcional," "uma alquila" ou "um

resíduo" inclui misturas de dois ou mais desses grupos funcionais, alquilas ou resíduos, e similares.

[0023] Os intervalos podem ser expressos nesse documento como de "cerca de" um valor particular, e/ou até "cerca de" outro valor particular. Quando tal intervalo é expresso, outro aspecto inclui de um valor particular e/ou até outro valor particular. Da mesma forma, quando os valores são expressos como aproximações, ao usar o antecessor "cerca de", será compreendido que o valor particular forma outro aspecto. Será adicionalmente compreendido que os parâmetros de cada um dos intervalos são significativos, tanto em relação ao outro parâmetro como independentemente do outro parâmetro. Entende-se também que há vários valores divulgados nesse documento, e que cada valor também é divulgado nesse documento como "cerca de" aquele valor particular além do valor em si. Por exemplo, se o valor "10" é divulgado, então "cerca de 10" também é divulgado. Também se entende que cada unidade entre duas unidades específicas também são divulgadas. Por exemplo, se 10 e 15 são divulgados, então 11, 12, 13 e 14 também são divulgados.

[0024] Referências no relatório descritivo e reivindicações conclusivas para partes em peso de um determinado elemento ou componente em uma composição denota a relação em peso entre o elemento ou componente e quaisquer outros elementos ou componentes na composição ou artigo para

o qual uma parte em peso é expressa. Assim, em um composto que contém 2 partes em peso do componente X e 5 partes em peso do componente Y, X e Y estão presentes em uma razão em peso de 2:5, e estão presentes em tal razão independentemente se os componentes adicionais estão contidos no composto.

[0025] Uma porcentagem em peso (% em peso) de um componente, a menos que seja especificamente indicado de outra forma, baseia-se no peso total da formulação ou da composição em que o componente está incluído.

[0026] Conforme utilizado na presente invenção, o termo "LSD" refere-se, coletivamente, a uma ou ambas LSD1 e LSD2.

[0027] Conforme utilizado na presente invenção, os termos "LSD1" e "demetilase lisina específica 1" podem ser usados de modo intercambiável e referem-se a uma histona demetilase codificada pelo gene KDM1A. O gene KDM1A tem um locus no mapa gênico de 1p36.12, conforme descrito pela banda citogenética Gene Entrez, pela banda citogenética Ensembl e pela banda citogenética HGNC. O termo LSD1 refere-se a uma proteína nativa que tem 852 aminoácidos com peso molecular de cerca de 92903 Da, e é um membro da família da flavina monoamina oxidase. O termo LSD1 é inclusivo da proteína, do produto de gene e/ou do gene referido por tais denominações alternativas como: LSD1, KDM1; RP1-184J9.1; AOF2; BHC110; KIAA0601; LSD1; proteína do complexo BRAF35-HDAC BHC110;

complexo BRAF35-HDAC de proteína de ligação ao FAD, subunidade de 110 KDa; domínio da amina oxidase 2 (contendo flavina); histona demetilase 1 lisina específica; histona demetilase 1A; proteína 2 contendo o domínio da amina oxidase contendo flavina; demetilase 1 específica da lisina (K); domínio 2 da amina oxidase (contendo flavina); e subunidade de 110 Kda do complexo BRAF35-HDAC de proteína de ligação ao FAD, como usado pelas pessoas versadas na técnica.

[0028] Conforme utilizado na presente invenção, os termos "LSD2" e "demetilase lisina específica 2" podem ser usados de modo intercambiável e referem-se a uma histona demetilase codificada pelo gene KDM1B. O gene KDM1B tem um locus no mapa gênico de 6p22.3, conforme descrito pela banda citogenética Gene Entrez, pela banda citogenética Ensembl e pela banda citogenética HGNC. O termo LSD21 refere-se a uma proteína nativa que tem 822 aminoácidos com peso molecular de cerca de 92098 Da, e é um membro da família da flavina monoamina oxidase. O termo LSD2 é inclusivo da proteína, do produto de gene e/ou do gene referido por tais denominações alternativas, como: LSD2, AOF1; FLJ33898; FLJ34109; FLJ43328; C6orf193; DKFZp686I0412; OTTHUMP00000179125; bA204B7.3; dJ298J15.2; proteína 1 contendo o domínio da amina oxidase contendo flavina; histona demetilase específica de lisina-2; demetilase lisina (K) específica 1B; domínio 1 da amina oxidase (contendo flavina); amina oxidase contendo

flavina 1; histona demetilase específica de lisina-2; quadro de leitura aberto 193 do cromossomo 6; e histona demetilase lisina específica 1B; como usado pelas pessoas versadas na técnica.

[0029] Conforme utilizado na presente invenção, o termo "histona demetilase" refere-se a aquele grupo de enzimas que removem grupos metila de proteínas histonas. O termo é inclusivo de lisina histona demetilase, ou seja, enzimas que removem grupos metila de resíduos de lisina em histonas, e arginina histona demetilase, ou seja, enzimas que removem grupos metila de resíduos de arginina em histonas.

[0030] Conforme utilizado na presente invenção, o termo "lisina demetilase de histona" ou "histona demetilase lisina específica" pode ser usado de modo intercambiável, e ambos se referem ao grupo de enzimas que removem grupos metila de resíduos de lisina das proteínas histonas. As lisina histona demetilases são um grupo de enzimas que compreendem as seguintes formas específicas: LSD1, LSD2, JMJD2A, JMJD2B, JMJD2C e JMJD2D.

[0031] Conforme utilizado na presente invenção, "opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento de circunstâncias subsequentemente descrito pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui exemplos onde o dito evento ou circunstância ocorre, e exemplos em que ele não ocorre.

[0032] Conforme utilizado na presente invenção, o termo "indivíduo" pode ser um vertebrado, como um mamífero, um peixe, um pássaro, um réptil ou um anfíbio. Assim, o indivíduo dos métodos aqui divulgados pode ser um ser humano, um primata não humano, um cavalo, porco, coelho, cão, ovelha, cabra, vaca, gato, porquinho-da-índia ou roedor. O termo não denota uma idade ou sexo particular. Desse modo, indivíduos adultos e recém-nascidos, como fetos, do sexo masculino o feminino, destinam-se a serem englobados. Em um aspecto, o indivíduo é um mamífero. Um paciente refere-se a um indivíduo afligido por uma doença ou distúrbio. O termo "paciente" inclui indivíduos humanos e veterinários. Em alguns aspectos dos métodos divulgados, o indivíduo foi diagnosticado com uma necessidade para tratamento de um distúrbio de proliferação celular descontrolada associado com uma disfunção da lisina demetilase de histona antes da etapa de administração. Em alguns aspectos do método divulgado, o indivíduo foi diagnosticado com uma necessidade de inibição de uma lisina demetilase de histona antes da etapa de administração.

[0033] Conforme utilizado na presente invenção, o termo "tratamento" refere-se ao gerenciamento médico de um paciente com a intenção de curar, melhorar, estabilizar ou prevenir uma doença, condição patológica ou distúrbio. Este termo inclui tratamento ativo, ou seja, o tratamento

direcionado especificamente para a melhoria de uma doença, condição patológica ou distúrbio, e inclui também o tratamento causal, ou seja, o tratamento voltado para a remoção da causa da doença, da condição patológica ou do distúrbio associado. Além disso, este termo inclui tratamento paliativo, ou seja, tratamento concebido para o alívio dos sintomas ao invés da cura da doença, condição patológica ou distúrbio; tratamento preventivo, ou seja, o tratamento direcionado para minimizar ou inibir, parcialmente ou completamente, o desenvolvimento da doença associada, condição patológica ou distúrbio; e o tratamento de suporte, ou seja, o tratamento empregado para suplementar outra terapia específica direcionada para a melhoria da doença associada, condição patológica ou distúrbio. Em vários aspectos, o termo abrange qualquer tratamento de um indivíduo, incluindo um mamífero (por exemplo, um ser humano) e inclui: (i) prevenir que a doença ocorra em um indivíduo que pode predisposto para a doença, mas que ainda não foi diagnosticado como tendo; (ii) inibir a doença, ou seja, interromper o seu desenvolvimento; ou (iii) aliviar a doença, ou seja, causar a regressão da doença. Em um aspecto, o indivíduo é um mamífero como um primata e, em um outro aspecto, o indivíduo é um ser humano. O termo "indivíduo" também inclui animais domesticados (por exemplo, gatos, cães, etc.), gado (por exemplo, gado, cavalos, porcos,

ovelhas, cabras, etc.) e animais de laboratório (por exemplo, camundongo, coelho, rato, porquinho-da-índia, mosca da fruta, peixe-zebra, etc.).

[0034] Conforme utilizado na presente invenção, o termo "prevenir" ou "prevenindo" refere-se a impedir, evitar, prevenir, antecipar, interromper ou dificultar que algo aconteça, especialmente pela ação de antecipação. Entende-se que onde reduzir, inibir ou impedir são utilizados nesse documento, a menos que seja especificamente indicado de outra forma, o uso de outras duas palavras é também expressamente divulgado.

[0035] Conforme utilizado na presente invenção, o termo "diagnosticado" significa ter sido submetido a um exame físico por uma pessoa versada na técnica, por exemplo, um médico, o qual verificou estar com uma condição que pode ser diagnosticada ou tratada pelos compostos, composições ou métodos divulgados nesse documento. Por exemplo, "diagnosticado com uma doença de proliferação celular descontrolada" significa ter sido submetido a um exame físico por uma pessoa versada na técnica, por exemplo, um médico, e descobrir ter uma condição que pode ser diagnosticada ou tratada por um composto ou composição que pode inibir uma lisina demetilase de histona. Como um exemplo adicional, "diagnosticado com uma necessidade de inibição de uma histona demetilase" refere-se a ter sido submetido a um exame físico

por uma pessoa versada na técnica, por exemplo, um médico, e descobrir ter uma condição caracterizada por uma disfunção da demetilase de histona. Tal diagnóstico pode ser em referência a um distúrbio, como um distúrbio de proliferação celular descontrolada, câncer e similares, como discutido nesse documento. Por exemplo, o termo "diagnosticado com uma necessidade de inibição da atividade de histona demetilase" refere-se a ter sido submetido a um exame físico por uma pessoa versada na técnica, por exemplo, um médico, e descobrir ter uma condição que pode ser diagnosticada ou tratada pela inibição da atividade da histona demetilase. Por exemplo, "diagnosticado com uma necessidade de tratamento de um ou mais distúrbios de proliferação celular descontrolada associada com uma disfunção da histona demetilase" significa ter sido submetido a um exame físico por uma pessoa versada na técnica, por exemplo, um médico, e descobrir ter um ou mais distúrbios de proliferação celular descontrolada associado(s) com uma disfunção da histona demetilase.

[0036] Conforme utilizado na presente invenção, a frase "identificado como estando em necessidade de tratamento para um distúrbio" ou similares, refere-se à seleção de um indivíduo como base na necessidade de tratamento do distúrbio. Por exemplo, um indivíduo pode ser identificado como tendo necessidade para o tratamento de um

distúrbio (por exemplo, um distúrbio relacionado com uma disfunção da atividade da histona demetilase) com base em um diagnóstico mais precoce por uma pessoa versada na técnica e, posteriormente, ser submetido ao tratamento para o distúrbio. É contemplado que a identificação pode, em um aspecto, ser realizada por uma pessoa diferente da pessoa que faz o diagnóstico. Também é contemplado, em um outro aspecto, que a administração pode ser realizada por uma pessoa que posteriormente realizou a administração.

[0037] Como usados aqui, os termos "administrando" e "administração" referem-se a qualquer método de fornecer uma preparação farmacêutica para um indivíduo. Tais métodos são bem conhecidos para as pessoas versadas na técnica e incluem, mas não se limitam a administração oral, administração transdérmica, administração por inalação, administração nasal, administração tópica, administração intravaginal, administração oftálmica, administração intra-aural, administração intracerebral, administração retal, administração sublingual, administração bucal, administração intrauretral e administração parenteral, incluindo injetável, como administração intravenosa, administração intra-arterial, administração intramuscular e administração subcutânea. A administração pode ser contínua ou intermitente. Em vários aspectos, uma preparação pode ser administrada terapeuticamente; ou seja, administrada para

tratar uma doença ou condição existente. Em outros vários aspectos, uma preparação pode ser administrada profilaticamente; ou seja, administrada para prevenir uma doença ou condição.

[0038] O termo "contatar", conforme utilizado na presente invenção, refere-se a juntar um composto divulgado e uma célula, receptor alvo ou outra entidade biológica de tal forma que o composto pode afetar a atividade do alvo (por exemplo, do receptor, da célula, etc.), diretamente; ou seja, pela interação com o alvo em si, ou indiretamente; ou seja, por interação com outra molécula, cofator, fator ou proteína sobre a qual a atividade do alvo é dependente.

[0039] Conforme utilizado na presente invenção, os termos "quantidade eficaz" e "efetiva quantidade" referem-se a uma quantidade que é suficiente para alcançar o resultado desejado ou para ter um efeito sobre uma condição indesejada. Por exemplo, uma "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade que é suficiente para alcançar o resultado terapêutico desejado ou para ter um efeito sobre os sintomas indesejáveis, mas que não é geralmente suficiente para causar efeitos adversos secundários. O nível de dose terapeuticamente eficaz específica para qualquer paciente particular vai depender de vários fatores, incluindo o distúrbio sendo tratado e a gravidade do distúrbio; a composição específica utilizada;

a idade, o peso corporal, o estado de saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, a via de administração; a taxa de excreção do composto específico utilizado; a duração do tratamento; os medicamentos usados em combinação ou ao mesmo tempo com o composto específico utilizado, e fatores semelhantes bem conhecidos nas técnicas médicas. Por exemplo, está bem dentro da habilidade da pessoa versada na técnica iniciar doses de um composto em níveis inferiores ao necessário para atingir o efeito terapêutico desejado e aumentar gradualmente a dose até obter o efeito desejado. Se desejado, a dose diária eficaz pode ser dividida em várias doses para fins de administração. Consequentemente, composições de dose única podem conter tais quantidades ou submúltiplos das mesmas para perfazer a dose diária. A dosagem pode ser ajustada pelo médico do indivíduo, no caso de haver quaisquer contraindicações. A dosagem pode variar e pode ser administrada em uma ou mais administrações de dose diárias, por um ou vários dias. Pode-se encontrar na literatura orientação para dosagens adequadas para determinadas classes de produtos farmacêuticos. Em vários aspectos adicionais, uma preparação pode ser administrada em uma "quantidade profilaticamente eficaz"; ou seja, uma quantidade eficaz para prevenir uma doença ou condição.

[0040] Conforme utilizado na presente invenção, "EC₅₀" refere-se à concentração de uma substância (por exemplo, um composto ou um fármaco) que é necessária para alcançar 50% de agonismo ou ativação de um processo biológico, ou componente de um processo, incluindo uma proteína, subunidade, organela, ribonucleoproteína, etc. Em um aspecto, uma EC₅₀ pode referir-se à concentração de uma substância que é necessária para 50% de agonismo ou ativação *in vivo*, tal como é adicionalmente definido em outras partes desse documento. Em outro aspecto, a EC₅₀ refere-se à concentração de agonista ou ativador que provoca uma resposta a meio caminho entre a linha de base e a resposta máxima.

[0041] Conforme utilizado na presente invenção, "IC₅₀" refere-se à concentração de uma substância (por exemplo, um composto ou um fármaco) que é necessária para alcançar 50% da inibição de um processo biológico, ou componente de um processo, incluindo uma proteína, subunidade, organela, ribonucleoproteína, etc. Por exemplo, uma IC₅₀ pode referir-se à concentração de uma substância que é necessária para a inibição de 50% *in vivo* ou a inibição é medida *in vitro*, como é adicionalmente definido em outras partes desse documento. Alternativamente, a IC₅₀ refere-se à metade da concentração inibitória (IC) máxima (50%) de uma substância. A inibição pode ser medida em uma linhagem celular, como AN3 CA, BT-20, BT-549, HCT 116, HER218, MCF7,

MDA-MB-231, MDA-MB-235, MDA-MB-435S, MDA-MB-468, PANC-1, PC-3, SK-N-MC, T-47D e U-87 MG. Ainda em um aspecto adicional, a inibição é medida em uma linhagem celular, por exemplo, HEK-293 ou HeLa, transfetada com uma histona demetilase de mamífero tipo selvagem ou mutante, por exemplo, LSD1 ou LSD2.

[0042] O termo "farmaceuticamente aceitável" descreve um material que não é biologicamente ou, de outra forma, indesejável, ou seja, que não causa um nível inaceitável de efeitos biológicos indesejáveis ou que interage de forma nociva.

[0043] O termo "estável", conforme utilizado na presente invenção, refere-se aos compostos que não são substancialmente alterados quando submetidos às condições que permitem a sua produção, detecção e, em certos aspectos, sua recuperação, purificação e uso para um ou mais dos propósitos divulgados nesse documento.

[0044] Conforme utilizado na presente invenção, o termo "derivado" refere-se a um composto que tem uma estrutura derivada da estrutura de um composto original (por exemplo, um composto divulgado na presente invenção) e cuja estrutura é suficientemente semelhante àqueles divulgados nesse documento e, com base naquela semelhança, uma pessoa versada na técnica esperaria atividades e usos idênticos ou similares aos compostos reivindicados, ou induzir, como um precursor, atividades e usos idênticos ou similares aos dos

compostos reivindicados. Derivados exemplares incluem sais, ésteres, amidas, sais de ésteres ou amidas e N-óxidos de um composto de origem.

[0045] Conforme utilizado na presente invenção, o termo "veículo farmaceuticamente aceitável" refere-se às soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não aquosas estéreis, bem como pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões injetáveis estéreis logo antes do uso. Exemplos de veículos, diluentes, solventes ou veículos aquosos ou não aquosos adequados incluem água, etanol, polióis (como glicerol, propilenoglicol, polietilenoglicol e similares), carboximetilcelulose e misturas adequadas dos mesmos, óleos vegetais (como óleo de oliva) e ésteres orgânicos injetáveis, como oleato de etila. A fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento, tais como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula necessário no caso de dispersões e pelo uso de tensoativos. Estas composições podem também conter adjuvantes como conservantes, agentes umectantes, agentes emulsionantes e agentes de dispersão. A prevenção da ação de microrganismos pode ser assegurada pela inclusão de diversos agentes antibacterianos e antifúngicos, como parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico e similares. Também pode ser desejável incluir agentes isotônicos, como açúcares, cloreto de sódio e similares. A absorção

prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser causada pela inclusão de agentes, como monoestearato de alumínio e gelatina, que retardam a absorção. Formas de depósito injetável são feitas através da formação de matrizes de microencapsulamento do fármaco em polímeros biodegradáveis, como polilactídeo-poliglicolídeo, (poli)ortoésteres e (poli)anidridos. Dependendo da razão de fármaco para polímero e da natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação de fármaco pode ser controlada. Formulações injetáveis de depósito também são preparadas pelo aprisionamento do fármaco em lipossomas ou em microemulsões que são compatíveis com os tecidos corporais. As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ou pela incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes do uso. Veículos inertes adequados podem incluir açúcares, como a lactose. Desejavelmente, pelo menos 95% em peso das partículas do ingrediente ativo têm um tamanho de partícula efetivo na faixa de 0,01 a 10 micrômetros.

[0046] Um resíduo de uma espécie química, como usado no relatório descritivo e nas reivindicações finais, refere-se à porção que é o produto resultante das espécies químicas

em um esquema reacional particular, formulação subsequente ou produto químico, independentemente de se a porção é efetivamente obtida a partir das espécies químicas. Assim, um resíduo de etilenoglicol em um poliéster refere-se a uma ou mais unidades $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ no poliéster, independentemente do etilenoglicol ser usado para preparar o poliéster. Da mesma forma, um resíduo de ácido sebácico em um poliéster refere-se a uma ou mais porções $-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$ no poliéster, independentemente de o resíduo ser obtido pela reação de ácido sebácico ou de um éster do mesmo para obter o poliéster.

[0047] Conforme utilizado na presente invenção, o termo "substituído" é contemplado para incluir todos os substituintes admissíveis de compostos orgânicos. Em um aspecto amplo, os substituintes admissíveis incluem substituintes acíclicos e cíclicos, ramificados e não ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos e aromáticos e não aromáticos de compostos orgânicos. Substituintes ilustrativos incluem, por exemplo, aqueles descritos abaixo. Os substituintes admissíveis podem ser um ou mais e iguais ou diferentes para compostos orgânicos apropriados. Para fins de divulgação, os heteroátomos, tais como nitrogênio, podem ter substituintes hidrogênio e/ou quaisquer substituintes admissíveis dos compostos orgânicos aqui descritos que satisfaçam as valências dos heteroátomos. Esta

divulgação não se destina a ser limitada, de nenhuma maneira, pelos substituintes admissíveis dos compostos orgânicos. Além disso, os termos "substituição" ou "substituído por" incluem a ressalva implícita de que tal substituição é de acordo com a valência permitida do átomo substituído e o substituinte, e que a substituição resulta em um composto estável, por exemplo, em um composto que não sofre espontaneamente transformação, como por rearranjo, ciclização, eliminação, etc. Também é contemplado que, em certos aspectos, a menos que seja expressamente indicado de outra forma, substituintes individuais podem ser ainda mais opcionalmente substituídos (ou seja, adicionalmente substituídos ou não substituídos).

[0048] Na definição de vários termos, "A¹", "A²", "A³" e "A⁴" são utilizados aqui como símbolos genéricos para representar vários substituintes específicos. Estes símbolos podem ser qualquer substituinte, não se limitando àqueles divulgados nesse documento, e quando eles são definidos para serem certos substituintes em um exemplo, eles podem, em outro exemplo, ser definidos como alguns outros substituintes.

[0049] O termo "alquila", conforme utilizado na presente invenção, é um grupo hidrocarboneto saturado ramificado ou não ramificado, de 1 a 24 átomos de carbono, como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila,

isobutila, s-butila, t-butila, n-pentila, isopentila, s-pentila, neopentila, hexila, heptila, octila, nonila, decila, dodecila, tetradecila, hexadecila, eicosila, tetracosila e similares. O grupo alquila pode ser cíclico ou acíclico. O grupo alquila pode ser ramificado ou não ramificado. O grupo alquila também pode ser substituído ou não substituído. Por exemplo, o grupo alquila pode ser substituído com um ou mais grupos incluindo, mas sem se limitar, a alquila, cicloalquila, alcóxi, amino, éter, haleto, hidroxila, nitro, silila, sulfo-oxo ou tiol, conforme descrito na presente invenção. Um grupo "alquila inferior" é um grupo alquila contendo de um a seis anos (por exemplo, de um a quatro) átomos de carbono.

[0050] Por exemplo, um grupo de "alquila C₁-C₃" pode ser selecionado de metila, etila, n-propila, i-propila e ciclopropila, ou de um subgrupo dos mesmos. Em certos aspectos, o grupo "alquila C₁-C₃" pode ainda ser, opcionalmente, substituído. Como mais um exemplo, um grupo "alquila C₁-C₄" pode ser selecionado de metila, etila, n-propila, i-propila, ciclopropila, n-butila, i-butila, s-butila, t-butila e clorobutila, ou de um subconjunto dos mesmos. Em certos aspectos, o grupo "alquila C₁-C₄" pode ainda ser, opcionalmente, substituído. Como um exemplo adicional, um grupo "alquila C₁-C₆" pode ser selecionado de metila, etila, n-propila, i-propila, ciclopropila, n-butila,

i-butila, s-butila, t-butila, cloroformiato, n-pentila, i-pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, ciclopentila, n-hexila, i-hexila, 3-metilpentano, 2,3-dimetilbutano, neo-hexano e ciclo-hexano, ou de um subconjunto dos mesmos. Em certos aspectos, o grupo "alquila C₁-C₆" pode ainda ser, opcionalmente, substituído. Como um exemplo adicional, um grupo "alquila C₁-C₈" pode ser selecionado de metila, etila, n-propila, i-propila, ciclopropila, n-butila, i-butila, s-butila, t-butila, clorobutila, n-pentila, i-pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, ciclopentila, n-hexila, i-hexila, 3-metilpentano, 2,3-dimetilbutano, neo-hexano, ciclo-hexano, heptano, ciclo-heptano, octano e ciclo-octano, ou de um subconjunto dos mesmos. Em certos aspectos, o grupo "alquila C₁-C₈" pode ainda ser, opcionalmente, substituído. Como um exemplo adicional, um grupo "alquila C₁-C₁₂" pode ser selecionado de metila, etila, n-propila, i-propila, ciclopropila, n-butila, i-butila, s-butila, t-butila, clorobutila, n-pentila, i-pentila, s-pentila, t-pentila, neopentila, ciclopentila, n-hexila, i-hexila, 3-metilpentano, 2,3-dimetilbutano, neo-hexano, ciclo-hexano, heptano, ciclo-heptano, octano, ciclo-octano, nonano, ciclononano, decano, ciclodecano, undecano, cicloundecano, dodecano e ciclododecano, ou de um subconjunto dos mesmos. Em certos aspectos, o grupo "alquila C₁-C₁₂" pode ainda, opcionalmente, ser substituído.

[0051] Em todo o relatório descritivo, "alquila" é geralmente usado para se referir a grupos alquila não substituídos e grupos alquila substituídos; no entanto, grupos alquila substituídos também são especificamente referidos nesse documento pela identificação do(s) substituinte(s) específico(s) no grupo alquila. Por exemplo, o termo "alquila halogenada" ou "haloalquila" refere-se especificamente a um grupo alquila que é substituído com um ou mais halogênios, por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo. O termo "alcoxialquila" refere-se especificamente a um grupo alquila que é substituído com um ou mais grupos alcóxi, conforme é descrito abaixo. O termo "alquilamino" refere-se especificamente a um grupo alquila que é substituído com um ou mais grupos amino, conforme é descrito abaixo, e similares. Quando "alquila" é usado em um exemplo e um termo específico, como "álcool alquílico" é usado em outro, isto não implica em que o termo "alquila" não se refere também a termos específicos, tais como "álcool alquílico" e similares.

[0052] Esta prática também é usada para outros grupos descritos nesse documento. Ou seja, enquanto um termo como "cicloalquila" refere-se a ambas as porções cicloalquila, substituídas e não substituídas, as porções substituídas podem, além disso, ser especificamente identificadas nesse documento; por exemplo, uma cicloalquila

substituída particular pode ser referida como, por exemplo, uma "alquilcicloalquila". Semelhantemente, um alcóxi substituído pode ser especificamente referido como, por exemplo, um "alcóxi halogenado", uma alquenila substituída particular pode ser, por exemplo, um "álcool alquenílico" e similares. Novamente, a prática de usar um termo geral, como "cicloalquila", e um termo específico, como "alquilcicloalquila", não deve implicar que o termo geral não inclui também o termo específico.

[0053] O termo "cicloalquila", como usado na presente invenção, é um anel à base de carbono não aromático composto de pelo menos três átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquila incluem, mas não se limitam, a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, norbornila e similares. O termo "heterocicloalquila" é um tipo de grupo cicloalquila, conforme definido acima, e está incluído na acepção do termo "cicloalquila", onde pelo menos um dos átomos de carbono do anel é substituído com um heteroátomo tal como, mas sem se limitar, a nitrogênio, oxigênio, enxofre ou fósforo. O grupo cicloalquila e o grupo heterocicloalquila podem ser substituídos ou não substituídos. O grupo cicloalquila e o grupo heterocicloalquila podem ser substituídos com um ou mais grupos incluindo, mas sem se limitar, a alquila, cicloalquila, alcóxi, amino, éter, haleto, hidroxila, nitro,

silila, sulfo-oxo, nitrila, sulfonamida ou tiol, conforme descrito na presente invenção.

[0054] O termo "grupo polialquíleno", conforme utilizado na presente invenção, é um grupo com dois ou mais grupos CH₂ ligados um ao outro. O grupo polialquíleno pode ser representado pela fórmula -(CH₂)_a-, onde "a" é um número inteiro de 2 a 500.

[0055] Os termos "alcóxi" e "alcoxila", conforme utilizados na presente invenção, referem-se a um grupo alquila ou cicloalquila ligado através de uma ligação éter; ou seja, um grupo "alcóxi" pode ser definido como -OA¹, onde A¹ é alquila ou cicloalquila, conforme definido acima. "Alcóxi" também inclui polímeros de grupos alcóxi, como acabamos de descrever; ou seja, um alcóxi pode ser um poliéster, como -OA¹-OA² ou -OA¹-(OA²)_a-OA³, onde "a" é um número inteiro de 1 a 200 e A¹, A² e A³ são grupos alquila e/ou cicloalquila.

[0056] O termo "alquenila" como usado nesse documento, é um grupo hidrocarboneto de 2 a 24 átomos de carbono com uma fórmula estrutural contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Estruturas assimétricas, como (A¹A²)C=C(A³A⁴), incluem ambos os isômeros E e Z. Isto pode ser presumido nas fórmulas estruturais neste documento, em que um alqueno assimétrico está presente, ou pode ser explicitamente indicado pelo símbolo de ligação C=C. O grupo

alquenila pode ser substituído com um ou mais grupos incluindo, mas sem se limitar, a alquila, cicloalquila, alcóxi, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquinila, arila, heteroarila, aldeído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haleto, hidroxila, cetona, azida, nitro, silila, sulfo-oxo, nitrila, sulfonamida ou tiol, conforme descrito na presente invenção.

[0057] O termo "cicloalquenila", conforme utilizado na presente invenção, é um anel à base de carbono não aromático composto de pelo menos três átomos de carbono e contendo pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono, ou seja, C=C. Exemplos de grupos cicloalquenila incluem, mas não se limitam, a ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, ciclopentadienila, ciclo-hexenila, ciclo-hexadienila, norbornenila e similares. O termo "heterocicloalquenila" é um tipo de grupo cicloalquenila, conforme definido acima, e está incluído na acepção do termo "cicloalquenila", onde pelo menos um dos átomos de carbono do anel é substituído com um heteroátomo tal como, mas sem se limitar, a nitrogênio, oxigênio, enxofre ou fósforo. O grupo cicloalquenila e o grupo heterocicloalquenila podem ser substituídos ou não substituídos. O grupo cicloalquenila e o grupo heterocicloalquenila podem ser substituídos com um ou mais grupos incluindo, mas sem se limitar, a alquila, cicloalquila, alcóxi, alquenila, cicloalquenila, alquinila,

cicloalquinila, arila, heteroarila, aldeído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haleto, hidroxila, cetona, azida, nitro, silila, sulfo-oxo, nitrila, sulfonamida ou tiol, conforme descrito na presente invenção.

[0058] O termo "alquinila", como usado nesse documento, é um grupo hidrocarboneto de 2 a 24 átomos de carbono com uma fórmula estrutural contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. O grupo alquinila pode ser não substituído ou substituído com um ou mais grupos incluindo, mas sem se limitar, a alquila, cicloalquila, alcóxi, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquinila, arila, heteroarila, aldeído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haleto, hidroxila, cetona, azida, nitro, silila, sulfo-oxo, nitrila, sulfonamida ou tiol, conforme descrito na presente invenção.

[0059] O termo "cicloalquinila", conforme utilizado na presente invenção, é um anel à base de carbono não aromático composto de pelo menos sete átomos de carbono e contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Exemplos de grupos cicloalquinila incluem, mas não se limitam, a ciclo-heptinila, ciclo-octinila, ciclononinila e similares. O termo "heterocicloalquinila" é um tipo de grupo cicloalquenila, conforme definido acima, e está incluído na acepção do termo "cicloalquinila", onde pelo menos um dos átomos de carbono do anel é substituído com um heteroátomo

tal como, mas sem se limitar, a nitrogênio, oxigênio, enxofre ou fósforo. O grupo cicloalquinila e o grupo heterocicloalquinila podem ser substituídos ou não substituídos. O grupo cicloalquinila e o grupo heterocicloalquinila podem ser substituídos com um ou mais grupos incluindo, mas sem se limitar, a alquila, cicloalquila, alcóxi, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquinila, arila, heteroarila, aldeído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haleto, hidroxila, cetona, azida, nitro, silila, sulfo-oxo, nitrila, sulfonamida ou tiol, conforme descrito na presente invenção.

[0060] O termo "arila", conforme utilizado na presente invenção, é um grupo que contém qualquer grupo aromático à base de carbono, incluindo, mas sem se limitar, a, benzeno, naftaleno, fenila, bifenila, fenoxybenzeno e similares. O termo "arila" também inclui "heteroarila", que é definido como um grupo que contém um grupo aromático que tem pelo menos um heteroátomo incorporado dentro do anel do grupo aromático. Exemplos de heteroátomos incluem, mas não se limitam, a nitrogênio, oxigênio, enxofre e fósforo. Da mesma forma, o termo "não heteroarila", que também está incluído no termo "arila", define um grupo que contém um grupo aromático que não contém um heteroátomo. O grupo arila pode ser substituído ou não substituído. O grupo arila pode ser substituído com um ou mais grupos incluindo, mas sem se

limitar, a alquila, cicloalquila, alcóxi, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquinila, arila, heteroarila, aldeído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haleto, hidroxila, cetona, azida, nitro, silila, sulfo-oxo, nitrila, sulfonamida ou tiol, conforme descrito na presente invenção. O termo "biarila" é um tipo específico de grupo arila e está incluído na definição de "arila". Biarila refere-se a dois grupos arila que estão ligados através de uma estrutura de anel fundido, como no naftaleno, ou que estão ligados através de uma ou mais ligações carbono-carbono, como na bifenila.

[0061] O termo "aldeído", conforme utilizado na presente invenção, é representado pela fórmula $-C(O)H$. Ao longo deste relatório descriptivo, " $C(O)$ " é uma notação abreviada para um grupo carbonila, ou seja, $C=O$.

[0062] Os termos "amina" ou "amino", conforme utilizado na presente invenção, são representados pela fórmula $-NA^1A^2$, onde A^1 e A^2 podem ser, de forma independente, grupo hidrogênio ou alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquinila, arila ou heteroarila, conforme descrito na presente invenção.

[0063] O termo "alquilamino", conforme utilizado na presente invenção, é representado pela fórmula $-NH(-alquila)$, onde alquila é como descrito nesse documento. Exemplos representativos incluem, mas não se limitam, ao

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 e similares.

[0064] O termo "dialquilamino", conforme utilizado na presente invenção, é representado pela fórmula $-N(-alquil)_2$, onde alquila é como descrito nesse documento. Exemplos representativos incluem, mas não se limitam, ao grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo dipropilamino, grupo di-isopropilamino, grupo dibutilamino, grupo di-isobutilamino, grupo di(sec-butil)amino, grupo di(terc-butil)amino, grupo dipentilamino, grupo di-isopentilamino, grupo di(terc-pentil)amino, grupo di-hexilamino, grupo N-etyl-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino, grupo N-etyl-N-propilamino e similares.

[0065] O termo "ácido carboxílico", conforme utilizado na presente invenção, é representado pela fórmula $-C(O)OH$.

[0066] Os termos "éster", conforme utilizado na presente invenção, é representado pela fórmula $-OC(O)A^1$ ou $-C(O)OA^1$, onde A^1 pode ser alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquinila, arila ou heteroarila, conforme descrito na presente invenção. O termo "poliéster", conforme utilizado na presente invenção, é

representado pela fórmula $-(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a-$ ou $-(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a-$, onde A^1 e A^2 podem ser, independentemente, um grupo alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquinila, arila ou heteroarila, aqui descritos, e "a" é um número inteiro de 1 a 500. "Poliéster" é o termo usado para descrever um grupo que é produzido pela reação entre um composto com pelo menos dois grupos de ácido carboxílico com um composto com pelo menos dois grupos hidroxila.

[0067] O termo "éter", conforme utilizado na presente invenção, é representado pela fórmula A^1OA^2 , em que A^1 e A^2 podem ser, independentemente, um grupo alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquinila, arila ou heteroarila, conforme descrito na presente invenção. O termo "poliéter", conforme utilizado na presente invenção, é representado pela fórmula $-(A^1O-A^2O)_a-$, onde A^1 e A^2 podem ser, independentemente, um grupo alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquinila, arila ou heteroarila, aqui descritos, e "a" é um número inteiro de 1 a 500. Exemplos de grupos poliéter incluem óxido de polietileno, óxido de polipropileno e óxido de polibutileno.

[0068] Os termos "halogênio," "haleto" e "halo", conforme utilizados na presente invenção, referem-se aos halogênios flúor, cloro, bromo e iodo. Também está previsto

que, em vários aspectos, o halogênio pode ser selecionado de flúor, cloro, bromo e iodo. Por exemplo, halogênio pode ser selecionado de flúor, cloro e bromo. Como um outro exemplo, o halogênio pode ser selecionado de flúor e cloro. Como um outro exemplo, o halogênio pode ser selecionado de cloro e bromo. Como um outro exemplo, o halogênio pode ser selecionado de bromo e iodo. Como um outro exemplo, o halogênio pode ser selecionado de cloro, bromo e iodo. Em um aspecto, o halogênio pode ser flúor. Em um outro aspecto, o halogênio pode ser cloro. Em um outro aspecto adicional, o halogênio é bromo. Ainda em um aspecto adicional, o halogênio é iodo.

[0069] Também está previsto que, em certos aspectos, pseudo-halogênios (por exemplo, triflato, mesilato, tosilato, brosilato, etc.) podem ser usados ao invés de halogênios. Por exemplo, em certos aspectos, o halogênio pode ser substituído um pseudo-halogênio. Como um exemplo adicional, o pseudo-halogênio pode ser selecionado de triflato, mesilato, tosilato e brosilato. Em um aspecto, o pseudo-halogênio é triflato. Em um outro aspecto, o pseudo-halogênio é mesilato. Em um outro aspecto, o pseudo-halogênio é tosilato. Em um outro aspecto, o pseudo-halogênio é brosilato.

[0070] O termo "heterociclo", conforme utilizado na presente invenção, refere-se aos sistemas de anéis

aromáticos ou não aromáticos, mono ou multicíclicos, em que pelo menos um dos membros do anel é diferente de carbono. Heterociclo inclui azetidina, dioxano, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, morfolina, oxazol, incluindo, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol e 1,3,4-oxadiazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, tetraidrofurano, tetrahidropirano, tetrazina, incluindo 1,2,4,5-tetrazine, tetrazol, incluindo 1,2,3,4-tetrazol e 1,2,4,5-tetrazol, tiadiazol, incluindo, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol e 1,3,4-tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazina, incluindo 1,3,5-triazina e 1,2,4-triazina, triazol, incluindo 1,2,3-triazol, 1,3,4-triazol e similares.

[0071] O termo "hidroxila", conforme utilizado na presente invenção, é representado pela fórmula -OH.

[0072] O termo "cetona", conforme utilizado na presente invenção, é representado pela fórmula $A^1C(O)A^2$, em que A^1 e A^2 podem ser, independentemente, um grupo alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquinila, arila ou heteroarila, conforme descrito na presente invenção.

[0073] O termo "azida", conforme utilizado na presente invenção, é representado pela fórmula -N₃.

[0074] O termo "nitro", conforme utilizado na presente invenção, é representado pela fórmula -NO₂.

[0075] O termo "nitrila", conforme utilizado na presente invenção, é representado pela fórmula -CN.

[0076] O termo "silila", conforme utilizado na presente invenção, é representado pela fórmula -SiA¹A²A³, em que A¹, A² e A³ podem ser, independentemente, hidrogênio ou uma alquila, cicloalquila, alcóxi, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquinila, arila ou heteroarila, conforme descrito na presente invenção.

[0077] O termo "sulfo-oxo", conforme utilizado na presente invenção, é representado pelas fórmulas -S(O)A¹, -S(O)₂A¹, -OS(O)₂A¹ ou -OS(O)₂OA¹, onde A¹ pode ser hidrogênio ou um grupo alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquinila, arila ou heteroarila, conforme descrito na presente invenção. Ao longo deste relatório descriptivo, "S(O)" é uma notação abreviada para S=O. O termo "sulfonila", é usado nesse documento para se referir ao grupo sulfo-oxo representado pela fórmula -S(O)₂A¹, onde A¹ pode ser hidrogênio ou um grupo alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquinila, arila ou heteroarila, conforme descrito na presente invenção. O termo "sulfona", conforme utilizado na presente invenção, é representado pela fórmula A¹S(O)₂A², onde A¹ e A² podem ser, independentemente, um grupo alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquinila, arila ou heteroarila, conforme descrito na

presente invenção. O termo "sulfóxido", conforme utilizado na presente invenção, é representado pela fórmula $A^1S(O)A^2$, onde A^1 e A^2 podem ser, independentemente, um grupo alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila, alquinila, cicloalquinila, arila ou heteroarila, conforme descrito na presente invenção.

[0078] O termo "tiol", conforme utilizado na presente invenção, é representado pela fórmula -SH.

[0079] " R^1 ", " R^2 ", " R^3 " e " R^n ", onde n é um número inteiro, conforme utilizado na presente invenção, pode possuir, de forma independente, um ou mais dos grupos listados acima. Por exemplo, se R^1 é um grupo alquila de cadeia linear, um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila pode ser opcionalmente substituído com um grupo hidroxila, um grupo alcóxi, um grupo alquila, um haleto e similares. Dependendo dos grupos selecionados, um primeiro grupo pode ser incorporado dentro do segundo grupo, ou, alternativamente, o primeiro grupo pode ficar pendurado (ou seja, ligado) ao segundo grupo. Por exemplo, com a frase "um grupo alquila compreendendo um grupo amino", o grupo amino pode ser incorporado na estrutura do grupo alquila. Alternativamente, o grupo amino pode ser ligado à estrutura do grupo alquila. A natureza do(s) grupo(s) que é/são selecionado(s) irá determinar se o primeiro grupo é incorporado ou fixado ao segundo grupo.

[0080] Conforme descrito na presente invenção, os compostos da invenção podem conter porções "opcionalmente substituídas". Em geral, o termo "substituído", seja ele precedido pelo termo "opcionalmente" ou não, significa que um ou mais hidrogênios da porção designada são substituídos com um substituinte adequado. A menos que seja indicado de outra forma, um grupo "opcionalmente substituído" pode ter um substituinte adequado em cada posição substituível do grupo, e quando mais de uma posição em qualquer estrutura dada puder ser substituída com mais de um substituinte selecionado dentre um grupo especificado, o substituinte puder ser igual ou diferente em cada posição. Combinações de substituintes vislumbradas por esta invenção são preferencialmente aquelas que resultam na formação de compostos estáveis ou quimicamente viáveis. Também é contemplado que, em certos aspectos, a menos que seja expressamente indicado de outra forma, substituintes individuais podem ser ainda mais opcionalmente substituídos (ou seja, adicionalmente substituídos ou não substituídos).

[0081] Substituintes monovalentes adequados em um átomo de carbono substituível de um grupo "opcionalmente substituído" são independentemente halogênio; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que podem ser substituídos com R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, que pode ser substituído com R° ; -

CH=CHPh, que pode ser substituído com R^o; -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-piridila, que pode ser substituída com R^o; -NO₂; -CN; -N₃; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)R^o; -N(R^o)C(S)R^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)NR^o₂; -N(R^o)C(S)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)OR^o; -N(R^o)N(R^o)C(O)R^o; -N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o₂; -N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)R^o; -C(S)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)SR^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR^o₃; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R^o; -OC(O)(CH₂)₀₋₄SR-, SC(S)SR^o; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR^o₂; -C(S)NR^o₂; -C(S)SR^o; -SC(S)SR^o; -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR^o₂; -C(O)N(OR^o)R^o; -C(O)C(O)R^o; -C(O)CH₂C(O)R^o; -C(NOR^o)R^o; -(CH₂)₀₋₄SSR^o; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂R^o; -(CH₂)₀₋₄S(O)R^o; -N(R^o)S(O)₂NR^o₂; -N(R^o)S(O)₂R^o; -N(OR^o)R^o; -C(NH)NR^o₂; -P(O)₂R^o; -P(O)R^o₂; -OP(O)R^o₂; -OP(O)(OR^o)₂; SiR^o₃; -(alquíleno C₁₋₄ de cadeia linear ou ramificada)O-N(R^o)₂; ou -(alquíleno de cadeia linear ou ramificada C₁₋₄)C(O)O-N(R^o)₂, em que cada R^o pode ser substituído como definido abaixo e é independentemente hidrogênio, um alifático C₁₋₆, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou arila de 5 a 6 membros com de 0 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou, não obstante a definição acima, duas ocorrências independentes de R^o, juntamente com seus átomo(s) intermediário(s), formam um anel mono ou bicíclico saturado, parcialmente insaturado ou bicíclico de 3 a 12 membros com 0 a 4 heteroátomos selecionados

independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, que pode ser substituído conforme definido abaixo.

[0082] Substituintes monovalentes adequados em Rº (ou no anel formado tomando duas ocorrências independentes de Rº juntamente com seus átomos intermediários), são independentemente halogênio, -(CH₂)₀₋₂R●, -(haloR●), -(CH₂)₀₋₂OH, -(CH₂)₀₋₂OR●, -(CH₂)₀₋₂CH(OR●)₂; -O(haloR●), -CN, -N₃, -(CH₂)₀₋₂C(O)R●, -(CH₂)₀₋₂C(O)OH, -(CH₂)₀₋₂C(O)OR●, -(CH₂)₀₋₂SR●, -(CH₂)₀₋₂SH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NHR●, -(CH₂)₀₋₂NR●₂, -NO₂, -SiR●₃, -OSiR●₃, -C(O)SR●, -(alquíleno C₁₋₄ linear ou ramificado)C(O)OR● ou -SSR●, em que cada R● é não substituído, ou onde precedido por "halogênio", é substituído apenas com um ou mais halogênios, e é independentemente selecionado de alifáticos C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou arila de 5 a 6 membros, com 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Substituintes divalentes adequados em um átomo de carbono saturado de Rº incluem =O e =S.

[0083] Substituintes divalentes adequados em um átomo de carbono saturado de um grupo "opcionalmente substituído" incluem os seguintes: =O, =S, =NNR^{*}₂, =NNHC(O)R^{*}, =NNHC(O)OR^{*}, =NNHS(O)₂R^{*}, =NR^{*}, =NOR^{*}, -O(C(R^{*}₂))₂₋₃O-, ou -S(C(R^{*}₂))₂₋₃S-, em que cada ocorrência independente de R^{*} é selecionada de hidrogênio, um alifático C₁₋₆ que pode

ser substituído conforme definido abaixo, ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou arila de 5 a 6 membros e com 0 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Substituintes divalentes adequados que se ligam aos carbonos substituíveis vicinais de um grupo "opcionalmente substituído" incluem: $-\text{O}(\text{CR}^*)_2-$ $\text{z}\text{O}-$, em que cada ocorrência independente de R^* é selecionada de hidrogênio, um alifático C_{1-6} que pode ser substituído conforme definido abaixo ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou arila de 5 a 6 membros com 0 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0084] Substituintes adequados no grupo alifático R^* incluem halogênio, $-\text{R}\bullet$, $-(\text{haloR}\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}\bullet$, $-\text{O}(\text{haloR}\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}\bullet$, $-\text{NR}\bullet_2$, ou $-\text{NO}_2$, em que cada $\text{R}\bullet$ é não substituído ou, onde precedido por "halo", é substituído apenas com um ou mais halogênios e é independente um alifático C_{1-4} , $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou arila de 5 a 6 membros com 0 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0085] Substituintes adequados em um nitrogênio substituível de um grupo "opcionalmente substituído" incluem $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^{\dagger 2}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\dagger 2}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\dagger 2}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\dagger 2}$ ou $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; em

que cada R^\dagger é independentemente hidrogênio, um alifático C₁₋₆ que pode ser substituído conforme definido abaixo, -OPh não substituído ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou arila de 5 a 6 membros não substituído com de 0 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou não obstante a definição acima, duas ocorrências independentes de R^\dagger , tomados em conjunto com o(s) seu(s) átomo(s) intermediário(s) formam um anel mono ou bicíclico saturado, parcialmente insaturado ou arila com de 3 a 12 membros, com 0 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0086] Substituintes adequados no grupo alifático R^\dagger são independentemente halogênio, -R●, -(haloR●), -OH, -OR●, -O(haloR●), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR●, -NH₂, -NHR●, -NR●₂, ou -NO₂, em que cada R● é não substituído ou, onde precedido por "halo", é substituído apenas com um ou mais halogênios e é independente um alifático C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou arila de 5 a 6 membros com 0 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[0087] O termo "grupo de saída" refere-se a um átomo (ou grupo de átomos) com capacidade de remover elétrons que pode ser deslocado como uma espécie estável, levando consigo os elétrons da ligação. São exemplos de grupos de saída adequados os halogenos - incluindo cloro, bromo e iodo - e

pseudo-haletos (ésteres de sulfonato) - incluindo triflato, mesilato, tosilato e brosilato. Também é contemplado que uma porção hidroxila pode ser convertida em um grupo de saída por meio de uma reação de Mitsunobu.

[0088] Os termos "grupo hidrolisável" e "porção hidrolisável" referem-se a um grupo funcional capaz de sofrer hidrólise, por exemplo, sob condições ácidas ou básicas. Exemplos de resíduos hidrolisáveis incluem, sem limitação, haletos de ácido, ácidos carboxílicos ativados e vários grupos protetores conhecidos na técnica (consulte, por exemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

[0089] O termo "grupo protetor" significa um grupo que protege um ou mais grupos funcionais de um composto, dando origem a um derivado protegido do composto especificado. Grupos funcionais que podem ser protegidos incluem, a título de exemplo, grupos amino, grupos hidroxila e similares. Grupos protetores são bem conhecidos pelas pessoas versadas na técnica e são descritos, por exemplo, em T. W. Greene e G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Terceira Edição, Wiley, New York, 1999, e referências citadas no mesmo.

[0090] O termo "grupo protetor amino" significa um grupo protetor adequado para evitar reações indesejadas em um grupo amino, e inclui, mas sem se limitar, a terc-

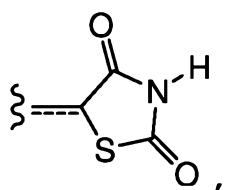
butoxicarbonila (BOC), tritila (Tr), benziloxicarbonila (Cbz), 9-fluorenilmethoxycarbonila (FMOC), formila, trimetilsilila (TMS), terc-butildimetilsilila (TBS), benzila, p-metoxibenzila, p-fluorbenzila, p-clorobenzila, p-bromobenzila, difenilmetil naftilmetila, tetraidropirano (THP) e similares.

[0091] O termo "grupo protetor hidroxila" significa um grupo de proteção adequado para evitar reações indesejáveis em um grupo hidroxila. Grupos de proteção hidroxila representativos incluem, mas não se limitam, aos grupos silila incluindo grupos trialquilsilila (C₁₋₆), como trimetilsilila (TMS), trietilsilila (TES), terc-butildimetilsilila (TBS) e similares; ésteres (grupos acila) incluindo grupos alcanoíla (C₁₋₆), como formila, acetila e similares; grupos arilmetila, como benzila (Bn), p-metoxibenzila (PMB), 9-fluorenilmetila (Fm), difenilmetila (benzidrila, DPM), tetra-hidropirano (THP), metoximetila (MOM), metiltiometila (MTM), benziloximetila (BOM) e similares.

[0092] O termo "resíduo orgânico" define um resíduo contendo carbono, ou seja, um resíduo compreendendo pelo menos um átomo de carbono e inclui, mas sem se limitar, aos grupos, resíduos ou radicais contendo carbono definidos acima. Resíduos orgânicos podem conter vários heteroátomos, ou estar ligados a outra molécula através de um heteroátomo,

incluindo oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo ou similares. Exemplos de resíduos orgânicos incluem, mas não se limitam, a alquila ou alquilas substituídas, alcóxi ou alcóxi substituído, grupos amino mono ou dissustituídos, amida, etc. Resíduos orgânicos podem preferencialmente compreender 1 a 18 átomos de carbono, 1 a 15 átomos de carbono, 1 a 12 átomos de carbono, 1 a 8 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono ou 1 a 4 átomos de carbono. Em outro aspecto, um resíduo orgânico pode compreender 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 ou 2 a 4 átomos de carbono.

[0093] Um sinônimo muito próximo do termo "resíduo" é o termo "radical" que, como usado no relatório descritivo e nas reivindicações finais, refere-se a um fragmento, grupo ou subestrutura de uma molécula descrita nesse documento, independentemente de como a molécula é preparada. Por exemplo, um radical 2,4-tiazolidinediona em um determinado composto tem a estrutura:



independentemente de se a tiazolidinediona é usada para preparar o composto. Em algumas modalidades, o radical (por exemplo, uma alquila) pode ser adicionalmente modificado (ou

seja, alquil substituído) por ter ligado a ele um ou mais "radicais substituintes". O número de átomos em um determinado radical não é crítico para a presente invenção, a menos que seja indicado de outra forma em outra parte nesse documento.

[0094] "Radicais orgânicos," como o termo é definido e usado nesse documento, contém um ou mais átomos de carbono. Um radical orgânico pode ter, por exemplo, 1 a 26 átomos de carbono, 1 a 18 átomos de carbono, 1 a 12 átomos de carbono, 1 a 8 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono ou 1 a 4 átomos de carbono. Em outro aspecto, um radical orgânico pode ter 2 a 26 átomos de carbono, 2 a 18 átomos de carbono, 2 a 12 átomos de carbono, 2 a 8 átomos de carbono, 2 a 6 átomos de carbono ou 2 a 4 átomos de carbono. Radicais orgânicos geralmente têm o hidrogênio ligado a pelo menos alguns dos átomos de carbono do radical orgânico. Um exemplo de um radical orgânico que não compreende átomos inorgânicos é um radical 5,6,7,8-tetra-hidro-2-naftila. Em algumas modalidades, um radical orgânico pode conter de 1 a 10 heteroátomos inorgânicos ligados a si ou no mesmo, incluindo halogênios, oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo e similares. Exemplos de radicais orgânicos incluem, mas não se limitam, a uma alquila, alquila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, amino monossubstituído, amino dissustituído, acilóxi, ciano,

carbóxi, carboalcóxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida substituída, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida substituída, alquilsulfonila, alquilsulfinila, tioalquila, tio-haloalquila, alcóxi, alcóxi substituído, haloalquila, haloalcóxi, arila, arila substituída, heteroarila, heterocíclico ou radicais heterocíclico substituídos, em que os termos são como definidos em outras partes neste documento. Alguns exemplos não limitantes dos radicais orgânicos que incluem heteroátomos incluem radicais alcóxi, radicais trifluormetóxi, radicais acetóxi, radicais dimetilamino e similares.

[0095] "Radicais inorgânicos", como o termo é definido e usado nesse documento, não contém átomos de carbono e, portanto, compreendem apenas átomos diferentes de carbono. Os radicais inorgânicos compreendem combinações ligadas de átomos selecionados de hidrogênio, nitrogênio, oxigênio, silício, fósforo, enxofre, selênio e halogênios, tais como flúor, cloro, bromo e iodo, que podem estar presentes individualmente ou ligados em suas combinações quimicamente estáveis. Os radicais inorgânicos têm 10 ou menos, ou de preferência de um a seis ou de um a quatro átomos inorgânicos unidos, como indicado acima. Exemplos de radicais inorgânicos incluem, mas não se limitam, a amino, hidroxila, halogênios, nitro, tiol, sulfato, fosfato e radicais inorgânicos similares comumente conhecidos. Os

radicais inorgânicos não têm ligados a eles os elementos metálicos da tabela periódica (como os metais alcalinos, metais alcalino-terrosos, metais de transição, metais lantanídeos ou metais actinídeos), embora tais íons metálicos às vezes podem servir como um cátion farmaceuticamente aceitável para radicais inorgânicos aniônicos, tais como um sulfato, fosfato, ou radicais inorgânicos aniônicos similares. Os radicais inorgânicos não compreendem elementos metaloides, como o boro, alumínio, gálio, germânio, arsênio, estanho, chumbo ou telúrio, ou os elementos de gás nobre, salvo quando for especificamente indicado de outra forma em outra parte nesse documento.

[0096] Os compostos descritos nesse documento podem conter uma ou mais ligações duplas e, assim, originam potencialmente isômeros cis/trans de (E/Z), bem como outros isômeros conformacionais. A menos que seja definido de outra forma, a invenção inclui todos esses isômeros possíveis, bem como misturas de tais isômeros.

[0097] A menos que seja definido de outra forma, uma fórmula com ligações químicas mostradas apenas como linhas sólidas e não como cunhas ou linhas tracejadas contempla cada isômero possível, por exemplo, cada enantiômero e diastereoisômero, e uma mistura de isômeros, como uma mistura racêmica ou escalêmica. Os compostos descritos nesse documento podem conter um ou mais centros assimétricos e,

assim, originam potencialmente diastereoisômeros e isômeros ópticos. A menos que seja definido de outra forma, a presente invenção inclui todos os tais diastereoisômeros possíveis, bem como suas misturas racêmicas, seus enantiômeros separados substancialmente puros, todos os possíveis isômeros geométricos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Misturas de estereoisômeros, bem como de estereoisômeros específicos isolados, também estão incluídas. No decurso dos procedimentos sintéticos usados para preparar tais compostos, ou ao usar os procedimentos de racemização ou de epimerização conhecidos pelas pessoas versadas na técnica, os produtos de tais procedimentos podem ser uma mistura de estereoisômeros.

[0098] Muitos compostos orgânicos existem em formas opticamente ativas, tendo a capacidade de girar o plano da luz plano-polarizada. Ao descrever um composto opticamente ativo, os prefixos D e L ou R e S são usados para denotar a configuração absoluta da molécula em relação aos seu(s) centro(s) quiral/quirais. Os prefixos d e l ou (+) e (-) são utilizados para designar o sinal de rotação da luz plano-polarizada pelo composto, com (-) ou l significando que o composto é levogiro. Um composto com prefixo (+) ou d é dextrogiro. Para uma determinada estrutura química, esses compostos, chamados de estereoisômeros, são idênticos, exceto que eles são imagens especulares não sobreponíveis um

do outro. Um estereoisômero específico também pode ser referido como um enantiômero, e uma mistura de tais isômeros é chamada frequentemente de uma mistura enantiomérica. Uma mistura 50:50 dos enantiômeros é referida como uma mistura racêmica.

[0099] Muitos dos compostos descritos nesse documento podem ter um ou mais centros quirais e, portanto, podem existir em diferentes formas enantioméricas. Se desejado, um carbono quiral pode ser designado com um asterisco (*). Quando ligações ao carbono quiral são representadas como linhas retas nas fórmulas divulgadas, entende-se que ambas as configurações (R) e (S) do carbono quiral, e, portanto, ambos os enantiômeros e suas misturas, são englobados pela fórmula. Tal como é usado na técnica, quando se deseja especificar a configuração absoluta em relação a um carbono quiral, uma das ligações ao carbono quiral pode ser representada como uma cunha (ligações aos átomos acima do plano) e a outra pode ser representada como uma série ou cunha de pequenas linhas paralelas (ligações aos átomos abaixo do plano). O sistema Cahn-Ingold-Prelog pode ser usado para atribuir a configuração (R) ou (S) de um carbono quiral.

[0100] Os compostos descritos nesse documento compreendem os átomos em sua abundância isotópica natural e em abundância não natural. Os compostos divulgados podem

ser compostos isotopicamente marcados ou isotopicamente substituídos, que são idênticos àqueles descritos, a não ser pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa geralmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tais como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F e ^{36}Cl , respectivamente. Os compostos compreendem ainda os seus pro-fármacos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos ditos compostos ou dos ditos pro-fármacos que contêm os isótopos acima mencionados e/ou outros isótopos dos outros átomos estão dentro do escopo da presente invenção. Certos compostos isotopicamente marcados da presente invenção, por exemplo, aqueles em que os isótopos radioativos, como ^3H e ^{14}C , são incorporados, e úteis em ensaios de fármaco e/ou de distribuição de tecido de substrato. Os isótopos de trítio (ou seja, ^3H) e de carbono 14 (ou seja, ^{14}C) são particularmente preferenciais por sua facilidade de preparação e de detecção. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados, como de deutério, ou seja, ^2H , pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultantes de uma maior estabilidade metabólica, por exemplo, maior meia-vida *in vivo* ou requisitos de dosagem reduzidos, e, portanto,

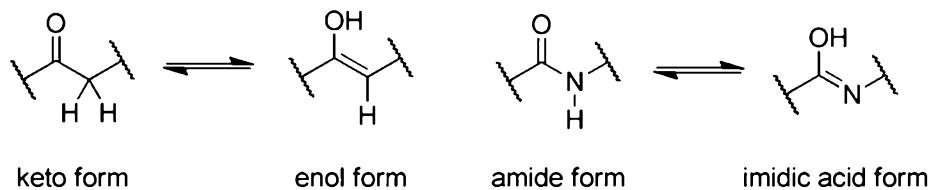
pode ser preferida em algumas circunstâncias. Os compostos isotopicamente marcados da presente invenção e os pro-fármacos dos mesmos podem ser geralmente preparados pela realização dos procedimentos abaixo, substituindo um reagente isotopicamente marcado prontamente disponível por um reagente não marcado isotopicamente.

[0101] Os compostos descritos na invenção podem estar presentes como um solvato. Em alguns casos, o solvente utilizado para preparar o solvato é uma solução aquosa, e o solvente então é, muitas vezes, referido como um hidrato. Os compostos podem estar presentes como um hidrato, que pode ser obtido, por exemplo, pela cristalização a partir de um solvente ou de uma solução aquosa. Nesse contexto, um, dois, três ou qualquer número arbitrário de moléculas de solvente ou água podem se combinar com os compostos de acordo com a invenção para formar solvatos e hidratos. A menos que seja definido de outra forma, a invenção inclui todos os tais solvatos possíveis.

[0102] O termo "cocristal" significa uma associação física de duas ou mais moléculas cuja estabilidade ocorre por meio de interação não covalente. Um ou mais componentes deste complexo molecular proporcionam uma estrutura estável no reticulado cristalino. Em certos casos, as moléculas convidadas são incorporadas no reticulado cristalino como anidratos ou solvatos, consulte, por exemplo, "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*, páginas 1889 a 1896, 2004. Exemplos de cocristais incluem ácido p-toluenossulfônico e ácido benzenossulfônico.

[0103] Também é estimado que certos compostos descritos nesse documento podem estar presentes como um equilíbrio de tautômeros. Por exemplo, cetonas com um α-hidrogênio podem existir em um equilíbrio da forma ceto e da forma enol.

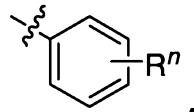


[0104] Da mesma forma, amidas com um N-hidrogênio podem existir em um equilíbrio da forma amida e da forma de ácido imídico. A menos que seja definido de outra forma, a invenção inclui tais tautômeros possíveis.

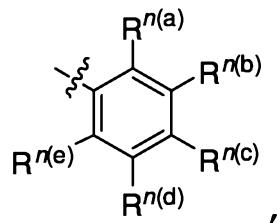
[0105] É sabido que substâncias químicas formam sólidos que estão presentes em diferentes estados de ordem que são denominados formas polimórficas ou modificações. As diferentes modificações de uma substância polimórfica podem diferem em grande parte em suas propriedades físicas. Os compostos de acordo com a invenção podem estar presentes em diferentes formas polimórficas, sendo possível que determinadas modificações sejam metaestáveis. A menos que

seja definido de outra forma, a invenção inclui todas as tais formas polimórficas possíveis.

[0106] Em alguns aspectos, uma estrutura de um composto pode ser representada por uma fórmula:



que é entendida como sendo equivalente a uma fórmula:



em que n é normalmente um número inteiro. Ou seja, R^n é compreendido como representando cinco substituintes independentes, $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$ e $R^{n(e)}$. Por "substituintes independentes" se entende que cada substituinte R pode ser definido de forma independente. Por exemplo, se em um exemplo $R^{n(a)}$ é halogênio, então $R^{n(b)}$ não é necessariamente halogênio naquele exemplo.

[0107] Certos materiais, compostos, composições e componentes divulgados nesse documento podem ser obtidos comercialmente ou ser prontamente sintetizados usando técnicas geralmente conhecidas pelas pessoas versadas na técnica. Por exemplo, os materiais de partida e os reagentes utilizados na preparação dos compostos e composições divulgados estão disponíveis a partir de fornecedores comerciais, como a Sigma-Aldrich Chemical Co., (Milwaukee,

WI), Acros Organics (Morris Plains, NJ), Fisher Scientific (Pittsburgh, PA.) ou Sigma (St. Louis, MO.), ou são preparados pelos métodos conhecidos pelas pessoas versadas na técnica de acordo com os procedimentos definidos nas referências, como *Fieser e Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1 a 17 (John Wiley and Sons, 1991); *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1 a 5 e Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*, Volumes 1 a 40 (John Wiley and Sons, 1991); *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4^a Edição); e *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989).

[0108] Salvo expressamente indicado, não se pretende, de maneira nenhuma, que qualquer método definido nesse documento seja interpretado como exigindo que suas etapas sejam realizadas em uma ordem específica. Nesse sentido, onde uma reivindicação de método não cita efetivamente uma ordem a ser seguida pelas suas etapas ou não é, de outra forma, especificamente definido nas reivindicações ou descrições que as etapas devem ser limitadas a uma ordem específica, não se pretende, de modo algum, que uma ordem seja inferida, em qualquer aspecto. Isso vale para qualquer base não expressa possível para a interpretação, incluindo questões de lógica em relação à disposição das etapas ou fluxo operacional, ao simples

significado derivado de organização gramatical ou pontuação; e o número ou tipo de modalidades descritas no relatório descritivo.

[0109] São divulgados os componentes a serem usados para preparar as composições da invenção, bem como as composições em si a serem usadas de acordo com os métodos divulgados nesse documento. Estes e outros materiais são divulgados nesse documento, e entende-se que, quando combinações subconjuntos, interações, grupos, etc. desses materiais são divulgados que, embora referência específica de cada uma das várias combinações individuais e coletivas e permutação desses compostos não podem ser explicitamente divulgados, cada um é especificamente contemplado e descrito neste documento. Por exemplo, se um composto particular é divulgado e discutido, e uma série de modificações que podem ser feitas para várias moléculas, incluindo os compostos é discutida, cada e toda combinação e permutação do composto e as modificações que são possíveis são especificamente contemplados, a menos que seja especificamente indicado de outra forma. Assim, se uma classe de moléculas A, B e C é divulgada, bem como uma classe de moléculas D, E e F, e um exemplo de uma molécula de combinação, A-D é divulgada, então mesmo que cada um não seja individualmente citado, cada um é individualmente e coletivamente contemplado, significando que as combinações, A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E e C-F

são consideradas divulgadas. Da mesma forma, qualquer subconjunto ou combinação das mesmas também é divulgada. Assim, por exemplo, o subgrupo com A-E, B-F e C-E seria considerado divulgado. Este conceito aplica-se a todos os aspectos do presente pedido incluindo, mas sem se limitar, às etapas nos métodos para fazer e usar as composições da invenção. Assim, se há uma variedade de etapas adicionais que podem ser realizadas, entende-se que cada uma dessas etapas adicionais pode ser realizada com qualquer modalidade específica ou combinação de modalidades dos métodos da invenção.

[0110] Entende-se que as composições divulgadas nesse documento têm determinadas funções. São divulgados determinados requisitos estruturais para executar as funções divulgadas, e entende-se que há uma variedade de estruturas que podem executar a mesma função que estão relacionados às estruturas divulgadas, e que estas estruturas normalmente vão atingir o mesmo resultado.

B. COMPOSTOS

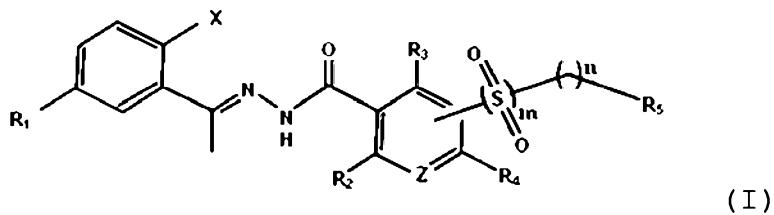
[0111] Em um aspecto, a invenção refere-se aos compostos úteis como inibidores da histona demetilase. Em um outro aspecto, os compostos são úteis como inibidores da histona demetilase lisina específica ("LSD"). Além disso, em um aspecto, os compostos da invenção são úteis no tratamento de distúrbios de proliferações celulares

descontroladas. Em um outro aspecto, o distúrbio da proliferação celular descontrolada é um câncer ou um tumor. Em ainda um aspecto adicional, o distúrbio da proliferação celular descontrolada é associado com uma disfunção da LSD, como é adicionalmente descrito nesse documento.

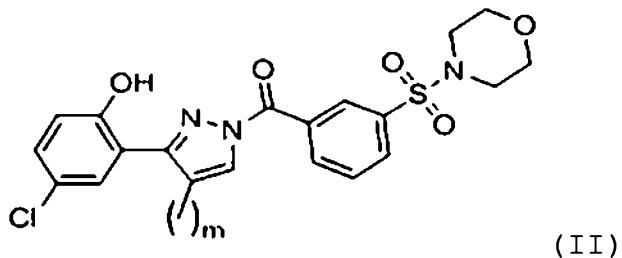
[0112] Está previsto que cada derivado divulgado pode ser opcionalmente adicionalmente substituído. Também é contemplado que qualquer um ou mais derivado(s) pode(m) ser opcionalmente omitido(s) da invenção. Entende-se que um composto divulgado pode ser obtido pelos métodos divulgados. Entende-se também que os compostos divulgados podem ser utilizados nos métodos de uso divulgados.

1. ESTRUTURA

[0113] Em um aspecto, a invenção refere-se a um composto que tem uma estrutura representada pela fórmula (I)



ou uma fórmula (II):



em que

m é 0 ou 1;

n é um número inteiro de 0 a 3;

X é selecionado do grupo consistindo em

Z é selecionado do grupo consistindo em N e CH;

R₁ é selecionado do grupo consistindo em halogênio, haloalquila C₁-C₃ e poli-haloalquila C₁-C₃;

cada um de R₂, R₃ e R₄ é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, amino, alcalcóxi C₂-C₆, alcóxi C₁-C₆, alquila C₁-C₆, poli-haloalquila C₁-C₆ e haloalquila C₁-C₆;

R₅ é selecionado do grupo consistindo em NR₆R₇, alquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₆,



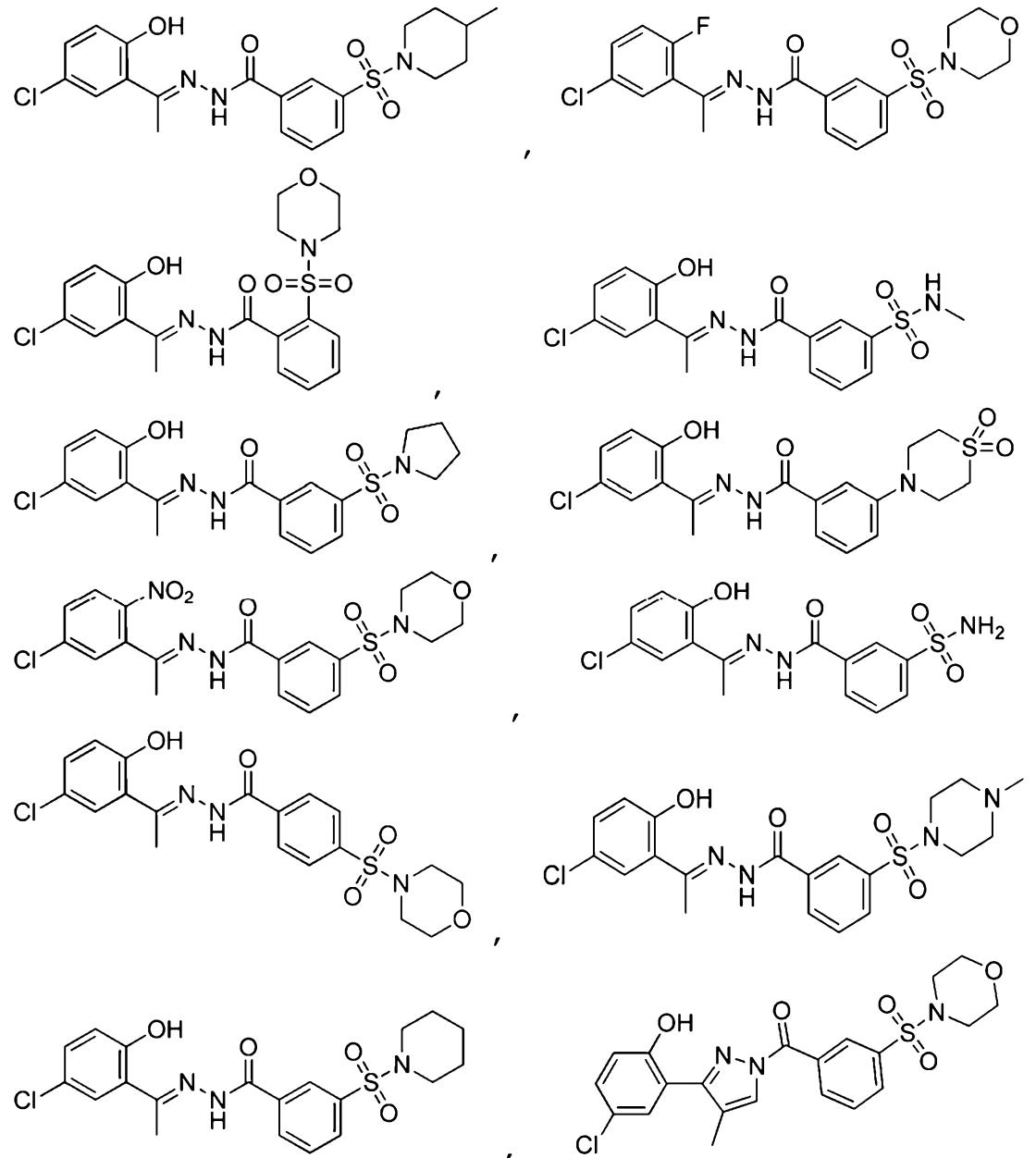
e Cy, e substituído com 0 a 3 grupos selecionados independentemente de halogênio, hidroxila, amino, alcalcóxi C₂-C₆, álcool alquílico C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, alquila C₁-C₆, poli-haloalquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₆ e Cy;

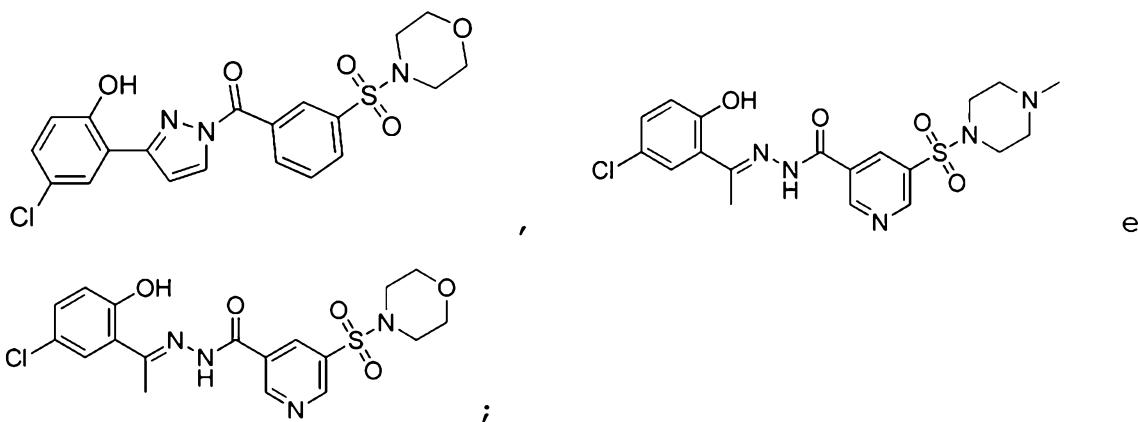
Cy é uma heterocicloalquila selecionada do grupo consistindo em aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, azepanila, oxazolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, piperazinila, oxazinanila, morfolinila, hexa-hidropirimidinila e hexa-hidropiridazinila; e

cada um de R₆ e R₇ é independentemente selecionado do

grupo consistindo em hidrogênio, alquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₆ e heterocicloalquila C₃-C₆;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

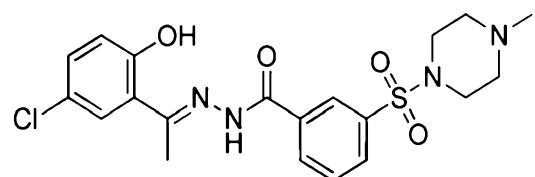
[0114] Em algumas modalidades, a invenção fornece um composto selecionado do grupo consistindo em:





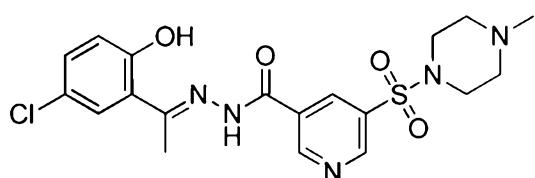
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0115] Em ainda outras modalidades, a invenção fornece um composto que tem uma estrutura representada por uma fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0116] Em ainda outras modalidades, a invenção fornece um composto que tem uma estrutura representada por uma fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0117] A invenção fornece também uma composição farmacêutica que comprehende uma quantidade terapeuticamente

eficaz de qualquer composto da invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[0118] A invenção também fornece um método para o tratamento de um distúrbio de proliferação celular descontrolada em um mamífero, o método compreendendo a etapa de administrar ao mamífero uma quantidade eficaz de qualquer um dos compostos da invenção.

[0119] A invenção também fornece um método para o diminuir a atividade da histona demetilase em um mamífero, o método compreendendo a etapa de administrar ao mamífero uma quantidade eficaz de qualquer um dos compostos da invenção.

2. INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DA HISTONA DEMETILASE

[0120] Em um aspecto, os compostos divulgados apresentam a inibição da atividade da proteína LSD. Ainda em um aspecto adicional, os compostos divulgados exibem inibição seletiva da atividade da proteína LSD1. Ainda em um outro aspecto adicional, os compostos divulgados exibem inibição seletiva da atividade da proteína LSD2. Em ainda um outro aspecto, os compostos divulgados inibem a atividade da LSD demetilase. Em ainda um outro aspecto, os compostos divulgados exibem ligação ao domínio FAD da LSD. Ainda em um outro aspecto adicional, os compostos divulgados exibem inibição da desmetilação mediada por LSD da histona 3 (H3) na posição Lys4. Em ainda um outro aspecto, os compostos

divulgados apresentam inibição da desmetilação mediada pela LSD da H3K3m1 e da H3K4me2. Em ainda um outro aspecto, os compostos divulgados apresentam inibição da desmetilação mediada pela LSD da H3K9me2 e da H3K9me1.

[0121] Em ainda um outro aspecto, os compostos divulgados inibem a atividade da LSD1 demetilase. Em ainda um outro aspecto, os compostos divulgados exibem ligação ao domínio FAD da LSD1. Ainda em um outro aspecto adicional, os compostos divulgados exibem inibição da desmetilação mediada por LSD1 da histona 3 (H3) na posição Lys4. Em ainda um outro aspecto, os compostos divulgados apresentam inibição da desmetilação mediada pela LSD1 da H3K3m1 e da H3K4me2. Em ainda um outro aspecto, os compostos divulgados apresentam inibição da desmetilação mediada pela LSD1 da H3K9me2 e da H3K9me1.

[0122] Em ainda um outro aspecto, os compostos divulgados inibem a atividade da LSD2 demetilase. Em ainda um outro aspecto, os compostos divulgados exibem ligação ao domínio FAD da LSD2. Ainda em um outro aspecto adicional, os compostos divulgados exibem inibição da desmetilação mediada por LSD2 da histona 3 (H3) na posição Lys4. Em ainda um outro aspecto, os compostos divulgados apresentam inibição da desmetilação mediada pela LSD2 da H3K3m1 e da H3K4me2.

[0123] Ainda em um outro aspecto, os compostos divulgados apresentam rompimentos da interação da LSD com um complexo que compreende uma ou mais das proteínas HDAC1/2, CoREST, CtBP1, BRAF35 e BHC80. Ainda em um outro aspecto, os compostos divulgados interrompem a ligação da LSD1 a uma ou mais proteínas selecionadas dentre as proteínas HDAC1/2, CoREST, CtBP1, BRAF35 e BHC80. Ainda em um outro aspecto adicional, os compostos divulgados interrompem a ligação da LSD2 a uma ou mais proteínas selecionadas dentre as proteínas G9a, NSD3, HDAC1/2, CoREST, CtBP1, BRAF35 e BHC80.

[0124] A inibição da atividade da LSD pode ser determinada por uma variedade de métodos *in vitro* e *in vivo*, conhecidos por uma pessoa versada na técnica. Por exemplo, a atividade enzimática pode ser determinada em sistemas de ensaio de enzimas *in vitro*. Em vários aspectos, a atividade enzimática da LSD1 ou da LSD2 pode ser determinada em um ensaio espectrofotométrico. Em resumo, o ensaio baseia-se na reação enzimática de várias etapas em que LSD1 ou LSD2 primeiramente produz H₂O₂ durante a desmetilação da lisina 4 em um peptídeo correspondente aos primeiros 21 aminoácidos da cauda N-terminal da histona H3. Na presença da peroxidase de rabano silvestre, o H₂O₂ produzido reage com ADHP para produzir o composto altamente fluorescente resorufina que pode ser analisado com um comprimento de onda de excitação de 530 a 540 nm e um comprimento de onda de emissão de 585

a 595 nm. O ensaio requer uma fonte de enzima LSD1 ou LSD2, purificada de fontes naturais (por exemplo, de um tecido ou células cultivadas), isolada como uma proteína recombinantemente expressa ou como uma proteína impura em extratos celulares integrais. Em um aspecto, os compostos divulgados exibem inibição da atividade da proteína LSD com uma IC₅₀ em um ensaio EMSA menor que cerca de 300 μM, menor que cerca de 100 μM, menor que cerca de 50 μM, menor que cerca de 10 μM, menor que cerca de 1 μM, menor que cerca de 500 nM ou menor que cerca de 100 nM. Em um outro aspecto, os compostos divulgados exibem inibição da atividade da proteína LSD1 com uma IC₅₀ em um ensaio EMSA menor que cerca de 300 μM, menor que cerca de 100 μM, menor que cerca de 50 μM, menor que cerca de 10 μM, menor que cerca de 1 μM, menor que cerca de 500 nM ou menor que cerca de 100 nM. Ainda em um outro aspecto, os compostos divulgados exibem inibição da atividade da proteína LSD2 com uma IC₅₀ em um ensaio EMSA menor que cerca de 300 μM, menor que cerca de 100 μM, menor que cerca de 50 μM, menor que cerca de 10 μM, menor que cerca de 1 μM, menor que cerca de 500 nM ou menor que cerca de 100 nM.

[0125] Em um aspecto, os compostos divulgados são seletivos para LSD. Em outro aspecto, a inibição seletiva da atividade da LSD é determinada usando um ensaio enzimático. Em vários outros aspectos, o composto inibe a

atividade da LSD em um ensaio enzimático com uma IC₅₀ menor do que a IC₅₀ para MAO A e/ou MAO B. Ou seja, um composto divulgado pode ter seletividade para a proteína LSD vis-à-vis a MAO A e/ou a MAO B. Por exemplo, em um aspecto, um composto divulgado pode inibir a LSD com uma IC₅₀ cerca de 5 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 10 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 20 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 30 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 50 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 100 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 250 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 500 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO A e mais do que cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO A. Em outro aspecto, um composto divulgado pode inibir a LSD com uma IC₅₀ cerca de 5 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 10 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 20 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 30 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 50 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 100 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 250 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 500 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO B e mais do que cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO B.

[0126] Em um aspecto, os compostos divulgados são seletivos para LSD1. Em outro aspecto, a inibição seletiva da atividade LSD1 é determinada usando um ensaio enzimático.

Em vários aspectos adicionais, o composto inibe a atividade LSD1 em um ensaio enzimático com uma IC₅₀ menor que a IC₅₀ para uma ou mais das enzimas LSD2, MAO A e MAO B. Ou seja, um composto divulgado pode ter seletividade para a proteína LSD1 vis-à-vis uma ou mais da LSD2, MAO A e MAO B. Por exemplo, em um aspecto, um composto divulgado pode inibir a LSD1 com uma IC₅₀ de cerca de 5 vezes menor do que a da LSD2, cerca de 10 vezes menor do que a da LSD2, cerca de 20 vezes menor do que a da LSD2, cerca de 30 vezes menor do que a da LSD2 ou cerca de 50 vezes menor do que a da LSD2. Em um outro aspecto, um composto divulgado pode inibir a LSD1 com uma IC₅₀ cerca de 5 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 10 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 20 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 30 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 50 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 100 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 250 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 500 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO A e mais do que cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO A. Em outro aspecto, um composto divulgado pode inibir a LSD1 com uma IC₅₀ cerca de 5 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 10 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 20 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 30 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 50 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 100 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 250 vezes menor do que a da MAO B, cerca

de 500 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO B e mais do que cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO B.

[0127] Em um aspecto, os compostos divulgados são seletivos para a LSD2. Em outro aspecto, a inibição seletiva da atividade LSD2 é determinada usando um ensaio enzimático. Em vários aspectos adicionais, o composto inibe a atividade LSD2 em um ensaio enzimático com uma IC₅₀ menor que a IC₅₀ para uma ou mais das enzimas LSD1, MAO A e MAO B. Ou seja, um composto divulgado pode ter seletividade para a proteína LSD2 vis-à-vis uma ou mais da LSD1, MAO A e MAO B. Por exemplo, em um aspecto, um composto divulgado pode inibir a LSD2 com uma IC₅₀ de cerca de 5 vezes menor do que a da LSD1, cerca de 10 vezes menor do que a da LSD1, cerca de 20 vezes menor do que a da LSD1, cerca de 30 vezes menor do que a da LSD1 ou cerca de 50 vezes menor do que a da LSD1. Em um outro aspecto, um composto divulgado pode inibir a LSD2 com uma IC₅₀ cerca de 5 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 10 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 20 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 30 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 50 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 100 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 250 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 500 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO A e mais do que cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO A. Em outro aspecto, um

composto divulgado pode inibir a LSD2 com uma IC₅₀ cerca de 5 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 10 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 20 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 30 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 50 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 100 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 250 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 500 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO B e mais do que cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO B.

[0128] Em vários aspectos, os compostos divulgados apresentam ligação a uma proteína LSD. Em outro aspecto, os compostos divulgados exibem ligação ao domínio FAD de uma proteína LSD. Em ainda outro aspecto, os compostos divulgados apresentam ligação à proteína LSD1. Ainda em outro aspecto adicional, os compostos divulgados apresentam ligação à proteína LSD2. A afinidade de ligação de um composto divulgado para uma proteína LSD, por exemplo, proteína LSD1, pode ser determinada por vários métodos conhecidos por uma pessoa versada na técnica. Em um aspecto, os compostos divulgados apresentam ligação à proteína LSD com uma K_D menor que cerca de 50 μM, menor que cerca de 10 μM, menor que cerca de 1 μM, menor que cerca de 500 nM ou menor que cerca de 100 nM. Em outro aspecto, a K_D é determinada usando um método SPR. Ainda em outro aspecto, a ligação é determinada usando a proteína LSD1. Ainda em um

aspecto adicional, a ligação é determinada usando a proteína LSD2.

[0129] Em vários aspectos adicionais, a ligação da LSD é seletiva. Em um aspecto adicional, os compostos divulgados exibem uma K_D para a ligação da LSD menor do que a K_D da MAO A e/ou da MAO B. Ou seja, um composto divulgado pode ter seletividade para a proteína LSD vis-à-vis das proteínas MAO A e/ou da MAO B. Por exemplo, em um aspecto, um composto divulgado pode se ligar à LSD com uma K_D cerca de 5 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 10 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 20 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 30 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 50 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 100 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 250 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 500 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO A e mais do que cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO A. Em outro aspecto, um composto divulgado pode se ligar à LSD com uma K_D cerca de 5 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 10 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 20 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 30 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 50 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 100 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 250 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 500 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 1000 vezes menor do

que a da MAO B é mais do que cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO B.

[0130] Em vários aspectos adicionais, a ligação da LSD1 é seletiva. Em outro aspecto, os compostos divulgados exibem uma K_D para a ligação da LSD1 menor do que a K_D para uma ou mais da LSD2, MAO A e MAO B. Ou seja, um composto divulgado pode ter seletividade para a proteína LSD1 vis-à-vis uma ou mais das proteínas LSD2, MAO A e MAO B. Por exemplo, em um aspecto, um composto divulgado pode se ligar à LSD1 com uma K_D de cerca de 5 vezes menor do que a da LSD2, cerca de 10 vezes menor do que a da LSD2, cerca de 20 vezes menor do que a da LSD2, cerca de 30 vezes menor do que a da LSD2 ou cerca de 50 vezes menor do que a da LSD2. Em um outro aspecto, um composto divulgado pode se ligar à LSD1 com uma K_D cerca de 5 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 10 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 20 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 30 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 50 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 100 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 250 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 500 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO A e mais do que cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO A. Em outro aspecto, um composto divulgado pode se ligar à LSD1 com uma K_D cerca de 5 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 10 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 20 vezes menor do

que a da MAO B, cerca de 30 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 50 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 100 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 250 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 500 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO B e mais do que cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO B.

[0131] Em vários aspectos adicionais, a ligação da LSD2 é seletiva. Em outro aspecto, os compostos divulgados exibem uma K_D para a ligação da LSD2 menor do que a K_D para uma ou mais da LSD1, MAO A e MAO B. Ou seja, um composto divulgado pode ter seletividade para a proteína LSD2 vis-à-vis uma ou mais das proteínas LSD1, MAO A e MAO B. Por exemplo, em um aspecto, um composto divulgado pode se ligar à LSD2 com uma K_D de cerca de 5 vezes menor do que a da LSD1, cerca de 10 vezes menor do que a da LSD1, cerca de 20 vezes menor do que a da LSD1, cerca de 30 vezes menor do que a da LSD1 ou cerca de 50 vezes menor do que a da LSD1. Em um outro aspecto, um composto divulgado pode se ligar à LSD2 com uma K_D cerca de 5 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 10 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 20 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 30 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 50 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 100 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 250 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 500 vezes menor do que a da MAO A, cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO A e mais do que

cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO A. Em outro aspecto, um composto divulgado pode se ligar à LSD2 com uma K_D cerca de 5 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 10 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 20 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 30 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 50 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 100 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 250 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 500 vezes menor do que a da MAO B, cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO B e mais do que cerca de 1000 vezes menor do que a da MAO B.

[0132] Alternativamente, a inibição da atividade da proteína STAT pode ser determinada em um ensaio baseado em células. Há uma variedade de ensaios baseados em células que são adequados para determinação da inibição da atividade da proteína LSD conhecida por uma pessoa versada na técnica. Por exemplo, a inibição do crescimento celular ou interrupção celular pode ser determinada usando uma célula, seja uma linhagem celular permanente ou uma cultura de células primária que tem uma proteína LSD com atividade de disfunção. Em outro aspecto, a proteína LSD é LSD1. Em ainda um outro aspecto, a proteína LSD é LSD2. Ainda em um aspecto adicional, a disfunção da proteína LSD é uma em que a proteína LSD adquiriu um ganho de mutação de função. Alternativamente, a disfunção da proteína LSD tem um fenótipo de atividade persistente ou constitutiva. Por exemplo, a

proteína LSD pode ter uma atividade persistente ou constitutiva devido a uma disfunção em uma proteína reguladora a montante. Em outro aspecto, a proteína LSD é superexpressa devido a uma disfunção na regulação da transcrição e/ou tradução do gene da LSD. Em outro aspecto, a célula abriga um oncogene ativo que está associado com a disfunção da LSD.

[0133] Em um aspecto, os compostos divulgados e os produtos dos métodos divulgados de fazer inibir o crescimento celular. Em ainda um outro aspecto, os compostos divulgados e os produtos dos métodos divulgados inibem o crescimento celular em um sistema de ensaios *in vitro*. Ainda em outro aspecto, o sistema de ensaio *in vitro* faz uso de uma linhagem celular derivada de um câncer ou tumor selecionado de câncer de mama, câncer de ovário, câncer testicular, câncer de pulmão, câncer de fígado, câncer de próstata, câncer de pâncreas e um sarcoma. Ainda em um aspecto adicional, a linhagem celular é derivada de uma fonte humana. Ainda em um aspecto adicional, os compostos divulgados inibem o crescimento celular em uma célula com uma proteína LSD persistentemente ativa. Ainda em outro aspecto, a linhagem celular tem uma proteína LSD ativada. Ainda em um aspecto adicional, a linhagem celular é selecionada de AN3 CA, BT-20, BT-549, HCT 116, HER218, MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-235, MDA-MB-435S, MDA-MB-468, PANC-1, PC-3, SK-N-MC, T-47D e U-

87 MG. Em um aspecto, os compostos divulgados exibem inibição da atividade de crescimento celular em um ensaio baseado em células *in vitro* com uma IC₅₀ menor que cerca de 500 μM , menor que cerca de 250 μM , menor que cerca de 100 μM , menor que cerca de 50 μM , menor que cerca de 10 μM , menor que cerca de 1 μM , menor que cerca de 500 nM, menor que cerca de 100 nM, menor que cerca de 10 nM e menor que cerca de 1 nM.

[0134] Em um aspecto, os compostos divulgados e os produtos dos métodos divulgados de fazer inibir a migração celular. Em ainda um outro aspecto, os compostos divulgados e os produtos dos métodos divulgados inibem a migração celular em um sistema de ensaio *in vitro*. Ainda em outro aspecto, o sistema de ensaio *in vitro* faz uso de uma linhagem celular derivada de um câncer ou tumor selecionado de câncer de mama, câncer de ovário, câncer testicular, câncer de pulmão, câncer de fígado, câncer de próstata, câncer de pâncreas e um sarcoma. Ainda em um aspecto adicional, a linhagem celular é derivada de uma fonte humana. Ainda em um aspecto adicional, os compostos divulgados inibem o crescimento celular em uma célula com uma proteína LSD persistentemente ativa. Ainda em outro aspecto, a linhagem celular tem uma proteína LSD ativada. Ainda em um aspecto adicional, a linhagem celular é selecionada de AN3 CA, BT-20, BT-549, HCT 116, HER218, MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-235,

MDA-MB-435S, MDA-MB-468, PANC-1, PC-3, SK-N-MC, T-47D e U-87 MG. Em um aspecto, os compostos divulgados exibem inibição da migração celular em um ensaio à base de célula *in vitro* com uma IC₅₀ menor que cerca de 300 μM, menor que cerca de 100 μM, menor que cerca de 50μM, menor que cerca de 10 μM, menor que cerca de 1 μM, menor que cerca de 500 nM ou menor que cerca de 100 nM.

C. MÉTODOS PARA FAZER OS COMPOSTOS

[0135] Em um aspecto, a invenção refere-se aos métodos para fazer compostos úteis como inibidores da LSD. Em outro aspecto, os produtos dos métodos de fabricação divulgados são moduladores da atividade da LSD. Ainda em outro aspecto, aos produtos dos métodos divulgados de fazer se ligar a uma proteína STAT e modular negativamente a atividade da LSD. Os compostos podem, em um aspecto, apresentar seletividade de subtipo. Ainda em outro aspecto, os produtos dos métodos para fazer revelados apresentam seletividade para o membro LSD1 da família de proteínas LSD. Ainda em outro aspecto, os produtos dos métodos divulgados de fazer apresentar seletividade para o membro LSD2 da família de proteínas LSD.

[0136] Em um aspecto, a invenção refere-se aos métodos para fazer compostos úteis como inibidores da histona demetilase, que pode ser útil no tratamento de distúrbios de proliferação celular descontrolada. Em outro aspecto, a

histona demetilase é LSD1. Ainda em um aspecto adicional, a histona demetilase é LSD2.

[0137] Os compostos dessa invenção podem ser preparados utilizando reações, conforme mostrado nos esquemas reacionais a seguir, além de outras manipulações padrão que são conhecidas na literatura ou exemplificadas nas seções experimentais ou claras para uma pessoa versada na técnica. Para fins de clareza, exemplos com um único substituinte são mostrados onde vários substituintes são permitidos sob as definições divulgadas nesse documento.

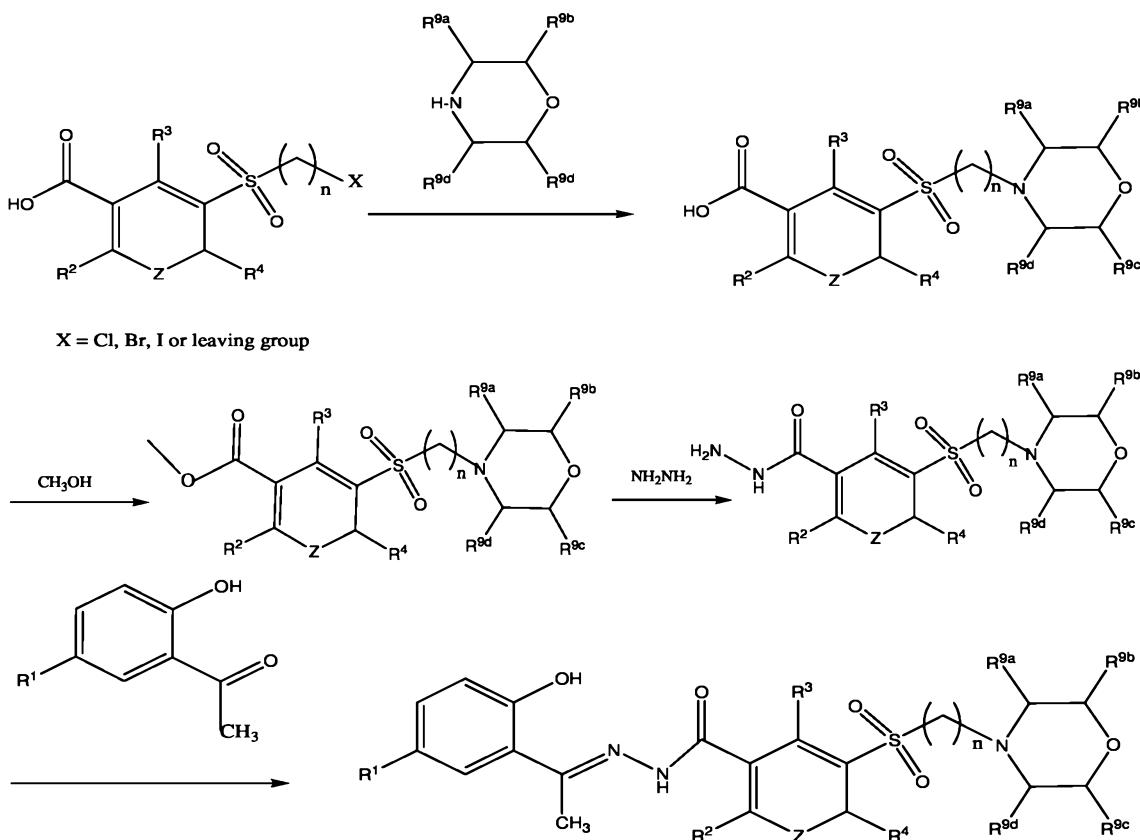
[0138] As reações usadas para gerar os compostos dessa invenção são preparadas utilizando reações, conforme mostrado nos esquemas reacionais a seguir, além de outras manipulações padrão que são conhecidas na literatura ou para uma pessoa versada na técnica. Os exemplos a seguir são fornecidos para que a invenção possa ser mais plenamente compreendida, são apenas ilustrativos e não devem ser interpretados como limitantes.

[0139] Em um aspecto, os compostos divulgados compreendem os produtos dos métodos sintéticos divulgados nesse documento. Em outro aspecto, os compostos divulgados compreendem um composto produzido por um método sintético descrito nesse documento. Ainda em um aspecto adicional, a invenção compreende uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz do produto

dos métodos divulgados e um veículo farmaceuticamente aceitável. Ainda em um outro aspecto, a invenção compreende um método para fabricar um medicamento compreendendo combinar pelo menos um composto de qualquer um dos compostos divulgados ou pelo menos um produto dos métodos divulgados com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

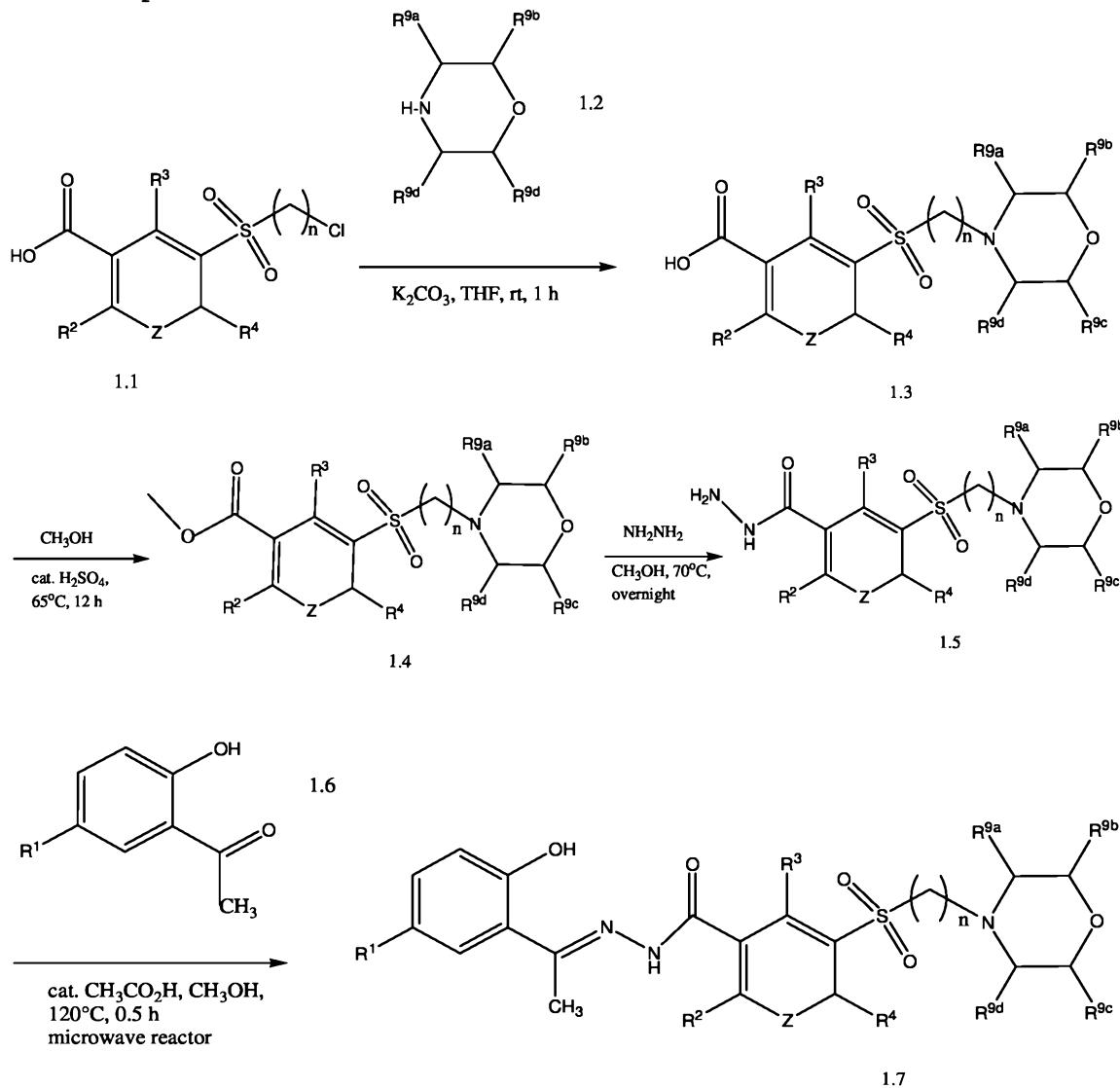
1. ROTA I

[0140] Em um aspecto, análogos de (E)-N'-(1-feniletilideno)benzohidrazida da presente invenção podem ser preparados genericamente pelo esquema sintético como mostrado abaixo.



[0141] Os compostos são representados de forma genérica, com substituintes, como observado nas descrições

de composto em outras partes nesse documento. Um exemplo mais específico é definido abaixo.



[0142] Em um aspecto, a Rota I começa com um derivado ácido substituído adequado (1.1). Derivados de ácido substituídos adequados (1.1) são disponíveis comercialmente ou podem ser prontamente preparados por uma pessoa versada na técnica. Em uma reação típica, o composto do tipo 1.1 é adicionado ao derivado de amina do tipo 1.2 na presença de

uma base adequada, por exemplo, carbonato de potássio, em solvente adequado, como THF. A reação é agitada em temperatura ambiente (cerca de 15 a 30 °C) por um período de tempo suficiente para completar a reação, por exemplo, cerca de doze horas. Após o término da reação, o solvente é removido sob vácuo, e o composto tipo 1.3 é isolado e purificado por cromatografia.

[0143] Em um aspecto, compostos tipo 1.4 podem ser preparados pela reação dos compostos tipo 1.3 com um álcool por uma reação de esterificação. Em uma reação típica, um composto tipo 1.3 é aquecido a uma temperatura adequada (por exemplo, sob refluxo, a cerca de 65 °C) em um solvente alcoólico adequado, por exemplo, metanol, na presença de um catalisador ácido como ácido sulfúrico concentrado por um período de tempo suficiente para completar a reação, por exemplo, de um dia para o outro (cerca de 8 a 18 h). Após o término da reação, o solvente é removido sob vácuo, e o composto tipo 1.4 é isolado e purificado por cromatografia.

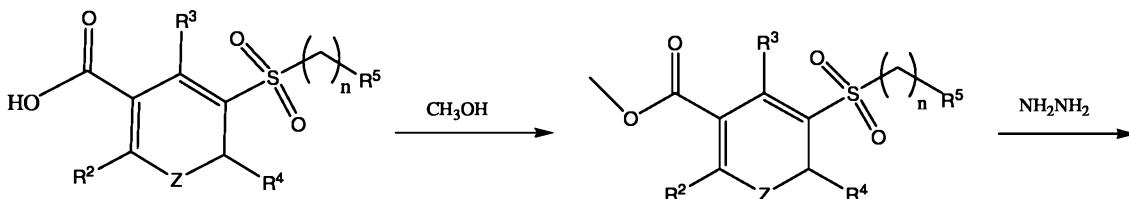
[0144] Em um aspecto, compostos tipo 1.4 podem fornecer compostos tipo 1.5 pela reação com um derivado de hidrazina apropriado (NH_2NHR_4). Em uma reação típica, um composto tipo 1.4 é adicionado a um derivado de hidrazina adequado (NH_2NHR_4) e aquecido a uma temperatura adequada (por exemplo, sob refluxo, a cerca de 65 °C) em um solvente adequado, por exemplo, metanol, por um período de tempo

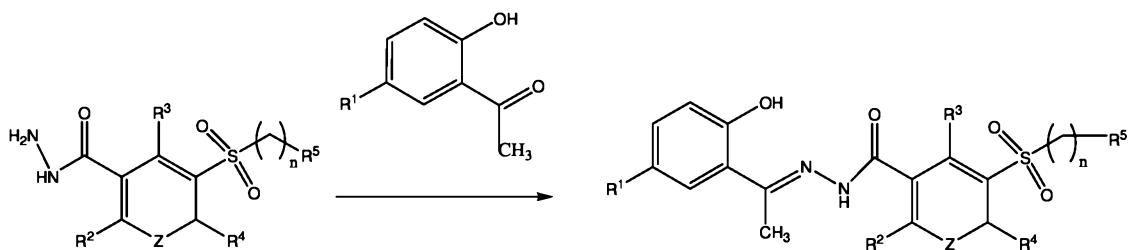
suficiente para completar a reação (por exemplo, cerca de 12 h). Após o término da reação, o solvente é removido sob vácuo, e o composto tipo 1.5 é isolado e purificado por cromatografia.

[0145] Em um aspecto, compostos tipo 1.5 podem fornecer compostos tipo 1.7 pela reação com um composto contendo carbonila apropriado (1.6). Em uma reação típica, um composto tipo 1.6 e um derivado de hidrazina apropriado (1.5) são dissolvidos em um solvente adequado, por exemplo, metanol, na presença de um catalisador ácido adequado (por exemplo, ácido acético), e a mistura é aquecida usando um reator de micro-ondas em temperatura adequada, por exemplo, cerca de 120 °C, por um período de tempo suficiente para completar a reação (por exemplo, cerca de 30 min). Após terminar a reação e o arrefecimento, o solvente é removido sob vácuo e os compostos tipo 1.7 são isolados e purificados por cromatografia.

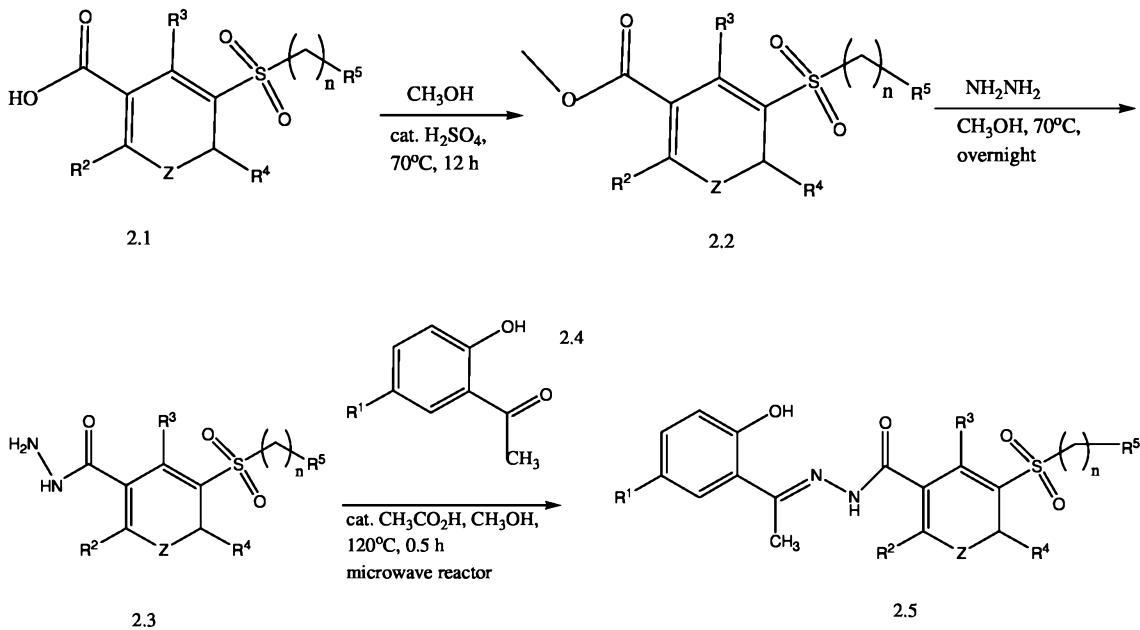
2. ROTA II

[0146] Em um aspecto, análogos de (E)-N'-(1-feniletilideno)benzohidrazida da presente invenção podem ser preparados genericamente pelo esquema sintético como mostrado abaixo.





[0147] Os compostos são representados de forma genérica, com substituintes, como observado nas descrições de composto em outras partes nesse documento. Um exemplo mais específico é definido abaixo.



[0148] Em um aspecto, a Rota II começa com um derivado ácido substituído adequado (2.1). Derivados de ácido adequados substituídos (2.1) estão disponíveis comercialmente ou podem ser facilmente preparados por um hábil na arte. Em um aspecto, compostos do tipo 2.2 podem

ser preparados pela reação de compostos tipo 2.1 com um álcool por uma reação de esterificação. Em uma reação típica, um composto tipo 2.1 é aquecido a uma temperatura adequada (por exemplo, sob refluxo, a cerca de 70 °C) em um solvente alcoólico adequado, por exemplo, metanol, na presença de um catalisador ácido como ácido sulfúrico concentrado, por um período de tempo suficiente para completar a reação, por exemplo, de um dia para o outro (cerca de 8 a 18 h). Após o término da reação, o solvente é removido sob vácuo, e o composto tipo 2.2 é isolado e purificado por cromatografia.

[0149] Em um aspecto, compostos tipo 2.2 podem fornecer compostos tipo 2.3 pela reação com um derivado de hidrazina apropriado (NH_2NHR_4). Em uma reação típica, um composto tipo 2.2 é adicionado a um derivado de hidrazina adequado (NH_2NHR_4) e aquecido a uma temperatura adequada (por exemplo, sob refluxo, a cerca de 70 °C) em um solvente adequado, por exemplo, metanol, por um período de tempo suficiente para completar a reação, como de um dia para o outro (por exemplo, de 8 a 18 h). Após o término da reação, o solvente é removido sob vácuo, e o composto tipo 2.3 é isolado e purificado por cromatografia.

[0150] Em um aspecto, compostos tipo 2.3 podem ser usados para produzir compostos tipo 2.5 pela reação com um composto contendo carbonila apropriado (2.4). Em uma reação

típica, um composto 2.4 e um derivado de hidrazina apropriado (2.3) são dissolvidos em um solvente adequado, por exemplo, metanol, na presença de um catalisador ácido adequado (por exemplo, ácido acético), e a mistura é aquecida usando um reator de micro-ondas em temperatura adequada, por exemplo, cerca de 120 °C, por um período de tempo suficiente para completar a reação (por exemplo, cerca de 30 min). Após terminar a reação e o arrefecimento, o solvente é removido sob vácuo e os compostos tipo 2.5 são isolados e purificados por cromatografia.

[0151] Em um aspecto adicional, o composto produzido exibe inibição de uma histona demetilase. Em um outro aspecto adicional, a histona demetilase é um membro da família lisina específica ("LSD"), de histona demetilases. Ainda em um aspecto adicional, a histona demetilase é LSD1. Ainda em um aspecto adicional, a histona demetilase é LSD2. Ainda em um aspecto adicional, o composto produzido exibe inibição da viabilidade celular.

[0152] Em um aspecto adicional, o composto produzido exibe inibição com uma IC₅₀ menor que cerca de 1,0 ×10⁻⁴ M. Ainda em um aspecto adicional, o composto produzido exibe inibição com uma IC₅₀ menor que cerca de 1,0 ×10⁻⁵ M. Ainda em um aspecto adicional, o composto produzido exibe inibição com uma IC₅₀ menor que cerca de 1,0 ×10⁻⁶ M. Ainda em um aspecto adicional, o composto produzido exibe inibição com

uma IC₅₀ menor que cerca de 1,0 ×10⁻⁷ M. Ainda em um aspecto adicional, o composto produzido exibe inibição com uma IC₅₀ menor que cerca de 1,0 ×10⁻⁸ M. Ainda em um aspecto adicional, o composto produzido exibe inibição com uma IC₅₀ menor que cerca de 1,0 ×10⁻⁹ M.

[0153] Está previsto que cada um dos métodos divulgados pode compreender ainda etapas, manipulações, e/ou componentes adicionais. Também é contemplado que qualquer uma ou mais etapas, manipulações e/ou componentes podem ser opcionalmente omitidos da invenção. É compreendido que métodos divulgados podem ser usados para produzir os compostos divulgados. Também é compreendido que os produtos dos métodos divulgados podem ser utilizados nos métodos de uso divulgados.

D. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[0154] Em um aspecto, a invenção refere-se às composições farmacêuticas compreendendo os compostos divulgados. Ou seja, uma composição farmacêutica pode ser fornecida, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto divulgado ou pelo menos um produto de um método divulgado, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[0155] Em um aspecto adicional, a invenção refere-se às composições farmacêuticas, compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade eficaz do

produto de um método sintético divulgado. Em um aspecto adicional, a quantidade eficaz é uma quantidade terapeuticamente eficaz. Em outro aspecto, a quantidade eficaz é uma quantidade profilaticamente eficaz. Em um aspecto adicional, o composto é um composto divulgado.

[0156] Em certos aspectos, as composições farmacêuticas divulgadas compreendem os compostos divulgados (incluindo sal/sais farmaceuticamente aceitável/aceitáveis do(s) mesmo(s) como um ingrediente ativo, um veículo farmaceuticamente aceitável e, opcionalmente, outros ingredientes terapêuticos ou adjuvantes. As presentes composições incluem aquelas adequadas para administração oral, retal, tópica e parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular e intravenosa), embora a rota mais adequada em qualquer determinado caso dependerá do hospedeiro particular, e da natureza e da gravidade das condições para as quais o ingrediente ativo está sendo administrado. As composições farmacêuticas podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na arte farmacêutica.

[0157] Conforme utilizado na presente invenção, o termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se aos sais preparados a partir de bases ou ácidos não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis. Quando o composto da presente

invenção é ácido, o seu sal correspondente pode ser convenientemente preparado a partir de bases não tóxicas farmaceuticamente aceitáveis, incluindo bases inorgânicas e bases orgânicas. Os sais derivados de tais bases inorgânicas incluem sais de alumínio, amônio, cálcio, cobre (cúprico e cuproso), férrico, ferroso, lítio, magnésio, manganês (mangânico e manganoso), potássio, sódio, zinco e sais similares. Sais particularmente preferenciais são os sais de amônio, cálcio, magnésio, potássio e sódio. Sais derivados de bases não tóxicas farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, bem como aminas cíclicas e aminas substituídas, tais como aminas que ocorrem na natureza e substituídas sintetizadas. Outras bases não tóxicas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis das quais os sais podem ser formados incluem resinas de troca iônica como, por exemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina e similares.

[0158] Conforme utilizado na presente invenção, o termo "ácidos não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis", inclui ácidos inorgânicos, ácidos orgânicos e sais preparados dos mesmos, por exemplo, ácido acético, benzenossulfônico, benzoico, canforsulfônico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glucônico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, lático, maleico, málico, mandélico, metanossulfônico, mágico, nítrico, pamoico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenossulfônico e similares. São preferenciais os ácidos cítrico, bromídrico, clorídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico e tartárico.

[0159] Na prática, os compostos da invenção, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos dessa invenção podem ser combinados como o ingrediente ativo na mistura íntima com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais. O veículo pode assumir uma grande variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para a administração, por exemplo, oral ou parenteral (incluindo intravenosa). Assim, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser apresentadas como unidades discretas adequadas para administração oral, tais como cápsulas, hóstias ou comprimidos, cada um contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo. Além disso, as composições podem ser

apresentadas como um pó, como grânulos, como uma solução em um líquido aquoso, como um líquido não aquoso, como uma emulsão óleo em água ou como uma emulsão líquida água em óleo. Além das formas de dosagem comuns estabelecidas acima, os compostos da invenção e/ou sal/sais farmaceuticamente aceitável/aceitáveis dos mesmos também podem ser administrados por meios de liberação controlada e/ou dispositivos de administração. As composições podem ser preparadas por qualquer um dos métodos farmacêuticos. Em geral, tais métodos incluem uma etapa de associar o ingrediente ativo com o veículo que constitui um ou mais ingredientes necessários. Em geral, as composições são preparadas pela mistura uniforme e íntima do ingrediente ativo com veículos líquidos, veículos sólidos ou finamente divididas ou ambos. Em seguida, o produto pode ser convenientemente moldado na apresentação desejada.

[0160] Assim, as composições farmacêuticas dessa invenção podem incluir um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável dos compostos da invenção. Os compostos da invenção, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, também podem ser incluídos em composições farmacêuticas em combinação com um ou mais outros compostos terapeuticamente ativos.

[0161] O veículo farmacêutico utilizado pode ser, por exemplo, um sólido, líquido ou gás. Exemplos de veículos

sólidos incluem lactose, terra alba, sacarose, talco, gelatina, ágar, pectina, acácia, estearato de magnésio e ácido esteárico. São exemplos de veículos líquidos o xarope de açúcar, óleo de amendoim, óleo de oliva e água. Exemplos de veículos gasosos incluem dióxido de carbono e nitrogênio.

[0162] Na preparação das composições para a formulação de dosagem oral, qualquer meio farmacêutico covalente pode ser utilizado. Por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois, agentes flavorizantes, conservantes, agentes corantes e similares podem ser usados para formar preparações líquidas orais como suspensões, elixires e soluções; enquanto veículos como amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, ligantes, agentes desintegrantes e similares podem ser usados para formar preparações sólidas orais, como pós, cápsulas e comprimidos. Por causa de sua facilidade de administração, os comprimidos e cápsulas são as unidades de dosagem oral preferenciais pelas quais os veículos farmacêuticos sólidos são utilizados. Opcionalmente, os comprimidos podem ser revestidos por técnicas padrão aquosas ou não aquosas.

[0163] Um comprimido contendo a composição dessa invenção pode ser preparado por compressão ou moldagem, opcionalmente, com um ou mais ingredientes coadjuvantes ou adjuvantes. Os comprimidos compactados podem ser preparados

por compressão, em uma máquina adequada, o ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre, como pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, tensoativo ou agente dispersante. Os comprimidos moldados podem ser feitos por moldagem em uma máquina adequada, de uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte.

[0164] As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem um composto da invenção (ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis) como um ingrediente ativo, um veículo farmaceuticamente aceitável e, opcionalmente, um ou mais agentes terapêuticos ou adjuvantes adicionais. As presentes composições incluem composições adequadas para administração oral, retal, tópica e parenteral (incluindo a administração subcutânea, intramuscular e intravenosa), embora a via mais adequada em qualquer determinado caso dependerá do hospedeiro particular e da natureza e da gravidade das condições para as quais o ingrediente ativo está sendo administrado. As composições farmacêuticas podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na arte farmacêutica.

[0165] As composições farmacêuticas da presente invenção adequadas para a administração parenteral podem ser preparadas como soluções ou suspensões dos compostos ativos

em água. Um tensoativo adequado pode ser incluído como, por exemplo, hidroxipropilcelulose. Dispersões também podem ser preparadas em glicerol, polietilenoglicóis líquidos e misturas das mesmas em óleos. Além disso, um conservante pode ser incluído para impedir o crescimento prejudicial de microrganismos.

[0166] As composições farmacêuticas da presente invenção adequadas para uso injetável incluem soluções aquosas estéreis ou dispersões. Além disso, as composições podem estar na forma de pós estéreis para a preparação extemporânea de tais soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Em todos os casos, a forma injetável final deve ser estéril e deve ser efetivamente fluida para uma fácil seringabilidade. As composições farmacêuticas devem ser estáveis sob as condições de fabricação e armazenamento; assim, elas devem ser preferencialmente protegidas contra a ação contaminante de microrganismos, como bactérias e fungos. O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propilenoglicol e polietilenoglicol líquido), óleos vegetais e misturas adequadas dos mesmos.

[0167] As composições farmacêuticas da presente invenção podem estar em uma forma adequada para uso tópico como, por exemplo, um aerossol, creme, unguento, loção, talco, enxáques bucais, gargarejos e similares. Além disso,

as composições podem estar em uma forma adequada para uso em dispositivos transdérmicos. Essas formulações podem ser preparadas utilizando um composto da invenção, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, através de métodos de processamento convencionais. Por exemplo, um creme ou unguento é preparado através da mistura de material hidrofílico e água, juntamente com cerca de 5% em peso a cerca de 10% em peso do composto, para produzir um creme ou unguento com consistência desejada.

[0168] As composições farmacêuticas dessa invenção podem estar em uma forma adequada para a administração retal, em que o veículo é um sólido. É preferível que a mistura forme supositórios de dosagem unitária. Veículos adequados incluem manteiga de cacau e outros materiais, comumente usados na técnica. Os supositórios podem ser convenientemente formados primeiramente pela mistura da composição com o(s) veículo(s) derretidos ou amolecidos, seguido pela refrigeração e moldagem nos moldes.

[0169] Além dos ingredientes de veículo acima mencionados, as formulações farmacêuticas descritas acima podem incluir, como apropriado, um ou mais ingredientes de veículo adicionais, como diluentes, tampões, agentes flavorizantes, aglutinantes, agentes tensoativos, espessantes, lubrificantes, conservantes (incluindo antioxidantes) e similares. Além disso, outros adjuvantes

podem ser incluídos para tornar a formulação isotônica com o sangue do receptor tencionado. Composições contendo um composto da invenção, e/ou sais farmaceuticamente aceitável dos mesmos, também podem ser preparados na forma concentrada de pó ou líquido.

[0170] Nas condições de tratamento que requerem a inibição ou modulação negativa da atividade da proteína LSD, um nível de dosagem apropriado será geralmente de cerca de 0,01 a 500 mg por Kg de peso corporal do paciente por dia, e pode ser administrado em doses únicas ou múltiplas. Preferencialmente, o nível de dosagem será de cerca de 0,1 a cerca de 250 mg/Kg por dia; mais preferencialmente, de 0,5 a 100 mg/Kg por dia. Um nível de dosagem adequado pode ser de cerca de 0,01 a 250 mg/Kg por dia, de cerca de 0,05 a 100 mg/Kg por dia, ou de cerca de 0,1 a 50 mg/Kg por dia. Dentro deste intervalo, a dosagem pode ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5,0 ou de 5,0 a 50 mg/Kg por dia. Para administração oral, as composições são preferencialmente fornecidas na forma de comprimidos contendo 1,0 a 1000 miligramas do ingrediente ativo, particularmente 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 e 1000 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dose do paciente a ser tratado. O composto pode ser administrado em um regime de 1 a 4 vezes por dia, preferencialmente de uma ou duas vezes por dia. Este regime

de dosagem pode ser ajustado para fornecer a resposta terapêutica ideal.

[0171] Entende-se, no entanto, que o nível de dose específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores. Tais fatores incluem a idade, o peso corporal, o estado geral de saúde, o sexo e a dieta do paciente. Outros fatores incluem o tempo e a via de administração, a taxa de excreção, a combinação de fármacos e o tipo e a gravidade da doença específica em terapia.

[0172] A presente invenção é adicionalmente direcionada para um método para a fabricação de um medicamento para inibir ou modular negativamente a atividade da proteínas LSD (por exemplo, o tratamento de um distúrbio de proliferação celular descontrolada, ou um ou mais distúrbios neurodegenerativos associados com a disfunção da LSD) em mamíferos (por exemplo, em seres humanos), compreendendo combinar um ou mais compostos, produtos ou composições divulgados com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. Assim, em um aspecto, a invenção refere-se a um método para fabricar um medicamento que compreende combinar pelo menos um composto divulgado ou pelo menos um produto divulgado com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

[0173] As composições farmacêuticas divulgadas podem compreender adicionalmente outros compostos terapeuticamente

ativos, que são geralmente aplicados no tratamento das condições patológicas acima mencionadas.

[0174] Entende-se que as composições divulgadas podem ser preparadas a partir dos compostos divulgados. Entende-se também que as composições divulgadas podem ser utilizadas nos métodos de uso divulgados.

E. MÉTODOS DE USO DOS COMPOSTOS E DAS COMPOSIÇÕES

[0175] Os compostos divulgados podem ser usados como agentes individuais ou em combinação com um ou mais outros fármacos no tratamento, prevenção, controle, melhoria ou redução do risco das doenças, distúrbios e condições acima mencionadas para os quais os compostos de fórmula I ou os outros fármacos têm utilidade, onde a combinação de fármacos juntos são mais seguras ou mais eficazes do que qualquer fármaco isoladamente. O(s) outro(s) fármaco(s) pode(m) ser administrado(s) por uma via e em uma quantidade comumente usada para essa finalidade, simultaneamente ou sequencialmente com um composto divulgado. Quando um composto divulgado é usado simultaneamente com um ou mais outros fármacos, uma composição farmacêutica na forma de dosagem unitária contendo tais fármacos e o composto divulgado é preferencial. No entanto, a terapia de combinação também pode ser administrada na sobreposição de programações. Prevê-se também que a combinação de um ou

mais ingredientes ativos e um composto divulgado será mais eficaz do que qualquer um deles como um agente individual.

[0176] As composições farmacêuticas e os métodos da presente invenção podem compreender ainda outros compostos terapeuticamente ativos, como observado na presente invenção, que são geralmente aplicados no tratamento das condições patológicas acima mencionadas.

1. MÉTODOS DE TRATAMENTO

[0177] Os compostos divulgados na presente invenção são úteis para o tratamento, prevenção, melhoria, controle ou redução do risco de uma variedade de distúrbios, em que o paciente ou o indivíduo poderiam se beneficiar a partir da inibição ou modulação negativa de uma proteína LSD. Em um aspecto, um tratamento pode incluir a inibição seletiva da LSD até uma medida eficaz para afetar a atividade de desmetilação da histona. Assim, um distúrbio pode ser associado com a atividade de desmetilação da histona, por exemplo, com a regulamento epigenética disfuncional dos genes em uma célula cancerosa. Em um aspecto, é fornecido um método de tratamento ou prevenção de um distúrbio em um indivíduo que comprehende a etapa de administrar ao indivíduo pelo menos uma composição divulgada; e/ou pelo menos uma composição farmacêutica divulgada; e/ou pelo menos um produto divulgado em uma dosagem e quantidade eficaz para tratar o distúrbio no indivíduo.

[0178] Também é fornecido um método para o tratamento de um ou mais distúrbios, para os quais é previsto que a inibição da LSD é benéfica em um indivíduo, que compreende a etapa de administrar ao indivíduo pelo menos um composto divulgado; pelo menos uma composição farmacêutica divulgada; e/ou pelo menos um produto divulgado em uma dosagem e quantidade eficaz para tratar o distúrbio no indivíduo.

[0179] Em um aspecto, é fornecido um método para o tratamento de um distúrbio de proliferação celular descontrolada, compreendendo: administrar a um indivíduo pelo menos um composto divulgado; pelo menos uma composição farmacêutica divulgada; e/ou pelo menos um produto divulgado em uma dosagem e quantidade eficaz para tratar o distúrbio no indivíduo. Em um aspecto adicional, é fornecido um método para tratar ou prevenir um distúrbio neurodegenerativo, que compreende: administrar a um indivíduo pelo menos um composto divulgado; pelo menos uma composição farmacêutica divulgada; e/ou pelo menos um produto divulgado em uma dosagem e quantidade eficaz para tratar o distúrbio no indivíduo. Também é fornecido um método para o tratamento de um distúrbio em um mamífero que compreende a etapa de administrar ao mamífero pelo menos um composto, composição ou medicamento divulgado.

[0180] A invenção é dirigida para o uso das composições químicas descritas para tratar doenças ou distúrbios em pacientes (preferencialmente seres humanos) em que poder-se-ia prever que a inibição da LSD teria um efeito terapêutico, como distúrbios da proliferação celular descontrolada (por exemplo, cânceres) e distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer, doença de Huntington e a doença de Parkinson pela administração de um ou mais compostos ou produtos divulgados.

[0181] Os compostos divulgados na presente invenção são úteis no tratamento, prevenção, melhoria, controle ou redução do risco de uma variedade de distúrbios de proliferação celular descontrolada. Em um aspecto, o distúrbio de proliferação celular descontrolada está associado com uma disfunção da histona demetilase. Em outro aspecto, a disfunção da histona demetilase é a desregulação da LSD. Ainda em outro aspecto, a disfunção da histona demetilase é a desregulação da LSD1. Ainda em outro aspecto adicional, a disfunção da histona demetilase é a desregulação da LSD2.

[0182] Também é fornecido um método de uso de um composto, composição ou medicamento divulgado. Em um aspecto, o método de uso é direcionado para o tratamento de um distúrbio. Em um aspecto adicional, os compostos divulgados podem ser usados como agentes individuais ou em

combinação com um ou mais outros fármacos no tratamento, prevenção, controle, melhoria ou redução do risco das doenças, distúrbios e condições acima mencionadas para os quais o composto ou os outros fármacos têm utilidade, onde a combinação de fármacos juntos são mais seguras ou mais eficazes do que qualquer fármaco isoladamente. O(s) outro(s) fármaco(s) pode(m) ser administrado(s) por uma via e em uma quantidade comumente usada para essa finalidade, simultaneamente ou sequencialmente com um composto divulgado. Quando um composto divulgado é usado simultaneamente com um ou mais outros fármacos, uma composição farmacêutica na forma de dosagem unitária contendo tais fármacos e o composto divulgado é preferencial. No entanto, a terapia de combinação também pode ser administrada na sobreposição de programações. Prevê-se também que a combinação de um ou mais ingredientes ativos e um composto divulgado pode ser mais eficaz do que qualquer um como um único agente.

[0183] Exemplos de distúrbios associados com uma disfunção da histona demetilase incluem um distúrbio da proliferação celular descontrolada. Ainda em um aspecto adicional, o distúrbio da proliferação celular descontrolada é o câncer. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é uma leucemia. Ainda em um outro aspecto adicional, o câncer é um sarcoma. Ainda em outro aspecto, o câncer é um tumor

sólido. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um linfoma.

[0184] Entende-se que câncer se refere ou descreve a condição fisiológica em mamíferos que é tipicamente caracterizada pelo crescimento celular desregulado. O câncer pode ser resistente a múltiplos fármacos (MDR) ou sensível a fármaco. Exemplos de câncer incluem, mas não se limitam, a carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma e leucemia. Exemplos mais particulares de tais cânceres incluem câncer de mama, câncer de próstata, câncer de cólon, câncer de célula escamosa, câncer de pulmão de pequenas células, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer gastrointestinal, câncer de pâncreas, câncer de colo uterino, câncer de ovário, câncer peritoneal, câncer de fígado, por exemplo, carcinoma hepático, câncer de bexiga, câncer colorretal, carcinoma endometrial, câncer de rim e câncer de tireoide.

[0185] Em vários aspectos, outros exemplos de cânceres são carcinoma basocelular, câncer do trato biliar, câncer ósseo; câncer de cérebro e do SNC; coriocarcinoma; câncer do tecido conjuntivo; câncer de esôfago; câncer de olho; câncer de cabeça e pescoço; câncer gástrico; neoplasia intraepitelial; câncer de laringe; linfoma, incluindo o linfoma de Hodgkin e de não-Hodgkin; melanoma; mieloma; neuroblastoma; câncer da cavidade oral (por exemplo, de lábios, língua, boca e faringe); retinoblastoma;

rabdomiossarcoma; câncer retal; câncer do sistema respiratório; sarcoma; câncer de pele; câncer de estômago; câncer testicular; câncer de útero; câncer do sistema urinário, bem como outros carcinomas e sarcomas.

[0186] Em um outro aspecto, o câncer é um câncer hematológico. Ainda em um aspecto adicional, o câncer hematológico é selecionado de leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide crônica (CML), leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia de células pilosas, leucemia mielomonocítica crônica (CMML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, mieloma solitário, mieloma localizado e mieloma extramedular. Ainda em um outro aspecto, o câncer é selecionado de leucemia linfocítica crônica, linfoma linfocítico pequeno, linfoma não Hodgkin de células B e linfoma de grandes células B.

[0187] Em um aspecto adicional, o câncer é um câncer do cérebro. Ainda em um aspecto adicional, o câncer do cérebro é selecionado de um glioma, meduloblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), neurinoma do acústico, glioma, meningioma, adenoma pituitário, schwannoma, linfoma do SNC, tumor neuroectodérmico primitivo, craniofaringioma, cordoma, meduloblastoma, neuroblastoma cerebral, neurocitoma central, pineocitoma, pineoblastoma, tumor rabdoide teratoide atípico, condrossarcoma, condroma, carcinoma do

plexo coroide, papiloma do plexo coroide, craniofaringioma, tumor disembrioplásico neuroepitelial, gangliocitoma, germinoma, hemangioblastoma, hemangiopericitoma e o tumor cerebral metastático. Ainda em um aspecto adicional, o glioma é selecionado de ependimoma, astrocitoma, oligodendroglioma e oligoastrocitoma. Ainda em outro aspecto adicional, o glioma é selecionado de astrocitoma pilocítico juvenil, astrocitoma de células gigantes subependimais, ganglioglioma, subependimoma, xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, glioma do tronco cerebral, oligodendroglioma, ependimoma, oligoastrocitoma, astrocitoma cerebelar, astrocitoma desmoplásico infantil, astrocitoma de células gigantes subependimais, astrocitoma difuso, glioma misto, glioma óptico, gliomatose cerebral, tumor gliomatoso multifocal, tumor de glioblastoma multiforme multicêntrico, paraganglioma e ganglioglioma.

[0188] Em um aspecto, o câncer pode ser um câncer selecionado de cânceres do sangue, cérebro, trato genitourinário, trato gastrointestinal, de cólon, reto, mama, rim, sistema linfático, estômago, pulmão, pâncreas e pele. Em um aspecto adicional, o câncer é selecionado de câncer de próstata, glioblastoma multiforme, câncer endometrial, câncer de mama e câncer de cólon. Em um aspecto adicional, o câncer é selecionado de um câncer de mama,

ovário, próstata, cabeça, pescoço e rim. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é selecionado de cânceres de sangue, cérebro, trato genitourinário, trato gastrointestinal, de colón, reto, mama, fígado, rim, sistema linfático, estômago, pulmão, pâncreas e pele. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é selecionado de um câncer de pulmão e de fígado. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é selecionado de um câncer de mama, ovário, testículos e próstata. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um câncer de mama. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um câncer de ovário. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um câncer de próstata. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um câncer de testículo.

[0189] Em vários aspectos, os distúrbios associados com uma disfunção da histona demetilase incluem distúrbios neurodegenerativos. Em outro aspecto, a doença neurodegenerativa é selecionada de doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington.

[0190] Além disso, os compostos são úteis em um método para a prevenção, o tratamento, o controle, a melhoria ou a redução do risco das doenças, distúrbios e condições observadas nesse documento. Além disso, os compostos são úteis em um método para a prevenção, o tratamento, o controle, a melhoria ou a redução do risco das doenças,

distúrbios e condições acima mencionadas juntamente com outros agentes.

[0191] A presente invenção refere-se ainda à administração de um inibidor da LSD para melhorar os resultados do tratamento no contexto dos distúrbios da proliferação celular descontrolada, incluindo câncer. Ou seja, em um aspecto, a invenção refere-se a um método coterapêutico compreendendo a etapa de administrar a um mamífero uma quantidade eficaz e dosagem de pelo menos um composto da invenção juntamente com a terapia do câncer.

[0192] Em um aspecto adicional, a administração melhora os resultados do tratamento no contexto da terapia do câncer. A administração, no contexto da terapia do câncer, pode ser contínua ou intermitente. A administração não precisa ser simultânea com a terapia e pode ocorrer antes, durante ou após a terapia. Por exemplo, a terapia do câncer pode ser fornecida 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 dias antes ou após a administração do composto. Como um exemplo adicional, a terapia do câncer pode ser fornecida 1, 2, 3 ou 4 semanas antes ou após a administração do composto. Como ainda mais um exemplo, a terapia cognitiva ou comportamental pode ser fornecida antes ou após a administração dentro de um período de tempo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 meias-vidas do composto administrado.

[0193] Em um aspecto adicional, os compostos divulgados podem ser usados juntamente com um ou mais outros fármacos no tratamento, prevenção, controle, melhoria ou redução do risco das doenças ou condições para as quais os compostos divulgados ou os outros fármacos têm utilidade, onde a combinação de fármacos é mais segura ou mais eficaz do que qualquer fármaco isoladamente. Tal/tais outro(s) fármaco(s) pode(m) ser administrado(s) por uma via e em uma quantidade comumente usada para essa finalidade, simultaneamente ou sequencialmente com um composto da presente invenção. Quando um composto da presente invenção é usado simultaneamente com um ou mais outros fármacos, uma composição farmacêutica na forma de dosagem unitária contendo tais outros fármacos e um composto divulgado é preferencial. No entanto, a terapia de combinação também pode incluir terapias em que um composto divulgado e um ou mais outros fármacos são administrados em diferentes cronogramas sobrepostos. Também é contemplado que, quando usados juntamente com um ou mais outros ingredientes ativos, os compostos divulgados e os outros ingredientes ativos podem ser usados em doses mais baixas do que quando cada um é usado isoladamente.

[0194] Por conseguinte, as composições farmacêuticas incluem aqueles que contêm um ou mais outros ingredientes ativos, além de um composto da presente invenção.

[0195] As combinações acima incluem combinações de um composto divulgado não apenas com um outro composto ativo, mas também com dois ou mais outros compostos ativos. Da mesma forma, os compostos divulgados podem ser usados juntamente com outros fármacos que são usados na prevenção, tratamento, controle, melhoria ou redução do risco das doenças ou condições para as quais os compostos divulgados são úteis. Tal/tais outro(s) fármaco(s) pode(m) ser administrado(s) por uma via e em uma quantidade comumente usada para essa finalidade, simultaneamente ou sequencialmente com um composto da presente invenção. Quando um composto da presente invenção é usado simultaneamente com um ou mais outros fármacos, uma composição farmacêutica contendo tais outros fármacos, além de um composto divulgado, é preferencial. Por conseguinte, as composições farmacêuticas incluem aquelas que também contêm um ou mais outros ingredientes ativos, além de um composto da presente invenção.

[0196] A relação em peso de um composto divulgado com o segundo ingrediente ativo pode variar e dependerá da dose efetiva de cada ingrediente. Geralmente, uma dose eficaz de cada um será usada. Assim, por exemplo, quando um composto da presente invenção é combinado com outro agente, a razão em peso de um composto divulgado com o outro agente irá geralmente variar de cerca de 1000:1 a cerca de 1:1000, preferencialmente de cerca de 200:1 até cerca de 1:200.

Combinações de um composto da presente invenção e outros ingredientes ativos geralmente também estarão dentro do intervalo acima mencionado, mas em cada caso, uma dose eficaz de cada ingrediente ativo deve ser usada.

[0197] Em tais combinações, um composto divulgado e outros agentes ativos podem ser administrados separadamente ou em conjunto. Além disso, a administração de um elemento pode ocorrer antes, ao mesmo tempo em que ou após a administração de outro(s) agente(s).

[0198] Então, os compostos do assunto podem ser usados sozinhos ou em combinação com outros agentes que são conhecidos por serem benéficos nas indicações do caso ou com outros fármacos que afetam receptores ou enzimas que aumentam a eficácia, a segurança, a conveniência ou reduzem os efeitos colaterais indesejados ou a toxicidade dos compostos divulgados. O composto da matéria e o outro agente podem ser coadministrados, em terapias concomitantes ou em uma combinação fixa.

[0199] Em um aspecto, o composto pode ser empregado juntamente com agentes terapêuticos anticâncer ou outros agentes terapêuticos conhecidos.

[0200] Nas condições de tratamento que requerem a inibição ou modulação negativa da atividade da proteína LSD, um nível de dosagem apropriado será geralmente de cerca de 0,01 a 1000 mg por Kg de peso corporal do paciente por dia,

e pode ser administrado em doses únicas ou múltiplas. Preferencialmente, o nível de dosagem será de cerca de 0,1 a cerca de 250 mg/Kg por dia; mais preferencialmente, de cerca de 0,5 a cerca de 100 mg/Kg por dia. Um nível de dosagem adequado pode ser de cerca de 0,01 a 250 mg/Kg por dia, de cerca de 0,05 a 100 mg/Kg por dia, ou de cerca de 0,1 a 50 mg/Kg por dia. Dentro desse intervalo,, a dosagem pode ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 ou de 5 a 50 mg/Kg por dia. Para administração oral, as composições são preferencialmente fornecidas na forma de comprimidos contendo 1,0 a 1000 miligramas do ingrediente ativo, particularmente 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 e 1000 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dose para o paciente a ser tratado. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia, preferencialmente de uma ou duas vezes por dia. Este regime de dosagem pode ser ajustado para fornecer a resposta terapêutica ideal. Será compreendido, no entanto, que o nível de dose específico e a frequência de dosagem para qualquer paciente particular podem variar, e dependerão de vários fatores, incluindo a atividade do composto específico usado, a estabilidade metabólica e a duração de ação daquele composto, a idade, peso corporal, estado de saúde geral, sexo, dieta, modo e tempo de administração, taxa de excreção,

combinação de fármacos, gravidade da condição particular e do hospedeiro submetido à terapia.

[0201] Assim, em um aspecto, a invenção refere-se aos métodos para inibir ou modular negativamente a LSD em pelo menos uma célula, compreendendo a etapa de colocar em contato a pelo menos uma célula com pelo menos um composto da invenção, em uma quantidade eficaz modular ou ativar a resposta de atividade da LSD, por exemplo, LSD1 ou LSD2, na pelo menos uma célula. Em um outro aspecto, a célula é de mamífero, por exemplo, de ser humano. Em um outro aspecto, a célula foi isolada de um indivíduo antes da etapa de contato. Em um outro aspecto, o contato ocorre através da administração a um indivíduo.

a. TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO DE PROLIFERAÇÃO CELULAR DESCONTROLADA

[0202] Em um aspecto, a invenção refere-se a um método para o tratamento de um distúrbio de proliferação celular descontrolada em um mamífero, o método compreendendo a etapa de administrar ao mamífero uma quantidade efetiva de pelo menos um composto divulgado ou de um produto de um método divulgado de fazer um composto, ou um sal, hidrato, solvato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, desse modo, tratando o distúrbio de proliferação celular descontrolada.

[0203] Ainda em um aspecto adicional, a quantidade eficaz é uma quantidade terapeuticamente eficaz. Ainda em um outro aspecto adicional, a quantidade eficaz é uma quantidade profilaticamente eficaz.

[0204] Em um aspecto adicional, o mamífero é um ser humano. Ainda em um aspecto adicional, o método compreende ainda a etapa de identificar um mamífero que necessita de tratamento de um distúrbio de proliferação celular descontrolada. Em um outro aspecto adicional, o mamífero foi diagnosticado com uma necessidade para o tratamento de um distúrbio de proliferação celular descontrolada antes da etapa de administração.

[0205] Em um outro aspecto, o distúrbio da proliferação celular descontrolada está associado com uma disfunção da histona demetilase. Em um aspecto adicional, a histona demetilase é uma histona demetilase lisina específica. Ainda em um aspecto adicional, a histona demetilase lisina específica é LSD1. Ainda em um aspecto adicional, a histona demetilase lisina específica é LSD2.

[0206] Em outro aspecto, o distúrbio de proliferação celular descontrolada é um câncer. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é uma leucemia. Ainda em um outro aspecto adicional, o câncer é um sarcoma. Ainda em outro aspecto, o câncer é um tumor sólido. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um linfoma. Ainda em um aspecto

adicional, o câncer é selecionado de leucemia linfocítica crônica, linfoma linfocítico pequeno, linfoma não Hodgkin de células B e linfoma de grandes células B. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é selecionado de cânceres de sangue, cérebro, trato genitourinário, trato gastrointestinal, de cólon, reto, mama, fígado, rim, sistema linfático, estômago, pulmão, pâncreas e pele. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é selecionado de um câncer de pulmão e de fígado. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é selecionado de um câncer de mama, ovário, testículos e próstata. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um câncer de mama. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um câncer de ovário. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um câncer de próstata. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um câncer de testículo.

b. DIMINUIÇÃO DA ATIVIDADE DA HISTONA DEMETILASE

[0207] Em um aspecto, a invenção refere-se a um método para diminuir a atividade da histona demetilase em um mamífero, o método compreendendo a etapa de administrar ao mamífero uma quantidade efetiva de pelo menos um composto divulgado ou de um produto de um método divulgado de fazer um composto, ou um sal, hidrato, solvato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato, solvato, polimorfo ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, diminuindo assim a atividade da histona demetilase no mamífero.

[0208] Ainda em um aspecto adicional, a quantidade eficaz é uma quantidade terapeuticamente eficaz. Ainda em um outro aspecto adicional, a quantidade eficaz é uma quantidade profilaticamente eficaz.

[0209] Em um aspecto adicional, o mamífero é um ser humano. Ainda em um aspecto adicional, o método compreende ainda a etapa de identificação de um mamífero que necessita da diminuição da atividade da histona demetilase. Ainda em um aspecto adicional, o mamífero foi diagnosticado com uma necessidade de diminuir a atividade da histona demetilase antes da etapa de administração.

[0210] Em um aspecto adicional, a histona demetilase é uma histona demetilase lisina específica. Ainda em um aspecto adicional, a histona demetilase lisina específica é LSD1. Ainda em um aspecto adicional, a histona demetilase lisina específica é LSD2.

[0211] Em um aspecto adicional, a necessidade de diminuir a atividade da histona demetilase está associada com uma disfunção da histona demetilase. Ainda em um aspecto adicional, a disfunção da histona demetilase está associada com um distúrbio da proliferação celular descontrolada. Ainda em um aspecto adicional, o método compreende ainda a etapa de identificar um mamífero que necessita de tratamento

de um distúrbio de proliferação celular descontrolada. Em um outro aspecto adicional, o mamífero foi diagnosticado com uma necessidade para o tratamento de um distúrbio de proliferação celular descontrolada antes da etapa de administração.

[0212] Ainda em um aspecto adicional, o distúrbio da proliferação celular descontrolada é um câncer. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é uma leucemia. Ainda em um outro aspecto adicional, o câncer é um sarcoma. Ainda em um outro aspecto, o câncer é um tumor sólido. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um linfoma. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é selecionado de leucemia linfocítica crônica, linfoma linfocítico pequeno, linfoma não Hodgkin de células B e linfoma de grandes células B. Ainda, em um aspecto adicional, o câncer é selecionado de cânceres de sangue, cérebro, trato genitourinário, trato gastrointestinal, de colón, reto, mama, fígado, rim, sistema linfático, estômago, pulmão, pâncreas e pele. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é selecionado de um câncer de pulmão e de fígado. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é selecionado de um câncer de mama, ovário, testículos e próstata. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um câncer de mama. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um câncer de ovário. Ainda em um aspecto adicional, o câncer

é um câncer de próstata. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um câncer de testículo.

C. DIMINUIÇÃO DA ATIVIDADE DA HISTONA DEMETILASE NAS CÉLULAS

[0213] Em um aspecto, a invenção refere-se a um método para diminuir a atividade da histona demetilase em pelo menos uma célula, o método compreendendo a etapa de colocar em contato a pelo menos uma célula com uma quantidade efetiva de pelo menos um composto divulgado ou de um produto de um método divulgado de fazer um composto, ou um sal, hidrato, solvato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um hidrato, solvato, polimorfo ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, diminuindo assim a atividade da histona demetilase na célula.

[0214] Ainda em um aspecto adicional, a quantidade eficaz é uma quantidade terapeuticamente eficaz. Ainda em um outro aspecto adicional, a quantidade eficaz é uma quantidade profilaticamente eficaz.

[0215] Em um aspecto adicional, a célula é de mamífero. Ainda em um outro aspecto, a célula é de ser humano. Ainda em um aspecto adicional, o contato ocorre através da administração para um mamífero. Em um outro aspecto, o método compreende ainda a etapa de identificar o mamífero como tendo uma necessidade de diminuir a atividade da histona demetilase em uma célula. Em ainda um outro

aspecto, o mamífero foi diagnosticado com uma necessidade de diminuir a atividade da histona demetilase antes da etapa de administração.

[0216] Em um outro aspecto, a histona demetilase é uma histona demetilase lisina específica. Ainda em um aspecto adicional, a histona demetilase lisina específica é LSD1. Ainda em um aspecto adicional, a histona demetilase lisina específica é LSD2.

[0217] Em um outro aspecto, a necessidade de diminuir a atividade da histona demetilase em uma célula está associada com um distúrbio de falta de controle celular. Ainda em um aspecto adicional, o distúrbio da proliferação celular descontrolada é um câncer. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é uma leucemia. Ainda em um outro aspecto adicional, o câncer é um sarcoma. Ainda em outro aspecto, o câncer é um tumor sólido. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um linfoma. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é selecionado de leucemia linfocítica crônica, linfoma linfocítico pequeno, linfoma não Hodgkin de células B e linfoma de grandes células B. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é selecionado de cânceres de sangue, cérebro, trato genitourinário, trato gastrointestinal, de cólon, reto, mama, fígado, rim, sistema linfático, estômago, pulmão, pâncreas e pele. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é selecionado de um câncer de

pulmão e de fígado. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é selecionado de um câncer de mama, ovário, testículos e próstata. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um câncer de mama. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um câncer de ovário. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um câncer de próstata. Ainda em um aspecto adicional, o câncer é um câncer de testículo.

2. FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO

[0218] Em um aspecto, a invenção refere-se a um método para a fabricação de um medicamento para a inibição da atividade da histona demetilase em um mamífero que compreende combinar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou produto divulgado de um método revelado com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

F. EXPERIMENTAL

[0219] Os exemplos a seguir são apresentados para fornecer, para as pessoas normalmente versadas na técnica, uma revelação e descrição completa de como fazer os compostos, composições, artigos, dispositivos e/ou os métodos reivindicados na presente invenção são feitos e avaliados, e destinam-se a serem puramente exemplificadores da invenção, e não a limitarem o escopo do que os inventores consideram como sendo sua invenção. Foram feitos esforços para garantir a precisão em relação aos números (por exemplo, quantidades, temperatura, etc.) mas alguns erros e desvios

devem ser levados em consideração. A menos que seja indicado de outra forma, as partes são partes em peso, a temperatura é em °C ou em temperatura ambiente, e a pressão é ou está próxima da pressão atmosférica.

[0220] Vários métodos para a preparação dos compostos dessa invenção são ilustrados nos exemplos a seguir. Os materiais de partida e os intermediários necessários são, em alguns casos, comercialmente disponíveis, ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos da literatura ou como ilustrado nesse documento.

[0221] Os compostos exemplares da invenção a seguir foram sintetizados. Os exemplos são fornecidos nesse documento para ilustrar a invenção e não devem ser interpretados como limitantes da invenção de modo nenhum. Os exemplos são normalmente retratados sob a forma de base livre, de acordo com a convenção de nomenclatura IUPAC. No entanto, alguns dos exemplos foram obtidos ou isolados sob a forma de sal.

[0222] Conforme indicado, alguns dos exemplos foram obtidos como misturas racêmicas de um ou mais enantiômeros ou diastereoisômeros. Os compostos podem ser separados por uma pessoa versada na técnica para isolar enantiômeros individuais. A separação pode ser realizada pelo acoplamento de uma mistura racêmica dos compostos com um composto

enantiomericamente puro para formar uma mistura diastereoisomérica, seguido pela separação dos diastereoisômeros individuais por métodos padrão, como cristalização fracionada ou cromatografia. Uma mistura racêmica ou diastereoisomérica dos compostos também pode ser separada diretamente por métodos cromatográficos utilizando fases estacionárias quirais.

1. MATERIAIS QUÍMICOS E MÉTODOS GERAIS

[0223] Todos os reagentes de grau analítico ou anidro foram adquiridos de fontes comerciais e foram usados sem purificação adicional. Os solventes eram de grau analítico ou anidro (Sigma-Aldrich). Os produtos químicos especiais e os blocos de construção obtidos de vários fornecedores possuíam a mais alta pureza oferecida (sempre $\geq 95\%$).

[0224] A espectroscopia por RMN foi realizada em um instrumento da Varian Unity 400 com uma sonda de banda larga de 5 mm e usando sequências de pulso padrão. Os deslocamentos químicos (δ) são relatados em partes por milhão (ppm) em baixo campo das referências de solventes. As constantes de acoplamento (valores de J) são expressas em Hz.

[0225] A espectrometria de massa foi realizada em um espectrômetro de massas com ionização por electrospray (ESI) de armadilha de íons LCMS Finnigan LCQ Duo. Todas as amostras

foram analisadas por ESI-MS positiva e a razão massa-carga (m/z) do íon molecular protonado é relatada.

[0226] Reações assistidas por micro-ondas foram realizadas em um iniciador Biotage 2.5 em várias potências.

[0227] As reações de hidrogenação foram realizadas em um aparelho de hidrogenação Parr padrão.

[0228] As reações foram monitoradas por HPLC ou CCF. Quando monitoradas por CCF, as reações foram analisadas em placas reforçadas flexíveis Baker revestidas com 200 μm de sílica gel contendo um indicador fluorescente. A CCF preparativa foi realizada em placas de 20 cm x 20 cm Uniplates Analtech revestidas com uma camada de 1000 ou 2000 μm de sílica gel contendo um indicador fluorescente (UV 254). As misturas de eluição são relatadas como v:v. A visualização da mancha foi conseguida usando luz UV.

[0229] A cromatografia flash foi realizada em uma CombiFlash RF 200 da Teledyne Isco utilizando colunas C-18 de fase reversa ou de sílica em fase normal Redisep Rf Gold ou padrão apropriadamente dimensionadas. Os compostos brutos foram adsorvidos em sílica gel, com 70 a 230 mesh de 40 Å (para fase normal) ou Celite 503 (para fase reversa) e carregados em cartuchos sólidos. As misturas de eluição são relatadas como v:v.

2. MODELAGEM MOLECULAR E MÉTODOS DE TRIAGEM VIRTUAL

[0230] Todos os estudos computacionais utilizaram PDB ID 2Z5U para as coordenadas estruturais da LSD1. Os programas ICM, Glide e GOLD de métodos de acoplamento virtual foram implementados. A estrutura da proteína foi preparada por protonação 3D, eliminação de moléculas de água e minimização de energia usando o campo de força ICM e potencial dielétrico dependente da distância com um gradiente RMS de 0,1; os átomos pesados na proteína foram mantidos fixos, e os resíduos de histidina foram considerados como neutros. Os cálculos de triagem virtual utilizaram parâmetros padrão (a menos que explicitamente especificado de outra maneira) com as pontuações ICM e Glide sendo funções de pontuação, respectivamente. Em ambos os casos, FAD foi definido como o ligante e uma região de sítio ativo foi definida por uma esfera de raio 12 Å ao redor do FAD ligado no complexo com LSD1.

[0231] A confirmação da precisão e da eficiência do protocolo de acoplamento aplicado usaram o fragmento do cofator de adenina dinucleotídeo FAD e o fragmento de flavina, e inibidores da LSD1 conhecidos (conjunto decoy) como controles positivos. Duas análises de acoplamento separadas foram realizadas com o programa de acoplamento ICM e Glide; o programa de acoplamento GOLD foi utilizado para uma nova classificação.

[0232] A base de dados do composto foi preparada usando Ligprep 2.1.23 (Schrödinger, LLC., Nova Iorque, Nova Iorque). Dois ciclos de VS, incluindo HTVS e acoplamento de precisão padrão (SP) foram adotados. Os 10000 principais compostos classificados por Glide foram armazenados e submetidos a experimentos de acoplamento adicionais usando o acoplamento ICM. O conjunto final de 2000 acertos foi selecionado com base nas pontuações ICM e os compostos individuais foram inspecionados visualmente para verificar as representações de acoplamento e as interações entre os ligantes e a LSD1. As funções de pontuação de consenso GOLD foram adicionalmente utilizadas para repontuar esses 2000 acertos selecionados pelo Glide e ICM. Por fim, 121 compostos foram comprados (se disponíveis) ou sintetizados para estudos de inibição da LSD1.

3. MÉTODOS DE SIMULAÇÃO MD

[0233] Todas as simulações foram realizadas usando o campo de força ff99SB AMBER (Hornak, V., et al. *Proteins* 2006, 65 (3), 712–25) para LSD1, o campo de força geral Amber ("gaff"; consulte Wang, J., et al. *J Comput Chem* **2004**, 25 (9), 1157–74) para o composto **12**, e o modelo TIP3P (*Journal of Chemical Physics* **1982**, (77), 4156–4163) para a água foram utilizados. As simulações aproximaram as interações eletrostáticas de longo alcance usando o procedimento do método Ewald de partícula-malha (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, os modos de ligação gerados a partir do acoplamento ICM no complexo com LSD1 foram solvatados até a carga neutra e os complexos foram primeiramente minimizados com PMEMD (Case, D. A., et al. *AMBER11*, São Francisco, 2010). Após a minimização, 200 ps de simulação molecular dinâmica irrestrita usando um limite de corte de interação não ligado de 9Å foi realizado para ambos os modos de ligação com um limite periódico de pressão constante mantendo 1 atm de pressão e dimensionamento de posição isotrópica com um tempo de relaxamento de 2 ps. SHAKE foi usado para restringir as ligações envolvendo hidrogênio e a dinâmica de Langevin foi usada para regular a temperatura (Case, D. A., et al. *AMBER11*, San Francisco, 2010), mantendo a 300 K. As energias relativas livres de ligação para comparações entre os dois modos de ligação foram previstas usando MMPBSA.py⁹ com 100 fotos em intervalos de 1-ps, começando em 1ps ou 101ps na trajetória.

4. RESULTADOS DA VARREDURA VIRTUAL

[0234] As primeiras estruturas cristalinas da LSD1 elucidando características estruturais críticas foram posteriormente apresentadas por Stavropoulos et al. (*Nat Struct Mol Biol* 2006, 13(7):626–32; Protein Data Bank ou PDB ID 2H94; consulte <http://www.wwpdb.org/>), Yang et al. (*Mol*

Cell 2006, 23(3), 377–87; PDB ID 2IW5), e Chen et al. (*Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 103 (38), 13956–61; PDB ID 2HKO). Essas estruturas de 2,9 Å, 2,57 Å e 2,8 Å, respectivamente, mostram uma cavidade de ligação ao substrato altamente negativamente carregada espaçosa o suficiente para acomodar a cauda N-terminal da histona H3. Além disso, um domínio SWIRM N-terminal e uma inserção no domínio catalítico do núcleo, denominado Domínio de Torre, foram definidas como porções estruturais necessárias para a atividade enzimática e interações com cofatores, como CoREST. Para os estudos aqui descritos, a estrutura, PDB ID 2Z5U, foi usada com o inibido da LSD1 ligado tranilcipromina para estudos computacionais, incluindo varredura virtual, acoplamento e dinâmica molecular (Mimasu, S., et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2008, 366 (1), 15–22). A fim de avaliar o espaço químico esterno dos derivados de tranilcipromina e poliamina, HTVS foi usado com uma biblioteca da empresa. A biblioteca foi curada a partir de bibliotecas do fornecedor publicamente disponíveis, totalizando cerca de 13 milhões de compostos, usando filtros personalizados desenvolvidos internamente. Os compostos foram filtrados com base na regra de Lipinski de cinco, com exceções que ocorrem em apenas 62.000 compostos. Além disso, compostos estruturalmente redundantes foram removidos de modo que a biblioteca resultante continha um conjunto diversificado, ainda que

gerenciável, de cerca 2 milhões de compostos. Antes da triagem, os compostos foram preparados usando o módulo LigPrep da suíte Schrodinger, bem como a preparação integrada da ICM de ligantes tridimensionais (3D), de modo que os estados de protonação fisiologicamente relevantes foram usados.

[0235] Os ligantes preparados foram, então, acoplados contra três sítios diferentes na LSD1; o sítio da FAD localizado no domínio da amina oxidase e os fragmentos de adenina dinucleotídeo e flavina desse "bolso". Os protocolos de acoplamento usados pelo ICM e Glide foram executados com os fragmentos de FAD, adenina dinucleotídeo e flavina, e com inibidores da LSD1 conhecidos para verificar a precisão. Além das classificações do algoritmo de acoplamento, a inspeção visual dos resultados do acoplamento foi utilizada para avaliar a posição da ligação, a postura e a orientação adequadas. Tomados em conjunto, as funções de pontuação do ICM e do Glide foram capazes de identificar corretamente inibidores conhecidos contidos nos 2% melhores do conjunto decoy usado. O GOLD foi usado para repontuar e a função de ajuste GOLD produziu enriquecimentos semelhantes.

[0236] Uma varredura virtual foi definida contra o bolso de ligação ao FAD da LSD1 usando o protocolo estabelecido de acoplamento estabelecido e o banco de dados

contendo 2 milhões de compostos. Os 10.000 compostos principais foram selecionados de ambas as funções de pontuação ICM e Glide para realizar análise adicional. Alguns compostos idênticos foram pontuados de maneira semelhante entre os dois algoritmos; esta redundância foi filtrada. Além disso, a inspeção visual foi realizada para filtrar os compostos similares e para aumentar a diversidade da seleção final. A análise visual permitiu também identificação das interações mais importantes no bolso de ligação ao FAD da LSD1. Estas incluem a ligação de hidrogênio com Ser289, Arg310 e Arg316, interações de van der Waals com Val590 e Leu625 e interações π com Trp756. Além disso, compostos com hidroxila e grupos removedores de elétrons hidrofóbicos pareciam apresentar maior enriquecimento nos resultados de acoplamento iniciais. O bolso de ligação ao FAD da LSD1 é uma fenda estreita e profunda no interior da proteína e é cercado por resíduos de aminoácidos hidrofóbicos. Assim, o caráter hidrofóbico dos compostos pode desempenhar um papel importante no percurso aleatório do composto no sítio ativo.

[0237] Com base nos critérios de seleção discutidos acima, 121 compostos estruturalmente distintos foram obtidos e enviados para a triagem bioquímica com a LSD1. O ensaio bioquímico, conforme descrito na seção experimental, mede o H₂O₂ produzido a partir da desmetilação oxidativa de um

substrato peptídico. Dos 121 compostos, uma série de compostos relacionados, que apresentaram atividade potente no ensaio bioquímico, foram identificados. As pontuações de acoplamento, classificações e resultados do ensaio bioquímico correspondente para a série são apresentados nas tabelas 1, 2 e 6 a 9.

[0238] Dos dez compostos ativos na tabela 1 (e tabelas associadas, que fornecem dados bioquímicos e celulares, tabelas 6, 8 e 9), que foram descobertos usando métodos de varredura virtual, por exemplo, os compostos 1, 2, 4 e 5 mostraram modos de ligação semelhantes no sítio de ligação ao FAD da LSD1. Além disso, as pontuações de acoplamento para os compostos 1, 2, 4 e 5 correlacionaram bem com a atividade bioquímica observada. Estes resultados sugeriram que inibidores melhorados direcionados para o bolso de adenina dinucleotídeo no domínio da amina oxidase da LSD1 eram acessíveis.

[0239] As pontuações de Glide são preditivas e correlacionadas com os compostos com substituições arila p-OH ou m-Cl (compostos 1 e 5). É evidente a partir desses estudos que os grupos removedores de elétrons hidrofóbicos, como -Cl, são tolerados, enquanto que pequenos substituintes alquila, como metila (por exemplo, o composto 8) ou bicíclicos fundidos contendo o composto 10 têm menor atividade. A introdução de quaisquer grupos doadores,

particularmente o grupo funcional -OCH₃ na 2^a posição, perde atividade devido à falta de interações de ligação H com Gly314 (por exemplo, o composto 6). A falta de atividade bioquímica do composto 6 foi altamente preditiva em relação às pontuações de acoplamento, onde ICM e Glide forneceram energias de -18,39 e -6,63 kcal/mol, respectivamente. Na análise de acoplamento subsequente, séries de compostos de benzo-hidrazina adicionais foram identificadas, com compostos contendo sulfona -C metil ou aril 4-substituídos de hidrazina, como exemplificado pelo composto de correspondência virtual 9, que exibiu potente atividade de inibição da LSD1 com uma IC₅₀ de 19 nM. A baixa pontuação de acoplamento do composto 9 é principalmente devido ao deslocamento na posição do anel arila 2-OH. O composto 9, com um substituinte sulfona/morfolina, foi escolhido como uma estrutura para otimização adicional devido, em parte, à sua estabilidade química.

[0240] O modo de ligação do composto 12 com a sulfona/morfolina é retratado com a representação de acoplamento prevista a partir da ICM na figura 1. Neste modelo, o grupo fenólico se adapta bem no bolso compreendendo os resíduos Ser289, Gly314 e Arg316. O grupo carbonila central parece estar envolvido em fortes interações de ligação H com o grupo amino da Arg310 e o oxigênio da morfolina exibe interações de ligação de H com a Val590.

Esses conjuntos de interações de ligação de hidrogênio também foram observados com os experimentos de acoplamento Glide e GOLD. Os experimentos adicionais mostraram o anel arila substituído da morfolina participando de interações π-π com o resíduo Trp756, enquanto o oxigênio da morfolina ficou retido na ligação de H com a Val590.

[0241] A otimização química também se concentrou no design dos compostos contendo anéis heteroarila em qualquer dos lados do composto 12. Modelos computacionais usando estes resultados geraram uma variedade de estruturas quimicamente plausíveis, das quais uma piridina substituída foi identificada como sendo uma porção apropriada capaz de interagir com a Ser289, Gly314 e Arg316, os resíduos circundantes e com as propriedades ideais. Um representante é o composto 24, que apresentou potente atividade da LSD1 (28 nM) e também exibiu um modo de ligação similar ao do composto 12 (consulte a figura 2).

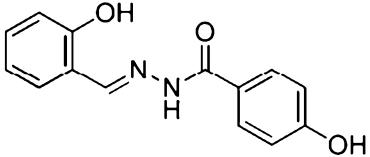
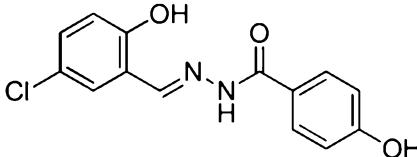
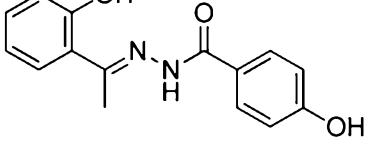
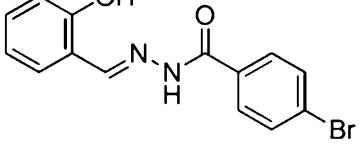
[0242] Muitos dos compostos representativos contêm uma hidrazina C-alquila para aumentar a estabilidade metabólica da série. No entanto, um grupo mais volumoso, como o grupo etila do composto 21, não é bem acomodado pelo bolso de ligação, conforme é ilustrado nas diferentes atividades bioquímicas dos compostos 12 e 21. A substituição de arila com metilsulfona (composto 25) e substituído com um anel morfolina (composto 12) aumentou a eficácia bioquímica

por mais ou menos uma ordem de magnitude em comparação com o composto 11. A adição de apenas um anel morfolino mantém certa atividade bioquímica, conforme é ilustrado pelo composto 23. A substituição da sulfonomorfolina com sulfono-N-dimetila também manteve a atividade bioquímica, como é ilustrado pelo composto 18. Além disso, verificou-se que a substituição do grupo 2-OH com um cloro não é bem alojada e uma queda significativa na atividade foi demonstrada entre os compostos 12 e 16. Resultados com o composto 24 sugerem que o uso de uma piridina substituída é acomodado pela enzima, mas várias outras substituições e heterociclos geralmente resultaram em uma queda na atividade bioquímica, como é ilustrado nos compostos 13, 14, 15, 17, 19, 20 e 22.

[0243] Muitos dos compostos representativos na tabela 2 continham uma C-alquil-hidrazina para aumentar a estabilidade metabólica da série. No entanto, um grupo mais volumoso, por exemplo, O grupo etila do composto 21, é menos bem acomodado pelo bolso de ligação, conforme é ilustrado nas diferentes atividades bioquímicas dos compostos 12 e 21. A substituição arila com metilsulfona (por exemplo, o composto 25) e substituído com um anel morfolina (composto 12) aumentou a eficácia bioquímica por mais ou menos uma ordem de magnitude em comparação com o composto 11. A adição de um heterociclo, por exemplo, um anel morfolina, mantém a atividade bioquímica, conforme é ilustrado pelo composto 23.

A substituição da sulfonomorfolina com sulfono-N-dimetila também manteve a atividade bioquímica, como é ilustrado pelo composto 18. Além disso, verificou-se que a substituição do grupo 2-OH com um cloro não é bem alojada, ocorrendo uma queda significativa na atividade entre os compostos 12 e 16. Como discutido acima, o composto 24 sugere que o uso de uma piridina substituída é adaptado pela enzima. Uma análise adicional sugere que a hidroxila do composto 12 está associada com o aumento da atividade bioquímica, por exemplo, quando este grupo substituinte é substituído com um cloro (composto 16), a atividade diminuiu.

TABELA 1.

No.	Estrutura	Pontuação ICM	Pontuação Glide	Ajuste 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

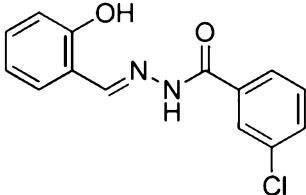
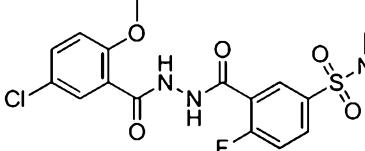
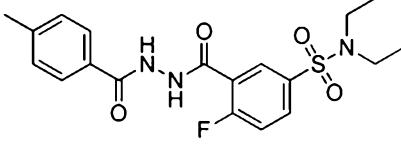
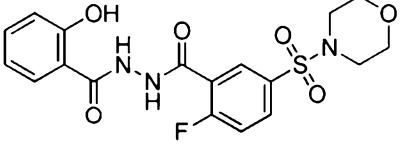
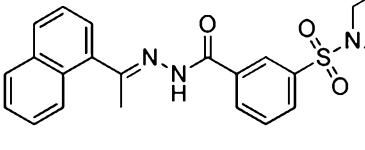
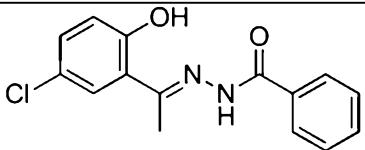
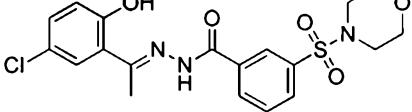
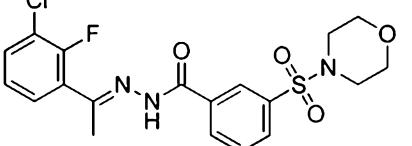
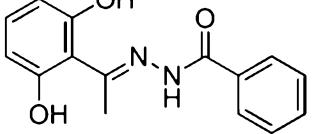
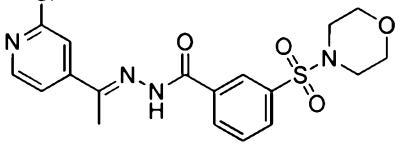
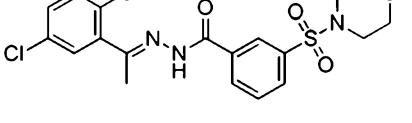
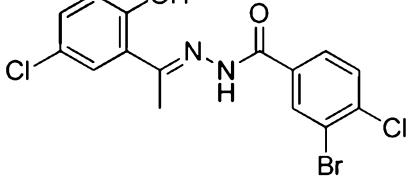
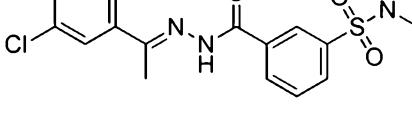
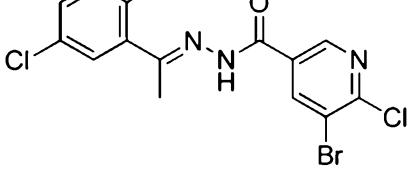
No.	Estrutura	Pontuação ICM	Pontuação Glide	Ajuste Gold
5		-36,3	-8,84	47,98
6		-18,39	-6,63	49,93
7		-8,16	-7,21	41,86
8		-8,5	-6,81	52,19
9		-24	-6,26	43,26
10		-20,97	-6,14	46,64

TABELA 2.

No.	Estrutura	Pontuação ICM	Pontuação Glide	Ajuste Gold
11		-29,76	-7,89	58,21

No.	Estrutura	Pontuação ICM	Pontuação Glide	Ajuste Gold
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

No.	Estrutura	Pontuação ICM	Pontuação Glide	Ajuste Gold
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 DA SIMULAÇÃO DA DINÂMICA MOLECULAR

[0244] Simulações de dinâmica molecular ("MD") foram realizadas utilizando as duas representações de acoplamento diferentes do composto 12 para determinar se havia uma preferência por uma representação de acoplamento em relação à outra. Esses dados podem informar melhor quais interações

desempenham um papel nos resultados obtidos com os compostos sintetizados. Os resultados de acoplamento mostram a representação melhor classificada com o composto 12 ligado no bolso de ligação do dinucleotídeo por meio de interações diretas de ligação de H com a Ser289 ou com a Arg316 através de sua porção hidroxila (modo de ligação 1, consulte a figura 3 e a tabela 3). No entanto, há outra representação favoravelmente pontuada com o anel morfolina do composto 12 interagindo com Ser289 e Arg316 (modo de ligação 2, consulte a figura 3 e a tabela 3).

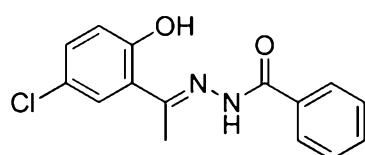
[0245] A MD usando o conjunto de programas AMBER foi usada para avaliar a energia de ligação para ambos os modos de ligação previstos. Simulações para o modo de ligação 1 mostraram as interações dos elétrons π-conjugados entre o composto 12 e a Arg 316, bem como o potencial para a ligação de hidrogênio entre a hidroxila e a Ser289. A análise do modo de ligação 2 mostrou potenciais interações π-π entre o composto 12 e Trp756, com ligações de hidrogênio mais favoráveis com a Arg310 e a Arg316. Além disso, é previsto que o modo de ligação 1 possui ligação de hidrogênio com a Val1590, enquanto o modo de ligação dois apresenta interações de van der Waals envolvendo o grupo cloro. A análise MMPBSA dos 100 ps finais de simulação mostrou que era previsto que o modo de ligação 2 tem uma energia livre de ligação de ~-40,8 Kcal/mol, que é aproximadamente 20 Kcal/mol mais

favorável do que ~-21,0 para o modo de ligação 1. Os primeiros 100 ps de simulação provavelmente refletem em parte o equilíbrio do complexo, de modo que as energias livres calculadas de ligação não são tão favoráveis. Essa constatação contradiz as classificações das representações de ligação durante o processo de acoplamento. É possível que essa diferença surja a partir das diferenças na estrutura proteica durante o acoplamento e a MD, com uma estrutura rígida usada para aumentar a velocidade do protocolo de acoplamento e uma estrutura flexível, usada para a MD.

TABELA 3.

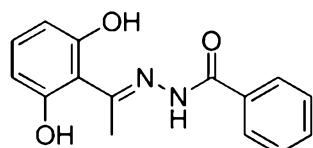
MD	Composto No. 12	Composto No. 12
	(Modo de ligação 1)	(Modo de ligação 2)
1 a 100ps:	-20,2154	-32,9117
ΔG da ligação (Kcal/mol)		
101-200ps:	-21,0263	-40,8046
ΔG da ligação (Kcal/mol)		
150-200ps:	0,394	1.560
RMSD do ligante (Å)		

6. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)BENZOHIDRAZIDA.



[0246] 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (100 mg, 0,586 mmol) e benzohidrazida (80 mg, 0,586 mmol) foram dissolvidos em metanol (4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador, e em seguida, a mistura reacional foi aquecida através de irradiação por micro-ondas até 120°C durante 30 min. Após o resfriamento, o solvente foi removido sob vácuo e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (90 mg) como um 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 & 8,8 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,35 (s, 3H). ESI-MS: 289,0 [M+H]⁺.

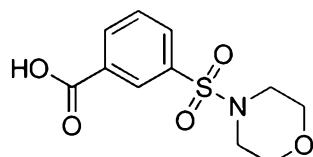
7. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(2,6-DI-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)BENZOHIDRAZIDA.



[0247] 1-(2,6-di-hidroxifenil)etanona (100 mg, 0,657 mmol) e benzohidrazida (89 mg, 0,657 mmol) foram dissolvidos em metanol (4 mL) na presença de ácido acético como catalisador e, em seguida, a mistura reacional foi aquecida através de irradiação por micro-ondas até 120 °C durante 30 min. Após o resfriamento, o solvente foi removido sob vácuo e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂),

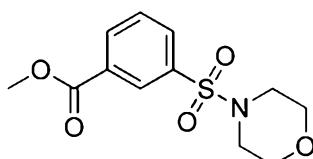
produzindo o composto título (100 mg) como um sólido. RMN ^1H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,59 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,45 (m, 2H), 2,35 (s, 3H). ESI-MS: 271,1 [M+H]⁺.

8. PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 3-(MORFOLINOSSULFONIL)BENZOICO.



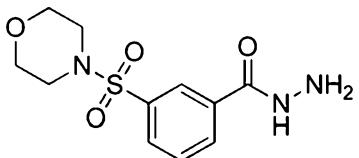
[0248] Ácido 3-(clorossulfonil)benzoico (250 mg, 1,133 mmol) foi adicionado à morfolina (99 mg, 1,133 mmol) na presença de carbonato de potássio (313 mg, 2,266 mmol) em THF (5 mL) em temperatura ambiente, e a mistura reacional foi mantida sob agitação durante 12 h em temperatura ambiente. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia em coluna (3% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (160 mg) como um 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. PREPARAÇÃO DE 3-(MORFOLINOSSULFONIL) BENZOATO DE METILA.



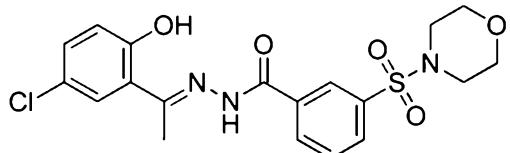
[0249] Ácido 3-(morfolinossulfonil)benzoico (100 mg, 0,369 mmol) foi submetido a refluxo de um dia para o outro em metanol, na presença de H₂SO₄ concentrado catalítico a 65 °C. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto título como um sólido esbranquiçado (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. PREPARAÇÃO DE 3-(MORFOLINOSSULFONIL)BENZO HIDRAZIDA.



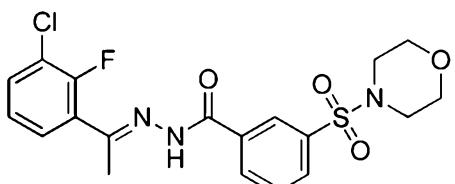
[0250] 3-(morfolinossulfonil)benzoato de metila (120 mg, 0,421 mmol) foi adicionado à hidrazina (17,52 mg, 0,547 mmol) em metanol e foi submetida a refluxo durante 12 horas a 65 °C. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e o arrefecimento da mistura reacional, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto título como um sólido esbranquiçado (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. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)-3-(MORFOLINOSSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



[0251] 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (20 mg, 0,117 mmol) e 3-(morfolinossulfonil)benzohidrazida (33,5 mg, 0,117 mmol) foram dissolvidos em metanol (4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador, e a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas até 120 °C durante 30 min. Após o resfriamento, o solvente foi removido sob vácuo e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (16 mg) como um 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]⁺.

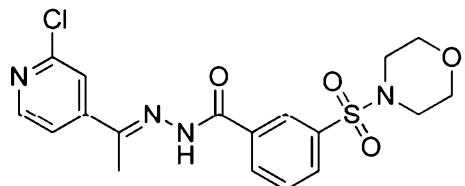
12. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(3-CLORO-2-FLUORFENIL)ETILIDENO)-3-(MORFOLINOSSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



[0252] 1-(3-cloro-2-fluorfenil)etanona (20 mg, 0,116 mmol) e 3-(morfolinossulfonil)benzohidrazida (33,1 mg,

0,116 mmol) foram dissolvidos em metanol (4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador, e a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas até 120 °C durante 30 min. Após o resfriamento, o solvente foi removido por vácuo e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (22 mg) como um 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]⁺.

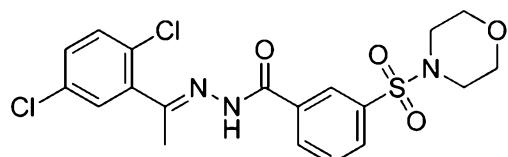
13. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(2-CLOROPIRIDIN-4-IL)ETILIDENO)-3-(MORFOLINOSSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



[0253] 1-(2-cloropiridin-4-il)etanona (20 mg, 0,129 mmol) e 3-(morfolinossulfonil)benzohidrazida (36,7 mg, 0,129 mmol) foram dissolvidos em metanol (4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador, e a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas até 120 °C durante 30 min. Após o resfriamento, o solvente foi removido sob vácuo e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash, produzindo o composto título com rendimento de 60%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,43 (m,

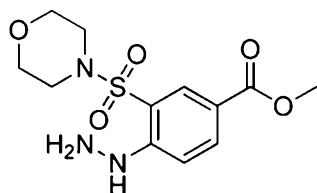
1H), 8,39 (m, 2H), 8,15 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,70 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,52 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,35 (s, 3H). ESI-MS: 423,1 [M+H]⁺.

14. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(2,5-DICLOROFENIL)ETILIDENO)-3-(MORFOLINOSSULFONIL) BENZO HIDRAZIDA.



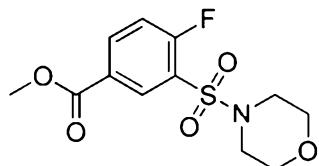
[0254] 1-(2,5-diclorofenil)etanona (20 mg, 0,106 mmol) e 3-(morfolinossulfonil)benzohidrazida (30,2 mg, 0,106 mmol) foram dissolvidos em metanol (4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador, e a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas até 120 °C durante 30 min. Após o resfriamento, o solvente foi removido sob vácuo e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash, produzindo o composto título com rendimento 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. PREPARAÇÃO DE 4-HIDRAZINIL-3-(MORFOLINOSSULFONIL) BENZOATO DE METILA.

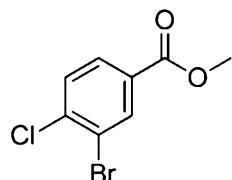


[0255] 4-flúor-3-(morfolinossulfonil)benzoato de metila (30 mg, 0,099 mmol) foi adicionado à hidrazina (4,44 mg, 0,138 mmol) em metanol (8 mL) e submetido a refluxo durante 5 h a 65 °C. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo e o composto foi purificado por cromatografia em coluna, produzindo o composto título (20 mg). RMN ^1H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,15 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,03 (dd, 1H, J = 2,4 & 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]⁺.

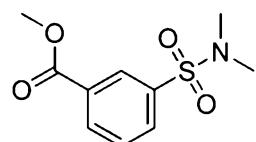
16. PREPARAÇÃO DE 4-FLÚOR-3-(MORFOLINOSSULFONIL) BENZOATO DE METILA.



[0256] O ácido 4-flúor-3-(morfolinossulfonil) benzoico (50 mg, 0,173 mmol) foi submetido a refluxo de um dia para o outro na presença de ácido sulfúrico concentrado (1,117 mg, 8,64 µmol) em metanol (8 mL) a 70 °C. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e o composto foi purificado por cromatografia em coluna, produzindo o composto título (20 mg). RMN ^1H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,42 (dd, 1H, J = 2,0 & 6,4 Hz), 8,33 (m, 1H), 7,49 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 3,16 (m, 4H).

17. PREPARAÇÃO DE 3-BROMO-4-CLOROBENZOATO DE METILA.

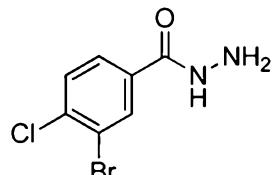
[0257] Ácido 3-bromo-4-clorobenzoico (200 mg, 0,849 mmol) foi submetido a refluxo na presença de ácido sulfúrico concentrado (5,49 mg, 0,042 mmol) em metanol (10 mL) a 70 °C de um dia para o outro. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e o composto foi purificado por cromatografia em coluna, produzindo o composto título (130 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 2,0 & 8,4 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,92 (s, 3H). ESI-MS: 250,9 [M+H]⁺.

18. PREPARAÇÃO DE 3-(N,N-DIMETILSULFAMOIL)BENZOATO DE METILA.

[0258] Ácido 3-(N,N-dimethylsulfamoyl)benzoico (200 mg, 0,872 mmol) foi submetido a refluxo na presença de ácido sulfúrico concentrado (5,64 mg, 0,044 mmol) em metanol (10 mL) a 70 °C. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia em coluna, produzindo o composto título (125 mg). RMN ¹H (400 MHz,

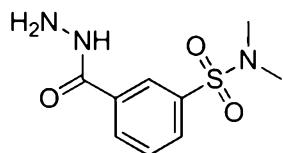
CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,96 (s, 3H), 2,74 (s, 6H). ESI-MS: 244,0 [M+H]⁺.

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



[0259] 3-bromo-4-clorobenzoato de metila (120 mg, 0,481 mmol) foi adicionado à hidrazina (23,12 mg, 0,721 mmol) em metanol (8 mL) e submetido a refluxo durante 12 horas a 70 °C. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia em coluna, produzindo o composto título (30 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 2,0 & 8,0 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,0 Hz). ESI-MS: 250,9 [M+H]⁺.

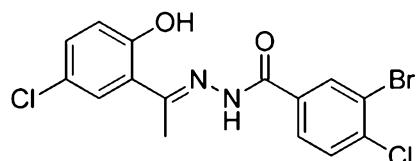
20. PREPARAÇÃO DE 3-(HIDRAZINOCARBONIL)-N,N-DIMETILBENZENOSSULFONAMIDA.



[0260] 3-(N,N-dimethylsulfamoyl)benzoato de metila (150 mg, 0,617 mmol) foi adicionado à hidrazina (29,6 mg, 0,925 mmol) em metanol (10 mL) e submetido a refluxo durante 8 h a 65 °C. Após o arrefecimento, a reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido

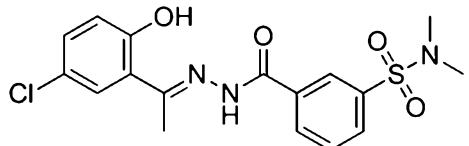
sob vácuo e o composto foi purificado por cromatografia em coluna, produzindo o composto título (60 mg). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,65 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 2,73 (s, 6H). ESI-MS: 244,0 [M+H] $^+$.

21. PREPARAÇÃO DE (*E*) -3-BROMO-4-CLORO-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)BENZO HIDRAZIDA.



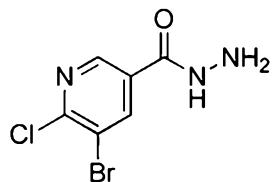
[0261] 3-bromo-4-chlorobenzohydrazida (30 mg, 0,120 mmol) e 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (20,51 mg, 0,120 mmol) foram dissolvidos em metanol (4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador, e a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas até 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), produzindo o composto 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, $J = 2,4$ & 8,4 Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 2,55 (s, 3H). ESI-MS: 402,9 [M+H] $^+$.

22. PREPARAÇÃO DE (E)-3-(2-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)HIDRAZINOCARBONIL)-N,N-DIMETILBENZENOSSULFONAMIDA.



[0262] 3-(hidrazinocarbonil)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida (50 mg, 0,206 mmol) e 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (35,1 mg, 0,206 mmol) foram dissolvidos em metanol (4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador, e a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas até 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título como um 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 & 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]⁺.

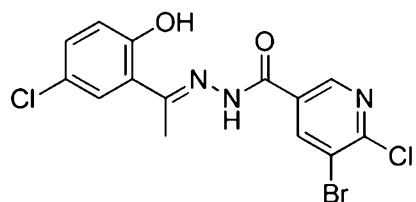
23. PREPARAÇÃO DE 5-BROMO-6-CLORONICOTINO HIDRAZIDA.



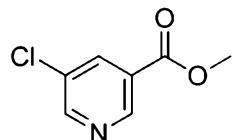
[0263] 5-bromo-6-cloronicotinato de metila (100 mg, 0,399 mmol) foi adicionado à hidrazina (19,19 mg, 0,599 mmol) em metanol (8 mL) e aquecido de um dia para o outro a 70 °C.

A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e o composto foi purificado por cromatografia em coluna, produzindo o composto 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).

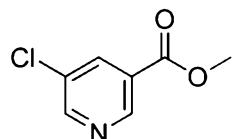
24. PREPARAÇÃO DE (*E*) -5-BROMO-6-CLORO-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)NICOTINOHIDRAZIDA.



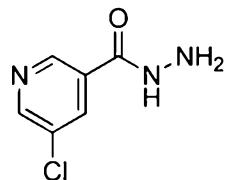
[0264] 5-bromo-6-chloronicotinohydrazida (15 mg, 0,060 mmol) e 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (10,22 mg, 0,060 mmol) foram dissolvidos em metanol (4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador, e a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título como um 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, $J = 2,4$ & 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. PREPARAÇÃO DE 5-CLORONICOTINATO DE METILA.

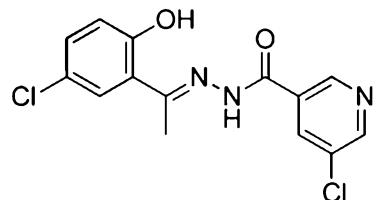
[0265] O ácido 5-cloronicotínico (200 mg, 1,269 mmol) foi submetido a refluxo de um dia para o outro na presença de ácido sulfúrico concentrado (8,20 mg, 0,063 mmol) em metanol (10 mL) a 70 °C. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e o composto foi purificado por cromatografia de coluna, proporcionando o título composto (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).

26. PREPARAÇÃO DE 5-CLORONICOTINATO DE METILA

[0266] O ácido 5-cloronicotínico (200 mg, 1,269 mmol) foi submetido a refluxo de um dia para o outro na presença de ácido sulfúrico concentrado (8,20 mg, 0,063 mmol) em metanol (10 mL) a 70 °C. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e o composto foi purificado por cromatografia de coluna, proporcionando o título composto (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).

27. PREPARAÇÃO DE 5-CLORONICOTINOHIDRAZIDA.

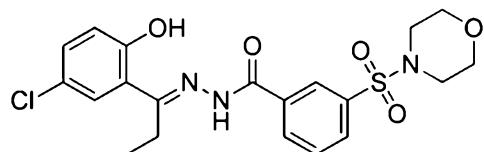
[0267] Hidrazina (17,93 mg, 0,560 mmol) foi adicionada a 5-cloronicotinato de metila (80 mg, 0,466 mmol) em metanol (8 mL) e aquecida de um dia para o outro a 70 °C. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e o composto foi purificado por cromatografia de coluna, proporcionando o título composto (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]⁺.

28. PREPARAÇÃO DE (E)-5-CLORO-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)NICOTINOHIDRAZIDA.

[0268] 5-cloronicotinohidrazida (30 mg, 0,175 mmol) e 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (29,8 mg, 0,175 mmol) foram dissolvidos em metanol (4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador, e a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas até 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido

sob vácuo, e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título como um sólido (20 mg). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): 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 & 8,4 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,58 (s, 3H). ESI-MS: 324,0 [M+H]⁺.

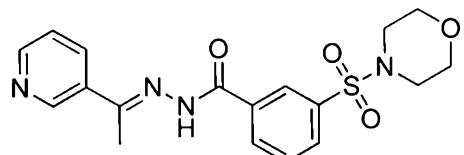
29. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)PROPILIDENO)-3-(MORFOLINOSSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



[0269] 3-(morfolinossulfonil)benzohidrazida (40 mg, 0,140 mmol) e 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)propan-1-oná (25,9 mg, 0,140 mmol) foram dissolvidos em metanol (4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador, e a mistura reacional foi aquecida através de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título como um sólido (20 mg). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 8,26 (m, 2H), 8,00 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,84 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,33 (m, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 3,69

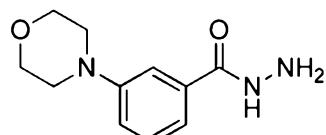
(m, 4H), 3,10 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,99 (m, 4H), 1,26 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz). ESI-MS: 452,1 [M+H]⁺.

30. PREPARAÇÃO DE (E)-3-(MORFOLINOSSULFONIL)-N'-(1-(PIRIDIN-3-IL)ETILIDENO)BENZOHIDRAZIDA.



[0270] 3-(morpholinosulfonil)benzohydrazida (40 mg, 0,140 mmol) e 1-(piridin-3-il)etanona (16,98 mg, 0,140 mmol) foram dissolvidos em metanol (4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador, e a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título como um sólido (15 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,53 (bs, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,89 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,67 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,32 (m, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,39 (s, 3H). ESI-MS: 389,0 [M+H]⁺.

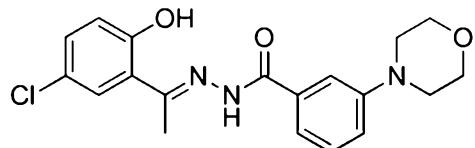
31. PREPARAÇÃO DE 3-MORFOLINOBENZOHIDRAZIDA.



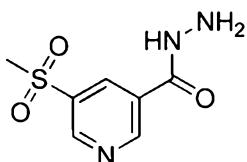
[0271] 3-morpholinobenzoato de metila (100 mg, 0,452 mmol) foi adicionado à hidrazina (14,48 mg, 0,452 mmol) em

metanol (10 mL) e submetido a refluxo durante 12 horas a 65 °C. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o composto foi purificado por cromatografia em coluna (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título como um sólido (52 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,69 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 4,45 (bs, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,14 (m, 4H). ESI-MS: 222,1 [M+H]⁺.

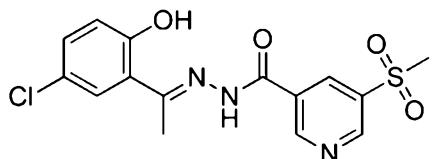
32. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)-3-MORFOLINOBENZOHIDRAZIDA.



[0272] 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (40 mg, 0,234 mmol) e 3-morfolinobenzohidrazida (51,9 mg, 0,234 mmol) foram dissolvidos em metanol (4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador, e a mistura racional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (60 mg) como um 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. PREPARAÇÃO DE 5-(METILSULFONIL)NICOTINOHIDRAZIDA.

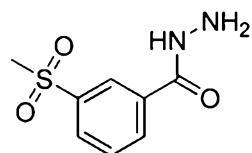
[0273] 5-(metilsulfonil)nicotinato de metila (100 mg, 0,465 mmol) foram adicionados à hidrazina (17,87 mg, 0,558 mmol) em metanol (10 mL) e foi submetido a refluxo durante 12 horas a 70 °C. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o composto foi purificado por cromatografia em coluna flash (3% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (83 mg, com 80% de rendimento) como um 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]⁺.

34. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)-5-(METILSULFONIL)NICOTINO-HIDRAZIDA.

[0274] 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (50 mg, 0,293 mmol) e 5-(metilsulfonil)nicotino-hidrazida (63,1 mg, 0,293 mmol) foram dissolvidos em metanol (4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador, e a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o

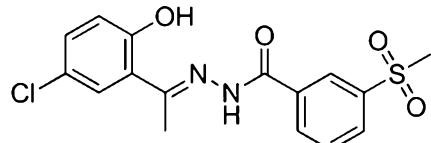
término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (3% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (70 mg, 63,0% de rendimento) como um sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,86 (s, 1H), 9,37 (s, 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. PREPARAÇÃO DE 3-(METILSULFONIL)BENZO HIDRAZIDA.



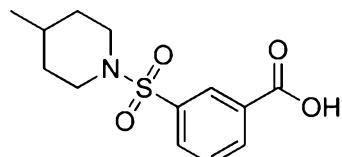
[0275] 3-(metilsulfonil)benzoato de metila (100 mg, 0,467 mmol) foi adicionado à hidrazina (22,44 mg, 0,700 mmol) em metanol (10 mL) e submetido a refluxo durante 12 horas a 70 °C. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o composto foi purificado por cromatografia em coluna flash (3% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (80 mg, 80% de rendimento) como um 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. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)-3-(METILSULFONIL)BENZO HIDRAZIDA.



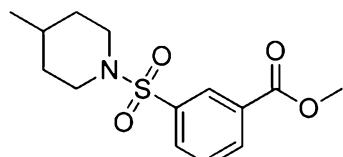
[0276] 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (55 mg, 0,322 mmol) e 3-(metilsulfonil)benzohidrazida (69,1 mg, 0,322 mmol) foram dissolvidos em metanol (5 mL) na presença de ácido acético como um catalisador, e a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (3% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (75 mg, 63,4% de rendimento) como um sólido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,80 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,27 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,19 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). ESI-MS: 367,8 [M+H]⁺.

37. PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 3-((4-METILPIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)BENZOICO.



[0277] 4-metilpiperidina (180 mg, 1,813 mmol) foi adicionada ao ácido 3-(clorossulfonil)benzoico (200 mg, 0,906 mmol) na presença de carbonato de potássio (251 mg, 1,813 mmol) em THF (Volume: 5 mL) em temperatura ambiente, e a mistura reacional foi agitada durante 12 h em temperatura ambiente. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e então o composto foi purificado por cromatografia em coluna (3% de CH₃OH/CH₂Cl₂) produziu o composto título como um 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]⁺.

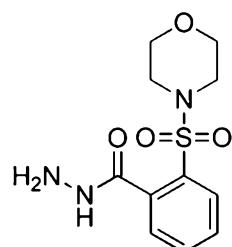
38. PREPARAÇÃO DE 3-((4-METILPIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)BENZOATO DE METILA.



[0278] Ácido 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfônico)benzoico (120 mg, 0,424 mmol) foi submetido a refluxo na presença de ácido sulfúrico concentrado (2,74 mg, 0,021 mmol) em metanol a 70 °C, de um dia para o outro. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e em seguida, o composto foi purificado por cromatografia flash produziu o 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfônico)benzoato de metila (100 mg, 0,319 mmol, com 75%

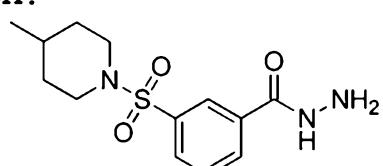
de rendimento). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,39 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,62 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 3,95 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,29 (m, 3H), 0,90 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz). ESI-MS: 298,1 [M+H] $^+$

39. PREPARAÇÃO DE 2-(MORFOLINOSSULFONIL)BENZO HIDRAZIDA.



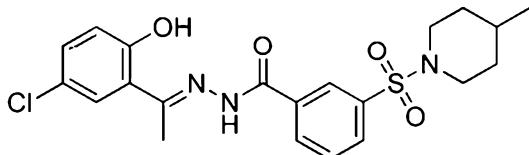
[0279] Hidrazina (22,46 mg, 0,701 mmol) foi adicionada ao 2-(morfolinossulfonil)benzoato de metila (100 mg, 0,350 mmol) em metanol e submetida a refluxo durante 12 horas a 70 °C. Após o arrefecimento, a reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia flash, produzindo o composto título 2-(morfolinossulfonil)benzohydrazida (40 mg, 0,129 mmol, 36,8% de rendimento) como um sólido. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,86 (m, 1H), 7,66–7,56 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H, $J = 1,2$ & 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. PREPARAÇÃO DE 3-((4-METILPIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)BENZO HIDRAZIDA.



[0280] 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonil)benzoato de metila (100 mg, 0,336 mmol) foi adicionada à hidrazina (21,55 mg, 0,673 mmol) em metanol e submetida a refluxo durante 8 h a 65 °C. Após o arrefecimento, a reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia em coluna para produzir 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonil)benzohidrazida (70 mg, 0,217 mmol, com 64,4% de rendimento). 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]⁺

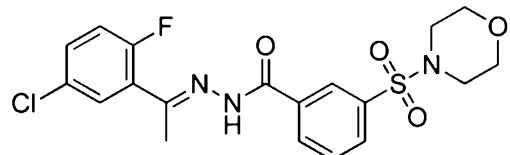
41. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)-3-((4-METILPIPERIDIN-1-IL)SULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



[0281] 3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonil)benzohidrazida (70 mg, 0,235 mmol) e 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (40,2 mg, 0,235 mmol) foram dissolvidos em metanol (volume: 4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador e, em seguida, a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia

em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etilideno)-3-((4-metilpiperidin-1-il)sulfonil)benzohidrazida (15 mg, 0,032 mmol, 13,60% de rendimento) como um 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). Massa [M+H]⁺: 450,2

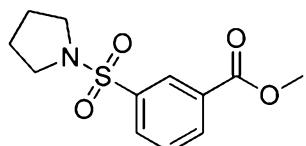
42. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-FLUORFENIL)ETILIDENO)-3-(MORFOLINOSSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



[0282] 1-(5-cloro-2-fluorfenil)etanona (20 mg, 0,116 mmol) e 3-(morfolinossulfonil)benzohidrazida (33,1 mg, 0,116 mmol) foram dissolvidos em metanol (volume: 4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador e, em seguida, a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-fluorfenil)etilideno)-3-(morfolinossulfonil)benzohidrazida (10 mg, 0,022 mmol, 19,22% de rendimento) como um sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,26 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,80

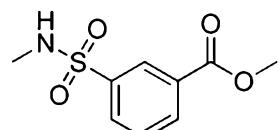
(d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,58 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,37 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,29 (s, 3H). Massa $[M+H]^+$: 440,1

43. PREPARAÇÃO DWE 3-(PIRROLIDIN-1-ILSULFONIL)BENZOATO DE METILA.



[0283] Ácido 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzoico (200 mg, 0,783 mmol) foi submetido a refluxo na presença de ácido sulfúrico concentrado (5,06 mg, 0,039 mmol) em metanol a 70 °C de um dia para o outro. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia flash, produzindo o 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzoato de metila (150 mg, 0,535 mmol, 68,3% de rendimento). RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,47 (m, 1H), 8,25 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,02 (dt, 1H, $J = 1,2$ & 8,0 Hz), 7,63 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 3,96 (s, 3H), 3,27 (m, 4H), 1,77 (m, 4H). Massa $[M+H]^+$: 270,1

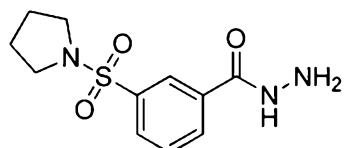
44. PREPARAÇÃO DO 3-(N-METILSULFAMOIL)BENZOATO DE METILA.



[0284] Ácido 3-(N-methylsulfamoyl)benzoico (200 mg, 0,929 mmol) foi submetido a refluxo na presença de ácido

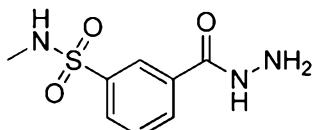
sulfúrico concentrado (6,01 mg, 0,046 mmol) em metanol a 70 °C de um dia para o outro. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia flash, produzindo o 3-(N-metilsulfamoil)benzoato de metila (120 mg, 0,497 mmol, 53,5% de rendimento). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,51 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,06 (dt, 1H, J = 1,2 & 8,0 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 3,96 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). Massa [M+H]⁺: 230,1

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



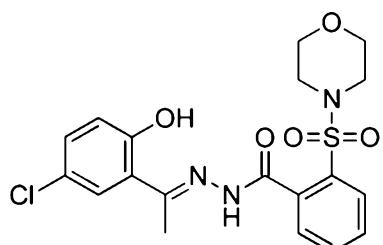
[0285] 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzoato de metila (150 mg, 0,557 mmol) foi adicionado à hidrazina (35,7 mg, 1,114 mmol) em metanol e submetido a refluxo durante 12 horas a 65 °C. Após o arrefecimento, a reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia em coluna para produzir 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (110 mg, 0,396 mmol, 71,1% de rendimento). 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 (bs, 1H), 7,63 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 4,17 (bs, 2H), 3,25 (m, 4H), 1,77 (m, 4H). Massa [M+H]⁺: 270,1

46. PREPARAÇÃO DE 3-(HIDRAZINOCARBONIL)-N-METILBENZENOSSULFONAMIDA.



[0286] Hidrazina (43,3 mg, 1,352 mmol) foi adicionada ao 3-(N-metilsulfamoil)benzoato de metila (155 mg, 0,676 mmol) em metanol e submetida a refluxo durante 12 horas a 65 °C. Após o arrefecimento, a reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia em coluna para produzir 3-(hidrazinocarbonil)-N-metilbenzenoSSulfonamida (120 mg, 0,502 mmol, 74,3% de rendimento). RMN ^1H (CDCl_3 , 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] $^+$

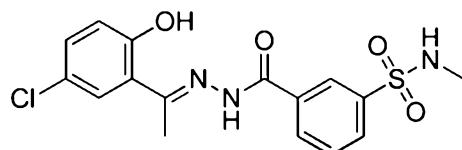
47. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)-2-(MORFOLINOSSULFONIL)BENZO HIDRAZIDA



[0287] 2-(morpholin-4-sulfonyl)benzohydrazida (30 mg, 0,105 mmol) e 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (17,94 mg, 0,105 mmol) foram dissolvidos em metanol (volume: 4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador e, em seguida,

a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etilideno)-2-(morfolinossulfonil)benzohidrazida (10 mg, 0,022 mmol, 21,28% de rendimento) como um 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 & 8,8 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,66 (m, 4H), 3,2 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). Massa [M+H]⁺: 438,1

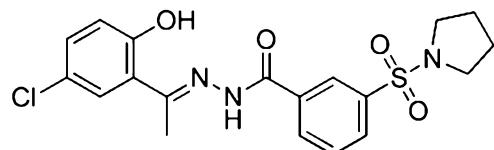
48. PREPARAÇÃO DE (E)-3-(2-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)HIDRAZINOCARBONIL)-N-METILBENZENOSSULFONAMIDA.



[0288] 3-(hidrazinocarbonil)-N-metilbenzenossulfonamida (120 mg, 0,523 mmol) e 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (89 mg, 0,523 mmol) foram dissolvidos em metanol (volume: 4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador e, em seguida, a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o

material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (E)-3-(2-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etilideno)hidrazinocarbonil)-N-metilbenzenossulfonamida (75 mg, 0,192 mmol, com 36,8% de rendimento) como um 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). Massa [M+H]⁺: 382,1

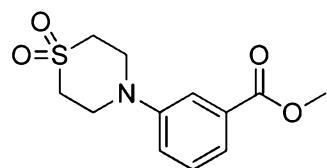
49. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)-3-(PIRROLIDIN-1-ILSULFONIL)BENZOVIDRAZIDA.



[0289] 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (105 mg, 0,390 mmol) e 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (66,5 mg, 0,390 mmol) foram dissolvidos em metanol (volume: 4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador e, em seguida, a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etilideno)-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (70 mg, 0,163 mmol,

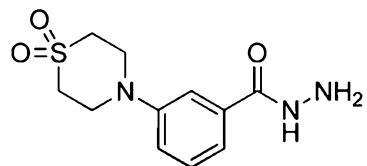
41,7% de rendimento) como um sólido. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,18 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,95 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,65 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,41 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 3,23 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,75 (m, 4H). Massa $[\text{M}+\text{H}]^+$: 422,1

50. PREPARAÇÃO DE 3-(1,1-DIOXIDOTIOMORFOLINO)BENZOATO DE METILA.



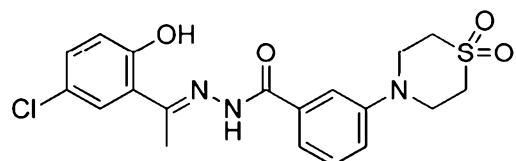
[0290] Ácido 3-(1,1-dioxidotiomorfolino)benzoico (100 mg, 0,392 mmol) foi submetido a refluxo na presença de ácido sulfúrico concentrado (2,53 mg, 0,020 mmol) em metanol (5 mL) a 70 °C de um dia para o outro. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia flash, produzindo o 3-(1,1-dioxidotiomorfolino)benzoato de metila (99 mg, 0,353 mmol, 90% de rendimento). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,58 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,09 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (m, 4H), 3,11 (m, 4H). Massa $[\text{M}+\text{H}]^+$: 270,1

51. PREPARAÇÃO DE 3-(1,1-DIOXIDOTIOMORFOLINO)BENZOHIDRAZIDA.



[0291] 3-(1,1-dioxidotiomorfolino)benzoato de metila (95 mg, 0,353 mmol) foi adicionado à hidrazina (22,61 mg, 0,705 mmol) em metanol e submetido a refluxo durante 12 horas a 65 °C. Após o arrefecimento, a reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia em coluna (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂) produzindo o composto título 3-(1,1-dioxidotiomorfolino)benzohidrazida (32 mg, 0,109 mmol, 31,0% de rendimento) como um 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 & 8,0 Hz), 3,85 (m, 4H), 3,05 (m, 4H). Massa [M+H]⁺: 270,1

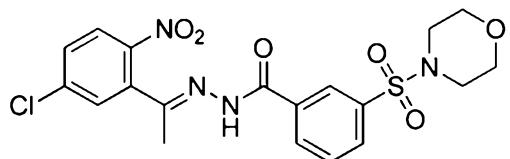
52. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)-3-(1,1-DIOXIDOTIOMORFOLINO)BENZOHIDRAZIDA.



[0292] 3-(1,1-dioxidotiomorfolino)benzohidrazida (30 mg, 0,111 mmol) e 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (19,00 mg, 0,111 mmol) foram dissolvidos em metanol (volume: 4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador e, em seguida, a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia

em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etilideno)-3-(1,1-dioxidotiomorfólico)benzohidrazida (15 mg, 0,035 mmol, com 31,3% de rendimento) como um 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). Massa [M+H]⁺: 422,2

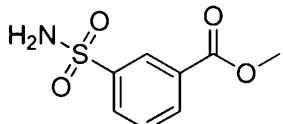
53. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-NITROFENIL)ETILIDENO)-3-(MORFOLINOSSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



[0293] 1-(5-cloro-2-nitrofenil)etanona (30 mg, 0,150 mmol) e 3-(morfolinossulfonil)benzohidrazida (42,9 mg, 0,150 mmol) foram dissolvidos em metanol (volume: 4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador e, em seguida, a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o produto (E)-N'-(1-(5-cloro-2-nitrofenil)etilideno)-3-(morfolinossulfonil)benzohidrazida (15 mg, 0,030 mmol, 20,09% de rendimento) como um sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,20 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,88

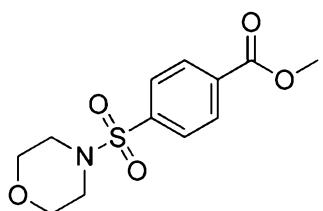
(m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 3,69 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,29 (s, 3H). Massa [M+H]⁺: 468,0

54. PREPARAÇÃO DE 3-SULFAMOILBENZOATO DE METILA.



[0294] Ácido 3-sulfamoilbenzoico (150 mg, 0,746 mmol) foi submetido a refluxo na presença de ácido sulfúrico concentrado (4,82 mg, 0,037 mmol) em metanol (5 mL) a 70 °C de um dia para o outro. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia flash, que produziu o 3-sulfamoilbenzoato de metila (115 mg, 0,524 mmol, 70,2% de rendimento) como um 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). Massa [M+H]⁺: 216,0

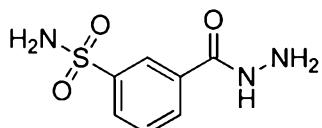
55. PREPARAÇÃO DE 4-(MORFOLINOSSULFONIL)BENZOATO DE METILA.



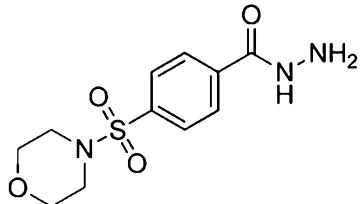
[0295] Ácido 4-(morpholin-4-sulfonyl)benzoico (150 mg, 0,553 mmol) foi submetido a refluxo na presença de ácido sulfúrico concentrado (3,57 mg, 0,028 mmol) em metanol a 70 °C, de um dia para o outro. A reação foi monitorada por CCF.

Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia flash, que produziu o 4-(morfolinossulfonil)benzoato de metila (135 mg, 0,464 mmol, 84% de rendimento). 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). Massa [M+H]⁺: 286,0

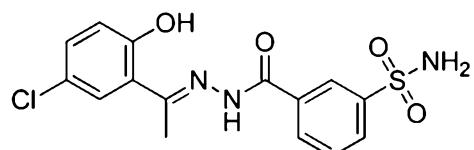
56. PREPARAÇÃO DE 3-(HIDRAZINOCARBONIL) BENZENOSSULFONAMIDA.



[0296] 3-sulfamoylbenzoato de metila (110 mg, 0,511 mmol) foi adicionado à hidrazina (32,8 mg, 1,022 mmol) em metanol e submetido a refluxo durante 8 h a 65 °C. Após o arrefecimento, a reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia flash (5% de metanol/DCM) para produzir a 3-(hidrazinocarbonil)benzenoossulfonamida (57 mg, 0,260 mmol, 50,8% de rendimento) como um sólido branco. 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). Massa [M+H]⁺: 216,0

57. PREPARAÇÃO DE 4-(MORFOLINOSSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.

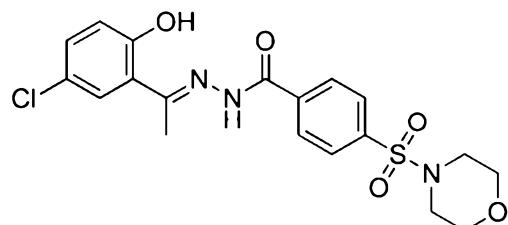
[0297] 4-(morpholinosulfonil)benzoato de metila (135 mg, 0,473 mmol) foi adicionado à hidrazina (30,3 mg, 0,946 mmol) em metanol e submetido a refluxo durante 8 h a 65 °C. Após o arrefecimento, a reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia flash (3% de metanol/DCM) para produzir a 4-(morpholinosulfonil)benzhidrazida (102 mg, 0,350 mmol, 74,0% de rendimento) como um sólido branco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,94 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,99 (m, 4H). Massa [M+H]⁺: 286,0

58. PREPARAÇÃO DE (E)-3-(2-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)HIDRAZINOCARBONIL)BENZENOSULFONAMIDA.

[0298] 3-(hidrazinocarbonil)benzenossulfonamida (50 mg, 0,232 mmol) e 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (39,6 mg, 0,232 mmol) foram dissolvidos em metanol (volume: 4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador e, em seguida, a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação

foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o produto (E)-3-(2-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etilideno)hidrazinocarbonil)benzenossulfonamida (36 mg, 0,094 mmol, 40,4% de rendimento) como um 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 (bs, 2H), 7,32 (dd, 1H, J = 2,4 & 8,4 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 2,49 (s, 3H). Massa [M+H]⁺: 368,0

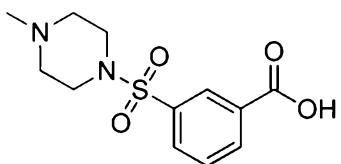
59. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)-4-(MORFOLINOSSULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



[0299] 4-(morpholin-4-sulfonyl)benzohydrazida (100 mg, 0,350 mmol) e 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (59,8 mg, 0,350 mmol) foram dissolvidos em metanol (volume: 4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador e, em seguida, a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna

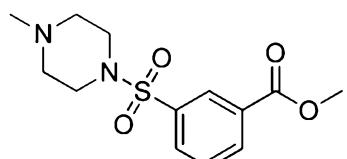
flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o produto (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etilideno)-4-(morfolinossulfonil)benzohidrazida (80 mg, 0,177 mmol, 50,6% de rendimento) como um sólido. RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8,16 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 2,4 & 8,8 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,64 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 2,49 (s, 3H). Massa [M+H]⁺: 438,0

60. PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 3-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)SULFONIL)BENZOICO.



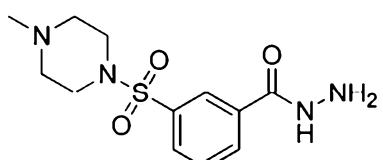
[0300] Ácido 3-(clorossulfonil)benzoico (200 mg, 0,906 mmol) foi adicionado a 1-metilpiperazina (100 mg, 0,997 mmol) na presença de carbonato de potássio (251 mg, 1,813 mmol) em THF (volume: 5 mL) em temperatura ambiente, e a mistura reacional foi agitada durante 12 h em temperatura ambiente. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia em coluna (3% de CH₃OH/CH₂Cl₂) produziu o produto ácido 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzoico (100 mg, 0,320 mmol, 35,3% de rendimento) como um 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). Massa [M+H]⁺: 285,1

61. PREPARAÇÃO DE 3-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)SULFONIL)BENZOATO DE METILA.



[0301] Ácido 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzoico (250 mg, 0,879 mmol) foi submetido a refluxo na presença de ácido sulfúrico concentrado (5,68 mg, 0,044 mmol) em metanol a 70 °C de um dia para o outro. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e o material bruto foi utilizado para a reação adicional sem purificação.

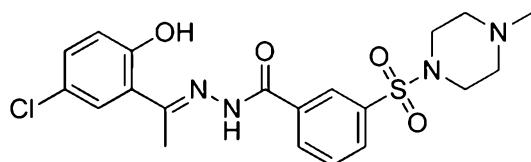
62. PREPARAÇÃO DE 3-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)SULFONIL)BENZOHIDRAZIDA.



[0302] 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzoato de metila (200 mg, 0,670 mmol) foi adicionado à hidrazina (43,0 mg, 1,341 mmol) em metanol e submetido a refluxo durante 8 h a 65 °C. Após o arrefecimento, a reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia flash (3% de metanol/DCM) para produzir a 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzohidrazida (125 mg, 0,406 mmol, 60,6% de rendimento) como um sólido branco. RMN

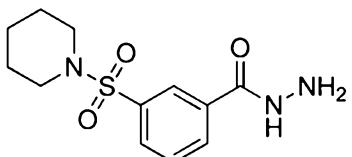
¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,08 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,84 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,72 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 4,57 (m, 1H), 2,88 (m, 4H), 2,32 (m, 4H), 2,10 (s, 3H). Massa [M+H]⁺: 298,9

63. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)-3-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)SULFONIL)BENZO HIDRAZIDA.



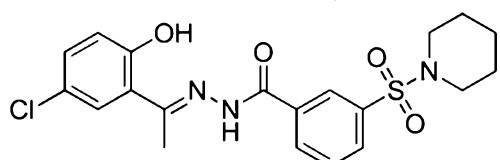
[0303] 3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzohidrazida (85 mg, 0,285 mmol) e 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (48,6 mg, 0,285 mmol) foram dissolvidos em metanol (volume: 4 mL) na presença de ácido acético como um catalisador e, em seguida, a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, após o arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂) produziu o produto (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etilideno)-3-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzohidrazida (70 mg, 0,152 mmol, 53,4% de rendimento) como um 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 & 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). Massa [M+H]⁺ : 450,9

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



[0304] 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzoato de metila (150 mg, 0,529 mmol) foi adicionado à hidrazina (50,9 mg, 1,588 mmol) em metanol e submetido a refluxo durante 8 h a 65 °C. Após o arrefecimento, a reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia flash (3% de metanol/DCM) para produzir a 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (70 mg, 0,245 mmol, 46,2% de rendimento) como um sólido branco. RMN 1H (CD3OD, 400 MHz): δ 8,17 (t, 1H, J = 1,2 Hz), 8,05 (dt, 1H, J = 1,2 & 8,0 Hz), 7,90 (dt, 1H, J = 1,2 & 8,0 Hz), 7,69 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 2,99 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,43 (m, 2H). Massa [M+H]⁺ :284,1

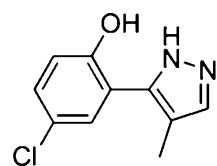
65. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)-3-(PIPERIDIN-1-ILSULFONIL) BENZOHIDRAZIDA.



[0305] 3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (65 mg, 0,229 mmol) e 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (39,1 mg, 0,229 mmol) foram dissolvidos em metanol (volume: 4 mL)

na presença de ácido acético como um catalisador e, em seguida, a mistura reacional foi aquecida por meio de irradiação por micro-ondas a 120 °C durante 30 min. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, após o arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o produto (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etilideno)-3-(piperidin-1-ilsulfonil)benzohidrazida (55 mg, 0,124 mmol, 53,9% de rendimento) como um 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). Massa [M+H]⁺ : 436,9

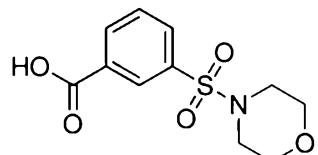
66. PREPARAÇÃO DE 4-CLORO-2-(4-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)FENOL.



[0306] Uma mistura de (E)-3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-metilacrilaldeído (40 mg, 0,203 mmol) e 4-metilbenzenossulfono-hidrazida (41,7 mg, 0,224 mmol) em acetonitrila (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h e em seguida, acetonitrila (2 mL) e hidróxido de sódio (8,95 mg, 0,224 mmol) foram adicionados, e a mistura

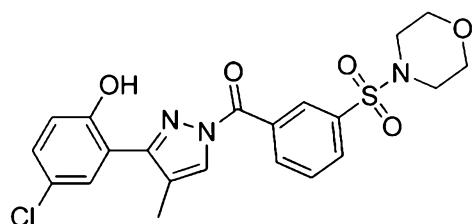
foi aquecida sob refluxo durante 16 h. O produto foi usado para reação adicional sem purificação.

67. PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 3-(MORFOLINOSSULFONIL)BENZOICO.

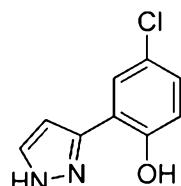


[0307] Ácido 3-(clorossulfônico)benzoico (250 mg, 1,133 mmol) foi adicionado à morfolina (99 mg, 1,133 mmol) na presença de carbonato de potássio (313 mg, 2,266 mmol) em THF (5 mL) em temperatura ambiente, e a mistura reacional foi mantida sob agitação durante 12 h em temperatura ambiente. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia em coluna (3% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (160 mg) como um 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. PREPARAÇÃO DE (3-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)-4-METIL-1H-PIRAZOL-1-IL) (3-(MORFOLINOSSULFONIL)FENIL)METANONA.

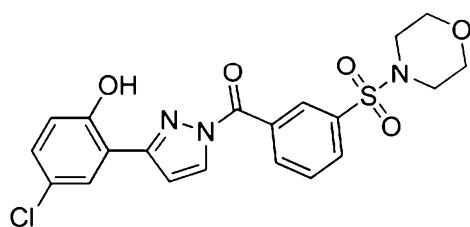


[0308] Uma mistura de (E)-3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-metilacrilaldeído (40 mg, 0,203 mmol) e 4-metilbenzenossulfono-hidrazida (41,7 mg, 0,224 mmol) em acetonitrila (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h e, em seguida, acetonitrila (2 mL) e hidróxido de sódio (8,95 mg, 0,224 mmol) foram adicionados, e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 16 h, em seguida, hidróxido de sódio (12,21 mg, 0,305 mmol) e cloreto de 3-(morfolinossulfonil)benzoíla (88 mg, 0,305 mmol) (feito de ácido 3-(morfolinossufônico)benzoico) foram posteriormente adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o produto foi extraído com EtOAc e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro e filtrada, e o solvente foi removido sob vácuo. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) e produziu o produto desejado (3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-4-metil-1H-pirazol-1-í1) (3-(morfolinossulfonil)fenil)metanona (30 mg, 0,064 mmol, 31,3% de rendimento) como um sólido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 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, $J = 2,8$ & 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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

[0309] Uma mistura de (E)-3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-metilacrilaldeído (40 mg, 0,203 mmol) e 4-metilbenzenossulfono-hidrazida (41,7 mg, 0,224 mmol) em acetonitrila (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h e em seguida, acetonitrila (2 mL) e hidróxido de sódio (8,95 mg, 0,224 mmol) foram adicionados, e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 16 h. O produto foi usado para reação adicional sem purificação.

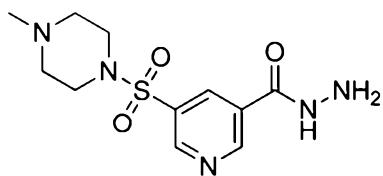
70. PREPARAÇÃO DE (3-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)-1H-PIRAZOL-1-IL) (3-(MORFOLINOSSULFONIL)FENIL) METANONA.



[0310] Ácido 3-(morfolinossulfonil)benzoico (50mg, 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) e bicarbonato de sódio (17,03 mg, 0,203 mmol) foram dissolvidos em THF (10 mL) e, em seguida, 4-cloro-2-(1H-pirazol-3-il)fenol (35,9 mg, 0,184 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente, e a reação foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação, o

solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)(3-(morfolinossulfonil)fenil)metanona (43 mg, 0,094 mmol, 51,0% de rendimento) como um 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 & 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]⁺

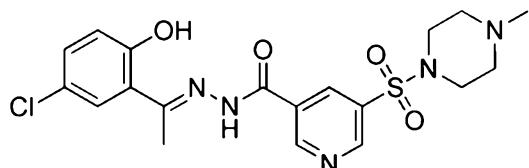
71. PREPARAÇÃO DE 5-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)SULFONIL)NICOTINOIDRAZIDA.



[0311] Hidrazina (11,78 mg, 0,367 mmol) foi adicionada ao 5-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)nicotinato de metila (55 mg, 0,184 mmol) em metanol (10 mL) e foi submetida a refluxo de um dia para o outro. A reação foi monitorada por CCF, após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia em coluna (3% de metanol/DCM), produzindo o composto título 5-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)nicotino-hidrazida (45 mg, 0,147 mmol, 80% de rendimento) como um sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,07 (s, 1H), 9,02

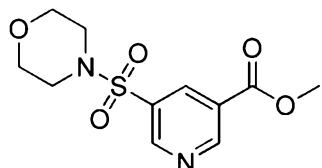
(s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,46 (bs, 1H), 4,09 (bs, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 2,21 (s, 3H). ESI-MS: 300,1 [M+H]⁺

72. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)-5-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)SULFONIL)NICOTINO HIDRAZIDA



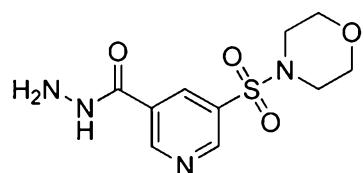
[0312] 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (25,07 mg, 0,147 mmol) e 5-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)nicotino-hidrazida (40 mg, 0,134 mmol) foram dissolvidos em metanol (10 mL), na presença de ácido acético como catalisador e, em seguida, a mistura reacional foi submetida a refluxo durante 12 horas a 70 °C. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etilideno)-5-((4-metilpiperazin-1-yl)sulfonil)nicotino-hidrazida como um 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. PREPARAÇÃO DE 5-(MORFOLINOSSULFONIL)NICOTINATO DE METILA



[0313] 5-(clorossulfonil)nicotinato de metila (35 mg, 0,149 mmol) foi adicionado à morfolina (25,9 mg, 0,297 mmol) na presença de carbonato de potássio (41,1 mg, 0,297 mmol) em THF (8 mL), em temperatura ambiente, e a mistura reacional foi agitada durante 12 horas em temperatura ambiente. A reação foi monitorada por CCF, após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia em coluna (2% de metanol/DCM), produzindo o produto 5-(morfolinossulfonil)nicotinato de metila (26 mg, 0,090 mmol, 60,5% de rendimento) como um 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).

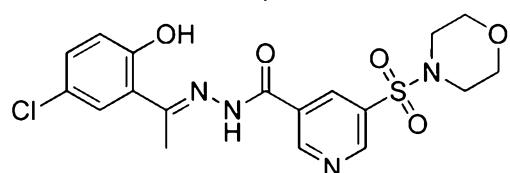
74. PREPARAÇÃO DE 5-(MORFOLINOSSULFONIL)NICOTINOHIDRAZIDA



[0314] Hidrazina A (5,60 mg, 0,175 mmol) foi adicionada ao 5-(morfolinossulfonil)nicotinato de metila (25 mg, 0,087 mmol) em metanol (10 mL) e submetida a refluxo de

um dia para o outro. A reação foi monitorada por CCF, após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e, em seguida, o composto foi purificado por cromatografia em coluna (3% de metanol/DCM), produzindo o composto título 5-(morfolinossulfonil)nicotinohidrazida como um sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,15 (s, 1H), 8,98 (s, H 1), 8,41 (s, 1H), 3,71 (m, 4H) 3,02 (m, 4H)

75. PREPARAÇÃO DE (E)-N'-(1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)ETILIDENO)-5-(MORFOLINOSSULFONIL)NICOTINOHIDRAZIDA.



[0315] 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (6,55 mg, 0,038 mmol) e 5-(morfolinossulfonil)nicotino-hidrazida (10 mg, 0,035 mmol) foram dissolvidos em metanol (3 mL), na presença de ácido acético como catalisador e, em seguida, a mistura reacional foi submetida a refluxo durante 12 horas a 70 °C. A reação foi monitorada por CCF. Após o término da reação e do arrefecimento, o solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (2% de CH₃OH/CH₂Cl₂), produzindo o composto título (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etilideno)-5-(morfolinossulfonil)nicotino-hidrazida (10 mg, 0,023 mmol, 65,2% de rendimento) como um sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,82 (bs, 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 GERAL E MÉTODOS E MATERIAIS CELULARES

[0316] A atividade da LSD1 foi determinada utilizando um kit inibidor de LSD1 de ensaio de varredura (Item da Cayman Chemical número 700120), comprado junto a Cayman Chemical Company (Ann Arbor, Michigan). A monoamina oxidase A e a monoamina oxidase B recombinantes (expressas nas células de inseto BTI infectadas com baculovírus) (No. de catálogo M7316 e M7441, respectivamente) foram compradas junto a Sigma-Aldrich Co. LLC. (St. Louis, Missouri). O kit de ensaio MAO-Glo™ foi comprado junto a Promega Corporation (Madison, Wisconsin). Um sistema de ensaio de luminescência ATPlite™ (por exemplo, No. de Catálogo V1401) foi comprado junto a PerkinElmer Inc. (Waltham, Massachusetts).

77. CULTURA DE CÉLULAS

[0317] As linhagens de células cancerosas foram obtidas junto à ATCC. As células foram cultivadas de acordo com os procedimentos fornecidos. As linhagens celulares incluíam aquelas mostradas na Tabela 4 abaixo. Além dos suplementos indicados na tabela 4, os meios também foram suplementados com 1% de penicilina/estreptomicina (100 UI/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina). As células foram cultivadas a 37 °C e CO₂ a 5%. ATCC é a Coleção Americana de Cultura de Células (Manassas, Virgínia).

TABELA 4.

Linhagem celular	Número ATCC®	Órgão/tecido/patolo- gia*	Meios de cultura
AN3 CA	HTB-111™	Uterino/endométrio/ adenocarcinoma	Meio Essencial suplementado com FCS** 10%
BT-20	HTB-19™	Mama/carcinoma	Meio Essencial suplementado com FCS 10%
BT-549	HTB-122™	Carcinoma mama/ductal	de Meio suplementado 0,023 UI/mL de insulina e FCS 10%
HCT 116	CCL-247™	Carcinoma cólon/colorretal	de Meio de McCoy 5a Modificado Suplementado com FCS 10%
HER218***	Não aplicável	Mama/adenocarcinoma	Meio suplementado e FCS 10%
MCF7	HTB-22™	Mama/adenocarcinoma	Meio Essencial suplementado 0,01 mg/mL de insulina bovina e FCS 10%.
MDA-MB-231	HTB-26™	Mama/adenocarcinoma	Meio L-15 de Leibovitz suplementado com FCS 10%

Linhagem celular	Número ATCC®	Órgão/tecido/patolo- gia*	Meios de cultura
MDA-MB-435S	HTB-129™	derrame pleural; provavelmente melanoma	Meio L-15 de Leibovitz suplementado com 0,01 mg/mL de insulina bovina • 0,01 mg/mL de glutationa e FCS 10%
MDA-MB-468	HTB-132™	Mama/adenocarcinoma	Meio L-15 de Leibovitz suplementado com FCS 10%
PANC-1	CRL-1469™	Carcinoma Pâncreas/duto/epitelioide	de Meio Eagle Modificado da Dulbecco suplementado com FCS 10%
PC-3	CRL-1435™	Adenocarcinoma próstata	da Meio F-12K suplementado com FCS 10%
SK-N-MC	HTB-10™	Cérebro/ neuroepitelioma	Meio Mínimo Essencial Eagle suplementado com FCS 10%
T-47D	HTB-133™	Carcinoma mama/ductal	de Meio RPMI-1640 suplementado com 0,2 unidade/mL de insulina bovina e FCS 10%
U-87 MG	HTB-14™	Cérebro/ glioblastoma, astrocitoma	Meio Mínimo Essencial Eagle suplementado com FCS 10%

* Todas as fontes de órgãos/tecidos eram de origem humana.

** FCS é soro de bezerro fetal

*** Derivado da linhagem celular MCF7 caracterizado pelo receptor de estrogênio não nuclear e altos níveis de HER2 (Massarweh S, et al. (2008) Cancer Research 68: 826-33).

78. ENSAIO DA HISTONA DEMETILASE LSD1

[0318] O ensaio principal para a atividade inibitória do composto foi o kit inibidor de LSD1 de ensaio de varredura (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, Michigan; Cayman Chemical Item número 700120). Em suma, os compostos de teste foram diluídos até 20x a concentração de teste desejada em 100% de DMSO e 2,5 µL da amostra de fármaco droga foram adicionados a uma laca preta de 384 poços. O estoque de enzima LSD1 foi diluído 17 vezes com o tampão de ensaio e 40 µM da enzima LSD1 diluída foram adicionados aos poços adequados. A mistura reacional compreendeu peroxidase de rábano silvestre, o peptídeo dimetil K4 (correspondendo aos primeiros 21 aminoácidos da cauda N-terminal de histona H3) e 10-acetyl-3,7-di-hidroxifenoxazina foi, em seguida, adicionado aos poços. A geração de resorufina (gerada pela reação com H₂O₂ produzido na reação) foi analisada em um leitor de microplacas Envision com comprimento de onda de excitação de 530 nm e comprimento de onda de emissão de 595 nm.

79. ENSAIO DA MONOAMINA OXIDASE ("MAO")

[0319] A inibição da atividade da monoamina oxidase foi realizada usando o kit de ensaio MAO-Glo™ de acordo com o protocolo sugerido pelo fabricante. Em suma, 6,25 µL do composto teste foi adicionado a cada poço de uma placa de 384 poços. Enzima (MAO A ou B) foi adicionada (12,5 µL em 2x tampão contendo 1 µg de proteína) e deixada incubar durante 5 minutos. Por fim, 6,25 µL de 4x substrato MAO foi adicionado a cada poço. Após uma incubação de uma hora, 25 µL de reagente de detecção de luciferina foi adicionado a cada poço e incubado durante 20 minutos. A luminescência foi em seguida medida em um leitor de microplacas Envision. Dados representativos usados para determinar a IC₅₀ para a inibição de cada isoforma MAO são fornecidos na figura 4, e os dados representativos para diversos compostos estão resumidos na tabela 8 abaixo.

80. ENSAIO DE VIABILIDADE CELULAR

[0320] A viabilidade celular foi determinada utilizando o sistema de ensaio de luminescência ATPlite™ (PerkinElmer Inc., Waltham, Massachusetts) usando as várias linhagens celulares descritas acima e na tabela 4. Em suma, as células foram semeadas em placas de 96 poços e em seguida tratadas com diferentes concentrações do inibidor (0,1% de concentração de DMSO final). Após 96 horas de incubação, o reagente de detecção ATPlite foi adicionado diretamente à

cultura de células. A luminescência foi lida 5 minutos depois em um leitor de microplacas Envision. Dados de IC₅₀ representativos para a inibição do crescimento celular com várias linhagens celulares são fornecidos abaixo nas tabelas 6, 7 e 9.

81. PCR EM TEMPO REAL

[0321] Em suma, as células T-47D foram semeadas em placas de 96 poços e tratadas com concentrações de inibidores, como indicado. Os lisados de células, a transcrição reversa e o PCR em tempo real *syber green* de uma única cor foi realizado utilizando o kit Cells-to-Ct (Life Technologies). Os níveis de transcrito da heme oxigenase (HMOX) foram normalizados para a hipoxantina fosforribosiltransferase (HPRT) e β-actina. Os iniciadores utilizados no PCR em tempo real são mostrados abaixo na tabela 5, e dados representativos para o efeito dos compostos divulgados na expressão de HMOX são fornecidos nas tabelas 6 e 7.

TABELA 5.

Designação do Iniciador	Alvo de Amplificação	Sequência
HMOX_F	Heme oxigenase	AACTTTCAGAAGGGCCAGGT
HMOX_R	Heme oxigenase	GTAGACAGGGCGAAGACTG
HPRT_F	Hipoxantina fosforribosiltransferase	TGCTGAGGATTGGAAAGGGTG

Designação do Iniciador	Alvo de Amplificação	Sequência
HPRT_R	Hipoxantina fosforribosiltransferase	CCTTGAGCACACAGAGGGCTAC
B-Actin_F	β -actina	CTGGAACGGTGAAGGTGACA
B-Actin_R	β -actina	AAGGGACTTCCTGTAACAAACGCA

82. Cálculo da IC₅₀

[0322] Os valores da IC₅₀ são determinados usando o software GraphPad Prism 5. Os dados foram inseridos como um gráfico X-Y no software como a inibição porcentual para cada concentração do fármaco. Os valores de concentração do fármaco foram transformados para a escala logarítmica e a regressão não linear foi realizada usando a opção de "dose-resposta sigmoidal (inclinação variável)" no software GraphPad para modelar os dados e calcular os valores da IC₅₀. Os valores de IC₅₀ relatados são a concentração do fármaco na qual a inibição de 50% foi alcançada.

83. ATIVIDADE DO COMPOSTO

[0323] A capacidade do representante divulgadas compostos para modular várias atividades bioquímicas e celulares foi determinada utilizando os ensaios descritos acima. Os resultados são mostrados nas tabelas abaixo. A IC₅₀ (μ M) para a inibição da atividade da LSD1 ou do crescimento celular usando células T-47D é mostrada nas

tabelas 6 e 7. Além disso, o efeito dos compostos representativos sobre a expressão da heme oxigenase (HMOX) também é mostrado nas tabelas 6 e 7. A IC₅₀ para inibição das monoamina oxidases A ("MAO A") e B ("MAO B") por compostos representativos em comparação com um controle composto, trancilcipromina, é mostrada na tabela 8. O efeito do composto No. 12 (em referência ao número do composto usado na tabela 7, ou (E)-N'-(1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etilideno)-3-(morfolinossulfonil)benzohidrazida) no crescimento celular para várias linhagens celulares é mostrado na tabela 9. Se uma IC₅₀ ou outro resultado do ensaio for indicado como "n.d.", ele não foi determinado no ensaio indicado.

[0324] O composto 12 foi utilizado para avaliar a sensibilidade em um painel de linhagens de células cancerosas (**Tabela 9**). A sensibilidade da linhagem celular ao composto 12 neste ensaio de viabilidade variou por um logaritmo com valores de IC₅₀ em torno 300 nM até pouco menos de 3 µM. Para comparação entre os compostos representativos, os valores de IC₅₀ foram determinados nas células T-47D (consulte as tabelas 6 e 7). Com poucas exceções, observou-se que as células T-47D eram sensíveis aos compostos de teste que eram ativos no ensaio bioquímico da LSD1, e eram menos sensíveis aos compostos que demonstraram menos atividade no ensaio da LSD1.

[0325] Para adicionar um nível extra de análise da inibição da LSD1 na cultura de células por esses compostos, experimentos de matriz de expressão foram realizados para avaliar as alterações transcripcionais induzidas pelo composto 12 (dados não mostrados). Estes dados indicaram que a heme oxigenase 1 (HMOX1) era um dos genes mais consistentemente suprarregulados dentre as múltiplas linhagens celulares após o tratamento com este composto. Como sabe-se que a HMOX1 é regulada pela metilação H3 no promotor (Krieg, A. J., et al. Mol Cell Biol 2010, 30 (1), 344-53), o efeito dos compostos de teste na expressão da HMOX1 nas células T-47D foi determinado (consulte as tabelas 6 e 7). Os dados mostram que os compostos representativos que estão associados com a suprarregulação da expressão da HMOX1 também estão associados com a atividade inibitória no ensaio LSD1 e o ensaio de viabilidade celular.

[0326] A LSD1 tem uma alta homologia estrutural em relação à família monoamina oxidase de enzimas (17,6% para tanto a monoamina oxidase A como a B; MAO-A e B, respectivamente; por exemplo, consulte Gooden, D. M., et al. Bioorg Med Chem Lett **2008**, 18 (10), 3047-51). A atividade seletiva dos compostos representativos para LSD1 em comparação com a MAO A ou a MAO B é uma propriedade desejável para os compostos terapêuticos que alvejam a LSD1. As especificidades do composto 1 e do composto 12 foram testadas

nos ensaios bioquímicos da MAO descritos nesse documento (consulte a Figura 3 para os resultados representativos que estão resumidos na tabela 8). Neste ensaio, o inibidor da MAO conhecido tranylcipromina apresentou atividade contra a MAO A e a B. Ao contrário, o composto 1 exibiu atividade comparável com a tranylcipromina em relação à MAO B, mas não apresentou nenhuma atividade em relação à MAO A. No entanto, o composto 12 não apresentou atividade contra qualquer enzima MAO ($> 300\mu M$). Os compostos 18 e 24 também foram testados e não apresentaram nenhuma atividade contra a MAO A ou B, e os resultados estão fornecidos na tabela 8. Estes resultados demonstram que os compostos representativos têm especificidade para a LSD1 com efeito significativamente reduzido sobre as enzimas MAO. Deve-se notar que tanto a MAO A como a MAO B diferem da LSD1 pelo fato de que o FAD é covalentemente ligado à enzima através de uma ligação tioéter com Cys406 e Cys397, respectivamente (Kearney, E. B., et al. *European Journal of Biochemistry* **1971**, (24), 321-327; e Bach, A. W., et al. *Proc Natl Acad Sci USA* **1988**, (85), 4934-4938).

Tabela 6.

No.	Estrutura	Atividade da LSD1, IC ₅₀ (μM)	Crescimento celular, IC ₅₀ (μM)	Expressão HMOX (vezes de indução)
1		0,218	2,7	2,3

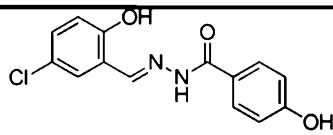
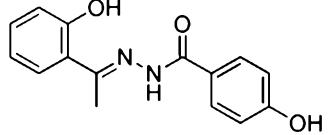
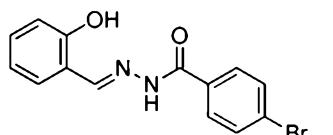
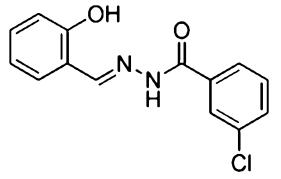
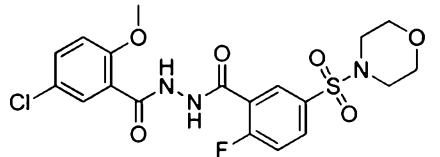
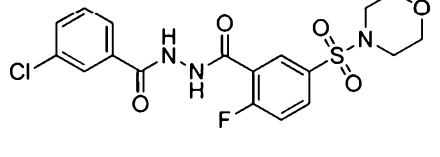
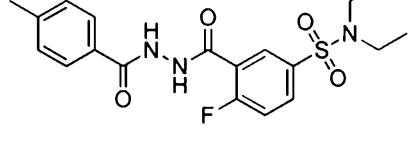
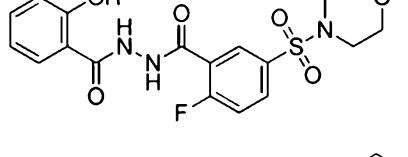
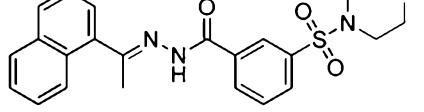
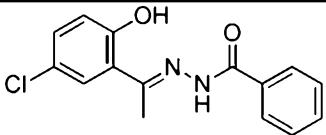
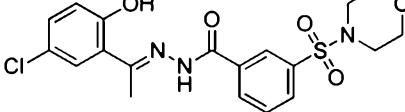
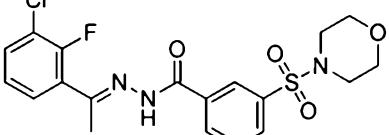
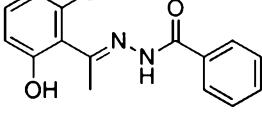
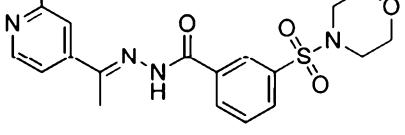
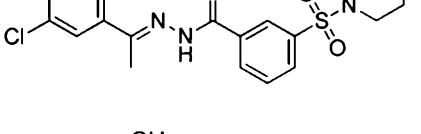
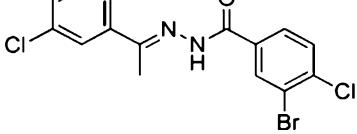
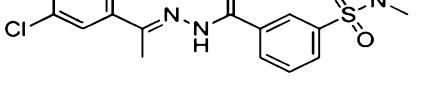
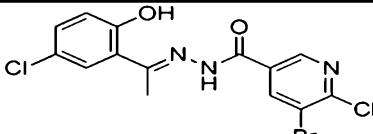
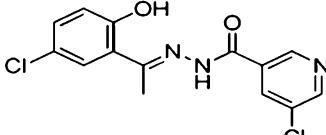
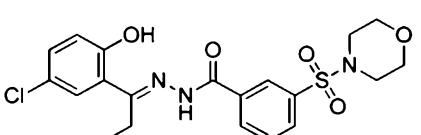
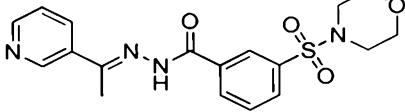
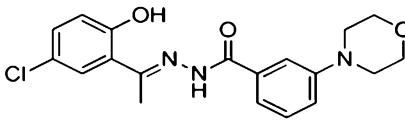
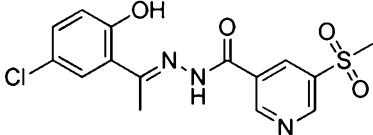
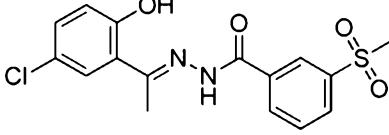
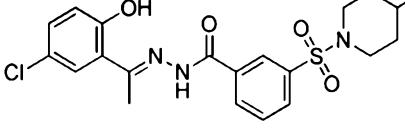
No.	Estrutura	Atividade da LSD1, IC ₅₀ (μM)	Crescimento celular, IC ₅₀ (μM)	Expressão HMOX (vezes de indução)
2		0,275	0,821	13
3		0,291	0,971	15,1
4		0,196	0,096	20,3
5		0,333	0,615	31,5
6		> 3	> 10	1,9
7		> 3	> 10	1,1
8		> 3	> 10	0,9
9		0,013	0,524	31,7
10		> 10	> 10	1,0

Tabela 7.

No.	Estrutura	Atividade da LSD1, IC ₅₀ (μM)	Crescimento o celular, IC ₅₀ (μM)	Expressão HMOX (vezes de indução)
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

No.	Estrutura	Atividade da LSD1, IC ₅₀ (μM)	Crescimento o celular, IC ₅₀ (μM)	Expressão HMOX (vezes de indução)
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

No.	Estrutura	Atividade da IC ₅₀ (μM)	Crescimento o celular, IC ₅₀ (μM)	Expressão HMOX (vezes de indução)
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

No.	Estrutura	Atividade da LSD1, IC ₅₀ (μM)	Crescimento o celular, IC ₅₀ (μM)	Expressão HMOX (vezes de indução)
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

Tabela 8

No.	Estrutura	MAO A, IC ₅₀ (μM)	MAO B, IC ₅₀ (μM)
---		2,1	3,6

No.	Estrutura	MAO A, IC50 (μM)	MAO B, IC50 (μM)
1		88,5	1,3
12		> 300	> 300
18		> 300	> 300
24		> 300	> 300

TABELA 9.

Linhagem celular	Crescimento celular, IC ₅₀ (μM)
AN3 Ca	0,356
BT-20	0,489
BT-549	1,010
HCT 116	0,614
HER218	0,612
Hs-578-T	1,700
HT29	0,429
MCF-7	0,637
MDA-MB-231	1,040

Linhagem celular	Crescimento celular, IC₅₀ (μM)
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. PREVISÃO DOS EFEITOS ANTITUMORAIS IN VIVO: MODELO
DE XENOENXERTO DA LINHAGEM CELULAR**

[0327] Os exemplos a seguir do efeito *in vivo* dos compostos divulgados são previsões. Geralmente, os agentes que modulam a regulação da cromatina, incluindo inibidores da histona demetilase, exibem eficácia nos modelos pré-clínicos de câncer. Espera-se que os efeitos *in vivo* dos compostos descritos nos exemplos anteriores sejam demonstrados em vários modelos animais de câncer conhecidos pela pessoa versada na técnica, como nos modelos de xenoenxerto tumoral. Estes modelos são tipicamente realizados em roedores, na maioria das vezes em camundongos, mas podem ser realizados em outras espécies de animais, tal como é conveniente para os objetivos do estudo. Espera-se que os compostos, produtos e composições divulgados nesse

documento demonstrem efeitos *in vivo* em vários modelos animais de câncer conhecidos pela pessoa versada na técnica, como nos modelos de xenoenxerto tumoral de camundongo.

[0328] Os efeitos *in vivo* dos compostos podem ser avaliados com um estudo de xenoenxerto tumoral de camundongo, sendo um possível protocolo de estudo descrito nesse documento. Em suma, as células (2 a 5×10^6 em 100 mL de meio de cultura) foram implantadas por via subcutânea, por exemplo, por injeção subcutânea, no flanco direito traseiro de camundongos sem pelo nu/nu atípicos (5 a 6 semanas de idade, de 18 a 22 g). Para os compostos de teste da presente invenção, uma linhagem celular típica usada para o estudo do xenoenxerto tumoral seria AN3 CA ou BT-20. Outras linhagens celulares adequadas para estes estudos são as 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 e U-87 MG. As células são cultivadas antes da coleta para este protocolo, conforme descrito na presente invenção.

[0329] Após a implantação, os tumores são deixados crescer até cerca de 100 mm³, normalmente cerca de 6 a 18 dias após a implantação, antes dos animais serem distribuídos aleatoriamente nos grupos de tratamento (por exemplo, veículo, controle positivo e várias doses do composto teste); o número de animais por grupo é tipicamente de 8 a 12 . O dia 1 do estudo corresponde ao dia em que os animais recebem

a sua primeira dose. A eficácia de um composto teste pode ser determinada em estudos de várias durações, de acordo com os objetivos do estudo. Períodos de estudo típicos são de 14, 21 e 28 dias. A frequência de dosagem (por exemplo, se os animais são dosados com o composto teste diariamente, a cada dois dias, a cada três dias ou com outras frequências) é determinada para cada estudo, dependendo da toxicidade e da potência do composto teste. Um design de estudo típico envolveria a dosagem diária (M-F) com o composto teste com recuperação no fim de semana. Ao longo do estudo, os volumes tumoriais e os pesos corporais são medidos duas vezes por semana. No final do estudo, os animais são eutanasiados e os tumores coletados e congelados para uma análise mais aprofundada. Alternativamente, os tumores podem ser processados imediatamente para análise, por exemplo, fixados em formalina tamponada, incorporados em parafina e seccionados para a coloração com hematoxilina/eosina e adicionalmente submetidos à análise imuno-histoquímica para os marcadores de oncologia desejados.

[0330] Por exemplo, espera-se que os compostos da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, polimorfo, hidrato e a forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos, demonstrem tais efeitos *in vivo*.

85. PREVISÃO DOS EFEITOS ANTI-TUMORAIS IN VIVO: MODELO DE ENXERTO TUMORAL

[0331] Alternativamente, pode ser desejável avaliar a eficácia *in vivo* dos compostos divulgados em um explante de tumor ou em modelos animais de enxerto tumoral (por exemplo, consulte Rubio-Viqueira B., et al. *Clin Cancer Res.* (2006) 12:4652-4661; Fiebig, H.H., Maier, A. E Burger, A.M. *EUR. J. Canc.* (2004) 40:802-820; e DeRose, Y.S., et al. "Patient-derived tumor grafts authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes." (2011) *Nat. Med.*, impresso). Estes modelos podem fornecer informações de maior qualidade sobre os efeitos *in vivo* dos compostos terapêuticos. Acredita-se que os modelos de enxerto tumoral sejam os modelos *in vivo* mais autênticos de muitos tipos de câncer, por exemplo, do câncer de mama humano, com o qual se deseja examinar a biologia dos tumores e como eles metastatizam. O enxertamento dos tecidos tumorais do paciente efetivos em camundongos imunodeficientes (denominados "enxertos tumorais") proporciona melhorias em relação à implantação das linhagens celulares, em termos de fenocópia de tumores humanos e previsão de respostas de fármacos nos pacientes (Clarke, R. *Breast Cancer Res* (2009) 11 Suppl 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; e Ding, L., et al. *Nature* (2010) 464: 999-1005).

[0332] Em suma, as amostras de tecido serão coletadas de pacientes informados e que forneceram consentimento no Hospital do Câncer de Huntsman/Universidade de Utah, sob um protocolo aprovado do IRB. As amostras serão coletadas e identificadas pela unidade Tissue Resource and Application Core do Instituto do Câncer de Huntsman antes de serem obtidas para implantação. Prevê-se que todos os tumores primários serão oriundos de indivíduos que não receberam quimioterapia antes da coleta de tecido, e que todas as efusões metastáticas serão provenientes de indivíduos que tinham sido tratados com quimioterapia, terapia hormonal e/ou radioterapia. O Comitê de Cuidados e Uso de Animais Institucional da Universidade de Utah revisará e aprovará todos os experimentos com camundongos. Prevê-se que um mínimo de três camundongos por grupo experimental será usado, e apenas camundongos fêmeas serão usados para estudos envolvendo tumores de câncer de mama. Um único fragmento de tumor fresco ou congelado (~ 8 mm³), ou cerca de 10⁶ células em matriz, é implantado nas gordura mamárias inguinal apurada de camundongos NOD/SCID fêmeas com de 3 a 4 semanas de idade. Ao mesmo tempo, péletes de estrogênio interescapular são implantados subcutaneamente em camundongos com tumores ER+. O crescimento tumoral é medido semanalmente, usando compassos. Quando os tumores atingem cerca de 150 a 2.000 mm³, os camundongos são sacrificados, e

os fragmentos de tecido são retransplantados em outro grupo de camundongos, congelados para uso posterior e/ou analisados para fins histológicos, de expressão gênica e número de cópias de DNA. Os volumes tumorais são calculados usando a fórmula $0,5 \times \text{comprimento} \times (\text{largura})^2$. Para os experimentos determinarem a dependência de estrogênio, tumores ER+ são implantados em camundongos, como descrito acima, na presença ou ausência de péletes de estrogênio intraescapular e com ou sem um procedimento cirúrgico simultâneo para remover os ovários, que é realizado de acordo com os métodos padrão.

[0333] Tecidos tumorais recém-coletados de pacientes ou camundongos são cortados em pedaços de ~8 mm³ e armazenados em nitrogênio líquido, em uma solução de 95% de FBS e 5% de DMSO, para posterior implantação. Alternativamente, o tecido é digerido com solução de colagenase (1 mg/mL de colagenase [tipo IV, Sigma] em RPMI 1640 suplementado com 2,5% de FBS, HEPES 10 mM, penicilina-estreptomicina 10 µg/mL) a 37 °C durante 40 a 60 min, sob agitação a 250 rpm. O tecido digerido é filtrado para remover os detritos e lavado em meio de célula epitelial de mama humana (HBEC) (DMEM F/12 suplementado com HEPES 10 mM, FBS 5%, BSA 1 mg/mL, hidrocortisona 0,5 µg/mL, gentamicina 50 µg/mL e ITS-X100 1 µg/mL) três vezes. O pélete é

ressuspenso no meio de congelamento (FBS 5% e DMSO 10% no meio HBEC) e armazenado em nitrogênio líquido.

[0334] Para avaliar o efeito de um composto divulgado, os tumores nos camundongos são deixados crescer até cerca de 100 mm³, normalmente cerca de 6 a 18 dias após a implantação, antes dos animais serem distribuídos aleatoriamente nos grupos de tratamento (por exemplo, veículo, controle positivo e várias doses do composto teste); o número de animais por grupo é tipicamente de 8 a 12. O dia 1 do estudo corresponde ao dia em que os animais recebem a sua primeira dose. A eficácia de um composto teste pode ser determinada em estudos de várias durações, de acordo com os objetivos do estudo. Períodos de estudo típicos são de 14, 21 e 28 dias. A frequência de dosagem (por exemplo, se os animais são dosados com o composto teste diariamente, a cada dois dias, a cada três dias ou com outras frequências) é determinada para cada estudo, dependendo da toxicidade e da potência do composto teste. Um design de estudo típico envolveria a dosagem diária (M-F) com o composto teste com recuperação no fim de semana. Ao longo do estudo, os volumes tumorais e os pesos corporais são medidos duas vezes por semana. No final do estudo, os animais são eutanasiados e os tumores coletados e congelados para uma análise mais aprofundada. Alternativamente, os tumores podem ser processados imediatamente para análise, por exemplo, fixados

em formalina tamponada, incorporados em parafina e seccionados para a coloração com hematoxilina/eosina e adicionalmente submetidos à análise imuno-histoquímica para os marcadores de oncologia desejados.

[0335] Por exemplo, espera-se que os compostos da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, polimorfo, hidrato e a forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos, demonstrem tais efeitos *in vivo*.

86. EXEMPLOS DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICA PREVISTAS

[0336] "Ingrediente ativo", como usado em todos estes exemplos, refere-se a um ou mais dos compostos da invenção, ou a um sal, solvato, polimorfo, hidrato farmaceuticamente aceitável, e à forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos. Os exemplos a seguir da formulação dos compostos da presente invenção em comprimidos, suspensão, injetáveis e unguedtos são previsões.

[0337] Exemplos típicos de receitas para a formulação da invenção são fornecidos abaixo. Várias outras formas de dosagem podem ser aplicadas na presente invenção, como uma cápsula gelatinosa preenchida, emulsão ou suspensão líquida, unguedtos, supositórios ou uma forma de comprimido mastigável, empregando os compostos divulgados em quantidades de dosagem desejadas de acordo com a presente invenção. Várias técnicas convencionais para a preparação de formas de dosagem apropriadas podem ser usadas para

preparar as composições farmacêuticas previstas, tais como aquelas divulgadas nesse documento e nos textos de referência padrão, por exemplo, nas Farmacopeias Britânica e dos EUA, em Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) e em Martindale: The Extra Pharmacopoeia (London The Pharmaceutical Press).

[0338] A divulgação desta referência é por este meio incorporada na presente invenção por referência.

a. Composição farmacêutica para administração oral

[0339] Um comprimido pode ser preparado como a seguir:

Componente	Quantidade
Ingrediente ativo	10 a 500 mg
Lactose	100 mg
Celulose microcristalina	60 mg
Estearato de magnésio	5
Amido (por exemplo, amido de batata)	Quantidade necessária para produzir o peso total indicado abaixo
Total (por cápsula)	1000 mg

[0340] Alternativamente, cerca de 100 mg de um composto divulgado, 50 mg de lactose (mono-hidratada), 50 mg de amido de milho (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (por exemplo, da BASF, Ludwigshafen, Alemanha) e 2 mg de estearato de magnésio são usados por comprimido. A mistura do componente ativo, lactose e amido é granulada com

uma solução de 5% (m/m) de PVP em água. Após a secagem, os grãos são misturados com estearato de magnésio durante 5 min. Esta mistura é moldada usando uma prensa de comprimido comum (por exemplo, formato do comprimido: diâmetro de 8 mm, raio de curvatura de 12 mm). A força de moldagem aplicada é tipicamente de cerca de 15 kN.

[0341] Alternativamente, um composto divulgado pode ser administrado em uma suspensão formulada para uso oral. Por exemplo, cerca de 100 a 5000 mg do composto divulgado desejado, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de goma xantana e 99 g de água são combinados com agitação. Uma dose única de cerca de 10 a 500 mg do composto divulgado desejado pode ser fornecida por 10 mL de suspensão oral.

[0342] Nestes exemplos, o ingrediente ativo pode ser substituído com a mesma quantidade de qualquer um dos compostos de acordo com a presente invenção, em particular pela mesma quantidade de qualquer um dos compostos exemplificados. Em algumas circunstâncias, pode ser desejável usar uma cápsula, por exemplo, uma cápsula gelatinosa preenchida, ao invés de uma forma de comprimido. A escolha do comprimido ou da cápsula dependerá, em parte, das características físico-químicas do composto particular divulgado usado.

[0343] São exemplos de veículos alternativos úteis para fazer preparações orais a lactose, sacarose, amido,

talco, estearato de magnésio, celulose microcristalina, celulose metílica, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose, carboximetylcelulose, glicerina, alginato de sódio, goma arábica, etc. Esses veículos alternativos podem ser substituídos por aqueles indicados acima, conforme necessário para uma dissolução, absorção e características de fabricação desejadas.

[0344] A quantidade de um composto divulgado por comprimido para uso em uma composição farmacêutica para uso humano é determinada a partir de dados toxicológicos e farmacocinéticos obtidos em modelos animais apropriados, por exemplo, ratos, e pelo menos uma espécie não roedora, e ajustada com base em dados de ensaios clínicos em humanos. Por exemplo, pode ser apropriado que um composto divulgado esteja presente em um nível de cerca de 10 a 1000 mg por unidade de dosagem de comprimido.

b. Composição farmacêutica para uso injetável

[0345] Uma composição parenteral pode ser preparada como a seguir:

Componente	Quantidade
Ingrediente ativo	10 a 500 mg
Carbonato de sódio	560 mg*
Hidróxido de sódio	80 mg*
Água destilada, estéril	Quantidade suficiente para preparar o volume total indicado abaixo.
Total (por cápsula)	10 mL por ampola

* Quantidade ajustada conforme necessário para manter o pH fisiológico no contexto da quantidade de ingrediente ativo e forma do ingrediente ativo, por exemplo, uma forma de sal particular do ingrediente ativo.

[0346] Alternativamente, uma composição farmacêutica para injeção intravenosa pode ser usada, com a composição compreendendo cerca de 100 a 5000 mg de um composto divulgado, 15 g de polietilenoglicol 400 e 250 g de água em solução salina com opcionalmente até cerca de 15% de Cremophor EL e, opcionalmente, até 15% de álcool etílico e, opcionalmente, até 2 equivalentes de um ácido farmaceuticamente adequado, como o ácido cítrico ou o ácido clorídrico, são usados. A preparação de uma tal composição injetável pode ser realizada da seguinte forma: o composto divulgado e o polietilenoglicol 400 são dissolvidos em água com agitação. A solução é submetida à filtração estéril (tamanho dos poros de 0,22 µm) e preenchida em frascos de infusão termoesterilizados sob condições assépticas. Os frascos de infusão são selados com vedações de borracha.

[0347] Em mais um exemplo, uma composição farmacêutica para injeção intravenosa pode ser usada, com a composição compreendendo cerca de 10 a 500 mg de um composto divulgado, solução salina padrão, opcionalmente com até 15% em peso de Cremofor EL e, opcionalmente, até 15% em peso de álcool etílico e, opcionalmente, até 2 equivalentes de um

ácido farmaceuticamente apropriado, como o ácido cítrico ou o ácido clorídrico. A preparação pode ser realizada da seguinte forma: um composto divulgado desejado é dissolvido em solução salina com agitação. Opcionalmente, Cremofor EL, ácido ou álcool etílico são adicionados. A solução é submetida à filtração estéril (tamanho dos poros de 0,22 µm) e preenchida em frascos de infusão termoesterilizados sob condições assépticas. Os frascos de infusão são selados com vedações de borracha.

[0348] Neste exemplo, o ingrediente ativo pode ser substituído com a mesma quantidade de qualquer um dos compostos de acordo com a presente invenção, em particular pela mesma quantidade de qualquer um dos compostos exemplificados.

[0349] A quantidade de um composto divulgado por ampola para uso em uma composição farmacêutica para uso humano é determinada a partir de dados toxicológicos e farmacocinéticos obtidos em modelos animais apropriados, por exemplo, ratos, e pelo menos uma espécie não roedora, e ajustada com base em dados de ensaios clínicos em humanos. Por exemplo, pode ser apropriado que um composto divulgado esteja presente em um nível de cerca de 10 a 1000 mg por unidade de dosagem de comprimido.

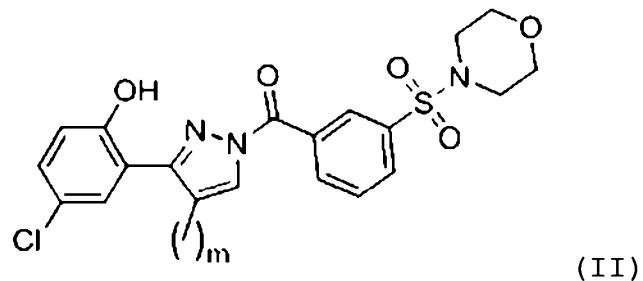
[0350] Veículos adequados para preparações parenterais são, por exemplo, água, soro fisiológico, etc.

que podem ser usados com tris(hidroximetil)aminometano, carbonato de sódio, hidróxido de sódio ou similares, servindo como um solubilizante ou agente de ajuste de pH. As preparações parenterais contêm preferencialmente de 50 a 1000 mg de um composto divulgado por unidade de dosagem.

[0351] Será evidente para as pessoas versadas na técnica que várias modificações e variações podem ser feitas na presente divulgação sem se afastar do espírito e escopo da invenção. Outras modalidades da invenção serão evidentes para as pessoas versadas na técnica a partir do relatório descritivo e da prática da invenção divulgada nesse documento. Pretende-se que o relatório descritivo e os exemplos sejam considerados apenas como exemplares, com um verdadeiro escopo e espírito da invenção sendo indicados pelas reivindicações a seguir.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado pelo** fato de possuir a estrutura representada pela fórmula (II)



em que:

m é 0 ou 1;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

2. Composição farmacêutica **caracterizada pelo** fato de compreender uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto como definido na reivindicação 1 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

3. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 **caracterizado pelo** fato de ser para preparar uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio de proliferação celular não-controlada em um mamífero.

4. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 **caracterizado pelo** fato de ser para preparar uma composição farmacêutica para redução da atividade da histona demetilase em um mamífero.