

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 655**

51 Int. Cl.:

C07C 317/28	(2006.01) A61K 31/47	(2006.01)
C07C 317/44	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
C07D 209/10	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
C07D 213/71	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
C07D 215/36	(2006.01) A61P 13/12	(2006.01)
C07D 277/64	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/145	(2006.01) A61P 17/02	(2006.01)
A61K 31/166	(2006.01)	
A61K 31/18	(2006.01)	
A61K 31/44	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2019** **PCT/AU2019/050811**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2020** **WO20024017**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2019** **E 19844663 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2024** **EP 3829520**

54 Título: **Inhibidores derivados de haloalilamina sulfona de lisil oxidasas y sus usos**

30 Prioridad:

03.08.2018 AU 2018902829

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

04.04.2025

73 Titular/es:

SYNTARA LIMITED (100.00%)
20 Rodborough Road
Frenchs Forest, New South Wales 2086, AU

72 Inventor/es:

FINDLAY, ALISON DOROTHY;
TURNER, CRAIG IVAN;
DEODHAR, MANDAR;
FOOT, JONATHAN STUART;
JAROLIMEK, WOLFGANG;
ZHOU, WENBIN;
BUSON, ALBERTO y
GRECO, ANGELIQUE ELSA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 3 010 655 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores derivados de haloalilamina sulfona de lisil oxidasas y sus usos

5 CAMPO TÉCNICO

10 [0001] La presente invención se relaciona con compuestos novedosos que tienen la capacidad de inhibir determinadas enzimas amino oxidasas. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de una variedad de indicaciones, por ejemplo, fibrosis, cáncer y/o angiogénesis, en sujetos humanos, así como en mascotas y animales de cría. Además, la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, estos compuestos y composiciones para varios usos terapéuticos.

ANTECEDENTES

15 [0002] Las enzimas son lisil oxidasas (LOX), el primer miembro en describirse y LOX-símil1 (LOXL1), LOXL2, LOXL3, y LOXL4 (*J Cell Biochem* 2003; 88: 660 - 672). Las isoenzimas lisil oxidasas son amino oxidasas dependientes de cobre que inician el entrecruzamiento covalente de colágeno y elastina. Una función principal de las isoenzimas lisil oxidasas es facilitar el entrecruzamiento de colágeno y elastina por la desaminación oxidativa de las cadenas laterales de los aminoácidos lisina e hidroxilisina a aldehídos que espontáneamente reaccionan con residuos vecinos. 20 Las hebras entrecruzadas resultantes contribuyen a la estabilidad de la matriz extracelular (ECM) y la hacen menos susceptible a la degradación proteolítica por enzimas tales como las metaloproteasas de matriz (MMP). La actividad de las enzimas lisil oxidasas es crucial para el mantenimiento de la tensión normal y características elásticas del tejido conectivo de muchos sistemas de órganos del cuerpo.

25 [0003] Las isoenzimas lisil oxidasas pertenecen a un grupo más grande de amino oxidasas que incluyen oxidasas dependientes de flavina y dependientes de cobre que se describen por la naturaleza del cofactor catalítico. Las enzimas dependientes de flavina incluyen monoamina oxidasa-A (MAO-A), monoamina oxidasa-B (MAO-B), poliamina oxidasa y lisina desmetilasa (LSD1), y las enzimas dependientes de cobre que incluyen amina oxidasa sensible a semicarbazida (proteína de adhesión vascular-1, SSAO/VAP-1), amina oxidasa retinal, diamina oxidasa y las 30 isoenzimas lisil oxidasas. Las amina oxidasas dependientes de cobre tienen un segundo cofactor que varía levemente de enzima a enzima. En SSAO/VAP-1 hay un residuo tirosina oxidado (TPQ, oxidado a quinona), mientras que en las isoenzimas lisil oxidasas, el TPQ ha sido procesado además por agregado de un residuo lisina vecino (para formar LTQ) (*J Cell Biochem* 2003; 88: 660 - 672).

35 [0004] Las isoenzimas lisil oxidasas exhiben diferentes patrones de expresión *in vivo*, lo que sugiere que las isoenzimas específicas tendrán roles biológicos específicos. Las formas catalíticamente activas de LOX han sido identificadas en los compartimientos citosólico y nuclear y existe investigación en progreso para definir sus roles en estos compartimientos. La LOX misma, por ejemplo, cumple un rol principal en la transición de epitelio a mesenquima (EMT), migración celular, adhesión, transformación y regulación de genes. Los diferentes patrones de la 40 expresión/actividad de LOX han sido asociados a diferentes procesos patológicos que incluyen enfermedades fibróticas, enfermedad de Alzheimer y otros procesos neurodegenerativos, así como progresión de tumores y metástasis (*Am J Surg* 2005; 189: 297 - 301).

45 [0005] El reemplazo dirigido de células muertas o dañadas por tejido conectivo después de un daño representa un mecanismo de supervivencia que está conservado a través de la evolución y aparece como más pronunciado en los humanos, teniendo un rol valioso luego del daño traumático, infección o enfermedades. La formación progresiva de cicatrices puede producirse luego de daños más crónicos y/o repetidos que provocan una función deteriorada de partes o de todo el órgano afectado. Una variedad de causas, tales como infecciones crónicas, exposición crónica a alcohol y otras toxinas, reacciones autoinmunitarias y alérgicas o cirugía, radio y quimioterapia puede llevar a fibrosis. 50 Este proceso patológico, por lo tanto, puede producirse en casi cualquier órgano o tejido del cuerpo y, típicamente, resulta de situaciones que persisten durante varias semanas o meses en los cuales la inflamación, destrucción de tejido y reparación se producen de manera simultánea. En este contexto, la fibrosis afecta con mayor frecuencia a los pulmones, hígado, piel, riñones y sistema cardiovascular.

55 [0006] La fibrosis del hígado por ejemplo puede producirse como una complicación de hemocromatosis, enfermedad de Wilson, alcoholismo, esquistosomiasis, hepatitis viral, obstrucción de ductos biliares, exposición a toxinas y trastornos metabólicos. La fibrosis del hígado se caracteriza por la acumulación de matriz extracelular que puede distinguirse cualitativamente de la del hígado normal. Esta fibrosis puede progresar a cirrosis, insuficiencia hepática, cáncer y eventualmente muerte (*Pathology – Research and Practice* 1994; 190: 910 - 919).

60 [0007] Los tejidos fibróticos pueden acumularse en el corazón y vasos sanguíneos como resultado de hipertensión, enfermedad cardíaca hipertensiva, aterosclerosis e infarto de miocardio en donde la acumulación de matriz extracelular o deposición fibrótica resulta en rigidez de la vasculatura y rigidez del tejido cardíaco mismo (*Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299: H1 - H9).

[0008] La hipertensión arterial pulmonar (PAH) es una afección poco frecuente y rápidamente letal caracterizada por presión de la arteria pulmonar elevada y provocada por un aumento en la resistencia de la vasculatura pulmonar. A pesar de que se trata de una afección heterogénea con un rango amplio de causas, cada vez se reconoce más que la PAH se encuentra asociada con otras enfermedades tales como enfermedades del tejido conectivo y escleroderma. Los rasgos patológicos de PAH incluyen remodelamiento de la pared vascular con deposición excesiva y entrecruzamiento de la matriz extracelular (ECM). Las lisil oxidasas se encuentran desreguladas en la vasculatura pulmonar de pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH) y contribuyen a la persistencia de componentes de la ECM y remodelamiento no adecuado de colágeno y elastina por entrecruzamiento (*Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* 2014; 34: 1446 – 1458). El pronóstico de pacientes con PAH es pobre. El direccionamiento farmacológico a las lisil oxidasas podría proveer una intervención terapéutica en donde actualmente existen pocas o ninguna.

[0009] Se ha demostrado una asociación fuerte entre fibrosis y actividad aumentada de lisil oxidasas. Por ejemplo, en fibrosis hepática experimental en ratas (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1978; 75: 2945 - 2949), en modelos de fibrosis pulmonar (*J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 675 - 678), en fibrosis arterial (*Arteriosclerosis* 1981; 1: 287 - 291.), en fibrosis dérmica (*Br J Dermatol* 1995; 133: 710 - 715) y en fibrosis del riñón inducida por adriamicina en ratas (*Nephron* 1997; 76: 192-200). De estos modelos experimentales de enfermedad humana, los aumentos más sorprendentes en la actividad enzimática se vieron en el modelo de rata de fibrosis del hígado inducida por CCl₄. En estos estudios, el nivel bajo de actividad enzimática en el hígado sano aumentó entre 15 y 30 veces en hígados fibróticos.

[0010] En humanos, también existe una asociación significativa entre la actividad de lisil oxidasas medida en el plasma y progresión de fibrosis del hígado. El nivel de actividad de lisil oxidasas es normalmente bajo en el suero de sujetos sanos, pero se encuentra significativamente aumentado en la hepatitis activa crónica e incluso más en cirrosis. Por lo tanto, la lisil oxidasas podría servir como un marcador de fibrosis interna.

[0011] Las isoenzimas lisil oxidasas se encuentran muy reguladas por el factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α) y TGF- β , los dos factores de crecimiento más importantes que provocan fibrosis (*Cell Biol* 2009; 29: 4467 - 4483). El entrecruzamiento de colágeno se produce en cada tipo de fibrosis, por lo tanto, se podría usar un inhibidor de la isoenzima lisil oxidasas en la fibrosis pulmonar idiopática, escleroderma, fibrosis del riñón o del hígado.

[0012] En el curado de heridas normal, la formación de tejido de granulación es un proceso de vida corta, que provee una estructura para la reepitelización y reparación. Posteriormente, el tejido se remodela y se forma una cicatriz normotrófica. Sin embargo, después de una lesión, los humanos no pueden regenerar la piel normal. En su lugar, el proceso de reparación (o curado) lleva a la formación de cicatrices (cicatrización). Las cicatrices son estética y funcionalmente inferiores a la piel. Las cicatrices son un problema crónico y la formación excesiva o hipertrófica de cicatrices y sus secuelas estéticas, funcionales y psicológicas acompañantes permanecen como desafíos clave para el tratamiento de daño profundo de la piel y quemaduras. Un factor clave en la apariencia pobre y flexibilidad de las cicatrices, en particular cicatrices hipertróficas, son los cambios en el colágeno en la capa dérmica. En el tejido cicatricial, el colágeno (predominantemente Colágeno I) se encuentra más densamente empaquetado y alineado más próximo en haces paralelos. En la piel normal, el colágeno no se encuentra empaquetado de manera densa y tiene una estructura más de "tejido de esterilla". Estas alteraciones, en la estructura y cantidad de colágeno, subyace en gran parte la apariencia pobre de la cicatriz y lleva a la pérdida de flexibilidad, malestar y problemas funcionales.

[0013] La fibrosis dérmica, o formación excesiva de cicatrices en la piel, es una consecuencia de una respuesta exagerada de curado y se caracteriza por una proliferación desproporcionada de fibroblastos y producción de matriz extracelular (ECM) en la dermis. Clínicamente, la fibrosis dérmica se manifiesta como áreas engrosadas, más rígidas y duras de la piel. El espectro de los trastornos de la piel fibrótica es amplio, incluyendo, a título enunciativo no taxativo: cicatrización hipertrófica, queloides, escleroderma (subtipos difuso y limitado), escleroderma (enfermedad de Buschke), amiloidosis sistémica, lipodermatoesclerosis, trastornos progeroides, síndrome de piel rígida, contractura de Dupuytren, dermopatía fibrosante nefrogénica (NFD), enfermedad de tejido conectivo mezclado, escleromixedema, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) y fascitis eosinofílica. A pesar de que estos trastornos tienen su propia etiología y características clínicas, todos involucran una producción excesiva de colágeno, y remodelamiento de colágeno alterado. Un mecanismo posible del remodelamiento alterado de ECM es mediante el entrecruzamiento covalente. Esto directamente implica a la familia LOX de enzimas en la patogénesis de la fibrosis cutánea (*Laboratory investigation* 2019; 99: 514 – 527). La expresión de LOX y LOXL1-4 se encuentra elevada en los fibroblastos de cicatrices en comparación a los fibroblastos de piel normal, siendo LOX y LOXL1 las isoformas dominantes encontradas en el tejido de la piel.

[0014] En estudios que involucraron dos modelos cutáneos *in vitro* complementarios, equivalentes a la piel humana (hSEs) y tejidos estromales autoensamblados, se identificó a LOXL4 como la isoforma clave que medía los fenotipos fibróticos inducidos por TGF-beta. (*Lab. Invest.* 2019; 99: 514 – 527).

[0015] Los procesos de formación de cicatrices son un problema y desafío considerable para el ojo y estructuras cercanas. La formación de cicatrices oculares cumple un rol importante en la enfermedad primaria (por ejemplo, formación de cicatrices en la córnea y conjuntiva) o en la falla en el tratamiento (por ejemplo, trabeculotomía posterior a cirugía) (*Ocular Surgery News U. S. Edition*, 1 de octubre de 2002).

[0016] El glaucoma es una enfermedad en la cual se va dañando el nervio óptico, llevando a una pérdida progresiva e irreversible de la visión. La presión intraocular elevada (IOP) es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo y progresión del glaucoma. La mayoría de los tratamientos para el glaucoma están dirigidos a disminuir la presión intraocular, por disminución de la formación del fluido acuoso en el ojo, o, como en el caso de la cirugía de filtración de glaucoma, por aumento del flujo de salida del fluido desde el ojo. La trabeculectomía —el estándar por excelencia actual para el manejo de la IOP— es una cirugía de filtración en la cual se crea un ostio en la cámara anterior a través de una compuerta en la esclerótica de espesor parcial para permitir que el fluido acuoso salga del ojo. La formación de cicatrices posterior a la cirugía es la causa principal de falla del tratamiento. Se usan los antimetabolitos mitomicina-C (MMC) y 5-fluorouracilo (5-FU) en la práctica clínica actual para ayudar a limitar la formación de tejido cicatricial ocular posterior a cirugía. Si bien estos agentes han mostrado que mejoran el resultado de la IOP tras la cirugía de filtración, lo hacen de una manera no selectiva y están asociados a efectos secundarios significativos (*Arch. Ophthalmol.* 2002; 120: 297-300). Se requieren agentes antifibróticos más seguros y más dirigidos.

[0017] La fibromatosis gingival es un grupo raro y heterogéneo de trastornos que se desarrollan como agrandamientos fibrosos progresivos, locales o difusos, de la encía queratinizada (crecimiento excesivo o agrandamiento de las encías). En casos severos, el tejido en exceso puede cubrir la corona de los dientes, provocando de esta manera problemas para masticar, estéticos, fonéticos, funcionales y periodontales. El crecimiento excesivo de las encías puede ser hereditario, o de origen idiopático, asociado con enfermedades inflamatorias de la cavidad oral, o asociado con otras enfermedades sistémicas. Sin embargo, la mayor parte de los casos son debidos a efectos secundarios de medicamentos sistémicos tales como el fármaco anticonvulsivante fenitoína, el inmunosupresor ciclosporina A, y determinados antihipertensivos bloqueantes de canales de dihidropiridinas de calcio, en particular nifedipina (*crit rev oral biol* 2004; 15: 165 – 175). La manifestación patológica del crecimiento excesivo de las encías comprende la acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular, de las cuales el Colágeno I es la más predominante. Un concepto reconocido del mecanismo para el sobrecrecimiento de las encías inducido por fármacos es la EMT, un proceso en el cual la interacción de las células gingivales y la matriz extracelular se debilita a medida que las células epiteliales se transdiferencian en células similares a fibroblastos fibrogénicos (*AJP* 2010; 177: 208-218). El epitelio dañado, la membrana basal y el estroma subyacente resultan en la estimulación de la actividad enzimática de la lisil oxidasa por TGF- β y contribuyen a la fibrosis del tejido conectivo (*Lab Invest* 1999; 79: 1655-1667).

[0018] La base para la inhibición constante y fuerte de la fibrosis mediante bloqueadores de isoenzimas de lisil oxidasa radica en que la ausencia de actividad de entrecruzamiento hace que el colágeno sea susceptible a la degradación por enzimas proteolíticas como las MMP. Por lo tanto, cualquier tipo de fibrosis debería revertirse con el tratamiento con inhibidores de isoenzimas de lisil oxidasa. Dado el papel variado de todas las isoenzimas de lisil oxidasa en la fibrosis, un inhibidor que demuestre una inhibición sostenida y fuerte de todas las isoenzimas de lisil oxidasa, es decir, un inhibidor pan-LOX, debería ser el más eficaz.

[0019] La artritis reumatoide (RA) es un trastorno autoinmunitario sistémico caracterizado por inflamación crónica y dolorosa del revestimiento de las articulaciones. En algunas personas, sin embargo, la afección puede progresar hasta involucrar la hinchazón e inflamación dolorosa del tejido circundante, y otros sistemas del cuerpo, que incluyen la piel, ojos, pulmones, corazón y vasos sanguíneos. Por lo tanto, la artritis reumatoide es una enfermedad dolorosa y debilitante que puede producir la pérdida sustancial de la función y movilidad de las manos, muñecas y pies. La artritis reumatoide activa aparece en unas pocas articulaciones, pero puede progresar posteriormente hasta afectar múltiples articulaciones. La hiperplasia sinovial, que implica la infiltración de células inmunitarias y fibroblastos sinoviales residentes (FS), es una característica típica de la artritis reumatoide (AR). Los fibroblastos sinoviales de la artritis reumatoide (RASf) son el tipo de célula más común en los sitios de invasión y son los principales responsables de la destrucción articular. Los RASf activados son capaces de transmigrar y, como tal, se han implicado en la propagación de la artritis entre las articulaciones. Las citocinas provenientes de las células inmunitarias infiltradas inducen la activación y proliferación de los fibroblastos sinoviales. A su vez, estos FS activados generan el estroma patogénico que perpetúa la inflamación crónica, lo que finalmente conduce a la destrucción del cartílago y el hueso.

Al implantar RASf junto con cartílago humano en ratones con inmunodeficiencia combinada severa, se ha demostrado que los RASf activados migran in vivo, propagando la enfermedad a los sitios de cartílago humano implantado. Además, mientras los RASf degradan activamente el cartílago, los controles implantados con fibroblastos sinoviales de pacientes con osteoartritis (OA) y fibroblastos cutáneos de donantes sanos no lo hicieron (*Nat. Med.* 2009; 15: 1414-1420).

Los RASf difieren de los fibroblastos saludables no activados por su morfología y expresión génica. Los RASf se caracterizan por la expresión de genes antiapoptóticos, protooncogenes y la falta de expresión de genes supresores de tumores. La producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas por parte de los RASf facilita aún más la atracción de células inmunitarias hacia la sinovia. Además, la producción de enzimas metaloproteasas de matriz (MMP) promueve la invasión y destrucción del cartílago.

[0020] El modelo de artritis inducida por colágeno tipo II (CIA) es un modelo animal habitualmente usado para RA ya que recapitula bien las características inmunológicas, patológicas y las presentaciones artríticas observadas en RA

en humanos. En las ratas con CIA, se han demostrado niveles de expresión elevados de LOX en las membranas sinoviales, fluido sinovial y suero. Se encontró que la inhibición de LOX con beta-aminopropionitrilo (BAPN; un inhibidor pan LOX) atenúa la inflamación, la hiperplasia sinovial, la angiogénesis y la expresión de MMP-2 y MMP-9, lo que indica que la LOX promueve la hiperplasia sinovial y la angiogénesis en ratas con CIA. Además, el noqueo de LOXL2 y anticuerpos dirigidos contra LOXL2 atenuaron la deposición de colágeno, proliferación e invasión de RASF (*Mol. Med. Rep.* 2017: 6736 – 6742).

[0021] Si bien no existe cura para la RA, hay varios tratamientos disponibles que alivian los síntomas y modifican la progresión de la enfermedad. Sin embargo, dichos tratamientos tienen asociados efectos secundarios significativos, en parte, con eliminación del sistema inmunitario. Los fármacos selectivos dirigidos contra RASF podrían representar una terapia más útil para RA.

[0022] La osteoartritis (OA) es una enfermedad caracterizada por la degeneración del cartílago de las articulaciones y el hueso subyacente. Predominantemente como resultado del “desgaste”, la OA provoca dolor y endurecimiento de la articulación. Las articulaciones afectadas más habitualmente son aquellas de los dedos, rodillas, espalda y caderas. A diferencia de otras formas de artritis (tales como RA), la osteoartritis solo afecta a las articulaciones. Con frecuencia, las articulaciones en un lado del cuerpo se ven más afectadas que aquellas del otro. La OA es una enfermedad progresiva y debilitante que puede tener un impacto significativo en el trabajo y actividades diarias normales.

[0023] La fibrosis sinovial es un factor clave en la osteoartritis (OA) y representa una manifestación de la proliferación de fibroblastos y un desequilibrio en la síntesis y degradación del colágeno. Este desequilibrio conduce a una deposición excesiva de colágeno en la matriz extracelular (ECM), lo que resulta en el engrosamiento y endurecimiento de la membrana sinovial.

[0024] Se ha demostrado que los genes que codifican varias enzimas de la familia de la lisil oxidasa, incluyendo LOX, LOXL2, LOXL3 y LOXL4, se expresan en niveles elevados en ratones con osteoartritis (OA) experimental y en humanos con OA en etapa terminal (*Arthritis and Rheumatology* 2014; 66: 647-656).

[0025] Dada la variada contribución de muchos de los miembros de la familia de enzimas lisil oxidasa al desarrollo tanto de la artritis reumatoide como de la osteoartritis, un inhibidor pan-LOX podría ofrecer una terapia potencialmente más eficaz.

[0026] El BAPN es un inhibidor irreversible de la lisil oxidasa usado ampliamente, basado en un mecanismo no selectivo. Desde la década de 1960, el BAPN ha sido usado en estudios animales (principalmente en rata, ratón y hámster) y ha sido eficaz para reducir el contenido de colágeno en diferentes modelos (por ejemplo, CCl₄, bleomicina, cuarzo, cáncer) y tejidos (por ejemplo, hígado, pulmones y dermis) (*J Cell Biochem* 2003; 88: 660-672). Sin embargo, en los estudios en paciente humanos con escleroderma se encontró que BAPN no es bien tolerado y se destacó la necesidad de alternativas más seguras (*Clin. Pharmacol. Ther.* 1967: 593-602).

[0027] El entrecruzamiento de colágeno catalizado por la lisil oxidasa puede proceder mediante dos vías: la vía de la alisina e hidroxialisina. En la vía de la hidroxialisina, primero se forman entrecruzamientos divalente inmaduros, que incluyen deshidro-dihidroxisilisinonorleucina (desH-DHLNL) y deshidro-hidroxisilisinonorleucina (desH-HLNL), y luego progresan (mediante reacciones independientes de lisil oxidasa) a entrecruzamientos trivalentes maduros, entre tres moléculas de colágeno para formar desoxipiridinolina (DPD) y piridinolina (PYD). Estos entrecruzamientos maduros e inmaduros pueden medirse mediante LC-MS/MS (*PLoS One* 2014; 9 (11), e112391).

[0028] Las isoenzimas lisil oxidasas no solo están involucradas en el entrecruzamiento de elastina y colágeno durante el curado de heridas y fibrosis, sino que también regulan el movimiento de las células y la transducción de señales. Su función intracelular e intranuclear está asociada con la regulación de los genes y puede llevar a la tumorigénesis y progresión del tumor (*Inflammapharmacol* 2011; 19: 117-129). Se ha descrito tanto disminución como aumento en la expresión de las isoenzimas lisil oxidasas en los tejidos tumorales y líneas celulares de cáncer, sugiriendo un rol dual de las isoenzimas lisil oxidasas y propéptido de LOX como un gen promotor de metástasis así como un gen supresor de tumor.

[0029] Además de su rol en el remodelamiento de tejido, las isoenzimas LOX también cumplen un rol crítico en el cáncer primario y en la metástasis. El crecimiento del tumor está asociado con un estroma reactivo, que predominantemente está compuesto por fibroblastos; denominados fibroblastos asociados con el cáncer (CAF). Se sabe que los ratones inoculados de manera subcutánea con una mezcla igual de tumor y células CAF tienen un crecimiento más rápido e incidencia más alta de metástasis (*Trends Mol Med.* 2013;19(8): 447 - 453). Se ha mostrado que los modelos con noqueo de CAF son protumorigénicos, sin embargo, esto es un escenario abstracto cuando se compara con un microentorno tumoral del paciente. Se ha mostrado que los CAF tienen una expresión aumentada de LOX en comparación con los fibroblastos normales (*Dis Model Mech.* 2018; 11 (4), artículo nro. dmn029447). La utilización de un inhibidor de LOX en un escenario de cáncer afectará potencialmente al tumor y al compartimiento del estroma para asistir en la disminución del crecimiento del tumor y metástasis.

[0030] La evidencia emergente sugiere una asociación entre la fibrosis pulmonar idiopática y el cáncer de pulmón, sin embargo, se requieren más estudios. La fibrosis inducida por químicos o irradiación, en modelos de pulmón e hígado de ratón provoca un aumento en la alfa actina de músculo liso (un marcador de fibroblastos), expresión de LOX y crecimiento del tumor metastásico, que es revertido por un anticuerpo dirigido contra LOX (*Cancer Res.* 2013; 73 (6): 1721 - 1732).

[0031] Hasta la fecha, se ha observado un aumento en el ARNm y/o proteína de las isoenzimas lisil oxidasas en líneas celulares de cáncer de mama, del SNC, de células escamosas de cabeza y cuello, esofágico, de riñón, de pulmón, prostático, carcinomas de células renales claras y de pulmón, de ovario, de útero, muestras de pacientes con melanoma y osteosarcoma del Cancer Genome Atlas (TCGA). En la Tabla 1 se muestran los datos de expresión génica de pacientes del TCGA para la familia de LOX. Un símbolo de suma indica mayor que la expresión génica promedio dentro de este conjunto de datos.

Tabla 1

Datos de expresión génica de pacientes de TCGA para la familia de LOX

Cáncer	LOX	LOXL1	LOXL2	LOXL3	LOXL4	Número de muestras de pacientes
Carcinoma invasivo de mama	+	+	+	+		1212
Carcinoma esofágico	+	+	+			196
Glioblastoma multiforme			+	+		171
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	+	+	+			566
Carcinoma renal de células claras	+		+		+	606
Carcinoma de células papilares de riñón		+			+	323
Carcinoma de células escamosas de pulmón	+	+	+		+	552
Mesotelioma	+	+	+	+	+	87
Cistoadenocarcinoma seroso de ovario	+	+		+	+	307
Adenocarcinoma pancreático	+	+	+	+	+	183
Feocromocitoma y paraganglioma			+	+		187
Sarcoma	+	+	+	+		265
Melanoma cutáneo	+			+	+	473
Carcinoma de útero	+	+	+	+	+	57
Carcinoma de endometrio de cuerpo uterino		+				201

[0032] Se han observado correlaciones clínicas estadísticamente significativas entre la expresión de isoenzimas lisil oxidasas y la progresión del tumor en carcinomas de mama, de células escamosas de cabeza y cuello, mielofibrosis, prostático, pancreático, de ovario, y de células renales claras. El rol de las isoenzimas lisil oxidasas en la progresión del tumor ha sido estudiado más profundamente en el cáncer de mama usando modelos *in vitro* de migración/invasión y modelos de tumorigénesis y metástasis en ratones *in vivo* (*Nature.* 2006; 440 (7088): 1222 - 1226). Se encontró una expresión aumentada de isoenzimas lisil oxidasas en pacientes hipóxicos, y se asoció con estado negativo de receptor de estrógenos (ER-), supervivencia total disminuida en pacientes ER- y pacientes negativos para nódulos que no recibieron tratamiento sistémico adyuvante, así como supervivencia libre de metástasis en hueso más corta en pacientes ER- y pacientes con nódulos negativos; los modelos *in vivo* demostraron que los inhibidores de LOX tienen potencial en pacientes con cáncer de mama con metástasis ósea, por modulación de la homeostasis ósea independiente de RANKL (*Nature.* 2015; 522 (7554): 106 - 110). El ARNm de las isoenzimas lisil oxidasas ha demostrado que tiene un aumento en la expresión en líneas celulares invasivas y metastásicas (MDA-MB-231 y Hs578T), así como en líneas celulares de cáncer de mama más agresivas y tejidos metastásicos distantes en comparación con los tejidos cancerosos primarios (*Cancer Res.* 2002; 62 (15): 4478 - 4483).

[0033] Los procesos patógenos en mielofibrosis primaria involucran una mieloproliferación clonal con predominancia de megacariocitos primarios y reacción paraneoplásica del estroma que incluye fibrosis de la médula ósea, osteosclerosis, angiogénesis, y hematopoyesis extramedular. La reacción de la médula ósea incluye deposición en exceso de proteínas de la matriz extracelular tales como colágeno fibrilar, hipocelularidad, activación y reclutamiento de fibroblastos de médula ósea, producción en exceso de citoquinas y factor de crecimiento, y otros cambios que resultan en una reducción en la capacidad hematopoyética. La mielofibrosis secundaria puede resultar de policitemia rubra vera o trombosis esencial. En la mielofibrosis, la progresión de la enfermedad se correlaciona con números aumentados de megacariocitos, los cuales sobreexpresan LOX. En un modelo de ratón GATA 1 bajo de mielofibrosis, la progresión de la enfermedad (que incluye aumento en el número de megacariocitos, fibrosis y tamaño del bazo) fue atenuada significativamente por un inhibidor pan LOX (*J Biol Chem.* 2011; 286(31): 27630 - 27638).

[0034] En la mayoría de los tipos tumorales, la primera línea de tratamiento es la resección quirúrgica. Se inicia una respuesta de curado de herida por cirugía y puede correlacionarse con un aumento en la propagación metastásica. Los modelos de cáncer de mama han mostrado que la cirugía abdominal aumenta la metástasis en pulmón. Más aún, se ha mostrado que es causado por LOX sistémica. La inyección de plasma, recolectado de ratones con cirugía abdominal (que contiene LOX), en ratones que portan un tumor resultó en un aumento en la metástasis en pulmón. La LOX sistémica inducida por cirugía LOX fue bloqueada por BAPN, reduciendo la metástasis y aumentó la supervivencia (*Cell Rep.* 2017; 19 (4): 774 - 784).

[0035] En modelos de cáncer de colon, de mama y melanoma, se ha demostrado que las células endoteliales asociadas al tumor tienen una expresión aumentada de LOX, lo que estimula la angiogénesis y el crecimiento del tumor (*Cancer Res.* 2015; 73(2): 583 - 594).

[0036] En pacientes con cáncer de páncreas, de mama, de pulmón, de ovario y de colon, se ha correlacionado el contenido elevado de colágeno con la expresión alta del gen de LOX, la resistencia a quimioterapia y una supervivencia significativamente disminuida (*Oncogene.* 2018; 37(36) 4921-4940, *EMBO Mol Med.* 2015; 7(8) 1063-1076, *Oncotarget.* 2016; 7(22) 32100-32112). Se combinaron inhibidores de LOX (BAPN y un anticuerpo dirigido contra LOX) y el estándar de atención (quimioterapia) en modelos de tumor desmoplásico en ratones para disminuir la presión intersticial del tumor provocando una expansión de los vasos (*Oncotarget.* 2016; 7(22) 32100-32112). El flujo vascular aumentado incrementa la concentración del agente quimioterapéutico en el sitio del tumor primario, que lleva a una menor carga metastásica y supervivencia aumentada (*Oncotarget.* 2016 May 31; 7(22) 32100-32112).

[0037] En carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, se encontró una expresión aumentada de la isoenzima lisil oxidasa en asociación con CA-IX, un marcador de hipoxia, y se asoció con una supervivencia específica de cáncer disminuida, supervivencia total disminuida y menor supervivencia libre de metástasis (*Oncotarget.* 2016; 7(31): 50781-50804). En el carcinoma de células escamosas oral, la expresión de ARNm de la isoenzima lisil oxidasa se encontró aumentada en comparación a la mucosa normal.

[0038] La determinación del perfil de expresión génica de gliomas identificó la sobreexpresión de la isoenzima lisil oxidasa como parte de una firma molecular indicativa de invasión, y asociada con tumores de grados mayores que se correlacionan fuertemente con supervivencia pobre del paciente (*PloS ONE.* 2015 Mar 19; 10(3) e0119781). La expresión proteica de isoenzima lisil oxidasa aumentó en tejidos de glioblastoma y astrocitoma, y en células de astrocitoma cultivadas U343 y U251 invasivas.

[0039] En los tejidos, aumentó la expresión de ARNm de la isoenzima lisil oxidasa en cáncer de próstata en comparación con la hipertrofia de próstata benigna, correlacionado con la puntuación de Gleason, y se asoció con grado elevado y tiempo corto de recurrencia (*Oncol Rep* 2008; 20: 1561-1567).

[0040] En RCC de células claras, fumar se asoció con desbalances en el cromosoma 5q23.1, en donde se localiza el gen de LOX, y puede involucrar la duplicación del gen (*Cancer Genet Cytogenet.* 2005; 163(1)7: 7 - 11).

[0041] Las células de cáncer cervical SiHa demostraron una invasión aumentada *in vitro* en condiciones hipóxicas/anóxicas; esto fue reprimido por la inhibición de la actividad de la lisil oxidasa extracelular catalíticamente activa por tratamiento con BAPN así como oligos antisentido contra LOX, anticuerpo dirigido contra LOX, ARNhc contra LOX o un quelante de cobre extracelular (*Oncol Rep.* 2013; 29 (2), 541 - 548).

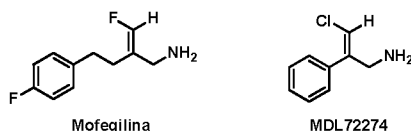
[0042] En los modelos de ratón diseñados genéticamente con cáncer de ovario (noqueo de ApoE) se formó un tumor desmoplásico con expresión aumentada del gen de LOX. El tratamiento con BAPN aumentó significativamente la supervivencia y disminuyó la metástasis pulmonar (*J Exp Clin Cancer Res.* 2018; 37: 32). Determinados tumores de pacientes con cáncer de ovario tienen un polimorfismo de nucleótido individual del gen de LOX, G473A. Dos estudios independientes han mostrado que la gente con expresión del polimorfismo G473A tienen riesgo aumentado de desarrollar cáncer de ovario (*J Int Med Res.* 2012; 40(3): 917 - 923; *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012; 16 (8): 915 - 919).

[0043] En el carcinoma oral de células escamosas primario humano (OSCC), los niveles de expresión de la enzima lisil oxidasa (en particular LOX y LOXL2) y de la lisil hidroxilasa están significativamente aumentados, y marcadamente aumentados en tumores positivos para metástasis de nódulos linfáticos (RLNM) en estadio tardío. Los entrecruzamientos reducibles, o inmaduros, (desH-DHLNL y desH-HLNL) y no reducibles, o maduros (DPD y PYD) están significativamente aumentados en OSCC en comparación con tejidos normales (*J Dent Res* 2019; 98(5): 517 - 525).

[0044] Los hallazgos descritos en la presente son un argumento fuerte para las terapias combinadas que involucran inhibidores de isoenzimas de LOX y terapias antitumorales en pacientes.

[0045] Más recientemente, se ha utilizado CCT365623, un inhibidor pan LOX reversible en un modelo de cáncer de mama (MMTV-PyMT) para reducir la metástasis y aumentar la supervivencia (*Nat Commun.* 2017; 18 (8): 14909).

[0046] La literatura científica y de patentes describe moléculas pequeñas inhibidoras de las isoenzimas lisil oxidasas y anticuerpos de LOX y LOXL2 con efectos terapéuticos en modelos animales de fibrosis y metástasis de cáncer. También se ha informado que algunos de los inhibidores de MAO conocidos inhiben la isoenzima lisil oxidasas (por ejemplo, el inhibidor de MAO-B Mofegilina que se ilustra más adelante). Este inhibidor es un miembro de la familia de haloalilaminas de inhibidores de MAO; el halógeno en la mofegilina es flúor. Los inhibidores de fluoroalilamina se describen en la Patente de los EE.UU. No. 4.454.158. Existen patentes presentadas que invocan fluoroalilaminas y cloroalilaminas, por ejemplo, MDL72274 (ilustrado más adelante) como inhibidores de la lisil oxidasas (Patentes de los EE.UU. 4.943.593; 4.965.288; 5.021.456; 5.059.714; 5.182.297; 5.252.608). Muchos de los compuestos invocados en estas patentes también se reportan como potentes inhibidores de MAO-B y SSAO/VAP-1.



[0047] En la Patente de los EE.UU. 4.699.928 se describen inhibidores adicionales de fluoroalilamina. Otros ejemplos estructuralmente relacionados con mofegilina pueden encontrarse en WO 2007/120528.

[0048] En WO 2009/066152 se divulga una familia de 3-haloalilaminas con sustitución en 3 que son inhibidores de SSAO/VAP-1 útiles como tratamiento para una variedad de indicaciones, que incluyen enfermedad inflamatoria. Ninguno de estos documentos describe específicamente los compuestos fluoroalilamina de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

[0049] Los anticuerpos dirigidos contra LOX y LOXL2 se han descrito en US 2009/0053224 con métodos para aplicaciones en diagnóstico y terapia. Los anticuerpos anti-LOX y anti-LOXL2 pueden usarse para identificar y tratar condiciones tales como una condición fibrótica, angiogénesis, o para prevenir una transición de un estado de célula epitelial a un estado de célula mesenquimatoso: US 2011/0044907.

[0050] En WO 2017/136871 y WO 2017/136870 se describen inhibidores de lisil oxidasas derivados de haloalilamina indol y azaindol y sus usos.

[0051] En WO 2018/157190 se describen inhibidores derivados de haloalilamina pirazol de lisil oxidasas y sus usos.

[0052] En WO 2017/141049 y WO 2019/073251 se describen familias de metilamina y derivados de homopiperazina con puente respectivamente como inhibidores de lisil oxidasas y sus usos en el tratamiento de cáncer y enfermedades asociadas con fibrosis.

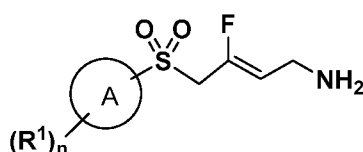
[0053] En WO 2003/097612, WO 2006/053555, y US 2008/0293936 se describe otra clase de inhibidores de lisil oxidasas.

[0054] En WO 2018/048930, WO 2017/015221, WO 2017/003862, WO 2016/144702 y WO 2016/144703 se describen otros inhibidores de LOXL2.

SÍNTESIS

[0055] La presente invención provee compuestos de fluoroalilamina sustituida que inhiben a la lisil oxidasas (LOX), lisil oxidasas similares 2 (LOXL2) y otras isoenzimas lisil oxidasas. Sorprendentemente, la modificación de estructuras 3-fluoroalilamina con sustitución en 3 descritas previamente ha llevado al descubrimiento de compuestos novedosos que son inhibidores potentes de las isoenzimas LOX y LOXL humanas. Más aún, algunos de estos compuestos novedosos también inhiben de manera selectiva determinadas isoenzimas de LOX y LOXL respecto a las otras enzimas en la familia de amina oxidasas.

[0056] Un primer aspecto de la invención provee un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable, forma polimórfica, solvato, hidrato o forma tautomérica del mismo; donde:

A es arilo o heteroarilo;

cada R1 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en X-R2, halógeno, deuterio, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -CN, -C(O)OR3, -C(O)NR4R5, -S(O)2NR4R5, -S(O)2R6, -NR8C(O)R9, y -NR8S(O)2R9; donde cada C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO2CH3, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF3, -CH2CF3 y -O-CF3;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, CH2, OCH2, CH2O, CH2S(O)2, CONH y NHCO;

R2 se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; donde cada R2 está opcionalmente sustituido con uno o más R7;

R3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO2CH3, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF3, -CH2CF3 y -O-CF3;

R4 y R5 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO2CH3, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF3, -CH2CF3 y -O-CF3; o

R4 y R5 cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 4 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R6 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF3, -CH2CF3, y -O-CF3;

R7 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, OH, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, C3-7cicloalquilo, -C(O)OR3, -C(O)NR4R5, -NR4C(O)R6, -S(O)2NR4R5, -NR4S(O)2R6 y -S(O)2R6; donde cada C1-6alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y -OH;

R3 es hidrógeno o C1-6alquilo;

R9 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF3, -CH2CF3, y -O-CF3; o

R8 y R9 se combinan para formar un anillo de entre 5 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

[0057] Un segundo aspecto de la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0058] Un tercer aspecto de la invención provee los compuestos y las composiciones de la invención para su uso en un método para inhibir la actividad amina oxidasa de cualquiera de LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 o LOXL4 en un sujeto que sufre de una afección seleccionada del grupo que consiste en fibrosis, cáncer y angiogénesis.

[0059] En la presente se contempla la terapia combinada en la cual los métodos además comprenden la coadministración de agentes terapéuticos adicionales que se usan para el tratamiento de cáncer, fibrosis, angiogénesis, inflamación, hipertensión, inmunosupresión y condiciones metabólicas.

Definiciones

[0060] Las siguientes son algunas definiciones que pueden ser útiles para comprender la descripción de la presente invención. Estas se brindan como definiciones generales y no deben limitar en ningún sentido el alcance de la presente invención a aquellos términos solos, pero se describen para una mejor comprensión de la siguiente descripción.

[0061] A menos que el contexto lo requiera de otra manera o que se indique específicamente lo contrario, los enteros, pasos, o elementos de la invención descritos en la presente son enteros, pasos o elementos individuales que abarcan claramente las formas en singular y plural de los enteros, pasos o elementos descritos.

[0062] A lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprende", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entiende que implica la inclusión de un paso o elemento o entero descrito o grupo de pasos o elementos o enteros, pero sin la exclusión de cualquier otro paso o elemento o entero o grupo de elementos o enteros. Por lo tanto, en el contexto de esta memoria descriptiva, el término "que comprende" se refiere a "que incluye principalmente, pero no necesariamente como único".

[0063] Como se usa en la presente, el término "alquilo" incluye dentro de su significado a radicales de hidrocarbón saturados de cadena lineal o cadena ramificada monovalentes ("alquilo") y divalentes ("alquileno") que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de cadena lineal o ramificada está unido en cualquier punto disponible para producir un compuesto estable. Por ejemplo, el término alquilo incluye,

a título enunciativo no taxativo, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, amilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 4-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, y similares.

[0064] El término "alcoxilo" o "alquioxilo" como se usa en la presente se refiere a grupos alquioxilo de cadena lineal o ramificada (es decir, O-alquilo), en donde alquilo es tal como se define precedentemente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi.

[0065] El término "cicloalquilo" como se usa en la presente incluye dentro de su significado análogos monovalentes ("cicloalquilo") y divalente ("cicloalquilenos") saturados, monocíclicos, bicíclicos, policíclicos o fusionados. En el contexto de la presente divulgación el grupo cicloalquilo puede tener entre 3 y 10 átomos de carbono. Un análogo fusionado de un cicloalquilo se refiere a un anillo monocíclico fusionado a un grupo arilo o heteroarilo en donde el punto de unión se encuentra en la parte no aromática. Los ejemplos de cicloalquilo y análogos fusionados de los mismos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, indanilo, adamantilo y similares.

[0066] El término "arilo" o variantes tales como "arileno" como se usan en la presente se refieren a análogos monovalentes ("arilo") y divalentes ("arileno") individuales, polinucleares, conjugados y fusionados de hidrocarburos aromáticos que tienen entre 6 y 10 átomos de carbono. Un análogo fusionado de arilo se refiere a un grupo arilo fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico en el cual el punto de unión se encuentra en la parte aromática. Los ejemplos de arilo y análogos fusionados de los mismos incluyen fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, tetrahidrobenzopirano, 1,4-benzodioxano, y similares. Un "arilo sustituido" es un arilo que se encuentra independientemente sustituido, con uno o más, preferiblemente 1, 2 o 3 sustituyentes, unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable.

[0067] El término "alquilarilo" como se usa en la presente, incluye dentro de su significado radicales de hidrocarburo aromáticos monovalentes ("arilo") y divalentes ("arileno"), individuales, polinucleares, conjugados y fusionados unidos a radicales alquilenos divalentes, saturados, de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilarilo incluyen bencilo.

[0068] El término "heteroarilo" y variantes tales como "grupo heteroaromático" o "heteroarileno" como se usa en la presente, incluyen dentro de su significado radicales heteroaromáticos monovalentes ("heteroarilo") y divalentes ("heteroarileno"), individuales, polinucleares, conjugados y fusionados que tienen entre 5 y 10 átomos, en donde entre 1 y 4 átomos de anillo, o 1 a 2 átomos de anillo son heteroátomos independientemente seleccionados de O, N, NH y S. También se pretende que heteroarilo incluya S o N oxidado, tal como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno de anillo terciario. Un átomo de carbono o nitrógeno es el punto de unión de la estructura del anillo heteroarilo tal que se produce un compuesto estable. El grupo heteroaromático puede ser un C₁₋₉ heteroaromático. Un análogo fusionado de heteroarilo se refiere a un grupo heteroarilo fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico en el cual el punto de unión se encuentra en la parte aromática. Los ejemplos de grupos heteroarilo y análogos fusionados de los mismos incluyen pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, furo(2,3-b)piridilo, indolilo, isoquinolilo, imidazopiridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridonilo, fenantrolinilo, quinolilo, isoquinolinilo, imidazolinilo, tiazolinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, y similares. El "heteroarilo que contiene nitrógeno" se refiere a un heteroarilo en donde cualquiera de los heteroátomos son N. Un "heteroarilo sustituido" es un heteroarilo que está independientemente sustituido, con uno o más, preferiblemente 1, 2 o 3 sustituyentes, unidos a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable.

[0069] El término "heterociclilo" y variantes tales como "heterocicloalquilo" como se usa en la presente, incluye dentro de su significado radicales de hidrocarburo monovalentes ("heterociclilo") y divalentes ("heterocicleno"), saturados o parcialmente saturados (no aromáticos), monocíclicos, bicíclicos, policíclicos o fusionados que tienen entre 3 y 10 átomos en el anillo, en donde entre 1 y 4, o de 1 a 2, átomos en el anillo son heteroátomos independientemente seleccionados de O, N, NH, o S, SO o SO₂, en donde el punto de unión puede ser carbono o nitrógeno. Un análogo fusionado de heterociclilo se refiere a un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo arilo o heteroarilo en donde el punto de unión se encuentra en la parte no aromática. El grupo heterociclilo puede ser un C₃₋₈ heterociclilo. El grupo heterocicloalquilo puede ser C₃₋₆ heterociclilo. El grupo heterociclilo puede ser C₃₋₅ heterociclilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo y análogos fusionados de los mismos incluyen pirrolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, 2,3-dihidrofuro(2,3-b)piridilo, benzoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroindolilo, quinuclidinilo, azetidino, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, y similares. El término también incluye anillos monocíclicos parcialmente insaturados que no son aromáticos, tales como 2- o 4-piridonas unidas a través del nitrógeno o uracilos sustituidos con N.

[0070] El término "halógeno" o variantes tales como "haluro" o "halo" como se usa en la presente se refiere a flúor, cloro, bromo e iodo.

[0071] El término "heteroátomo" o variantes tales como "hetero" o "heterogrupo" como se usan en la presente se refieren a O, N, NH y S.

[0072] En general, "sustituido" se refiere a un grupo orgánico como se define en la presente (por ejemplo, un grupo alquilo) en donde uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenido en el mismo están reemplazados por un enlace a un átomo no hidrógeno o no carbono. Los grupos sustituidos también incluyen grupos en los cuales uno o más enlaces a uno o más átomos de carbono o hidrógeno están reemplazados por uno o más enlaces, que incluyen enlaces dobles o triples, a un heteroátomo. Por lo tanto, un grupo sustituido estará sustituido con uno o más sustituyentes, a menos que se especifique de otra manera. En algunas formas de realización, un grupo sustituido está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes.

[0073] El término "opcionalmente sustituido" como se usa en la presente se refiere a que el grupo al cual este término se refiere puede estar sin sustituir, o puede estar sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, alqueniloxilo, haloalcoxilo, NO₂, NH(alquil), N(alquil)₂, alquilamino, dialquilamino, acilo, alquenoilo, alquinoilo, acilamino, diacilamino, aciloxilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxilo, sulfonamido, heterocicloalquilo, heterocicloamino, haloheterocicloalquilo, alquilsulfenilo, alquilcarboniloxilo, grupos que contienen fósforo tales como fosfona y fosfinilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, aralquilo, alquilheteroarilo, ciano, CO₂H, CO₂alquilo, C(O)NH₂, -C(O)NH(alquil), y -C(O)N(alquil)₂. Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆alcoxilo, hidroxil(C₁₋₆)alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C(O)OH, NHC(O)C₁-C₄alquilo, C(O)C₁-C₄alquilo, NH₂, NHC₁-C₄alquilo, N(C₁-C₄alquil)₂, SO₂(C₁-C₄alquil), OH y CN. Los sustituyentes particularmente preferidos incluyen C₁-4alquilo, C₁-4alcoxilo, SO₂(C₁-C₄alquil), halógeno, OH, hidroxil(C₁₋₃)alquilo (por ejemplo C(CH₃)₂OH), y C₁-3haloalquilo (por ejemplo CF₃, CH₂CF₃).

[0074] La presente invención incluye dentro del alcance compuestos en una o más formas tautoméricas, que incluyen los dos tautómeros individuales y mezclas de los tautómeros. También se incluyen en el alcance de la presente invención todos los polimorfos y formas cristalinas de los compuestos descritos en la presente.

[0075] La presente invención incluye dentro de su alcance los isótopos de diferentes átomos. Cualquier átomo no designado de manera específica como un isótopo particular indica que representa cualquier isótopo estable de ese átomo. Por lo tanto, debe comprenderse que la presente divulgación incluye los isótopos del hidrógeno deuterio y tritio.

[0076] La referencia a documentos no debe ser interpretada como una admisión de que el documento forma parte del conocimiento general común o que es arte previo.

[0077] En el contexto de esta memoria descriptiva el término "administrando" y las variaciones de ese término incluyen "administrar" y "administración", incluye poner en contacto, aplicar, suministrar o proveer un compuesto o composición de la invención a un organismo, o una superficie por un medio apropiado. En el contexto de esta memoria descriptiva, el término "tratamiento", se refiere a uno cualquiera y todos los usos que remedian un estado o síntomas de enfermedad, previenen el establecimiento de la enfermedad, o previenen de otra manera, oculta, retrasa, o revierte la progresión de la enfermedad u otros síntomas no deseados de cualquier manera.

[0078] En el contexto de esta memoria descriptiva el término "administración tópica" o variaciones de ese término que incluyen "aplicación tópica" incluyen dentro de su significado aplicar, poner en contacto, suministrar o proveer un compuesto o composición de la invención a la piel, o regiones localizadas del cuerpo.

[0079] En el contexto de esta memoria descriptiva el término "administración local" o variaciones de ese término que incluyen "aplicación local" incluyen dentro de su significado aplicar, poner en contacto, suministrar o proveer un compuesto o composición de la invención a la piel, o regiones localizadas del cuerpo.

[0080] En el contexto de esta memoria descriptiva el término "cantidad eficaz" incluye dentro de su significado una cantidad suficiente pero no tóxica de un compuesto o composición de la invención para proveer un efecto deseado. Por lo tanto, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye dentro de su significado una cantidad suficiente pero no tóxica de un compuesto o composición de la invención para proveer el efecto terapéutico deseado. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro dependiendo de los factores tales como la especie a tratar, el género, edad y condición general del sujeto, la severidad de la condición a tratar, el agente particular a administrar, el modo de administración, etc. Por lo tanto, no es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, para cualquier caso dado, una "cantidad eficaz" apropiada puede ser determinada por una persona con experiencia ordinaria en la técnica usando solamente experimentos de rutina.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

[0081]

En la **Figura 1(a) y 1(b)** se describen las curvas de supervivencia que comparan la alta y baja expresión génica en pacientes con adenocarcinoma pancreático en base al conjunto de datos de TCGA. A. Expresión del gen de LOX. B. Expresión del gen de LOXL2.

En las **Figuras 2(a-c)** se describe el bloqueo dependiente de la dosis de la actividad enzimática de lisil oxidasa por los Compuestos 1 y 33. Medida de la actividad de lisil oxidasa comparado con el control sin tratar en tejidos de rata (a) orejas (24 horas después de la dosis oral individual a 10 y 30 mg/kg, Compuesto 1); (b) oreja (4, 24, 48 y 120 horas después de la dosis oral individual de 30 mg/kg, Compuesto 33) y; (c) aorta (dosis oral individual a 5, 10 o 30 mg/kg, Compuesto 33)

En la **Figura 3(a)** se muestra la reducción en el colágeno en el tejido cicatricial en ratón después del daño cuando se trató con el Compuesto 1 de manera tópica.

En la **Figura 3(b)** la histología muestra haces de colágeno paralelos gruesos en el tejido cicatricial de control.

En la **Figura 3(c)** el tejido tratado con el Compuesto 1 muestra densidad disminuida de las haces y una estructura más "normal" del colágeno.

En la **Figura 4(a-b)** se muestra la reducción en la actividad de LOX y el colágeno total después del tratamiento tópico diario durante 4 semanas con solución 3% del Compuesto 1 respecto al control.

En la **Figura 4(c-f)** la morfología macroscópica muestra heridas similares al momento del daño (c, control; d, tratado) y al momento de la eutanasia las heridas tratadas parecen más curadas (e, control, f tratado).

En la **Figura 4(g-h)** la histología muestra bandas de colágeno grueso en tejido cicatricial sin tratar (destacado mediante flechas, g). Esto aparece reducido en el tejido tratado (h).

En la **Figura 5(a-e)** se muestran datos de crecimiento del tumor del modelo de xenoinjerto de cáncer pancreático de humano ortotópico: Datos de eficacia. A. Diagrama del crecimiento y estrategia de tratamiento. B. Monitoreo *in vivo* del crecimiento del tumor mediante obtención de imágenes bioluminiscentes. C. Señal bioluminiscente *ex vivo* de la carga tumoral total. D. Señal bioluminiscente *ex vivo* del tumor primario. E. Señal bioluminiscente *ex vivo* de la carga metastásica.

En la **Figura 6(a-c)** se muestra el análisis histológico del modelo de piel de ratón con esclerosis con tratamiento tópico con el Compuesto 1. A. Puntuación de piel compuesta. B. Puntuación de colágeno promedio. C. Puntuación de LOX promedio.

En la **Figura 7(a-e)** se muestra el análisis del bazo del modelo de mielofibrosis primaria (GATA-1bajo) tratado con el Compuesto 19. A. Tinción de plata de Gomori del bazo. B. Peso del bazo. C. Cuantificación de la fibrosis por reticulina del bazo. D. Imagen de tinción con H&E del bazo. E. Cuantificación de los megacariocitos en el bazo.

En la **Figura 8(a-d)** se muestra el análisis de la médula ósea del modelo de mielofibrosis primaria (GATA-1bajo) tratado con el Compuesto 19. A. Tinción de plata de Gomori de la médula ósea. B. Cuantificación de la fibrosis por reticulina de la médula ósea. C. Imagen de tinción con H&E de la médula ósea. D. Cuantificación de los megacariocitos en la médula ósea.

En la **Figura 9** se describen los cambios en el área de fibrosis en un modelo de ratón UUO.

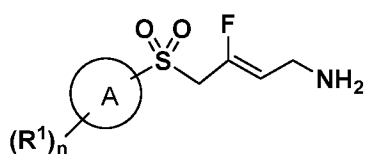
En la **Figura 10** se describe la capacidad del Compuesto 33 para reducir la fibrosis pulmonar inducida con bleomicina (puntuación de Ashcroft) y ganancia en el peso.

En la **Figura 11(a-d)** se describe la capacidad del Compuesto 33 para reducir la fibrosis asociada a metástasis en un modelo de fibrosis de hígado inducida por CCl₄ en ratón con la línea celular de cáncer de mama inyectada de manera ortotópica (4t). (a) Esquema del diseño del estudio; (b) medida clínica de fibrosis del hígado; (c) concentración de entrecruzamientos en el hígado; (d) medida de la metástasis hepática.

Descripción detallada

[0082] La presente invención se relaciona con derivados de fluoroalilamina sustituidos que pueden inhibir la lisil oxidasa (LOX), lisil oxidasa-símil2 (LOXL2) y otras isoenzimas lisil oxidasa. En particular la presente invención se relaciona con derivados de fluoroalilamina sustituidos con un conector sulfona.

[0083] En particular la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable, forma polimórfica, solvato, hidrato o forma tautomérica de los mismos; donde:

A es arilo o heteroarilo;

cada R₁ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en X-R₂, halógeno, deuterio, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -CN, -C(O)OR₃, -C(O)NR₄R₅, -S(O)₂NR₄R₅, -S(O)₂R₆, -NR₈C(O)R₉, y -NR₈S(O)₂R₉; donde cada C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO₂CH₃, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃ y -O-CF₃;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, CH₂, OCH₂, CH₂O, CH₂S(O)₂, CONH y NHCO;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; donde cada R₂ está opcionalmente sustituido con uno o más R₇;

R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO₂CH₃, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃ y -O-CF₃;

R₄ y R₅ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO₂CH₃, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃ y -O-CF₃; o

R₄ y R₅ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 4 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃;

R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, C3-7cicloalquilo, -C(O)OR₃, -C(O)NR₄R₅, -NR₄C(O)R₆, -S(O)₂NR₄R₅, -NR₄S(O)₂R₆ y -S(O)₂R₆; donde cada C1-6alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y -OH;

R₈ es hidrógeno o C1-6alquilo;

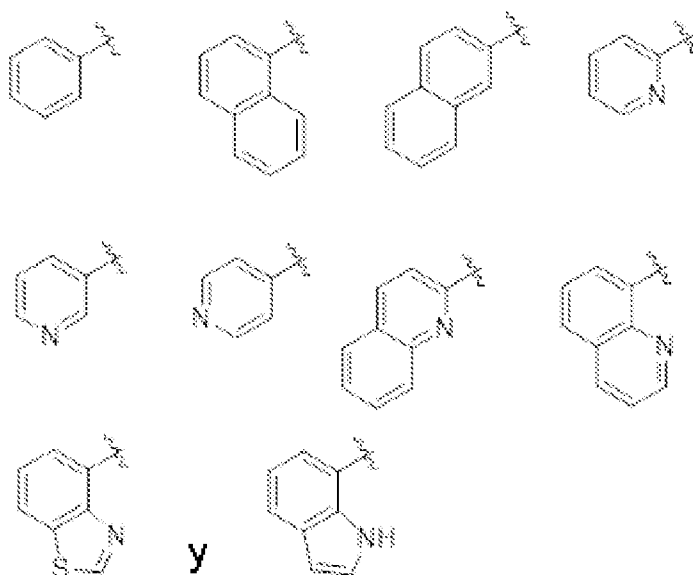
R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; o

R₈ y R₉ se combinan para formar un anillo de entre 5 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

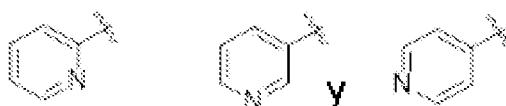
y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

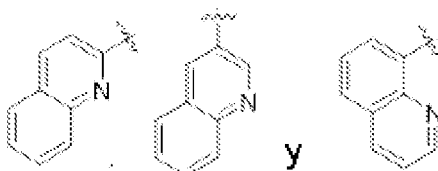
[0084] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, A se selecciona entre arilo y heteroarilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo, piridinilo, quinolinilo, benzotiazolilo e indolilo. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, A se selecciona entre el grupo que consiste en



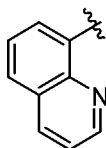
En aun otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, A se selecciona entre el grupo que consiste en



En una forma de realización adicional, A se selecciona entre el grupo que consiste en



En aun otra forma de realización, A es



En otra forma de realización, A es fenilo. En una realización adicional, A es heteroarilo.

[0085] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, R1 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en X-R2, halógeno, deuterio, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -CN, -C(O)OR3, -C(O)NR4R5, -S(O)2NR4R5, -S(O)2R6, -NR8C(O)R9, y -NR8S(O)2R9; donde cada C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO2CH3, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF3, -CH2CF3 y -O-CF3. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, cada R1 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en -X-R2, C1-6alquilo, C1-6haloalquilo, -C(O)OR3, -C(O)NR4R5, -S(O)2NR4R5, -S(O)2R6. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, cada R1 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, C1-6alquilo, C1-6haloalquilo, y -S(O)2R6. En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, al menos uno de R1 es X-R2. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, uno de R1 es X-R2.

[0086] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, X se selecciona entre el grupo que consiste en O, CH₂, OCH₂, CH₂O, CH₂S(O)₂, CONH y NHCO. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, X se selecciona entre el grupo que consiste en O, CH₂, OCH₂, CONH y NHCO. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, X se selecciona entre el grupo que consiste en O, OCH₂ y CONH. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, X se selecciona entre el grupo que consiste en O, CH₂ y OCH₂. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, X se selecciona entre el grupo que consiste en CONH y NHCO. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, X es O. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, X es OCH₂. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, X es CONH.

[0087] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo donde cada R₂ está opcionalmente sustituido con uno o más R₇. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y cicloalquilo donde cada R₂ está opcionalmente sustituido con uno o más R₇. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, R₂ es cicloalquilo donde cada R₂ está opcionalmente sustituido con uno o más R₇. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₂ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₇. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₂ es fenilo sustituido con un R₇. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₂ es adamantilo o fenilo donde cada R₂ está opcionalmente sustituido con uno o más R₇. En otra forma de realización, R₂ es adamantilo o fenilo opcionalmente sustituido con -S(O)₂NR₄R₅. En una forma de realización adicional R₂ es adamantilo. En otra forma de realización, R₂ es fenilo opcionalmente sustituido con -S(O)₂NR₄R₅.

[0088] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₂ está sustituido con un R₇. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₂ está sustituido con dos R₇. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, R₂ está sustituido con tres R₇. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₂ está sustituido con cuatro o cinco R₇.

[0089] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C₁-6alquilo y C₃-7cicloalquilo; donde cada C₁-6alquilo y C₃-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO₂CH₃, -C₁-4alquilo, -O-C₁-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃ y -O-CF₃. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₃ es hidrógeno. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, R₃ es C₁-6alquilo o C₃-7cicloalquilo. En aun otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₃ es hidrógeno o C₁-6alquilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₃ es C₁-6alquilo. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, R₃ es metilo o etilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo.

[0090] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₄ y R₅ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C₁-6alquilo y C₃-7cicloalquilo; donde cada C₁-6alquilo y C₃-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO₂CH₃, -C₁-4alquilo, -O-C₁-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃ y -O-CF₃. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₄ y R₅ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y C₁-6alquilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₄ y R₅ son hidrógeno. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, R₄ y R₅ son C₁-6alquilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₄ y R₅ son ambos metilo. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, R₄ y R₅ son ambos isopropilo. En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₄ es hidrógeno y R₅ es isopropilo. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, R₄ y R₅ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y C₃-7cicloalquilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₄ es hidrógeno y R₅ es C₁-6alquilo. En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₄ es hidrógeno y R₅ es metilo. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, R₄ es hidrógeno y R₅ es C₃-7cicloalquilo.

[0091] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₄ y R₅ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 4 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo. En una forma de realización adicional, R₄ y R₅ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 4 y 7 miembros que tiene 1 heteroátomo adicional como miembro del anillo. En otra forma de realización, R₄ y R₅ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 4 y 7 miembros que tiene 0 heteroátomos adicionales como miembros del anillo.

[0092] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en C₁-6alquilo y C₃-7cicloalquilo; donde cada C₁-6alquilo y C₃-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C₁-4alquilo, -O-C₁-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃. En otra forma de realización, R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en

C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo. En otra forma de realización, R6 es C1-6alquilo. En una forma de realización adicional, R6 es C3-7cicloalquilo.

[0093] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, R7 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, C3-7cicloalquilo, -C(O)OR3, -C(O)NR4R5, -NR4C(O)R6, -S(O)2NR4R5, -NR4S(O)2R6 y -S(O)2R6; donde cada C1-6alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y -OH. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R7 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, C1-6alquilo, -C(O)NR4R5, -S(O)2NR4R5 y -S(O)2R6. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, R7 se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)NR4R5, -S(O)2NR4R5 y -S(O)2R6. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R7 es -S(O)2NR4R5. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, R7 es -S(O)2N(CH3)2.

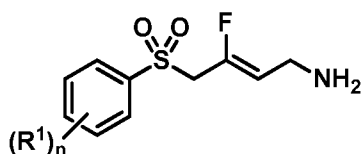
[0094] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, R8 es hidrógeno o C1-6alquilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R8 es hidrógeno. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, R8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, R8 es hidrógeno o metilo.

[0095] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, R9 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF3, -CH2CF3, y -O-CF3. En otra forma de realización, R9 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo. En otra forma de realización, R9 es C1-6alquilo. En una forma de realización adicional, R9 es C3-7cicloalquilo.

[0096] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, R8 y R9 se combinan para formar un anillo de entre 5 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo. En una forma de realización adicional, R8 y R9 se combinan para formar un anillo de entre 5 y 7 miembros que tiene 1 heteroátomo adicional como miembro del anillo. En otra forma de realización, R8 y R9 se combinan para formar un anillo de entre 5 y 7 miembros que tiene 0 heteroátomos adicionales como miembros del anillo.

[0097] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención, n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, n es 0. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, n es 0, 1 o 2. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, n es 1, 2 o 3. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención n es 1 o 2. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, n es 1. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, n es 2. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, n es 3. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, n es 4. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, n es 5. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención, n es 6.

[0098] En una forma de realización, la presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula la:



Fórmula la

o una sal farmacéuticamente aceptable, forma polimórfica, solvato, hidrato o forma tautomérica de los mismos; donde:

cada R1 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en X-R2, halógeno, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -CN, -C(O)OR3, -C(O)NR4R5, -S(O)2NR4R5, -S(O)2R6, -NR8C(O)R9, y -NR8S(O)2R9; donde cada C1-6alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo, heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO2CH3, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF3, -CH2CF3 y -O-CF3;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, CH2, OCH2, CH2O, CH2S(O)2, CONH y NHCO;

R2 se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; donde cada R2 está opcionalmente sustituido con uno o más R7;

R3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo;

R4 y R5 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; o

R4 y R5 cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 4 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R6 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo;

R7 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, C3-7cicloalquilo, -C(O)OR3, -C(O)NR4R5, -NR4C(O)R6, -S(O)2NR4R5, -NR4S(O)2R6 y -S(O)2R6; donde cada C1-6alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y -OH;

R8 es hidrógeno o C1-6alquilo;

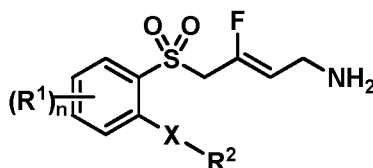
R9 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF3, -CH2CF3, y -O-CF3; o

R8 y R9 se combinan para formar un anillo de entre 5 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

y

n es 0, 1, 2 o 3.

[0099] En una forma de realización, la presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula Ib:



Fórmula Ib

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde:

cada R1 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -CN, -C(O)OR3, -C(O)NR4R5, -S(O)2NR4R5, -S(O)2R6, -NR8C(O)R9, y -NR8S(O)2R9; donde cada C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO2CH3, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF3, -CH2CF3 y -O-CF3;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, CH2, OCH2, CH2O, CH2S(O)2, CONH y NHCO;

R2 se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; donde cada R2 está opcionalmente sustituido con uno o más R7;

R3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo;

R4 y R5 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; o

R4 y R5 cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 4 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R6 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo

R7 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, C3-7cicloalquilo, -C(O)OR3, -C(O)NR4R5, -NR4C(O)R6, -S(O)2NR4R5, -NR4S(O)2R6 y -S(O)2R6; donde cada C1-6alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y -OH;

R8 es hidrógeno o C1-6alquilo;

R9 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; o

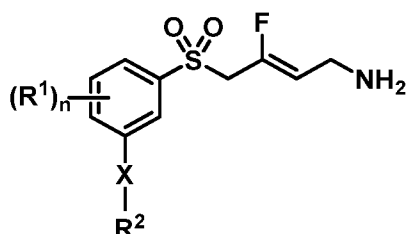
R8 y R9 se combinan para formar un anillo de entre 5 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

y

n es 0, 1 o 2.

[0100] En una forma de realización de los compuestos de fórmula Ib de la invención, X se selecciona entre el grupo que consiste en O, OCH₂ y CONH; R2 se selecciona entre el grupo que consiste en adamantilo y fenilo; donde cada R2 está opcionalmente sustituido con uno o más R7; R4 y R5 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y C1-6alquilo; R7 es -S(O)₂NR₄R₅; y n es 0.

[0101] En otra forma de realización, la presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula Ic:



Fórmula Ic

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde:

cada R1 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, C1-6alquilo, -O-C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -CN, -C(O)OR₃, -C(O)NR₄R₅, -S(O)₂NR₄R₅, -S(O)₂R₆, -NR₈C(O)R₉, y -NR₈S(O)₂R₉; donde cada C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO₂CH₃, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃ y -O-CF₃;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, CH₂, OCH₂, CH₂O, CH₂S(O)₂, CONH y NHCO;

R2 se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; donde cada R2 está opcionalmente sustituido con uno o más R7;

R3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo;

R4 y R5 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; o

R4 y R5 cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 4 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R6 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo;

R7 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, C3-7cicloalquilo, -C(O)OR₃, -C(O)NR₄R₅, -NR₄C(O)R₆, -S(O)₂NR₄R₅, -NR₄S(O)₂R₆ y -S(O)₂R₆; donde cada C1-6alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y -OH;

R8 es hidrógeno o C1-6alquilo;

R9 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; o

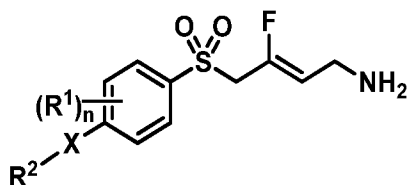
R8 y R9 se combinan para formar un anillo de entre 5 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

5 y

n es 0, 1 o 2.

10 **[0102]** En una forma de realización de los compuestos de fórmula Ic de la invención, X se selecciona entre el grupo que consiste en OCH₂ y CONH; R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en adamantilo y fenilo; donde cada R₂ está opcionalmente sustituido con uno o más R₇; R₄ y R₅ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y C1-6alquilo; R₇ es -S(O)₂NR₄R₅; y n es 0.

15 **[0103]** En otra forma de realización, la presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula Id:



Fórmula Id

20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde:

25 cada R₁ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -CN, -C(O)OR₃, -C(O)NR₄R₅, -S(O)₂NR₄R₅, -S(O)₂R₆, -NR₈C(O)R₉, y -NR₈S(O)₂R₉; donde cada C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO₂CH₃, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃ y -O-CF₃;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, CH₂, OCH₂, CONH y NHCO;

30 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; donde cada R₂ está opcionalmente sustituido con uno o más R₇;

R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo;

35 R₄ y R₅ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; o

R₄ y R₅ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 4 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

40 R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo;

45 R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, C3-7cicloalquilo, -C(O)OR₃, -C(O)NR₄R₅, -NR₄C(O)R₆, -S(O)₂NR₄R₅, -NR₄S(O)₂R₆ y -S(O)₂R₆; donde cada C1-6alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y -OH;

R₈ es hidrógeno o C1-6alquilo;

50 R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; o

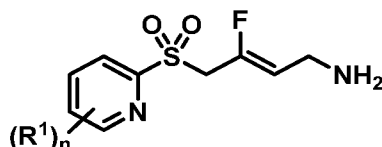
55 R₈ y R₉ se combinan para formar un anillo de entre 5 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

y

n es 0, 1 o 2.

[0104] En una forma de realización de los compuestos de fórmula Id de la invención, X se selecciona entre el grupo que consiste en OCH₂ y CONH; R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en adamantilo y fenilo; donde cada R₂ está opcionalmente sustituido con uno o más R₇; R₄ y R₅ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y C1-6alquilo; R₇ es -S(O)₂NR₄R₅; y n es 0.

[0105] En otra forma de realización, la presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula le:



Fórmula le

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde:

cada R₁ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -CN, -C(O)OR₃, -C(O)NR₄R₅, -S(O)₂NR₄R₅, -S(O)₂R₆, -NR₈C(O)R₉, y -NR₈S(O)₂R₉; donde cada C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO₂CH₃, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃ y -O-CF₃;

R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo;

R₄ y R₅ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; o

R₄ y R₅ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 4 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo;

R₈ es hidrógeno o C1-6alquilo;

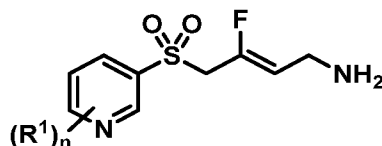
R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; o

R₈ y R₉ se combinan para formar un anillo de entre 5 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

y

n es 0, 1 o 2.

[0106] En otra forma de realización, la presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula lf:



Fórmula lf

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde:

cada R₁ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -CN, -C(O)OR₃, -C(O)NR₄R₅, -S(O)₂NR₄R₅, -S(O)₂R₆, -NR₈C(O)R₉, y -NR₈S(O)₂R₉; donde cada C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO₂CH₃, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃ y -O-CF₃;

R3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo;

R4 y R5 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; o

R4 y R5 cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 4 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R6 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo;

R8 es hidrógeno o C1-6alquilo;

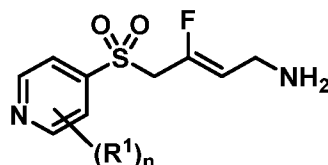
R9 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; o

R8 y R9 se combinan para formar un anillo de entre 5 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

y

n es 0, 1 o 2.

[0107] En otra forma de realización, la presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula Ig:



Fórmula Ig

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde:

cada R1 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -CN, -C(O)OR₃, -C(O)NR₄R₅, -S(O)₂NR₄R₅, -S(O)₂R₆, -NR₈C(O)R₉, y -NR₈S(O)₂R₉; donde cada C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO₂CH₃, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃ y -O-CF₃;

R3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo;

R4 y R5 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; o

R4 y R5 cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 4 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R6 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo;

R8 es hidrógeno o C1-6alquilo;

R9 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; o

R8 y R9 se combinan para formar un anillo de entre 5 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

y

n es 0, 1 o 2:

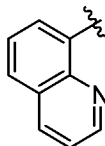
[0108] En otra forma de realización de los compuestos de fórmula Ie, If y Ig de la invención, cada R1 es un C1-6alquilo y n es 0 o 1.

[0109] En otra forma de realización de los compuestos de fórmula I de la invención, cada R1 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, C1-6alquilo, C1-6haloalquilo, C1-6alquilo, C1-6haloalcoxi, -CN, -C(O)OR3, -C(O)NR4R5, -NR4C(O)R6, -S(O)2NR4R5, -NR4S(O)2R6 y -S(O)2R6; R3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo opcionalmente sustituido y C3-7cicloalquilo opcionalmente sustituido; R4 y R5 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo opcionalmente sustituido y C3-7cicloalquilo opcionalmente sustituido; o R4 y R5 cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 4 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo; R6 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo opcionalmente sustituido, C3-7cicloalquilo opcionalmente sustituido y C1-6haloalquilo opcionalmente sustituido; y n es 0, 1, 2 o 3.

[0110] En otra forma de realización de los compuestos de fórmula I de la invención, cada R1 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, C1-6alquilo, C1-6haloalquilo, y -S(O)2R6; R6 es C1-6alquilo; y n es 0, 1 o 2.

[0111] En otra forma de realización de los compuestos de fórmula I de la invención, cada R1 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en cloro, fluor, metilo, isopropilo, OCH3, fenilo y SO2CH3; y n es 1 o 2.

[0112] En una forma de realización adicional de los compuestos de fórmula I de la invención, A es



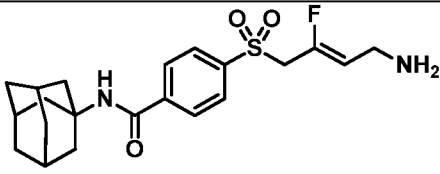
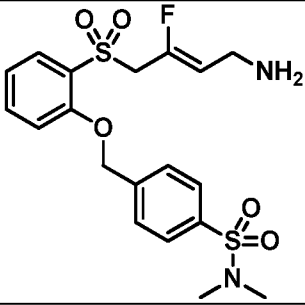
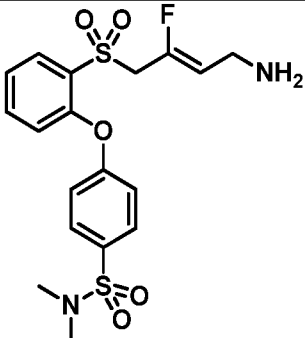
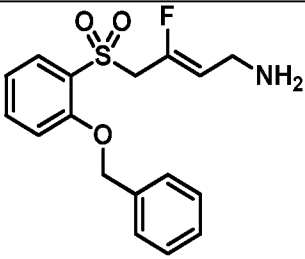
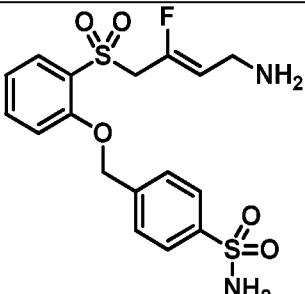
y n es 0.

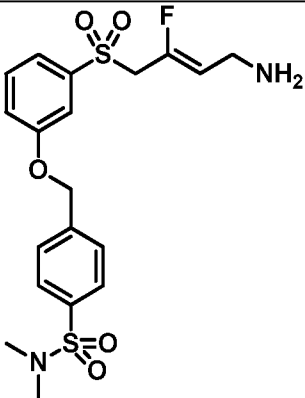
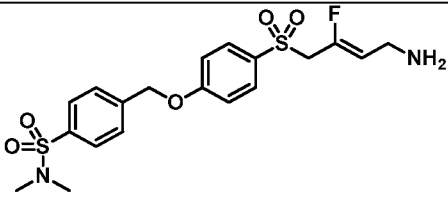
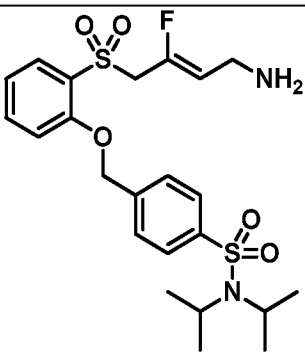
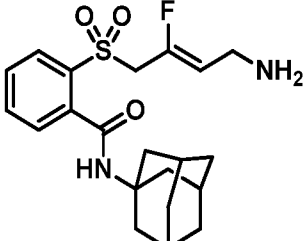
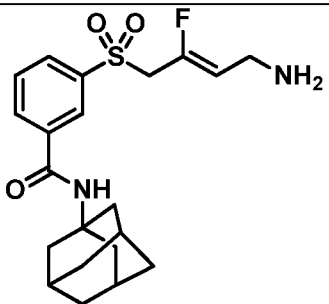
[0113] En el contexto de la presente divulgación, uno o más aspectos o formas de realización cualesquiera pueden combinarse con cualquier otro aspecto o forma de realización.

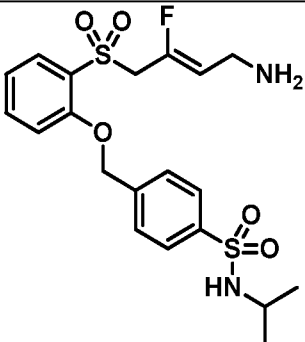
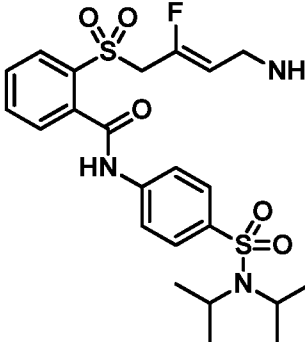
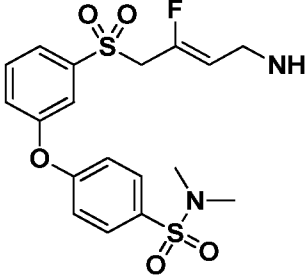
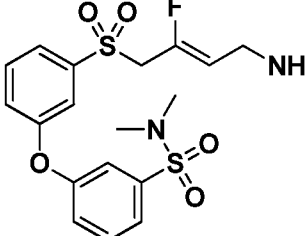
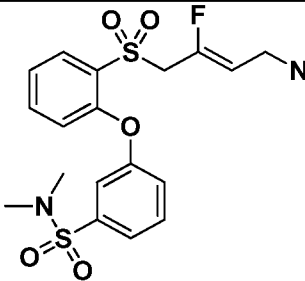
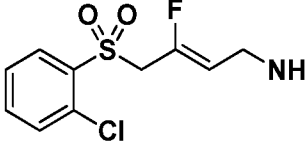
[0114] Los ejemplos de compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen los compuestos provistos en la Tabla 2:

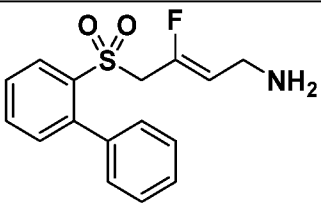
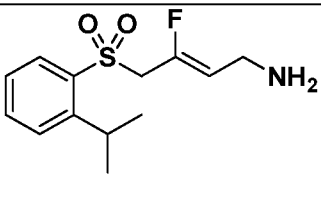
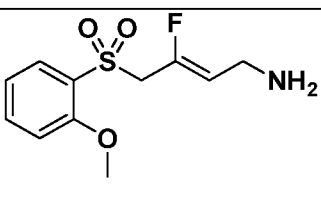
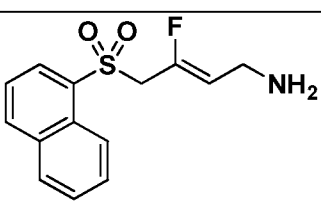
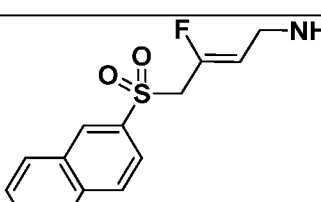
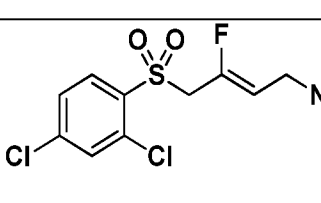
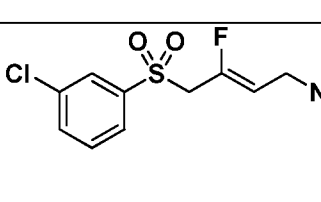
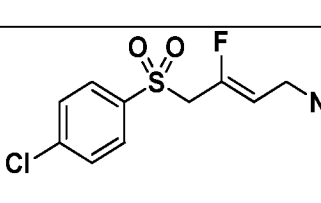
Tabla 2

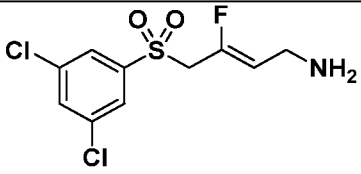
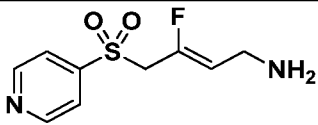
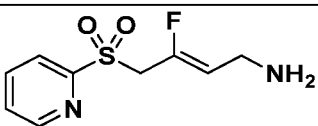
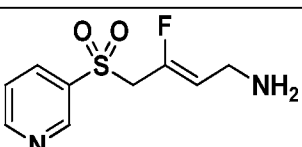
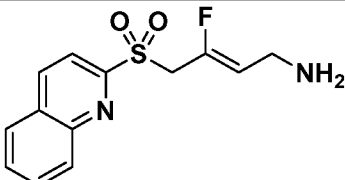
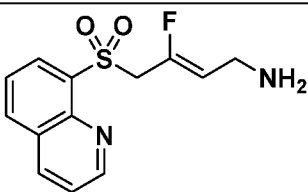
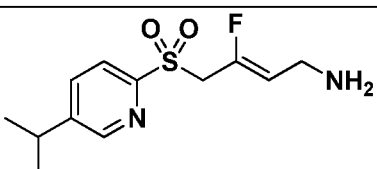
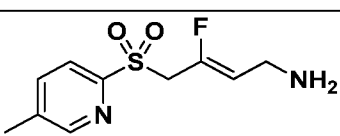
1		(Z)-3-fluoro-4-(fenilsulfonyl)but-2-en-1-amina
2		(Z)-4-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-amina
3		(Z)-3-fluoro-4-((4-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)but-2-en-1-amina

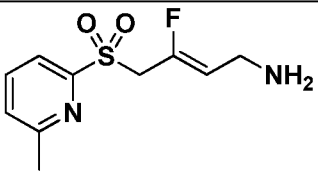
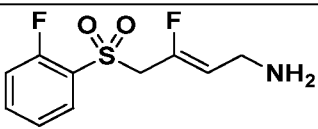
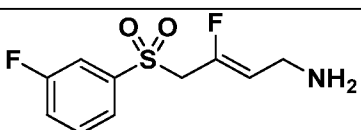
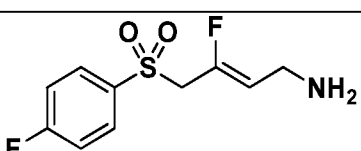
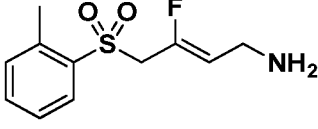
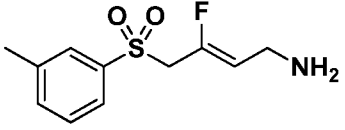
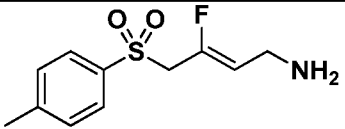
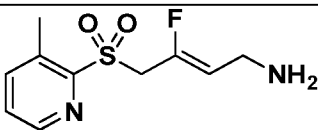
4		N-((1R,3R,5S)-adamantan-1-il)-4-(((Z)-4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)benzamida
5		(Z)-4-((2-(((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)fenoxi)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida
6		(Z)-4-(2-(((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)fenoxi)-N,N-dimetilbencensulfonamida
7		(Z)-4-((2-(benciloxi)fenil)sulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-amina
8		(Z)-4-((2-(((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)fenoxi)metil)bencensulfonamida

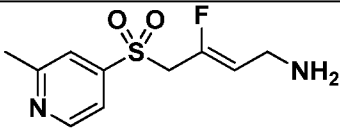
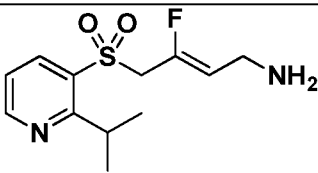
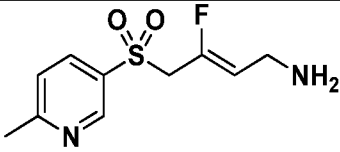
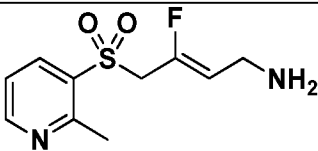
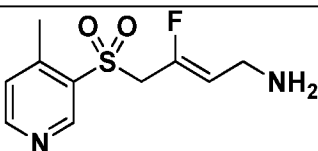
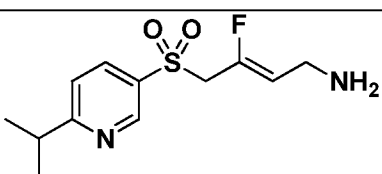
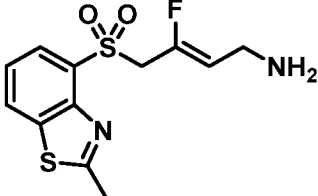
9		(Z)-4-((3-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)sulfonyl)fenoxi)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida
10		(Z)-4-((4-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)sulfonyl)fenoxi)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida
11		(Z)-4-((2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)sulfonyl)fenoxi)metil)-N,N-diisopropilbencensulfonamida
12		N-((1S,3R,5S)-adamantan-1-il)-2-(((Z)-4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)benzamida
13		N-((1S,3R,5S)-adamantan-1-il)-3-(((Z)-4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)benzamida

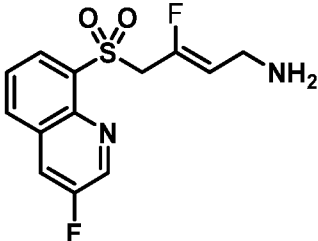
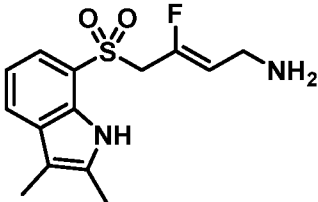
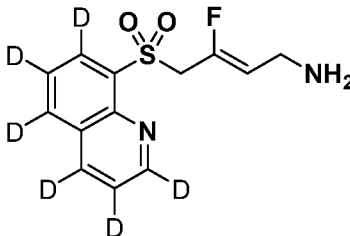
14		(Z)-4-((2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)sulfonyl)fenoxi)metil)-N-isopropilbencensulfonamida
15		(Z)-2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)sulfonyl)-N-(4-(N,N-diisopropilsulfamoil)fenil)benzamida
16		(Z)-4-(3-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)sulfonyl)fenoxi)-N,N-dimetilbencensulfonamida
17		(Z)-3-(3-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)sulfonyl)fenoxi)-N,N-dimetilbencensulfonamida
18		(Z)-3-(2-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)sulfonyl)fenoxi)-N,N-dimetilbencensulfonamida
19		(Z)-4-(2-clorofenilsulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-amina

20		(Z)-4-(bifenil-2-ilsulfonil)-3-fluorobut-2-en-1-amina
21		(Z)-3-fluoro-4-(2-isopropilfenilsulfonil)but-2-en-1-amina
22		(Z)-3-fluoro-4-(2-metoxifenilsulfonil)but-2-en-1-amina
23		(Z)-3-fluoro-4-(naftalen-1-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
24		(Z)-3-fluoro-4-(naftalen-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
25		(Z)-4-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-fluorobut-2-en-1-amina
26		(Z)-4-(3-clorofenilsulfonil)-3-fluorobut-2-en-1-amina
27		(Z)-4-(4-clorofenilsulfonil)-3-fluorobut-2-en-1-amina

28		(Z)-4-(3,5-diclorofenilsulfonil)-3-fluorobut-2-en-1-amina
29		(Z)-3-fluoro-4-(piridin-4-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
30		(Z)-3-fluoro-4-(piridin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
31		(Z)-3-fluoro-4-(piridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
32		(Z)-3-fluoro-4-(quinolin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
33		(Z)-3-fluoro-4-(quinolin-8-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
34		(Z)-3-fluoro-4-(5-isopropilpiridin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
35		(Z)-3-fluoro-4-(5-metilpiridin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina

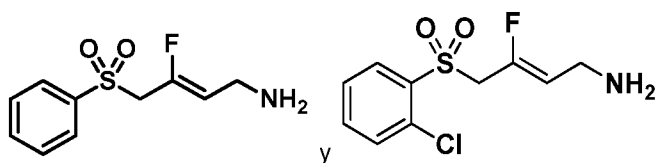
36		(Z)-3-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
37		(Z)-3-fluoro-4-(2-fluorofenilsulfonil)but-2-en-1-amina
38		(Z)-3-fluoro-4-(3-fluorofenilsulfonil)but-2-en-1-amina
39		(Z)-3-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonil)but-2-en-1-amina
40		(Z)-3-fluoro-4-(o-tolilsulfonil)but-2-en-1-amina
41		(Z)-3-fluoro-4-(m-tolilsulfonil)but-2-en-1-amina
42		(Z)-3-fluoro-4-tosilbut-2-en-1-amina
43		(Z)-3-fluoro-4-(3-metilpiridin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina

44		(Z)-3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
45		(Z)-3-fluoro-4-(2-isopropilpiridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
46		(Z)-3-fluoro-4-(6-metilpiridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
47		(Z)-3-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
48		(Z)-3-fluoro-4-(4-metilpiridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
49		(Z)-3-fluoro-4-(6-isopropilpiridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
50		(Z)-3-fluoro-4-((2-metilbenzo[d]tiazol-4-il)sulfonil)but-2-en-1-amina

51		(Z)-3-fluoro-4-((3-fluoroquinolin-8-yl)sulfonyl)but-2-en-1-amina
52		(Z)-4-((2,3-dimetil-1H-indol-7-il)sulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-amina
53		(Z)-3-fluoro-4-((quinolin-8-il-d6)sulfonyl)but-2-en-1-amina

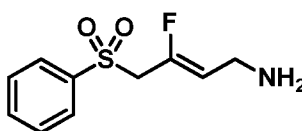
[0115] En una forma de realización, el compuesto de la presente invención se selecciona entre el grupo que consiste en

5



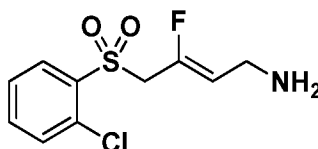
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otra forma de realización, el compuesto de la presente invención es

10



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización adicional, el compuesto de la presente invención es

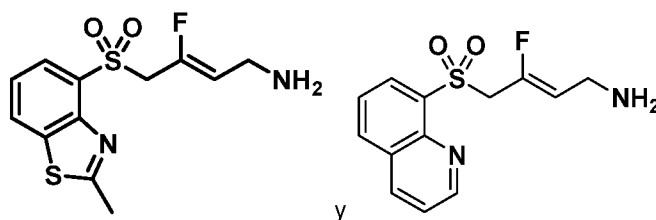
15



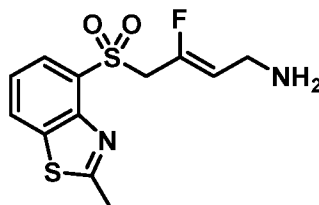
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

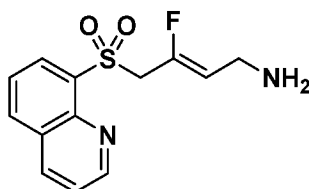
[0116] En una forma de realización, el compuesto de la presente invención se selecciona entre el grupo que consiste en



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otra forma de realización, el compuesto de la presente invención es



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización adicional, el compuesto de la presente invención es



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

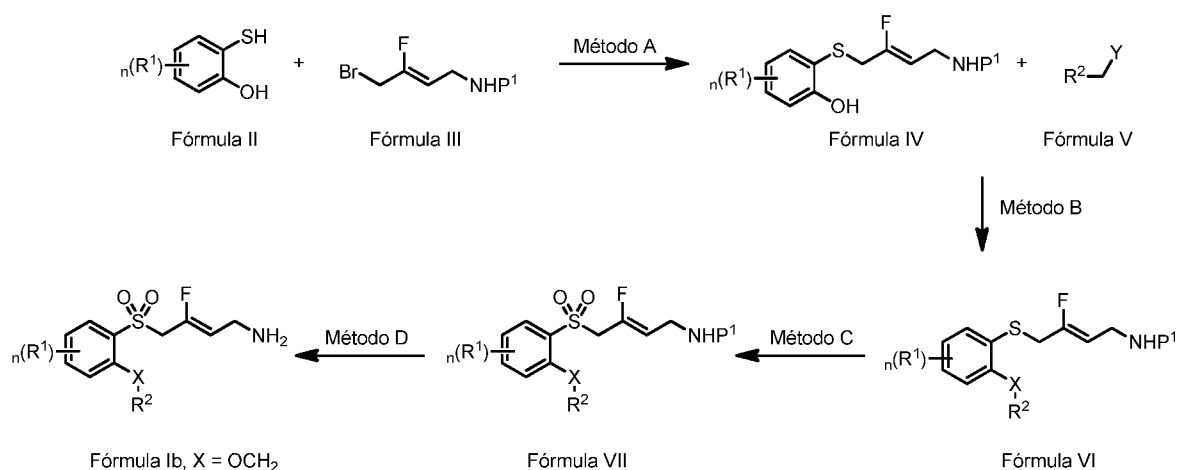
Preparación de los Compuestos de Fórmula I

[0117] Los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados fácilmente por aquellas personas con experiencia en la técnica usando métodos y materiales conocidos en la técnica y consultando los libros de textos estándares, tales como "Advanced Organic Chemistry" de Jerry March (tercera edición, 1985, John Wiley and Sons) o "Comprehensive Organic Transformations" de Richard C. Larock (1989, VCH Publishers).

[0118] Los compuestos de Fórmula I pueden ser sintetizados como se describe más adelante. Los siguientes esquemas proveen una visión de las formas de realización representativas no limitantes de la invención. Aquellas personas con experiencia en la técnica reconocerán que también pueden prepararse análogos de Fórmula I, que incluyen diferentes formas isoméricas, a partir de los materiales de partida análogos.

Esquema 1:

[0119] La preparación de compuestos que se describen mediante la Fórmula Ib en donde X es $-OCH_2-$ se describe en el Esquema 1 más adelante. Las personas con experiencia en la técnica reconocerán que los compuestos descritos mediante las Fórmulas Ic, Id, Ie, If e Ig se pueden preparar mediante el empleo de metodologías sintéticas análogas con materiales de partida adecuados.



Esquema 1

5 **[0120]** P¹ es un grupo funcional usado para proteger una funcionalidad nitrógeno. Los ejemplos de P¹ son grupos formadores de carbamato tales como los grupos *ter*-butiloxicarbonilo (BOC), el 9-fluorenilmetiloxi-carbonilo (Fmoc), y el benciloxicarbonilo (CBZ).

10 **[0121]** En el Esquema general 1 el material de partida hidroxitiófenol con sustitución en R¹ descrito por la Fórmula II se puede obtener a partir de fuentes comerciales o puede prepararse mediante muchos métodos bien conocidos en la técnica. Si bien existen muchas maneras de lograr la reacción descrita por el Método A, un protocolo conveniente involucra la reacción de compuestos descritos mediante las Fórmulas II y III con una base tal como carbonato de potasio en un solvente tal como *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas. Luego de los métodos estándares de extracción y purificación el producto descrito por la Fórmula IV se puede obtener con un buen
15 rendimiento y pureza.

[0122] Si bien existen muchas maneras para lograr la reacción descrita por el Método B, un protocolo conveniente involucra la reacción de compuestos descritos mediante las Fórmulas IV y V (en donde Y es un grupo saliente apropiado, tal como Br, I, OTs y OMs) con una base tal como carbonato de potasio en un solvente tal como *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas. El producto descrito por la Fórmula VI puede recuperarse mediante procedimientos de trabajo estándares.

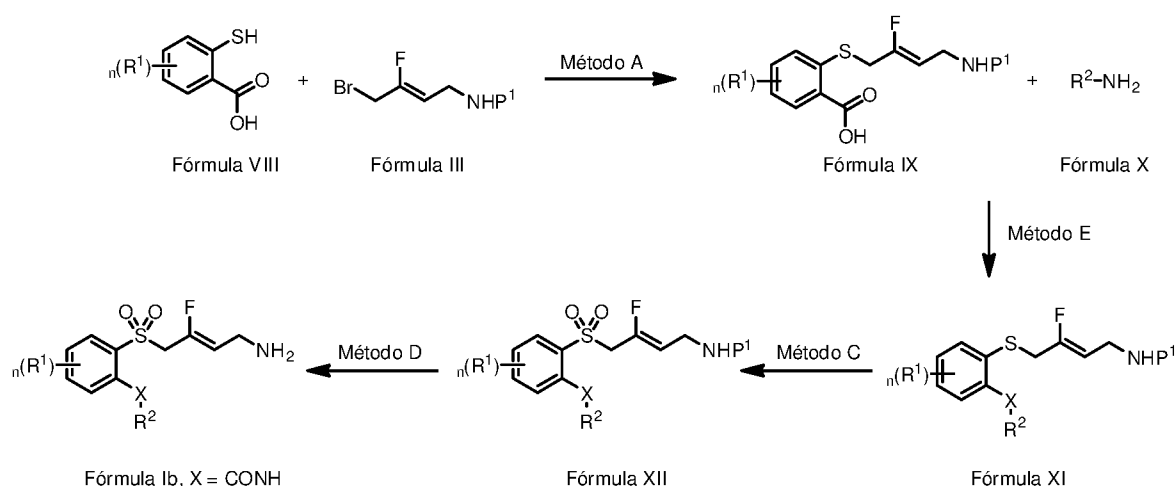
[0123] Un protocolo conveniente para la conversión de los compuestos que se describen mediante la Fórmula VI a aquellos descritos por la Fórmula VII es el Método C el cual involucra el tratamiento de una solución de un compuesto que se describe por la Fórmula VI y una base tal como carbonato ácido de sodio en un solvente tal como diclorometano con un agente oxidante tal como *m*CPBA (ácido 3-cloroperoxibenzoico) a temperaturas entre 0°C y ambiente durante
25 varias horas. El producto descrito por la Fórmula VII puede ser recuperado mediante procedimientos de trabajo estándares.

30 **[0124]** Existen muchos procedimientos químicos, bien establecidos, para la desprotección de los compuestos que se describen mediante la Fórmula VII a los compuestos que se describen mediante la Fórmula Ib (Método D). Por ejemplo si P¹ es un grupo protector BOC, los compuestos que se describen mediante la Fórmula VII pueden ser tratados con una sustancia ácida tal como cloruro de hidrógeno seco en un solvente tal como dietil éter para proveer los compuestos que se describen mediante la Fórmula Ib como las sales de clorhidrato. En general, los compuestos
35 de amino libre son convertidos a sales de adición ácida para la fácil manipulación y para una estabilidad química mejorada. Los ejemplos de dichas sales de adición incluyen pero no se limitan a sales de clorhidrato, bromhidrato, 2,2,2-trifluoroacetato y metanosulfonato.

Esquema 2:

40 **[0125]** La preparación de compuestos que se describen mediante la Fórmula Ib en donde X es -CONH- se describe en el Esquema 2 más adelante. Las personas con experiencia en la técnica reconocerán que los compuestos descritos mediante las Fórmulas Ic, Id, Ie, If e Ig se pueden preparar mediante el empleo de metodologías sintéticas análogas con materiales de partida adecuados.

45

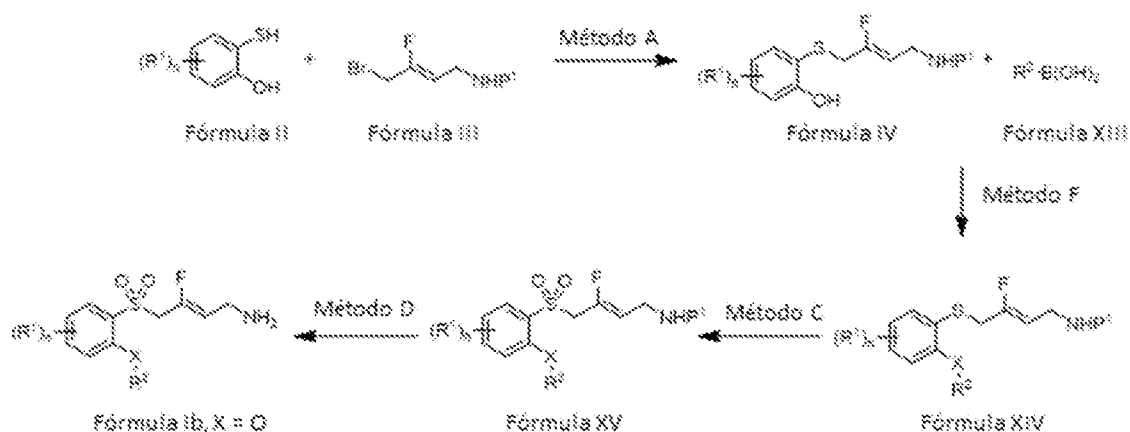
**Esquema 2**

5 **[0126]** En el Esquema general 2 el material de partida ácido mercaptobenzoico con sustitución en R¹ se puede obtener a partir de fuentes comerciales o puede prepararse mediante muchos métodos bien conocidos en la técnica.

10 **[0127]** Los compuestos descritos por la Fórmula XI pueden prepararse mediante la reacción de un fragmento de ácido benzoico sustituido de manera apropiada (descrito por la Fórmula IX) con un fragmento amina (Fórmula X) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (tal como HATU) y una base (tal como trietilamina) en un solvente tal como *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas (Método E). El producto descrito por la Fórmula XI puede ser recuperado mediante procedimientos de trabajo estándares.

Esquema 3:

15 **[0128]** La preparación de los compuestos descritos mediante la Fórmula Ib en donde X es -O- se describe en el Esquema 3 siguiente. Las personas con experiencia en la técnica reconocerán que los compuestos descritos mediante las Fórmulas Ic, Id, Ie, If y Ig se pueden preparar mediante el empleo de metodologías sintéticas con materiales de partida adecuados.

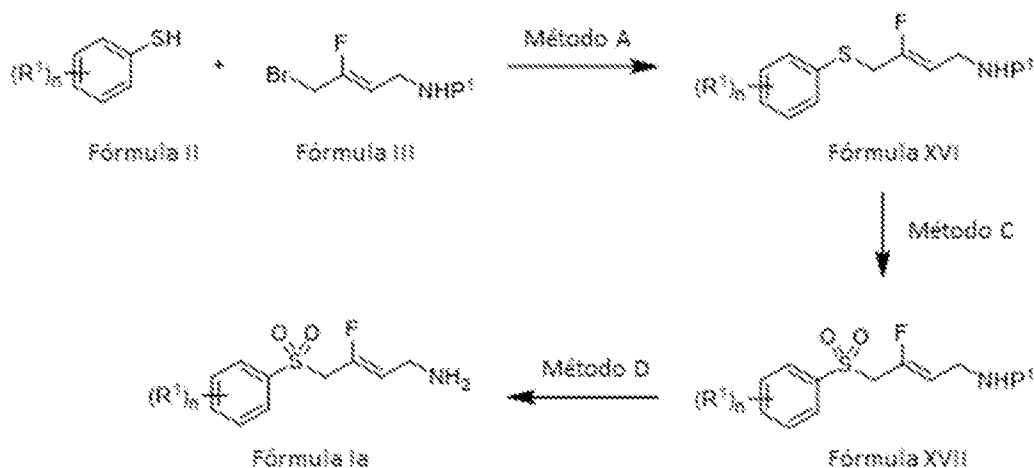
**Esquema 3**

25 **[0129]** En el Esquema general 3 el material de partida de hidroxitiófenol R¹-sustituido se puede obtener a partir de fuentes comerciales o bien se puede preparar mediante muchos métodos bien conocidos en la técnica.

30 **[0130]** Se puede emplear una modificación de la reacción de Ullmann catalizada con cobre para acoplar los compuestos descritos mediante las Fórmulas IV y XIII (Método F). Existen numerosas variantes de este tipo de reacción descritas en la literatura, en donde un ejemplo es la modificación de Chan-Evans-Lam. Los compuestos descritos mediante las Fórmulas IV y XIII, en presencia de piridina, se pueden disolver en un solvente tal como diclorometano y luego se tratan con acetato de cobre (II) a temperatura ambiente durante varias horas. Después de métodos de extracción y purificación estándar, el producto acoplado descrito por la Fórmula XIV se puede obtener con buen rendimiento y pureza.

Esquema 4:

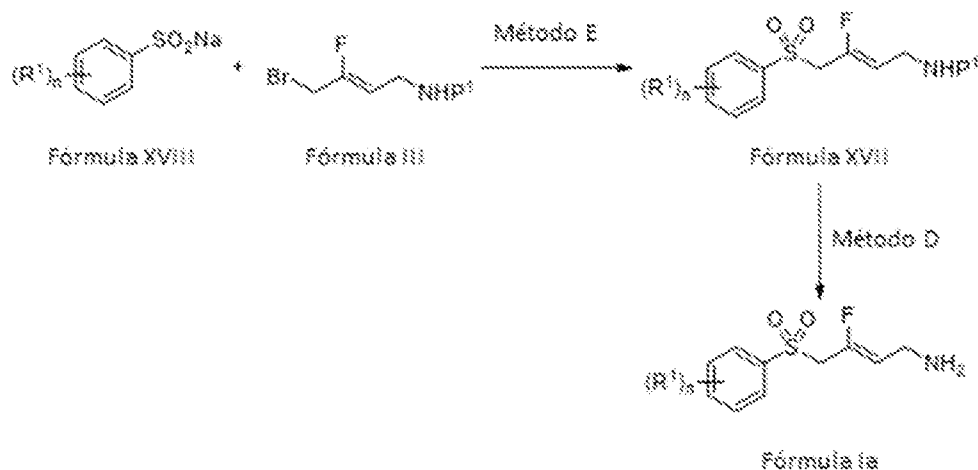
[0131] La preparación de los compuestos que se describen mediante la Fórmula I se describe en el Esquema 4 siguiente.

**Esquema 4**

[0132] En el Esquema general 4 el material de partida de tiol R^1 -sustituido se puede obtener a partir de fuentes comerciales o se puede preparar mediante muchos métodos bien conocidos para las personas con experiencia en la técnica.

Esquema 5:

[0133] La preparación de los compuestos que se describen mediante la Fórmula I se describe en el Esquema 5 siguiente.

**Esquema 5**

[0134] En el Esquema general 5 el material de partida de aril sulfonato R^1 -sustituido que se describe mediante la fórmula XVIII se puede obtener a partir de fuentes comerciales o se puede preparar mediante muchos métodos bien conocidos para las personas con experiencia en la técnica. Un protocolo conveniente para conseguir la conversión que se describe mediante el Método E implica la reacción de los compuestos descritos mediante las Fórmulas XVIII y III con una base tal como carbonato de potasio en un solvente tal como *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas. Después de métodos estándares de extracción y purificación el producto que se describe mediante la Fórmula XVII se puede obtener con buen rendimiento y pureza.

[0135] Las personas con experiencia en la técnica apreciarán que los compuestos de Fórmula I en donde A es un heteroarilo se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los que se describieron previamente.

[0136] Los isómeros *cis/trans* (*E/Z*) se pueden separar mediante técnicas convencionales bien conocidas para las personas con experiencia en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional.

5 Usos terapéuticos y formulaciones

[0137] Otro aspecto de la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, junto con un diluyente, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

[0138] La presente invención también se relaciona con el uso de los compuestos de Fórmula I en terapia, en particular para inhibir los miembros de la familia de la lisil oxidasa, LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4. En una forma de realización, la invención provee la inhibición selectiva de isoenzimas lisil oxidasas específicas. En otra forma de realización, la invención provee la inhibición simultánea de las isoenzimas LOX 2, 3 o 4. Las potencias inhibitorias selectivas de los compuestos se pueden determinar mediante la cantidad necesaria para inhibir la actividad amina oxidasa de LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4 en una variedad de maneras, por ejemplo, en un ensayo *in vitro* con proteína humana recombinante o purificada, o con enzima no humana recombinante o purificada, en ensayos en células que expresan enzima de roedor normal, en ensayos con células que se han transfectado con proteína humana, en pruebas *in vivo* en especies de roedores y otros mamíferos, y similares.

[0139] En una forma de realización, los compuestos de la presente invención son inhibidores de acción prolongada de los miembros de la familia de la lisil oxidasa LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4. En una forma de realización, los compuestos de la presente invención son inhibidores de acción prolongada de las enzimas LOX o LOXL1-4 si la inhibición continúa siendo mayor al 50% de la actividad de las enzimas LOX o LOXL1-4 después de que la concentración del compuesto se ha reducido por debajo de la IC50. En una forma de realización, los compuestos de la presente invención muestran una inhibición sostenida de las enzimas LOX o LOXL1-4 a lo largo de un periodo de 24 horas. En una forma de realización, los compuestos de la presente invención son inhibidores irreversibles de los miembros de la familia de la lisil oxidasa LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4.

[0140] En consecuencia, un aspecto adicional de la invención se dirige a un método para inhibir la actividad amina oxidasa de cualquiera de LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 o LOXL4 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

[0141] En una forma de realización, la presente invención está dirigida a un método para inhibir la actividad amina oxidasa de LOXL2. En otra forma de realización, la presente invención está dirigida a inhibir la actividad amina oxidasa de LOX y LOXL2. En una forma de realización adicional, la presente invención está dirigida a un método para inhibir la actividad amina oxidasa de LOX.

[0142] Como se discutió previamente, las enzimas LOX y LOXL1-4 son miembros de una gran familia de amina oxidasas dependientes de flavina y dependientes de cobre, que incluyen a SSAO/VAP-1, monoamina oxidasa-B (MAO-B) y diamina oxidasa (DAO). En una forma de realización, los compuestos de la presente invención inhiben selectivamente a los miembros de la familia de isoenzimas lisil oxidasas con respecto a SSAO/VAP-1, MAO-B, DAO y otros miembros de la familia de amina oxidasas.

[0143] La presente invención también divulga los compuestos que se describen mediante la Fórmula I para su uso en métodos para inhibir una o más isoenzimas lisil oxidasas (LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4) en pacientes que sufren de una enfermedad fibrótica, y métodos para tratar enfermedades fibróticas. Más aún, la presente invención divulga los compuestos que se describen mediante la Fórmula I para su uso en métodos para inhibir una o más isoenzimas lisil oxidasas (LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4) en pacientes que sufren de cáncer, incluyendo cáncer metastásico, y métodos para tratar cáncer y cáncer metastásico.

[0144] En un aspecto adicional de la invención se proveen los compuestos de la invención para su uso en un método para tratar una condición asociada con cualquiera de las proteínas LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 o LOXL4, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

[0145] En otro aspecto se proveen los compuestos de la invención para su uso en un método para tratar una afección modulada por una cualquiera de LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 o LOXL4, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

[0146] En una forma de realización de los métodos de la presente invención, la condición se selecciona del grupo que consiste en fibrosis, cáncer y angiogénesis.

[0147] En otro aspecto, la presente invención provee un método para disminuir la formación de matriz extracelular mediante el tratamiento de sujetos humanos, mascotas y animales de cría con inhibidores de fluoroalilamina de la familia de isoenzimas lisil oxidasas de Fórmula I, como se describe en la presente.

[0148] Los métodos descritos previamente son aplicables cuando la afección es fibrosis. Como se emplea en la presente "fibrosis" incluye enfermedades tales como fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis del hígado, fibrosis del riñón, escleroderma, fibrosis inducida por radiación, enfermedad de Peyronie, formación de cicatrices y otras enfermedades en donde la fibrosis excesiva contribuye a la patología de la enfermedad.

[0149] En una forma de realización, la fibrosis se selecciona del grupo que consiste en fibrosis del mediastino, mielofibrosis, fibrosis del retroperitoneo, fibrosis masiva progresiva, fibrosis sistémica nefrogénica, Enfermedad de Crohn, queloide, esclerosis sistémica, artrofibrosis, contractura de Dupuytren, capsulitis adhesiva, fibrosis del páncreas, fibrosis del intestino, fibrosis del hígado, fibrosis pulmonar, fibrosis del riñón, fibrosis cardiaca, fibroestenosis, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis inducida por radiación, enfermedad de Peyronie y escleroderma o está asociada con enfermedad respiratoria, curado y reparación de heridas anormal, formación de cicatrices, formación hipertrófica de cicatrices/queloides, formación de cicatrices posterior a cirugía, paro cardíaco y todas las condiciones en donde la deposición excesiva o aberrante de material fibroso está asociada con enfermedad, daño, implantes o cirugía. En otra forma de realización, la fibrosis se selecciona del grupo que consiste en fibrosis del hígado, fibrosis pulmonar, fibrosis del riñón, fibrosis cardiaca, formación de cicatrices y escleroderma. En una forma de realización adicional, la fibrosis se selecciona del grupo que consiste en mielofibrosis, esclerosis sistémica, fibrosis del hígado, fibrosis pulmonar, fibrosis del riñón, fibrosis cardiaca y fibrosis inducida por radiación.

[0150] En una forma de realización, la fibrosis del riñón incluye, a título enunciativo no taxativo, nefropatía diabética, reflujo vesicoureteral, fibrosis renal tubulointersticial, glomerulonefritis o nefritis glomerular, incluyendo granuloesclerosis segmentaria focal y glomerulonefritis membranosa, nefropatía por IgA y nefritis glomerular mesangiocapilar. En una forma de realización, la fibrosis del hígado resulta en cirrosis, e incluye condiciones asociadas tales como hepatitis crónica viral, enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD), esteatohepatitis alcohólica (ASH), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis biliar primaria (PBC), cirrosis biliar, y hepatitis autoinmunitaria.

[0151] En una forma de realización, la fibrosis se selecciona de queloide, formación de cicatrices, formación de cicatrices oculares, formación de cicatrices hipertróficas, escleroderma, contractura de Dupuytren y enfermedad de Peyronie. En una forma de realización, la formación de cicatrices hipertróficas es el resultado de una quemadura. En una forma de realización, la formación de cicatrices hipertróficas está causada por lesiones externas. En otra forma de realización, la formación de cicatrices hipertróficas está causada por procedimientos quirúrgicos. En una forma de realización, el queloide está causado por lesiones externas. En otra forma de realización, el queloide está causado por procedimientos quirúrgicos. En una forma de realización adicional, el queloide es el resultado de un daño a la piel causado por acné, quemaduras, varicela, perforaciones en las orejas, raspaduras, cortes quirúrgicos o sitios de vacunación.

[0152] Los métodos descritos previamente también son aplicables cuando la condición es una enfermedad proliferativa como por ejemplo el cáncer. En una forma de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón; cáncer de mama; cáncer colorrectal; cáncer anal; cáncer de páncreas; cáncer de próstata; carcinoma de ovario; carcinoma de hígado y ductos biliares; carcinoma esofágico; mesotelioma, linfoma no Hodgkin; carcinoma de vejiga; carcinoma del útero; glioma, glioblastoma, meduloblastoma, y otros tumores del cerebro; mielofibrosis, cáncer de riñón; cáncer de la cabeza y cuello; cáncer del estómago; mieloma múltiple; cáncer testicular; tumor de células germinales; tumor neuroendócrino; cáncer cervical; cáncer oral, carcinoides del tracto gastrointestinal, de mama, y otros órganos; carcinoma de células en anillo de sello; tumores mesenquimatosos que incluyen sarcomas, fibrosarcomas, hemangioma, angiomas, hemangiopericitoma, hiperplasia del estroma pseudoangiomatoso, miofibroblastoma, fibromatosis, tumor miofibroblástico inflamatorio, lipoma, angiolipoma, tumor de células granulares, neurofibroma, schwannoma, angiosarcoma, liposarcoma, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, leiomioma o un leiomyosarcoma.

[0153] En una forma de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer oral, cáncer cervical y metástasis tumorales.

[0154] En una forma de realización, el cáncer de pulmón incluye adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes, carcinoma broncoalveolar, carcinoma de células no pequeñas, carcinoma de células pequeñas y mesotelioma. En una forma de realización, el cáncer de mama incluye carcinoma ductal, carcinoma lobular, cáncer de mama inflamatorio, carcinoma de células claras y carcinoma mucinoso. En una forma de realización, el cáncer colorrectal incluye cáncer de colon y cáncer rectal. En una forma de realización, el cáncer pancreático incluye adenocarcinoma pancreático, carcinoma de las células del islote y tumores neuroendócrinos.

[0155] En una forma de realización, el carcinoma de ovario incluye carcinoma epitelial ovárico o tumor epitelial estromal de superficie incluyendo tumor seroso, tumor endometriode y cistadenocarcinoma mucinoso, y tumor del estroma del cordón sexual. En una forma de realización, el carcinoma de hígado y ductos biliares incluye carcinoma

hepatocelular, colangiocarcinoma y hemangioma. En una forma de realización, el carcinoma esofágico incluye adenocarcinoma esofágico y carcinoma de células escamosas. En una forma de realización, el carcinoma del útero incluye adenocarcinoma endometrial, carcinoma seroso papilar uterino, carcinoma uterino de células claras, sarcomas uterinos y leiomiomas y tumores müllerianos mixtos. En una forma de realización, el cáncer de riñón incluye carcinoma de células renales, carcinoma de células claras y tumor de Wilm. En una forma de realización, el cáncer de la cabeza y cuello incluye carcinomas de células escamosas. En una forma de realización, el cáncer del estómago incluye adenocarcinoma de estómago y tumor estromal gastrointestinal.

[0156] En una forma de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, carcinoma esofágico, cáncer de mama y cáncer de próstata. En una forma de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de mama, mielofibrosis y mesotelioma.

[0157] En una forma de realización, los compuestos de la invención pueden ser para usar en el tratamiento de un cáncer no metastásico. En otra forma de realización, los compuestos de la invención pueden ser para usar en el tratamiento de cáncer metastásico. En una forma de realización adicional, los compuestos de la presente invención pueden ser para usar en la prevención o tratamiento de metástasis tumorales.

[0158] Los métodos descritos previamente son aplicables cuando la condición es la angiogénesis.

[0159] En una forma de realización de los métodos de la presente invención, el sujeto se selecciona del grupo que consiste en humanos, mascotas y animales de cría. En otra forma de realización de los métodos de la presente invención, el sujeto es un humano.

Formulaciones Farmacéuticas y/o Terapéuticas

[0160] En otra forma de realización de la presente invención, se proveen composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I y por lo menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo. El o los compuestos de Fórmula I también pueden estar presentes como sales adecuadas, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables.

[0161] La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier vehículo conocido para las personas con experiencia en la técnica como adecuado para el modo particular de administración. Además, los compuestos se pueden formular como el ingrediente farmacéuticamente activo solo en la composición, o se pueden combinar con otros ingredientes activos.

[0162] La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier preparación de sal que sea apropiada para usar en una aplicación farmacéutica. Una sal farmacéuticamente aceptable designa a aquellas sales que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similar, y que se pueden usar con una proporción razonable de beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica e incluyen sales de adición ácida y básica. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amina de ácidos minerales (por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, y similares); y sales de amina de ácidos orgánicos (por ejemplo, formatos, acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, maleatos, butiratos, valeratos, fumaratos, y similares).

[0163] Para los compuestos de fórmula (I) que tienen un sitio básico, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden ser sales de adición ácida. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de dichos compuestos se pueden preparar por mezclado de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxálico, ácido carbónico, ácido tartárico, o ácido cítrico con los compuestos de la invención.

[0164] S. M. Berge y col. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66:1-19. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención, o por separado por reacción de la función base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición ácida representativas incluyen a sales de acetato, adipato, alginato, ascorbato, asparato, benenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, bromhidrato, clorhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, así como también sales no tóxicas de cationes amonio, amonio cuaternario y amina,

incluyendo, a título enunciativo no taxativo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, trietanolamina y similares.

[0165] Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante métodos conocidos para las personas con experiencia en la técnica, incluyendo, por ejemplo:

(i) por reacción del compuesto de fórmula I con el ácido o la base deseada;

(ii) por eliminación de un grupo protector lábil de ácido o base desde un precursor adecuado del compuesto de fórmula I o por apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la base deseada; o

(iii) por conversión de una sal del compuesto de fórmula I a otra, por reacción con un ácido o base apropiada o por medio de una columna adecuada de intercambio iónico.

[0166] Las reacciones anteriores (i)-(iii) típicamente se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede separarse por precipitación y se puede recolectar por filtración o se puede recuperar mediante la evaporación del solvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar entre completamente ionizada y casi no ionizada.

[0167] Por lo tanto, por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar mediante mezclado de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido carbónico, ácido tartárico, o ácido cítrico con los compuestos de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención por lo tanto incluyen sales de adición ácida.

[0168] Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando el solvente es agua.

[0169] Las composiciones de la presente comprenden uno o más compuestos provistos en la presente. Los compuestos, en una forma de realización, se formulan en preparaciones farmacéuticas adecuadas tales como soluciones, suspensiones, comprimidos, cremas, geles, comprimidos dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida o elixires, para administración oral o en soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral, así como también en la preparación de parches transdérmicos e inhaladores de polvo seco. En una forma de realización, los compuestos descritos anteriormente se formulan a composiciones farmacéuticas usando técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Ansel *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, Cuarta Edición 1985, 126).

[0170] En las composiciones, se mezclan concentraciones eficaces de uno o más compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos con un vehículo farmacéutico adecuado. Los compuestos se pueden derivatizar como las correspondientes sales, ésteres, éteres o ésteres de enol, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos antes de la formulación, como se describió previamente. Las concentraciones de los compuestos en las composiciones son eficaces para la administración de una cantidad, que ante su administración, trata, previene o mejora uno o más de los síntomas de las enfermedades o trastornos a tratar.

[0171] En una forma de realización, las composiciones se formulan para administración de dosificaciones individuales. Para formular una composición, la fracción en peso del compuesto se disuelve, suspende, dispersa o se mezcla de alguna otra manera en un vehículo seleccionado a una concentración eficaz de manera que se alivia o previene la condición tratada o se mejoran uno o más síntomas.

[0172] El compuesto activo se incluye en el vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en ausencia de efectos secundarios indeseados en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente eficaz se puede determinar empíricamente mediante la prueba de los compuestos en los sistemas *in vitro* e *in vivo* descritos en la presente, y luego extrapolando a partir de ello para las dosificaciones a aplicar en humanos.

[0173] La concentración de compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de las tasas de absorción, distribución, inactivación y eliminación del compuesto activo, las características fisicoquímicas del compuesto, el esquema de dosificación, y la cantidad administrada así como también de otros factores conocidos para las personas con experiencia en la técnica.

[0174] En una forma de realización, una dosificación terapéuticamente eficaz debe producir una concentración sérica del ingrediente activo de entre aproximadamente 0,1 ng/mL y aproximadamente 50 a 100 µg/mL. Las composiciones

farmacéuticas, en otra forma de realización, deben proveer una dosificación de entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 2000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día. Las formas unitarias de dosificación farmacéutica se preparan para proveer entre aproximadamente 0,01 mg, 0,1 mg o 1 mg y aproximadamente 500 mg, 1000 mg o 2000 mg, y en una forma de realización entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 500 mg del ingrediente activo o una combinación de ingredientes esenciales por forma unitaria de dosificación.

[0175] La dosificación se puede hacer a intervalos de minutos, horas, días, semanas, meses o años o en forma continua a lo largo de cualquiera de dichos periodos. Las dosificaciones adecuadas estarán en el rango de entre aproximadamente 0,1 ng por kg de peso corporal y 0,1 g por kg de peso corporal por dosificación. La dosificación preferiblemente está en el rango de entre 10 µg y 0,1 g por kg de peso corporal por dosificación, tal como en el rango de entre 0,1 mg y 0,01 g por kg de peso corporal por dosificación. Adecuadamente, la dosificación está en el rango de entre 10 µg y 50 mg por kg de peso corporal por dosificación, tal como entre 10 µg y 20 mg por kg de peso corporal por dosificación, o entre 10 µg y 10 mg por kg de peso corporal por dosificación. Otras dosificaciones adecuadas pueden estar en el rango de entre 0,1 mg y 25 mg por kg de peso corporal, incluyendo entre 0,1 mg y 10, 20, 50 o 100 mg por kg de peso corporal por dosificación.

[0176] Como alternativa, una dosificación eficaz puede ser de hasta aproximadamente 10 mg/cm², o hasta aproximadamente 1 mg/cm², aproximadamente 0,5 mg/cm², aproximadamente 0,2 mg/cm², aproximadamente 0,1 mg/cm², aproximadamente 0,05 mg/cm², aproximadamente 0,02 mg/cm², o aproximadamente 0,01 mg/cm². La misma puede estar, por ejemplo, en el rango entre aproximadamente 10 µg/cm² y aproximadamente 1 mg/cm², entre aproximadamente 10 µg/cm² y aproximadamente 0,1 mg/cm², entre aproximadamente 10 µg/cm² y aproximadamente 0,01 mg/cm², entre aproximadamente 10 µg/cm² y aproximadamente 500 µg/cm², entre aproximadamente 10 µg/cm² y aproximadamente 200 µg/cm², entre aproximadamente 10 µg/cm² y aproximadamente 100 µg/cm², entre aproximadamente 10 µg/cm² y aproximadamente 50 µg/cm², entre aproximadamente 20 µg/cm² y aproximadamente 1 mg/cm², entre aproximadamente 50 µg/cm² y aproximadamente 1 mg/cm², entre aproximadamente 100 µg/cm² y aproximadamente 1 mg/cm², entre aproximadamente 200 µg/cm² y aproximadamente 1 mg/cm², entre aproximadamente 500 µg/cm² y aproximadamente 1 mg/cm², entre aproximadamente 50 µg/cm² y aproximadamente 500 µg/cm², entre aproximadamente 50 µg/cm² y aproximadamente 200 µg/cm², entre aproximadamente 100 µg/cm² y aproximadamente 500 µg/cm², o entre aproximadamente 200 µg/cm² y aproximadamente 500 µg/cm².

[0177] Las cantidades de dosificación y los regímenes de dosificación adecuados pueden ser determinados por el médico a cargo y pueden depender de la condición particular que se está tratando, la severidad de la condición, así como de la salud general, la edad y el peso del sujeto.

[0178] En los casos en los que los compuestos muestran una solubilidad insuficiente, se pueden usar métodos para solubilizar los compuestos. Dichos métodos son conocidos para las personas con experiencia en la técnica, e incluyen, a título enunciativo no taxativo, el uso de cosolventes tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos tales como TWEEN®, la disolución en bicarbonato de sodio acuoso, la formulación de los compuestos de interés como nanopartículas y similares.

[0179] Ante el mezclado o el agregado del o de los compuestos, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similares. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluyendo el modo de administración pretendido y la solubilidad del compuesto en el vehículo o transportador seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad, trastorno o condición tratada y se puede determinar en forma empírica.

[0180] Se proveen composiciones farmacéuticas para su administración a humanos y animales en formas de dosificación unitarias tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, y soluciones o suspensiones orales, y como emulsiones de aceite en agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos farmacéuticamente o terapéuticamente activos y derivados de los mismos, en una forma de realización, se formulan y administran en formas de dosificación unitarias o en formas de dosificación múltiples. El ingrediente activo se puede administrar en una vez, o se puede dividir en varias dosis más pequeñas a administrarse a intervalos de tiempo. Las formas de dosificación unitarias, como se usa en la presente, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas en forma individual como es conocido en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el transportador, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas de dosificación unitarias incluyen ampollas y jeringas y comprimidos o cápsulas envasadas en forma individual. Las formas de dosificación unitarias se pueden administrar en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitarias idénticas envasadas en un recipiente individual a administrar en forma de dosis unitaria separada. Los ejemplos de formas de dosificación múltiples incluyen viales, botellas de comprimidos o cápsulas o botellas de pintas (0.47) o galones (3.79). Por lo tanto, la forma de dosificación múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no se separan en el envasado.

[0181] Los métodos adecuados para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para las personas con experiencia en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15ta Edición, 1975.

[0182] Las formas de dosificación o composiciones que contienen ingrediente activo en el rango de entre 0,005% y 100% (% en peso) se pueden preparar completando con vehículo no tóxico. Los métodos de preparación de estas composiciones son conocidos para las personas con experiencia en la técnica. Las composiciones contempladas pueden contener entre 0,001% y 100% (% en peso) de ingrediente activo, en una forma de realización entre 0,1 y 95% (% en peso), en otra forma de realización entre 75 y 85% (% en peso).

Modos de Administración

[0183] Los modos de administración convenientes incluyen la administración por inyección (subcutánea, intravenosa, etc.), administración oral, inhalación, aplicación transdérmica, cremas o geles o polvos tópicos, vaginal o rectal. Dependiendo de la ruta de administración, la formulación y/o el compuesto se pueden recubrir con un material para proteger el compuesto ante la acción de las enzimas, ácidos y otras condiciones naturales que puedan inactivar la actividad terapéutica del compuesto. El compuesto también se puede administrar por vía parenteral o intraperitoneal.

Composiciones para administración oral

[0184] Las formas de dosificación farmacéuticas orales son sólidas, en gel o bien líquidas. Las formas de dosificación sólidas son comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Los tipos de comprimidos orales incluyen pastillas comprimidas y masticables, y comprimidos que pueden tener un recubrimiento entérico, recubrimiento de azúcares o recubrimiento de película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina dura o blanda, mientras que los gránulos y los polvos se pueden proveer en forma no efervescente o efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos para las personas con experiencia en la técnica.

Composiciones sólidas para administración oral

[0185] En determinadas formas de realización, las formulaciones son formas de dosificación sólidas, en una forma de realización, cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas y similares pueden contener uno o más de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un lubricante; un diluyente; un aglutinante; un agente desintegrante; un agente colorante; un agente edulcorante; un agente saborizante; un agente humectante; un recubrimiento emético; y un recubrimiento de película. Los ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, molasas, polivinilpirrolidona, povidona, crospovidonas, sacarosa y pasta de almidón. Los lubricantes incluyen talco, almidón, estearato de magnesio o calcio, lycopodio y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, caolina, sal, manitol y fosfato de dicalcio. Los fluidificantes incluyen, a título enunciativo no taxativo, dióxido de silicio coloidal. Los agentes desintegrantes incluyen croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de papa, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Los agentes colorantes incluyen, por ejemplo, cualquiera de los marcadores aprobados certificados solubles en agua FD y C, mezclas de los mismos; y marcadores FD y C insolubles en agua suspendidos en alúmina hidratada. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina, y varios saborizantes secados en aerosol. Los agentes saborizantes incluyen saborizantes naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación placentera, tales como, a título enunciativo no taxativo menta y salicilato de metilo. Los agentes humectantes incluyen propilenglicol monoestearato, monooleato de sorbitano, dietilenglicol monolaurato y polioxietilén lauril éter. Los recubrimientos eméticos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, shellac, shellac amoniaco y celulosa acetato ftalato. Los recubrimientos de película incluyen a hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y celulosa acetato ftalato.

[0186] El compuesto, o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede proveer en una composición que lo protege del ambiente ácido del estómago. Por ejemplo, la composición se puede formular en un recubrimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición también se puede formular en combinación con un antiácido u otro ingrediente similar.

[0187] Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, la misma puede contener, además del material del tipo anteriormente mencionado, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas unitarias de dosificación pueden contener varios otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos también se pueden administrar como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, pulverizador, goma de mascar o similar. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tinturas y colorantes y saborizantes.

[0188] Los materiales activos también se pueden mezclar con otros materiales activos que no impiden la acción deseada, o con materiales que suplementan la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueantes H₂ y diuréticos. El ingrediente activo es un compuesto o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en la

presente. Se pueden incluir concentraciones más altas, de hasta aproximadamente 98% en peso del ingrediente activo.

[0189] En todas las formas de realización, las formulaciones en comprimidos y cápsulas se pueden recubrir como lo conocen las personas con experiencia en la técnica con el objetivo de modificar o mantener la disolución del ingrediente activo. Por lo tanto, por ejemplo, se pueden recubrir con un recubrimiento convencional entéricamente digerible, tal como salicilato de fenilo, ceras y celulosa acetato ftalato.

Composiciones líquidas para administración oral

[0190] Las formas de dosificación orales líquidas incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones son de aceite en agua o de agua en aceite.

[0191] Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables, por ejemplo, se pueden preparar mediante disolución, dispersión mezclado de algún tipo de un compuesto activo como se definió previamente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol, y similares, para formar de esa manera una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a administrar también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes amortiguadores de pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitano, acetato de trietanolamina sodio, oleato de trietanolamina, y otros agentes similares.

[0192] Los elixires son preparaciones hidroalcohólicas transparentes, edulcoradas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables que se usan en los elixires incluyen a solventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un conservante. Una emulsión es un sistema de dos fases en donde un líquido se dispersa en forma de glóbulos pequeños en otro líquido. Los vehículos farmacéuticamente aceptables que se usan en las emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes. Las suspensiones usan agentes de suspensión y conservantes farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticamente aceptables que se usan en los gránulos no efervescentes, a reconstituirse en una forma de dosificación oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Las sustancias farmacéuticamente aceptables que se usan en los gránulos efervescentes, a reconstituir en una forma de dosificación oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Se usan agentes colorantes y saborizantes en todas las formas de dosificación anteriores.

[0193] Los solventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y etanol. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en las emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de algodón. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita, y tensioactivos tales como monooleato de polioxietilén sorbitano. Los agentes de suspensión incluyen sodio carboximetilcelulosa, pectina, tragacanto, Veegum y acacia. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina. Los agentes humectantes incluyen propilenglicol monoestearato, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenglicol y polioxietilén lauril éter. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen sodio bicarbonato y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de las tinturas aprobadas certificadas solubles en agua FD y C, y mezclas de las mismas. Los agentes saborizantes incluyen saborizantes naturales extraídos de plantas tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación placentera de sabor.

[0194] Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, en por ejemplo carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, es en una forma de realización encapsulada en una cápsula de gelatina. Para una forma de dosificación líquida, la solución, por ejemplo, en un polietilenglicol, se puede diluir con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para medirse fácilmente para su administración.

[0195] Como alternativa, las formulaciones orales líquidas o semisólidas se pueden preparar por disolución o dispersión del compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) u otros de dichos vehículos, y encapsulando estas soluciones o suspensiones en cubiertas de cápsula de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen las que se establecen en las Patentes de los EE.UU. Nos. RE28.819 y 4.358.603. Brevemente, dichas formulaciones incluyen, a título enunciativo no taxativo, aquellas que contienen un compuesto provisto en la presente, un mono o polialquilenglicol dialquilado, incluyendo, a título enunciativo no taxativo, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetil éter, polietilenglicol-750-dimetil éter en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol, y uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

[0196] Otras formulaciones incluyen, a título enunciativo no taxativo, soluciones alcohólicas acuosas incluyendo un acetal farmacéuticamente aceptable. Los alcoholes que se usan en estas formulaciones son cualquier solvente miscible con agua farmacéuticamente aceptable que tenga uno o más grupos hidroxilo, incluyendo, a título enunciativo no taxativo, propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen, a título enunciativo no taxativo, di(alquilo inferior) acetales de alquil aldehídos inferiores tales como acetaldehído dietil acetal.

Inyectables, Soluciones y Emulsiones

[0197] También se contempla en la presente la administración parenteral, caracterizada en una forma de realización por una inyección ya sea por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en un líquido antes de la inyección, o bien como emulsiones. Los inyectables, las soluciones y las emulsiones también contienen uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas a administrar también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores de pH, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, y otros agentes similares, tales como por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas.

[0198] En la presente también se contempla la implantación de un sistema de liberación lenta o de liberación sostenida, de manera de mantener un nivel constante de dosificación. Brevemente, un compuesto provisto en la presente se dispersa en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, goma natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicio, polímeros hidrofílicos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico entrecruzado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado entrecruzado, rodeado por una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetil siloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de tereftalato de polietileno, caucho butilo, cauchos de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que sea insoluble en los fluidos corporales. El compuesto difunde a través de la membrana polimérica externa en un paso controlado de la tasa de liberación. El porcentaje del compuesto activo contenido en dichas composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

[0199] La administración parenteral de las composiciones incluye administraciones intravenosa, subcutánea e intramuscular. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyección, productos solubles secos estériles, tales como polvos liofilizados, listos para combinar con un solvente justo antes de usar, incluyendo comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para inyección, productos insolubles secos estériles listos para combinar con un vehículo justo antes para usar y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o bien no acuosas.

[0200] Si se administran por vía intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina amortiguada con fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol, y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

[0201] Los vehículos farmacéuticamente aceptables que se usan en las preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, soluciones amortiguadoras, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

[0202] Los ejemplos de vehículos acuosos incluyen Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa Isotónica, Inyección en Agua Estéril, Inyección de Dextrosa y Ringer con Lactato. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de oliva, aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de maní. Se deben agregar agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas a las preparaciones parenterales envasadas en recipientes de dosis múltiples que incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres de ácido metil y propil p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Las soluciones amortiguadoras incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Los anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión o dispersión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen Polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye al EDTA. Los vehículos farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscible con agua; e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para el ajuste de pH.

[0203] La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta de forma que una inyección provee una cantidad eficaz para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, el peso y la condición del paciente o animal como se conoce en la técnica.

[0204] Las preparaciones parenterales de dosis unitarias se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, como se conoce y se practica en la técnica.

[0205] A modo ilustrativo, la infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un compuesto activo es un modo eficaz de administración. Otra forma de realización es una solución o suspensión acuosa u oleosa estéril que contiene un material activo inyectado según se necesite para producir el efecto farmacológico deseado.

[0206] Los inyectables se diseñan para administración local y sistémica. En una forma de realización, una dosificación terapéuticamente eficaz se formula para contener una concentración de por lo menos entre aproximadamente 0,1% p/p y aproximadamente 90% p/p o más, en determinadas formas de realización más de 1% p/p del compuesto activo al o a los tejidos tratados.

[0207] El compuesto se puede suspender en forma micronizada u otra forma adecuada o se puede derivatizar para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluyendo el modo de administración pretendido y la solubilidad del compuesto en el transportador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la condición y se puede determinar en forma empírica.

Polvos Liofilizados

[0208] Son de interés también en la presente los polvos liofilizados, los que pueden reconstituirse para su administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. Los mismos también se pueden reconstituir y formular como sólidos o geles.

[0209] El polvo estéril liofilizado se prepara mediante la disolución de un compuesto provisto en la presente, o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, en un solvente adecuado. El solvente puede contener un excipiente que mejora la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o solución reconstituida, preparada a partir del polvo. Los excipientes que se pueden usar incluyen, a título enunciativo no taxativo, dextrosa, sorbital, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado. El solvente también puede contener una solución amortiguadora, tal como citrato, fosfato de sodio o potasio u otra solución amortiguadora similar conocida para las personas con experiencia en la técnica, en una forma de realización, a pH aproximadamente neutro. La subsiguiente filtración estéril de la solución seguido por la liofilización bajo condiciones estándares conocidas para las personas con experiencia en la técnica provee la formulación deseada. En una forma de realización, la solución resultante se distribuirá en viales para su liofilización. Cada vial contendrá una dosificación individual o dosificaciones múltiples del compuesto. El polvo liofilizado se puede almacenar bajo condiciones apropiadas, tal como a aproximadamente 4 °C a temperatura ambiente.

[0210] La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyección provee una formulación para usar en una administración parenteral. Para su reconstitución, el polvo liofilizado se agrega a agua estéril u otro vehículo adecuado. La cantidad precisa depende del compuesto seleccionado. Dicha cantidad se puede determinar en forma empírica.

Administración Tópica

[0211] Las mezclas tópicas se preparan como se describió para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar y se formulan como cremas, geles, ungüentos, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, aerosoles, supositorios, apósitos, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para administración tópica.

[0212] Los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular como aerosoles para aplicación tópica, tal como mediante inhalación. Estas formulaciones para administración al tracto respiratorio pueden estar en la forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa. En dicho caso, las partículas de la formulación, en una forma de realización, tendrán diámetros de menos de 50 micrones, en una forma de realización menos de 10 micrones.

[0213] Los compuestos se pueden formular para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica a la piel y membranas mucosas, tal como en el ojo, en la forma de geles, cremas, y lociones y para su aplicación a ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica está contemplada para la administración transdérmica

y también para administración a los ojos o mucosa, o para terapias por inhalación. También se pueden administrar soluciones nasales del compuesto activo solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0214] Estas soluciones, particularmente las pensadas para uso oftálmico, se pueden formular como soluciones isotónicas entre 0,01% y 10% (% en volumen), con pH entre aproximadamente 5 y 7, con sales apropiadas.

Composiciones para otras rutas de administración

[0215] En la presente también se contemplan otras rutas de administración, tales como los parches transdérmicos, incluyendo dispositivos iontoforéticos y electroforéticos, y la administración vaginal y rectal.

[0216] Los parches transdérmicos, que incluyen dispositivos iontoforéticos y electroforéticos, son bien conocidos para las personas con experiencia en la técnica. Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéuticas para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Los supositorios rectales como se usan en la presente designan a cuerpos sólidos para su inserción en el recto, los cuales se funden y ablandan a temperatura corporal liberando uno o más ingredientes farmacológicamente o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables que se usan en los supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de jilrí), glicerina-gelatina, carbowax (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos. Se pueden usar combinaciones de las diversas bases. Los agentes que elevan el punto de fusión de los supositorios incluyen espermaceti y cera. Los supositorios rectales se pueden preparar ya sea mediante el método de compresión o por moldeo. El peso de un supositorio rectal, en una forma de realización, es entre aproximadamente 2 y 3 g.

[0217] Los comprimidos y las cápsulas para administración rectal se elaboran usando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y mediante los mismos métodos que las formulaciones para administración oral.

Formulaciones Dirigidas

[0218] Los compuestos que se proveen en la presente, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden formular para direccionarse a un tejido particular, receptor, u otra área del cuerpo del sujeto a tratar. Muchos de dichos métodos de direccionamiento son bien conocidos para las personas con experiencia en la técnica. Todos dichos métodos de direccionamiento están contemplados en la presente para usar en las presentes composiciones.

[0219] En una forma de realización, las suspensiones liposomales, incluyendo, liposomas direccionados a tejido tales como liposomas direccionados a tumor, también pueden ser adecuados como vehículos farmacéuticamente aceptable. Estas se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos para las personas con experiencia en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas se pueden preparar como se describe en la Patente de los EE.UU. No. 4.522.811. Brevemente, se pueden formar liposomas tales como vesículas multilamelares (MLV) mediante la deshidratación de fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilserina de cerebro (proporción molar 7:3) en el interior de un recipiente. Se agrega una solución de un compuesto provisto en la presente en solución salina amortiguada con fosfato carente de cationes divalentes (PBS) y se agita el recipiente hasta que la película de lípidos se dispersa. Las vesículas resultantes se lavan para eliminar el compuesto no encapsulado, se peletean por centrifugación, y luego se resuspenden en PBS.

Coadministración con otros fármacos

[0220] De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se contempla que los compuestos de Fórmula I como se describen en la presente se puedan administrar a un sujeto que lo necesite en combinación con la medicación considerada por las personas con experiencia en la técnica como el estándar de atención actual para la condición de interés. Dichas combinaciones proveen una o más ventajas para el sujeto, por ejemplo, requerir menos dosificaciones para conseguir un beneficio similar, obtener el efecto paliativo deseado en menos tiempo, y similares.

[0221] Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar como parte de un régimen terapéutico con otros fármacos. Puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, para el propósito de tratar una enfermedad o condición particular. En consecuencia, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, por lo menos una de las cuales contiene un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, se puedan combinar en la forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

[0222] En una forma de realización de los métodos de la presente invención un compuesto de Fórmula I se puede administrar con un segundo agente terapéutico. En una forma de realización el segundo agente terapéutico se puede seleccionar entre una o más de las siguientes categorías:

(i) Agentes anticancerosos tales como cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, mostaza de uracilo, bendamustina, melfalán, clorambucil, clormetina, busulfán, temozolomida, nitrosoureas,

ifosamida, pipobroman, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, carmustina, lomustina, estreptoizotocina y dacarbazina, gemcitabina, foscarnet, palabemida, 5-fluorouracilo, tegafur, raltitrexed, metotrexato, pemetrexed, leucovorina, citosina arabinósido, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina fosfato, pentostatina, hidroxiurea, trifluridina, trifluracilo, adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, taxol, taxotere, eribulina, carfilzomib, bortezomib, etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantrona, camptotecina, dactinomicina, daunorubicina, idoxorubicina, epirubicina, idarubicina, ara-C, paclitaxel (Taxol™), nabpaclitaxel, docetaxel, deoxicoformicina, L-asparaginasa, IFN-alfa, azacitidina, decitabina, vorinostat, MS-275, panobinostat, romidepsina, ácido valproico, mocetinostat, pracinostat, belinostat, irabectedina, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, idoxifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, ciproterona acetato, goserelina, leuprorelina, buserelina, progestágenos, megestrol acetato, anastrozol, letrozol, vorazol, exemestano, finasterida, navelbino, capecitabina, y droloxafina; y abiraterona, enzalutamida, lanreotida, dasatinib, bosutinib, trastuzumab, pertuzumab, panitumumab, cetuximab, gefitinib, erlotinib, afatinib, vandetanib, osimertinib, rociletinib, lapatinib, imatinib, nilotinib, sorafenib, tipifarnib y lonafarnib, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, ponatinib, nalciclib, everolimus, ruxolitinib, pacritinib, jakitinib, imetelstat, plitidepsina, pevonedistat, ibrutinib, ceritinib, crizotinib, ectinib, cabozantinib, vismodegib, sonidegib, regorafenib, vandetanib, vatalanib, sunitinib, axitinib, pazopanib, lenvatinib, talimogene laherparepvec, denosumab, obinutuzumab, blinatumumab, dinutuximab, idarucizumab, daratumumab, necitumumab, elotuzumab, olaratumab, alemtuzumab, rituximab, ibritumomab tiuxetan, ofatumumab, peginterferón alfa-2b, aldesleuquina, Gardasil, Cervarix, Oncophage, Sipuleucel-T, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, indoximod, nivolumab, ipilimumab, brentuximab vedotina, irastuzumab emtansina, fludarabina, cladribina, pentostatina, idelalisib, perifosina, birinapant, bortezomib, ixazomib, carfilzomib, marizomib, olaparib, rucaparib, venetoclax, navitoclax, obatoclax, glasdegib, pacrinostat, buparlisib, momelotinib, itacitinib, umbralisib, gusacitinib, tagraxofusp, ribociclib, abemaciclib, niraparib, trabectedina, pofimer, vinflunina, napabucasina, lurbinectedina, tazemetostat, acalabrutinib, levatinib, neratinib, pamiparib, epacadostat, enzastaurina, selinexor, masitinib, evofosfamida, glufosfamida, roxadustat, estreptoizotocina, devimistat, galunisertib, binimetinib, veliparib, entinostat, pexidartinib, talazoparib, entrectinib.

(ii) Agentes antiinflamatorios tales como meloxicam, feopropeno, oxapropina, salsalato, etoricoxib, tenoxicam, aspirina, nabumetona, flurbiprofeno, ácido mefenámico, fenilbutazona, lornoxicam, indometacina, etodolac, diflunisal, ketoprofeno, valdecoxib, ácido tolfenámico, piroxicam, sulindac, tolmetin, ketorolac, loxoprofeno, acetaminofeno, bromfenac, diclofenac, ibuprofeno, meclofenamato, nabumetona, naproxeno, nepafenac, celecoxib, triamcinolona acetona, hidrocloridona, hidrocloridona acetato, metilprednisolona, aclometasona dipropionato, emricasan, BI 1467335, namodenoson, GLPG-1690, terguride.

(iii) Agente antihipertensivo tal como hidroclorotiazida, clortalidona, furosemina, espironolactona, triamtereno, amiloride, benazepril, captopril, lisinopril, enalapril, ramipril, fosinopril, moexipril, perindopril, quinapril, trandolapril, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán, clonidina, metildopa, propranolol, nadolol, timolol, pindolol, labetalol, metoprolol, atenolol, esmolol, betaxolol, carvedilol, prazosina, terazosina, doxazosina, fenoxibenzamina, fentolamina, verapamil, diltiazem, nifedipina, felodipina, amlodipina, nimodipina, diazóxido, minoxidil, pinacidil, nicorandil, hidralazina, nitroprusiato de sodio, bosentan, epoprostenol, iloprost, beraprost, esuberaprost, ralinepag, macitentan, sitaxentan, ambrisentan, riociguat, treprostinil, ubenimex, selexipag, levosimendan, udenafil, tadalafil y sildenafil.

(iv) Agente antifibrótico tal como pirfenidona, nintedanib, cenicriviroc, selonsertib, lanifibranor, nimacimab, nitrazoxanida, NGM282, aparenona, tipelukast, Actimmune, ponatinib, lenvatinib, dovitinib, lucitanib, danusertinib, brivatinib, erdafitinib, belapectina, PD173074, PD166866, AZD4547, BGJ398, LY2874455, TAS-120, ARQ087, BLU9931, FGF401, BAY-1163877, ENMD-2076, IMCA1, FGF401, DEBIO1347, FIIN-2, GP-369, PRO-001, H3B-6527, BAY1187982, MFG1877S, FP-1039, BLU554, PRN1371, S49076, SU6668, SU5416, PBI-4050, KD-025.

(v) Agente antiangiogénico tal como axitinib, bevacizumab, cabozantinib, lenalidomida, lenvatinib, pazopanib, ramucirumab, vandetanib, vatalanib, sunitinib, ziv-aflibercept, talidomida, pomalidomida, lenalidomida.

(vi) Agente inmunosupresor tal como prednisona, budesonida, prednisolona, tofacitinib, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprina, leflunomida, micofenolato, abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab, natalizumab, rituximab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab, vedolizumab, basiliximab, daclizumab, dimetil fumarato, micofenolato mofetilo.

(vii) Agente metabólico tal como ácido obeticoico, elafibranor, aramcol, seladelpar, MGL-3196, tropifexor, MSDC-0602K, BMS-986036, semaglutide, EDP-305, gemcabeno, PF-05221304, PF-06865571, PF-06835919, LIK066, LMB763, vitamina E, acarbose, miglitol, pramlintida, alogliptán, linagliptán, saxagliptina, sitagliptina, albiglutide, dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide, insulina, nateglinida, repaglinida, Metformina, canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, clorpropamida, glimepiride, glipizide, gliburide, tolazamida, tolbutamida, rosiglitazona, pioglitazona, atorvastatina, amlodipina, simvastatina, ezetimibe, lovastatina, sitagliptina, colestiramina, colesvelam, colestipol, fenofibrato, gemfibrozil, ácido fenofibrato, niacina, icosapent, mipomersen, lomitapide, evolocumab, alirocumab, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, pitavastatina, simvastatina, cerivastatina, alopurinol, lesinurad, pegloticosa, febuxostat, rasburicasa, ivacaftor, velaglucerasa alfa, imiglucerasa, alglucosidasa alfa, laronidasa, cerliponasa alfa, alglucerasa, idursulfasa, taliglucerasa alfa, agalsidasa beta, sebelipasa alfa, vestronidasa alfa,

galsulfasa, elosulfasa alfa, eliglustat, burosumab, migalastat, sapropterina, metreleptina, nitisinona, pegvaliasa, asfotasa alfa, inotersen, miglustat, orlistat, fenilbutirato de sodio, glicerol fenilbutirato.

[0223] En una forma de realización, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros tratamientos terapéuticos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con radioterapia o quimioterapia. En una forma de realización, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con uno o más agentes antitumorales adicionales y/o radioterapia para el tratamiento de un cáncer.

[0224] Cuando se coadministran dos o más ingredientes activos, los ingredientes activos se pueden administrar en forma simultánea, secuencial o por separado. En una forma de realización, el compuesto de Fórmula I se coadministra en forma simultánea con un segundo agente terapéutico. En otra forma de realización, el compuesto de Fórmula I y el segundo agente terapéutico se administran en forma secuencial. En una forma de realización adicional, el compuesto de Fórmula I y el segundo agente terapéutico se administran por separado.

[0225] La invención se describirá ahora en forma más detallada, a modo de ilustración solamente, en referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Los ejemplos pretenden servir para ilustrar la invención y no se deben interpretar como limitantes de la generalidad de la divulgación de la descripción a través de esta memoria descriptiva.

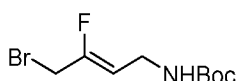
Experimental: métodos generales

[0226] Los solventes y reactivos comercialmente disponibles se usaron como se recibieron. En los casos apropiados, las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de argón. Las reacciones se monitorearon mediante cromatografía analítica en capa delgada (TLC) o mediante cromatografía líquida analítica-espectrometría de masas (LCMS) registrada en un instrumento Shimadzu LCMS 2020 o un instrumento Agilent LC/MSD 1200 usando condiciones de fases reversas. La purificación de los intermediarios y los compuestos finales se llevó a cabo, en los casos necesarios, usando cromatografía en columna o HPLC preparativa. La cromatografía en columna en fase normal se llevó a cabo bajo presión media sobre gel de sílice o en cartuchos de gel de sílice preempaquetados usando un sistema de cromatografía rápida (CombiFlash Rf200, Teledyne Isco systems, EE.UU.). La cromatografía en columna en fase reversa se llevó a cabo a presión baja en cartuchos preempaquetados de C18 usando un sistema de cromatografía rápida (Reveleris® X2). Los eluyentes se monitorearon mediante luz UV ($\lambda = 254/280$ nm). Los espectros ^1H -RMN y ^{19}F -RMN se registraron usando un espectrómetro Bruker 300 MHz NMR, un espectrómetro Bruker Avance III plus 400 MHz NMR o un espectrómetro Varian III plus 300 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se informan como partes por millón (ppm) en relación al tetrametilsilano (TMS; estándar interno). Se usan las siguientes abreviaturas para las multiplicidades: s = singlete; br s = singlete ancho; d = doblete; t = triplete; q = cuarteto; m = multiplete; y br m = multiplete ancho. Los espectros de masas de baja resolución (MS) se obtuvieron como espectros de masas con electroaspiración – ionización a presión atmosférica (ES-API), que se registraron en un instrumento Shimadzu LCMS 2020 o un instrumento Agilent LC/MSD 1200 usando condiciones de fase reversa. Todos los experimentos con animales realizados se llevaron a cabo de acuerdo con las pautas internacionales y con la aprobación de los comités de ética locales.

EJEMPLO 1

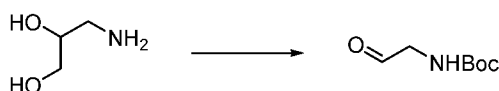
Preparación de (Z)- (4-bromo-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo

[0227]



Procedimiento A: Preparación de 2-oxoetilcarbamato de tert-butilo

[0228]

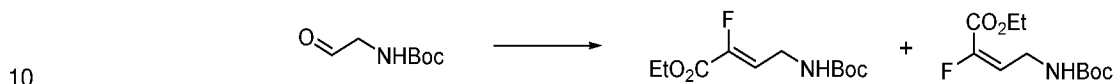


[0229] A una solución en agitación de 3-amino-1,2-propanodiol (20,0 g, 0,22 mol) en agua (200 mL) a 0-5 °C se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (55,5 mL, 0,24 mol). Después de ajustar la alcalinidad de la solución hasta pH~9 mediante la adición de NaOH acuoso (6 N), la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente (rt) durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C y luego se acidificó hasta pH~6 antes de agregar metaperiodato de sodio (56,3 g, 0,26 mol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró para eliminar los sólidos y el material filtrado se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). Se agregó cloruro de sodio a la fase acuosa hasta obtenerse una solución saturada. La fase acuosa luego se

extrajo nuevamente con acetato de etilo (100 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y luego se concentraron al vacío para dar 2-oxoetilcarbamato de tert-butilo crudo (45,7 g) como una goma amarilla. El material crudo se usó en el paso siguiente sin purificación.

- 5 Procedimiento B: Preparación de (E)- 4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-fluorobut-2-enoato de etilo y (Z)- 4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-fluorobut-2-enoato de etilo

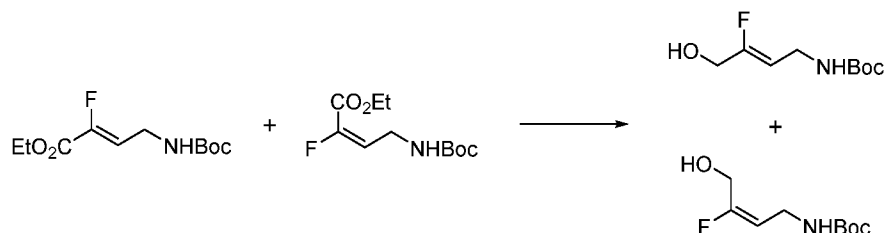
[0230]



- 15 [0231] A una suspensión en agitación de 2-oxoetilcarbamato de tert-butilo crudo (43,7 g, 0,22 mol) y sulfato de magnesio (32,0 g) en acetonitrilo (200 mL) a 0 °C bajo N₂ se agregó en forma secuencial 2-fluorofosfonoacetato de etilo (55,7 mL, 0,27 mol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (32,8 mL, 0,22 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 3 h. Después de eliminar el solvente bajo presión reducida el residuo se colocó en acetato de etilo (200 mL) y luego se transfirió a un embudo de separación. Los materiales orgánicos se lavaron en forma sucesiva con HCl acuoso (2 M; 100 mL x 2), NaOH acuoso (2 M; 100 mL x 2) y salmuera (100 mL). Después de secar sobre MgSO₄, los materiales orgánicos se concentraron al vacío para dar el producto deseado crudo como una mezcla de isómeros E/Z (2:3; 57,0 g). Este material crudo se usó en el siguiente paso sin purificación.

Procedimiento C: Preparación de (E)- 3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de tert-butilo y (Z)- 3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de tert-butilo

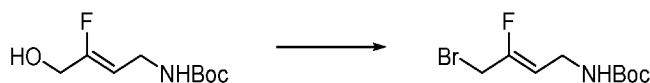
25 [0232]



- 30 [0233] A una solución en agitación de E/Z- 4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-fluorobut-2-enoato de etilo crudo (18,0 g, 72,8 mmol) en THF (150 mL) a 0 °C bajo N₂ se agregó hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 182 mL, 182 mmol) por goteo a lo largo de 45 min. Luego de completarse la adición, la mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se agregó por goteo a una mezcla en agitación de hielo (100 g) y NaOH acuoso (2 M; 200 mL). Luego de la adición la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción detenida se extrajo con éter dietílico (100 mL x 2) y los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL). Después de secar sobre MgSO₄ los materiales orgánicos se concentraron al vacío para dar el alcohol crudo como una mezcla de isómeros E/Z. Esta mezcla se purificó sobre gel de sílice (135 g), eluyendo con acetato de etilo en n-hexano 25% para dar (Z)- 3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de tert-butilo (6,20 g, 30% al cabo de tres pasos) y (E)- 3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de tert-butilo (1,85 g, 8,9% al cabo de tres pasos). (E)- 3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de tert-butilo: ¹H-RMN (200 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,43 (9H, s), 3,72 (2H, dd, J 7,5, 5,4 Hz), 4,25 (2H, d, J 21,5 Hz), 4,85 (1H, br. s), 5,18 (1H, dt, J 19,2, 8,5 Hz). (Z)- 3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de tert-butilo: ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,84 (2H, dd, J 6,2, 6,2 Hz), 4,13 (2H, d, J 13,9 Hz), 4,68 (1H, br. s), 5,03 (1H, dt, J 36,0, 7,1 Hz).

Procedimiento D: Preparación de (Z)- 4-bromo-3-fluorobut-2-enilcarbamato de tert-butilo

45 [0234]



- 50 [0235] A una solución en agitación de (Z)- 3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de tert-butilo (6,20 g, 30,2 mmol) y trietilamina (6,32 mL, 45,3 mmol) en acetona (100 mL) a 0 °C se agregó cloruro de metansulfonilo (2,81 mL, 36,3 mmol) por goteo. Luego de completarse la adición la mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min. Después de este período, se agregó bromuro de litio (13,1 g, 0,15 mol) en porciones y la suspensión resultante se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos y el material filtrado se concentró bajo presión

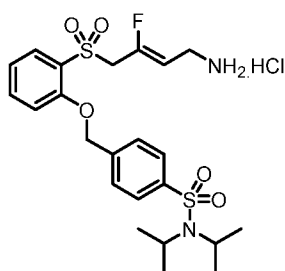
reducida. El residuo se particionó entre agua (50 mL) y CH₂Cl₂ (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con más CH₂Cl₂ (50 mL x 2). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó sobre gel de sílice (100 g) eluyendo con n-hexano seguido por acetato de etilo en n-hexano 25% para dar (Z)- 4-bromo-3-fluorobut-2-enilcarbamato de tert-butilo (7,00 g, 86%) como un sólido incoloro. ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,85 (2H, dd, J 6,2, 6,2 Hz), 3,93 (2H, d, J 19,5 Hz), 4,66 (1H, br. s), 5,16 (1H, dt, J 34,0, 6,5 Hz).

EJEMPLO 2

[0236] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, G, H y I.

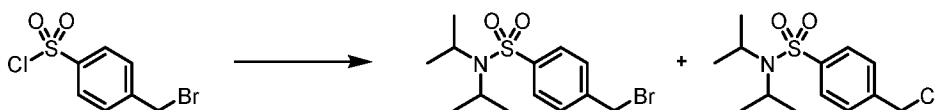
Preparación de clorhidrato de (Z)-4-((2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)fenoxi)metil)-N,N-diisopropilbencensulfonamida (Compuesto 11)

[0237]



Procedimiento E: Preparación de 4-(bromometil)-N,N-diisopropilbencensulfonamida

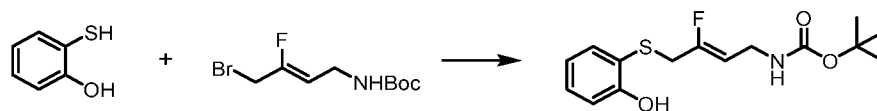
[0238]



[0239] A una solución en agitación de cloruro de 4-(bromometil)bencensulfonilo (500 mg, 1,86 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a 0 °C se agregó diisopropilamina (0,65 mL, 4,63 mmol) por goteo. Luego de la adición la mezcla resultante se dejó en agitación a esta temperatura durante 30 min antes de dejarse calentar a temperatura ambiente y agitar durante otras 48 h. La mezcla de reacción se particionó entre HCl acuoso (1 M, 20 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso (1 M; 20 mL) y agua (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (aceite amarillo, 190 mg) como una mezcla con 4-(clorometil)-N,N-diisopropilbencensulfonamida, que se usó sin modificaciones en el siguiente paso.

Procedimiento F: Preparación de (Z)- (3-fluoro-4-((2-hidroxifenil)tio)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo

[0240]

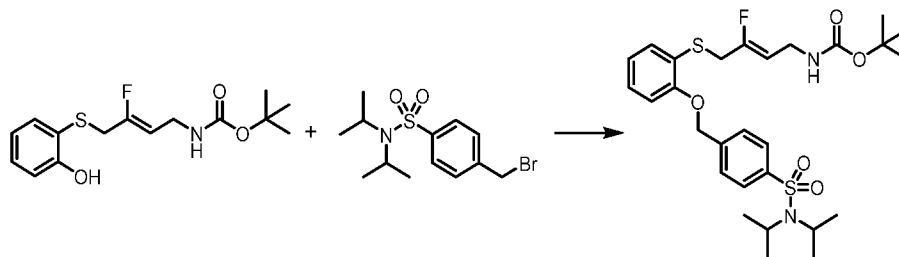


[0241] A una solución de 2-mercaptofenol (235 mg, 1,86 mmol) y (Z)- (4-bromo-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (500 mg, 1,86 mmol) en acetona (3 mL) a temperatura ambiente se agregó carbonato de potasio (387 mg, 2,70 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción luego se particionó entre EtOAc (20 mL) y agua (20 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 2) y las fases orgánicas luego se combinaron y se lavó (salmuera; 20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar (Z)- (3-fluoro-4-((2-hidroxifenil)tio)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (580 mg, 99%) como un sólido amarillo claro. ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9H, s), 3,31 (2H, d, J = 19,7 Hz), 3,69 (2H, app. t, J = 6,7 Hz), 4,47 (1H, dt, J = 34,6, 7,2 Hz), 4,49 (1H, br. s), 6,67 (1H, s), 6,90 (1H, ddd, J = 7,6, 7,6, 1,3 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz), 7,31 (1H, ddd, J = 8,2, 7,3, 1,6 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 7,7, 1,7 Hz).

Procedimiento G: Preparación de (Z)- 4-((2-((4-(N,N-diisopropilsulfamoil)bencil)oxi)fenil)tio)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo

[0242]

5

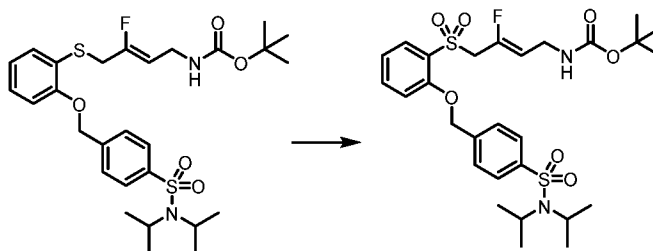


[0243] A una solución en agitación de (Z)- (3-fluoro-4-((2-hidroxifenil)tio)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (100 mg, 0,32 mmol) y 4-(bromometil)-N,N-diisopropilbencensulfonamida (107 mg, 0,32 mmol) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente se agregó carbonato de potasio (66 mg, 0,48 mmol). La suspensión resultante se agitó a esta temperatura durante 16 h. La mezcla de reacción luego se partió entre EtOAc (10 mL) y agua (10 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 2) y las fases orgánicas luego se combinaron y se lavó (NH₄Cl acuoso saturado, luego salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar (Z)- 4-((2-((4-(N,N-diisopropilsulfamoil)bencil)oxi)fenil)tio)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (180 mg, 99%) como una goma amarilla que se usó en el paso siguiente sin purificación.

Procedimiento H: Preparación de (Z)- 4-((2-((4-(N,N-diisopropilsulfamoil)bencil)oxi)fenil)sulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo

[0244]

20

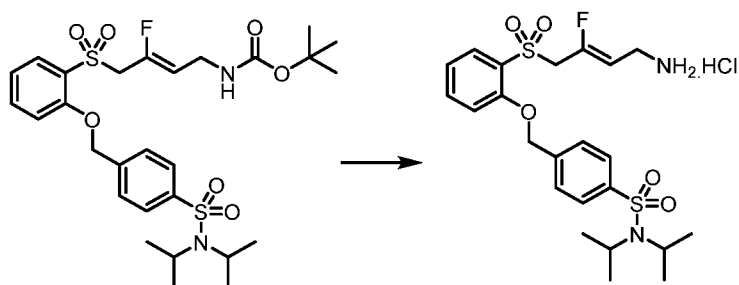


[0245] A una suspensión en agitación de (Z)-4-((2-((4-(N,N-diisopropilsulfamoil)bencil)oxi)fenil)tio)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (180 mg, 0,32 mmol) y carbonato ácido de sodio (133 mg, 1,59 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) y agua (2 mL) a 0 °C se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (178 mg, 0,79 mmol) en tres porciones durante 5 min. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas antes de eluirse con NaHCO₃ acuoso saturado (15 mL) y extraerse con CH₂Cl₂ (10 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (10 mL x 2) y las fases orgánicas se combinaron, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante columna flash, eluyendo con EtOAc/hexano 40% luego MeOH 2% en EtOAc/hexano 50% para dar (Z)- 4-((2-((4-(N,N-diisopropilsulfamoil)bencil)oxi)fenil)sulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (160 mg, 84%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,29 (12 H, d, J = 6,8 Hz), 1,43 (9H, s), 3,67-3,80 (3H, m), 4,15 (2H, d, J = 18,9 Hz), 4,52 (1H, br. s), 4,93 (1H, dt, J = 34,4, 6,9 Hz), 5,33 (2H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,18 (1H, ddd, J = 8,3, 7,8, 0,8 Hz), 7,63 (1H, ddd, J = 8,4, 7,6, 1,7 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,4), 7,93 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 7,9, 1,7 Hz). Como variante de este procedimiento para la preparación de otros compuestos, la oxidación se realizó agregando lentamente una solución acuosa de OXONE® (4 eq. en 1,2 mL de H₂O por mmol de OXONE®) a una solución del material de partida éter de sulfanilo en MeOH : THF (1 : 1, aproximadamente 3 mL de cada uno por mmol de éter de sulfanilo) a temperatura ambiente y se dejó reaccionar hasta que el control por LC-MS indicó un alto grado de conversión al producto sulfona deseado. La mezcla luego se partió entre un exceso de solución acuosa saturada de metabisulfito de sodio y EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna.

Procedimiento I: Preparación de clorhidrato de (Z)-4-((2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)fenoxi)metil)-N,N-diisopropilbencensulfonamida (Compuesto 11)

[0246]

45



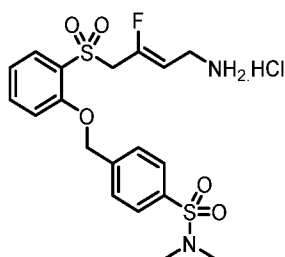
[0247] A una solución en agitación de (Z)-4-((2-((4-(N,N-diisopropilsulfamoil)encil)oxi)fenil)sulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (160 mg, 0,27 mmol) en MeOH (1 mL) a temperatura ambiente se agregó HCl etéreo (2 M; 4,00 mL, 8,00 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 1 h. Después de este período precipitó un sólido blanco que se recogió mediante filtración y se secó bajo alto vacío para dar clorhidrato de (Z)-4-((2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)fenoxi)metil)-N,N-diisopropilbencen-sulfonamida (79 mg, 55%). Sólido blanco; p.f. 222-224 °C; ¹H-RMN (300 MHz; CD₃OD) δ ppm: 1,27 (12H, d, J = 6,8 Hz), 3,59 (2H, dd, J = 7,4, 1,8 Hz), 3,79 (2H, hept, J = 6,8 Hz), 4,45 (2H, d, J = 19,2 Hz), 5,16 (1H, dt, J = 32,8, 7,4 Hz), 5,46 (2H, s), 7,23 (1H, ddd, J = 7,4, 7,4, 0,9 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,74 (1H, ddd, J = 8,5, 7,5, 1,7 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,91-7,95 (3H, m).

EJEMPLO 3

[0248] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos E-I usando el material de partida tiol funcionalizado de manera apropiada.

clorhidrato de (Z)-4-((2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)fenoxi)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida (Compuesto 5)

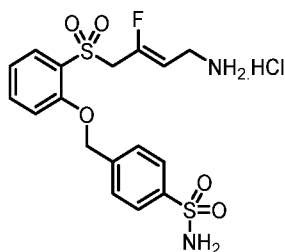
[0249]



[0250] Sólido blanco; p.f. 235-236 °C; ¹H-RMN (300 MHz; CD₃OD) δ ppm: 2,72 (6H, s), 3,60 (2H, dd, J = 7,4, 1,7 Hz), 4,47 (2H, d, J = 19,2 Hz), 5,18 (1H, dt, J = 32,9, 7,4 Hz), 5,49 (2H, s), 7,24 (1H, ddd, J = 7,9, 7,9, 0,9 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,5, 0,7 Hz), 7,76 (1H, ddd, J = 8,4, 7,4, 1,7 Hz), 7,86 (4H, br. s), 7,95 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz).

clorhidrato de (Z)-4-((2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)fenoxi)metil)bencensulfonamida (Compuesto 8)

[0251]

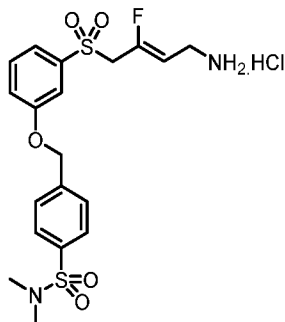


[0252] Sólido blanco opaco; p.f. 233-235 °C; ¹H-RMN (300 MHz; CD₃OD) δ ppm: 3,59 (2H, dd, J = 7,4, 1,6 Hz), 4,44 (2H, d, J = 19,2 Hz), 5,14 (1H, dt, J = 32,8, 7,4 Hz), 5,45 (2H, s), 7,23 (1H, dd, J = 7,3, 7,3 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (1H, ddd, J = 8,6, 8,6, 1,7 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,5 Hz).

clorhidrato de (Z)-4-((3-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)fenoxi)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida (Compuesto 9)

[0253]

5



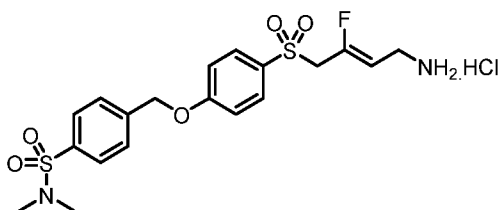
[0254] Sólido blanco; p.f. 211-213 °C; ¹H-RMN (300 MHz; d₆-DMSO) δ ppm: 2,63 (6H, s), 3,48 (2H, br. s), 4,65 (2H, d, J = 19,6 Hz), 5,17 (1H, dt, J = 34,6, 7,2 Hz), 5,36 (2H, s), 7,45 (1H, ddd, J = 8,1, 2,5, 1,0 Hz), 7,52-7,57 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,11 (3H, br. s).

10

clorhidrato de (Z)-4-((3-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)fenoxi)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida (Compuesto 10)

[0255]

15



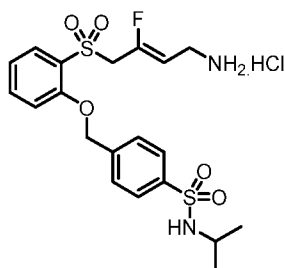
[0256] Sólido blanco; p.f. 216-218 °C; ¹H-RMN (300 MHz; d₆-DMSO) δ ppm: 2,63 (6H, s), 3,48 (2H, br. s), 4,55 (2H, d, J = 19,7 Hz), 5,12 (1H, dt, J = 34,8, 7,1 Hz), 5,38 (2H, s), 7,29 (2H, dd, J = 9,0, 1,9 Hz), 7,74 (2H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,81 (2H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 7,88 (2H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz), 8,03 (3H, br. s).

20

clorhidrato de (Z)-4-((2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)fenoxi)metil)-N-isopropilbencensulfonamida (Compuesto 14)

[0257]

25



[0258] Sólido blanco; p.f. 248-250 °C; ¹H-RMN (300 MHz; CD₃OD) δ ppm: 1,05 (6H, d, J = 6,6 Hz), 3,40 (1H, hept, J = 6,6 Hz), 3,59 (2H, app. d, J = 7,3 Hz), 4,45 (2H, d, J = 19,1 Hz), 5,16 (1H, dt, J = 33,0, 7,4 Hz), 5,46 (2H, s), 7,23 (1H, ddd, J = 8,0, 8,0, 1,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,74 (1H, ddd, J = 8,4, 7,4, 1,8 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,91-7,95 (3H, m).

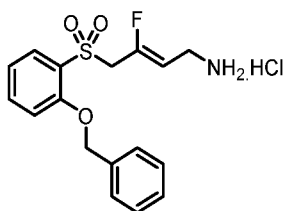
30

35 EJEMPLO 4

[0259] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos F – I usando el material de partida tiol apropiado.

clorhidrato de (Z)-4-((2-(benciloxi)fenil)sulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto 7)

[0260]



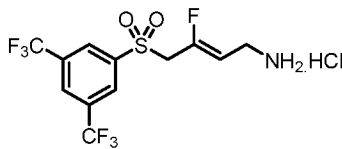
[0261] Sólido blanco; p.f. 205-207 °C; ¹H-RMN (300 MHz; CD₃OD) δ ppm: 3,57 (2H, app. d, J = 7,0 Hz), 4,44 (2H, d, J = 19,1 Hz), 5,14 (1H, dt, J = 32,8, 7,3 Hz), 5,36 (2H, s), 7,20 (1H, dd, J = 7,4, 0,9 Hz), 7,35-7,46 (4H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 7,73 (1H, ddd, J = 8,5, 7,4, 1,7 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 7,9, 1,7 Hz).

EJEMPLO 5

[0262] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos F, H y I usando el material de partida tiol funcionalizado de manera apropiada.

clorhidrato de (Z)-4-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto 2)

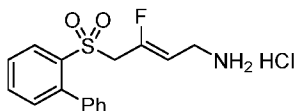
[0263]



[0264] Sólido blanco; p.f. 217-220 °C; ¹H-RMN (300 MHz; d₆-DMSO) δ ppm: 3,48 (2H, app. d, J = 7,1 Hz), 4,96 (2H, d, J = 19,6 Hz), 5,19 (1H, dt, J = 34,8, 7,2 Hz), 8,10 (3H, br. s), 8,55 (2H, s), 8,67 (1H, s).

clorhidrato de (Z)-4-(bifenil-2-ilsulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto 20)

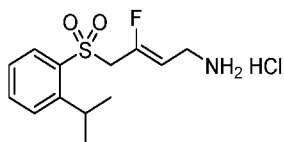
[0265]



[0266] Sólido blanco; p.f. 170 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,18 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 6H), 5,03 (dt, J = 32,9, 7,4 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 18,9 Hz, 2H), 3,56 (dd, J = 7,4, 1,3 Hz, 2H).

clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(2-isopropilfenil)sulfonyl)but-2-en-1-amina (Compuesto 21)

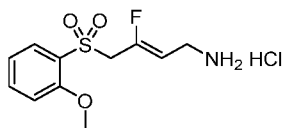
[0267]



[0268] Sólido blanco; p.f. 205-215 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,00 – 7,95 (m, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 5,25 (dt, J = 32,8, 7,4 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 3,88 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

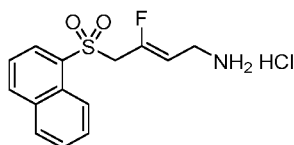
clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(2-metoxifenil)sulfonyl)but-2-en-1-amina (Compuesto 22)

[0269]



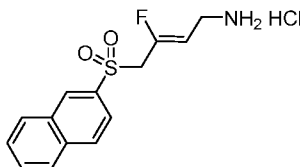
[0270] Sólido blanco; p.f. 228-221 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,89 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,4, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,19 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 5,23 (dt, J = 32,8, 7,4 Hz, 1H), 5,17 (t, J = 7,4 Hz, 0H), 4,48 (d, J = 19,3 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,61 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 2H).

clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(naftalen-1-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 23)



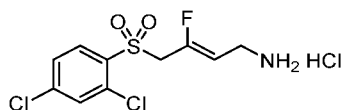
[0272] Sólido blanco; p.f. 230-240 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,76 (ddd, J = 8,7, 1,2, 0,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,13 (ddd, J = 8,2, 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,6, 6,9, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 8,0, 1,9 Hz, 2H), 5,13 (dt, J = 32,7, 7,4 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 3,57 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 2H).

clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(naftalen-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 24)



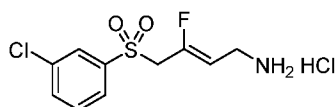
[0274] Sólido blanco; p.f. 215-220 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,18 – 8,11 (m, 2H), 8,06 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,81 – 7,68 (m, 2H), 5,19 (dt, J = 32,8, 7,4 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 3,63 (dt, J = 7,4, 1,3 Hz, 2H).

clorhidrato de (Z)-4-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto 25)



[0276] Sólido blanco; p.f. 220 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,28 (dt, J = 32,9, 7,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 19,1 Hz, 2H), 3,63 (ddd, J = 7,4, 2,0, 0,6 Hz, 2H).

clorhidrato de (Z)-4-(3-clorofenilsulfonil)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto 26)

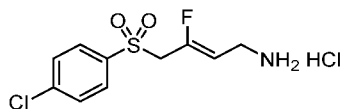


[0278] Sólido blanco; p.f. 225-235 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,00 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 7,8, 1,8, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 8,1, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,22 (dt, J = 32,9, 7,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 19,1 Hz, 2H), 3,65 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 2H)

clorhidrato de (Z)-4-(4-clorofenilsulfonil)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto 27)

[0279]

5



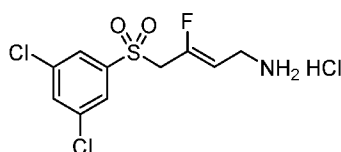
[0280] Sólido blanco; p.f. 240 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,96 (dt, J = 8,8, 2,3 Hz, 2H), 7,71 (dt, J = 8,3, 1,9 Hz, 2H), 5,20 (dt, J = 32,9, 7,4 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 19,1 Hz, 2H), 3,65 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 2H).

10

clorhidrato de (Z)-4-(3,5-diclorofenilsulfonil)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto 28)

[0281]

15

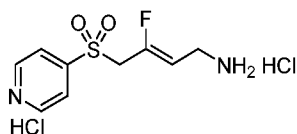


[0282] Sólido blanco; p.f. 250 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,93 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 5,27 (dt, J = 33,0, 7,4 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 19,0 Hz, 2H), 3,67 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 2H).

20

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(piridin-4-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 29)

[0283]



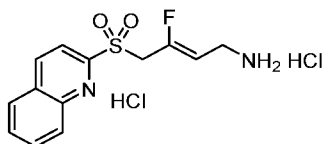
25

[0284] Sólido blanco; p.f. 162-164 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 9,07 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 2H), 8,22 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 5,31 (dt, J = 33,1, 7,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 19,0 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 7,4 Hz, 2H)

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(quinolin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 32)

30

[0285]



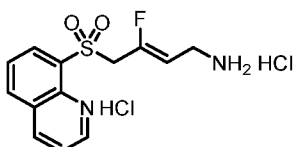
35

[0286] Sólido blanco; p.f. 203-205 °C; ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 8,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,29 – 8,20 (m, 2H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 – 7,93 (m, 3H), 7,92 – 7,83 (m, 1H), 5,26 (dt, J = 34,8, 7,2 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 19,6 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H).

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(quinolin-8-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 33)

40

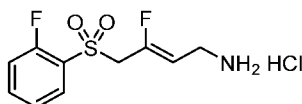
[0287]



[0288] Sólido blanco; p.f. 150-153 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 9,18 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99 – 7,68 (m, 2H), 5,22 (dt, J = 32,9, 7,4 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 19,4 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 7,7 Hz, 2H); LCMS: para C₁₃H₁₃FN₂O₂S calculado 280,1, encontrado 281,1 [M+]⁺.

clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(2-fluorofenilsulfonyl)but-2-en-1-amina (Compuesto 37)

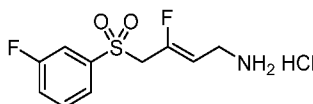
[0289]



[0290] Sólido blanco opaco; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,01 – 7,90 (m, 1H), 7,89 – 7,77 (m, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 5,29 (dt, J = 32,8, 7,4 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 19,1 Hz, 2H), 3,63 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 2H).

clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(3-fluorofenilsulfonyl)but-2-en-1-amina (Compuesto 38)

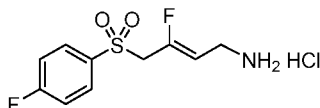
[0291]



[0292] Sólido blanco opaco; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,83 (ddd, J = 7,8, 1,7, 1,1 Hz, 1H), 7,81 – 7,66 (m, 2H), 7,56 (tdd, J = 8,4, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (dt, J = 32,9, 7,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 19,1 Hz, 2H), 3,65 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 2H).

clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonyl)but-2-en-1-amina (Compuesto 39)

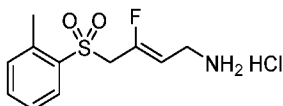
[0293]



[0294] Sólido blancuzco; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,13 – 7,99 (m, 2H), 7,51 – 7,34 (m, 2H), 5,19 (dt, J = 32,8, 7,5 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 19,1 Hz, 2H), 3,62 (ddt, J = 7,4, 1,9, 0,6 Hz, 2H).

clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(o-tolilsulfonyl)but-2-en-1-amina (Compuesto 40)

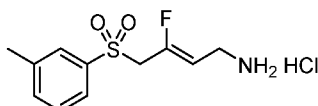
[0295]



[0296] Sólido blanco opaco; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,99 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 5,22 (dt, J = 32,8, 7,4 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 19,3, 0,5 Hz, 2H), 3,63 (ddt, J = 7,4, 2,0, 0,6 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H).

clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(m-tolilsulfonyl)but-2-en-1-amina (Compuesto 41)

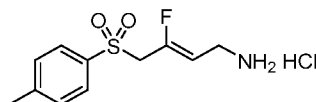
[0297]



[0298] Sólido blanco opaco; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,84 – 7,72 (m, 2H), 7,67 – 7,49 (m, 2H), 5,44 – 5,08 (m, 1H), 4,35 (dq, $J = 19,1, 0,5$ Hz, 2H), 3,64 (ddt, $J = 7,4, 2,0, 0,6$ Hz, 2H), 2,56 – 2,38 (m, 3H).

clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(p-tolilsulfonyl)but-2-en-1-amina (Compuesto 42)

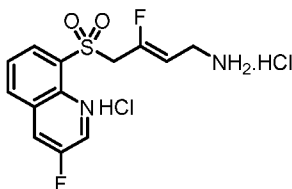
[0299]



[0300] Sólido blanco opaco; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,88 – 7,82 (m, 2H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 5,17 (dt, $J = 32,8, 7,4$ Hz, 1H), 4,32 (dd, $J = 19,2, 0,5$ Hz, 2H), 3,64 (ddt, $J = 7,4, 2,0, 0,6$ Hz, 2H), 2,49 (s, 3H)

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-((3-fluoroquinolin-8-il)sulfonyl)but-2-en-1-amina (Compuesto 51)

[0301]



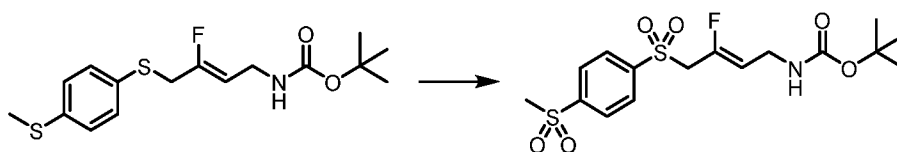
[0302] ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 9,09 (dd, $J = 2,9, 0,6$ Hz, 1H), 8,49 (ddd, $J = 7,4, 1,4, 0,4$ Hz, 1H), 8,38 (ddd, $J = 8,3, 1,4, 0,4$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 7,87 (ddd, $J = 8,3, 7,3, 0,8$ Hz, 1H), 5,20 (dt, $J = 32,9, 7,4$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 19,3$ Hz, 2H), 3,59 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H).

EJEMPLO 6

[0303] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos F, J, H y I usando el material de partida tiol funcionalizado de manera apropiada.

Procedimiento J: Preparación de (Z)- (3-fluoro-4-((4-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo

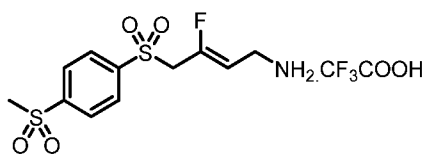
[0304]



[0305] A una suspensión en agitación de (Z)- (3-fluoro-4-((4-(metiltio)fenil)tio)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (120 mg, 0,35 mmol) y carbonato ácido de sodio (150 mg, 1,79 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) y agua (2 mL) a 0 °C se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (378 mg, 2,19 mmol) en tres porciones durante 5 min. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 horas antes de eluirse con NaOH acuoso (2 M; 1 ml), agua (10 mL) y CH_2Cl_2 . Las fases luego se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante columna flash, eluyendo con EtOAc/hexano 30% para dar (Z)- (3-fluoro-4-((4-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (17 mg, 12%) como un sólido blanco. ^1H -RMN (300 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1,37 (9H, s), 3,33 (3H, s), 3,54 (2H, app. t, $J = 5,6$ Hz), 4,62 (2H, d, $J = 19,4$ Hz), 4,93 (1H, dt, $J = 36,4, 6,8$ Hz), 7,05 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 8,15 (2H, dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz), 8,21 (2H, dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz).

trifluoroacetato de (Z)-4-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto 3)

[0306]



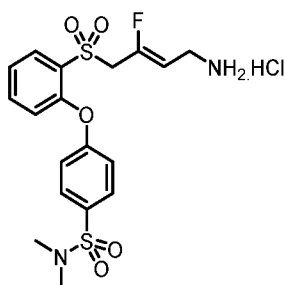
[0307] Sólido blanco; p.f. 155-157 °C; ¹H-RMN (300 MHz; d₆-DMSO) δ ppm: 3,35 (3H, s), 3,50 (2H, app. d, J = 6,7 Hz), 4,80 (2H, d, J = 19,7 Hz), 5,12 (1H, dt, J = 34,7, 7,3 Hz), 7,88 (3H, br. s), 8,19 (2H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 8,24 (2H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz).

EJEMPLO 7

[0308] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos K, L y M luego F, N, H y I.

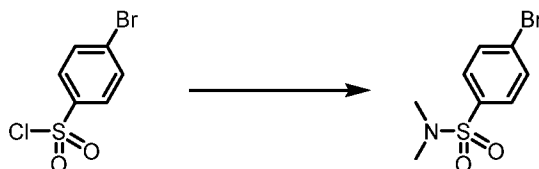
Preparación de clorhidrato de (Z)-4-(2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)sulfonyl)phenoxy)-N,N-dimetilbencen-sulfonamida (Compuesto 6)

[0309]



Procedimiento K: Preparación de 4-bromo-N,N-dimetilbencensulfonamida

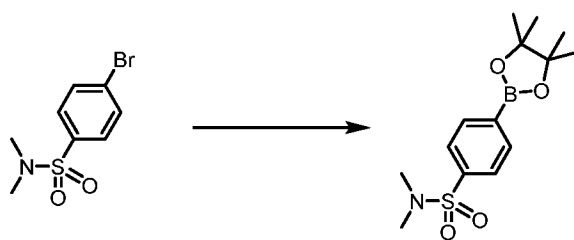
[0310]



[0311] A una solución en agitación de dimetilamina (12 mL, solución acuosa 40% p/p) en THF (20 mL) a 5 °C se agregó una solución de cloruro de 4-bromobencensulfonilo (5,00 g, 19,6 mmol) en THF (10 mL) a lo largo de 5 min. Luego de la adición, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y el residuo resultante se particionó entre agua (25 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con más CH₂Cl₂ (20 mL x 2). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 4-bromo-N,N-dimetilbencensulfonamida (4,83 g, 93%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 2,74 (6H, s), 7,64-7,73 (4H, m).

Procedimiento L: Preparación de N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida

[0312]

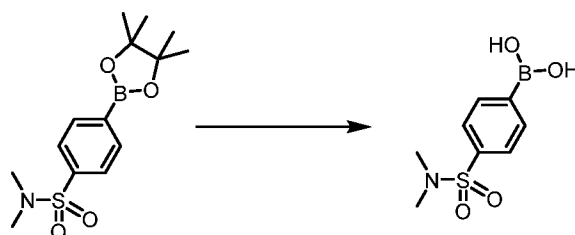


[0313] Una suspensión en agitación de 4-bromo-N,N-dimetil-bencensulfonamida (1,00 g, 3,79 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,15 g, 4,54 mmol) y acetato de potasio

(1,11 g, 11,4 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se purgó con nitrógeno durante 15 min antes de agregar complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (155 mg, 0,19 mmol). La suspensión resultante se calentó a 80 °C bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se particionó entre EtOAc (40 mL) y agua (30 mL) y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más EtOAc (20 mL x 2). Los materiales orgánicos combinados luego se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida (1,60 g, 68%) como un sólido gris. 1H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,38 (12H, s), 2,71 (6H, s), 7,77 (2H, dd, J = 8,4, 1,0 Hz), 7,98 (2H, dd, J = 8,4, 0,9 Hz).

Procedimiento M: Preparación de ácido (4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)borónico

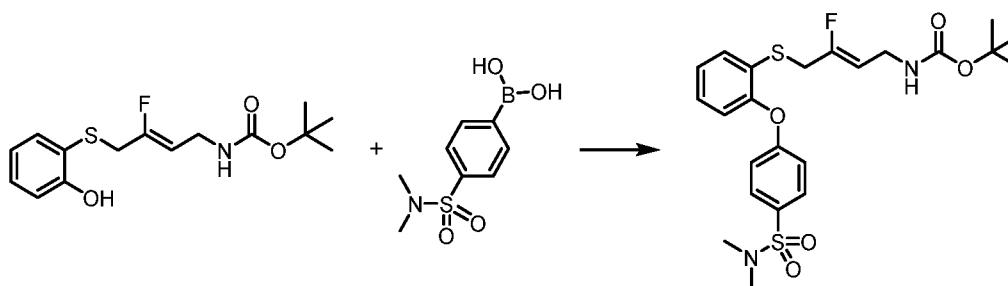
[0314]



[0315] A una solución en agitación de N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida (1,00 g, 2,25 mmol) en THF (20 mL) y agua (5 mL) a 0 °C se agregó periodato de sodio (2,06 g, 9,64 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min a esta temperatura y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 min. Se agregó HCl acuoso (1 M; 1,57 mL, 1,57 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas luego se combinaron y se lavó (salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante columna flash, eluyendo con EtOAc/hexano 50% seguido por MeOH 10% en EtOAc/hexano 50% para dar ácido (4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)borónico (470 mg, 91%) como un sólido marrón. 1H-RMN (300 MHz; CD₃OD) δ ppm: 2,69 (6H, s), 7,75 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,88-7,98 (2H, m).

Procedimiento N: Preparación de (Z)-4-((2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenoxi)fenil)tio)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo

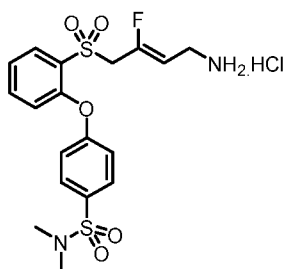
[0316]



[0317] A una solución en agitación de (Z)-3-fluoro-4-((2-hidroxifenil)tio)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (150 mg, 0,48 mmol), ácido (4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)borónico (219 mg, 0,96 mmol) y piridina (0,19 mL, 2,39 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) a temperatura ambiente se agregó acetato de cobre (II) (87 mg, 0,48 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 16 h. Después de este período la reacción se diluyó por adición de CH₂Cl₂ (30 mL), se filtró a través de Celite y se lavó con HCl acuoso (1 M; 20 mL) seguido por NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica luego se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante columna flash, eluyendo con EtOAc/hexano 25% para dar (Z)-4-((2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenoxi)fenil)tio)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (80 mg, 34%) como un aceite amarillo. 1H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9H, s), 2,73 (6H, s), 3,55 (2H, d, J = 17,1 Hz), 3,73 (2H, app. t, J = 5,6 Hz), 4,46 (1H, br. s), 4,80 (1H, dt, J = 34,8, 6,8 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,2, 1,0 Hz), 7,24 (1H, ddd, J = 7,5, 7,5, 1,1 Hz), 7,35 (1H, ddd, J = 7,6, 7,6, 1,6 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,6 Hz).

clorhidrato de (Z)-4-(2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonil)fenoxi)-N,N-dimetilbencensulfonamida (Compuesto 6)

[0318]



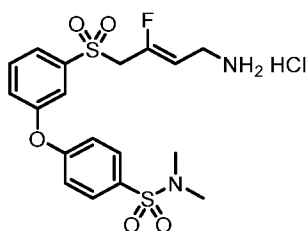
[0319] Sólido blanco; p.f. 153-156 °C; ¹H-RMN (300 MHz; CD₃OD) δ ppm: 2,73 (6H, s), 3,64 (2H, app. d, J = 6,9 Hz), 4,57 (2H, d, J = 19,1 Hz), 5,30 (1H, dt, J = 32,8, 7,3 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,3, 0,7 Hz), 7,30 (2H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz), 7,49 (1H, ddd, J = 7,9, 7,9, 1,0 Hz), 7,81 (1H, ddd, J = 7,8, 8,3, 1,7 Hz), 7,86 (2H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 7,9, 1,6 Hz).

EJEMPLO 8

[0320] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos K, L, M, N, H y I.

clorhidrato de (Z)-4-(3-(4-amino-2-fluorobut-2-enilsulfonil)fenoxi)-N,N-dimetilbencensulfonamida (Compuesto 16)

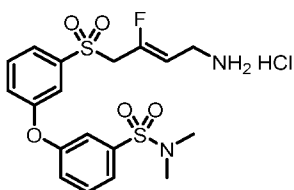
[0321]



[0322] Sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,89 – 7,82 (m, 3H), 7,76 (td, J = 8,0, 0,5 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 2,4, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 8,1, 2,5, 1,1 Hz, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 5,28 (dt, J = 33,2, 7,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 6H), 4,43 (d, J = 19,1 Hz, 2H), 3,65 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 2H).

clorhidrato de (Z)-3-(3-(4-amino-2-fluorobut-2-enilsulfonil)fenoxi)-N,N-dimetilbencensulfonamida (Compuesto 17)

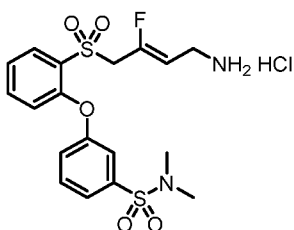
[0323]



[0324] Sólido blanco; p.f. 220 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,81 (ddd, J = 7,8, 1,7, 1,2 Hz, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,66 – 7,59 (m, 2H), 7,50 (ddd, J = 8,0, 2,5, 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 5,24 (dt, J = 32,9, 7,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 6H), 4,41 (d, J = 19,1 Hz, 2H), 3,65 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 2H).

clorhidrato de (Z)-3-(2-(4-amino-2-fluorobut-2-enilsulfonil)fenoxi)-N,N-dimetilbencensulfonamida (Compuesto 18)

[0325]



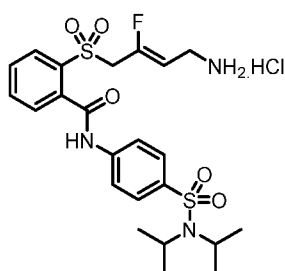
[0326] Sólido blanco; p.f. 205 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,06 (ddd, J = 7,9, 1,7, 0,3 Hz, 1H), 7,83 – 7,73 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 7,7, 0,7 Hz, 1H), 7,65 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 5,31 (dt, J = 33,0, 7,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 6H), 4,60 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 3,64 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 2H).

EJEMPLO 9

[0327] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos O y P luego F, Q, H y I.

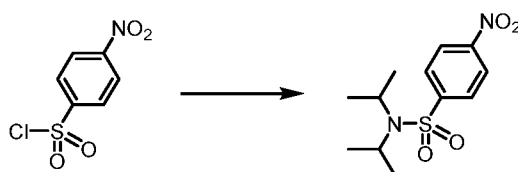
Preparación de clorhidrato de (Z)-2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)-N-(4-(N,N-diisopropilsulfamoyl)-fenil)benzamida (Compuesto 15)

[0328]



Procedimiento O: Preparación de N,N-diisopropil-4-nitrobencensulfonamida

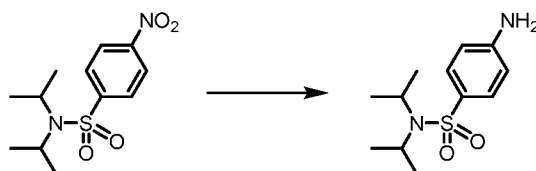
[0329]



[0330] A una solución en agitación de diisopropilamina (3,16 mL, 22,6 mmol) en THF (10 mL) a 0-5 °C se agregó una solución de cloruro de 4-nitrobencensulfonyl (2,00 g, 9,02 mmol) en THF (5 mL) a lo largo de 5 min. Luego de la adición, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y el residuo resultante se particionó entre agua (25 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más CH₂Cl₂ (20 mL x 2). Los materiales orgánicos combinados luego se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante columna flash, eluyendo con EtOAc/hexano 20% para dar N,N-diisopropil-4-nitrobencensulfonamida (285 mg, 11% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,30 (12H, d, J = 6,7 Hz), 3,79 (1H, hept, J = 6,9 Hz), 8,07 (2H, dd, J = 9,2, 2,2 Hz), 8,35 (2H, dd, J = 8,9, 1,9 Hz).

Procedimiento P: Preparación de 4-amino-N,N-diisopropilbencensulfonamida

[0331]

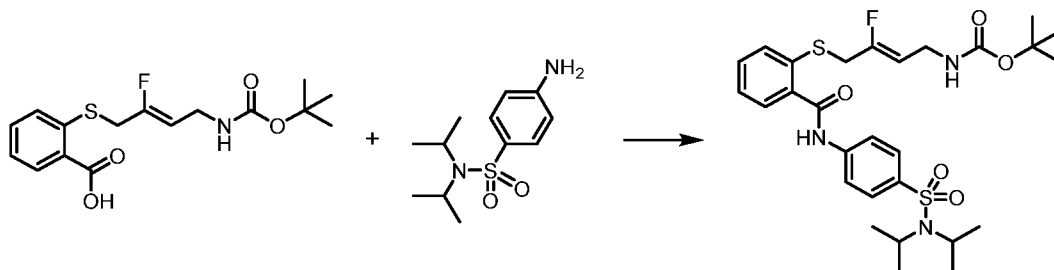


[0332] A una solución en agitación de N,N-diisopropil-4-nitrobencensulfonamida (260 mg, 0,91 mmol) en metanol (10 mL) a temperatura ambiente se agregó una suspensión de paladio sobre carbono (10% p/p; 50 mg) en agua (50 µL) bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para dar 4-amino-N,N-diisopropilbencensulfonamida (200 mg, 86%) como un sólido marrón. ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,27 (12H, d, J = 6,8 Hz), 3,66 (2H, hept, J = 6,8 Hz), 4,04 (2H, br. s), 6,67 (2H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,65 (2H, dd, J = 8,6, 1,9 Hz).

Procedimiento Q: Preparación de (Z)- 4-((2-((4-(N,N-diisopropilsulfamoil)fenil)-carbamoil)fenil)tio)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo

[0333]

5

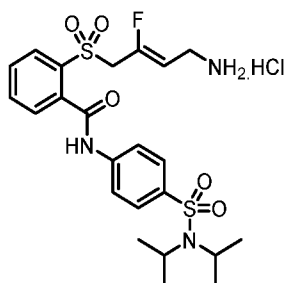


[0334] A una solución en agitación de ácido (Z)-2-((4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)tio)benzoico (180 mg, 0,53 mmol), 4-amino-N,N-diisopropilbencensulfonamida (203 mg, 0,79 mmol) y trietilamina (0,26 mL, 1,85 mmol) en DMF (0,8 mL) a temperatura ambiente se agregó HATU (301 mg, 0,79 mmol) y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 16 h. La mezcla de reacción luego se particionó entre agua (10 mL) y EtOAc (10 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc y las fases orgánicas se combinaron y se lavó con HCl (1 M; 20 mL) seguido por agua (20 mL x 3) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante columna flash, eluyendo con EtOAc/hexano 50-100% para dar (Z)- 4-((2-((4-(N,N-diisopropilsulfamoil)fenil)carbamoil)fenil)tio)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (93 mg, 30%) como un aceite color lila pálido. ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,31 (12H, d, J = 6,7 Hz), 1,44 (9H, s), 3,57 (2H, d, J = 18,5 Hz), 3,63 (2H, app. t, J = 5,6 Hz), 3,74 (2H, hept, J = 6,7 Hz), 4,40 (1H, dt, J = 34,8, 6,9 Hz), 4,75 (1H, br. s), 7,41 (1H, dd, J = 7,1, 7,1 Hz), 7,47 (1H, ddd, J = 7,8, 7,8, 1,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 7,3 Hz), 7,88 (4H, br. s).

clorhidrato de (Z)-2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)-N-(4-(N,N-diisopropilsulfamoil)fenil)benzamida (Compuesto 15)

[0335]

25



[0336] Sólido blanco; p.f. 248-250 °C; ¹H-RMN (300 MHz; CD₃OD) δ ppm: 1,29 (12H, d, J = 6,9 Hz), 3,64 (2H, dd, J = 7,4, 1,5 Hz), 3,78 (2H, hept, J = 6,7 Hz), 4,69 (2H, d, J = 19,2 Hz), 5,23 (1H, dt, J = 32,4, 7,4 Hz), 7,76-7,82 (2H, m), 7,85-7,93 (5H, m), 8,10-8,13 (1H, m).

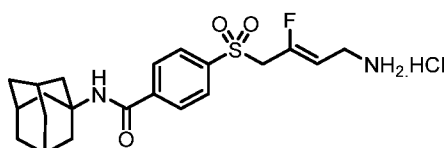
EJEMPLO 10

[0337] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos Q, H y I usando los materiales de partida tiol y amina apropiados.

clorhidrato de N-(adamantan-1-il)-4-(((Z)-4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)benzamida (Compuesto 4)

[0338]

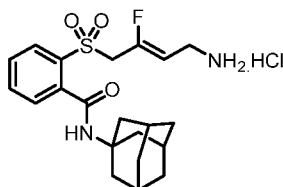
40



[0339] Sólido blanco opaco; p.f. 231-233 °C; ¹H-RMN (300 MHz; d₆-DMSO) δ ppm: 1,67 (6H, br. s), 2,08 (9H, br. s), 3,46 (2H, br. s), 4,67 (2H, d, J = 19,7 Hz), 5,10 (1H, dt, J = 34,6, 7,1 Hz), 7,97 (2H, dd, J = 8,6, 1,5 Hz), 8,00 (2H, dd, J = 8,8, 1,4 Hz), 8,06 (3H, br. s).

5 clorhidrato de N-(adamantan-1-il)-2-(((Z)-4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)benzamida (Compuesto 12)

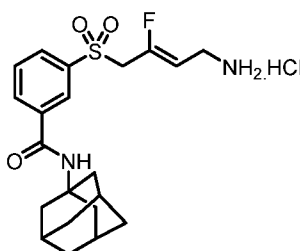
[0340]



10 **[0341]** Sólido blanco; ¹H-RMN (300 MHz; CD₃OD) δ ppm: 1,77-1,80 (6H, m), 2,09-2,15 (3H, m), 2,16-2,21 (6H, m), 3,61 (2H, app. d, J = 7,2 Hz), 4,62 (2H, d, J = 19,5 Hz), 5,16 (1H, dt, J = 32,6, 7,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 7,5, 1,0 Hz), 7,67 (1H, ddd, J = 7,7, 7,7, 1,2 Hz), 7,78 (1H, ddd, J = 7,5, 7,5, 1,1 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz).

15 clorhidrato de N-(adamantan-1-il)-3-(((Z)-4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)benzamida (Compuesto 13)

[0342]



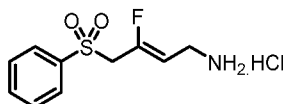
20 **[0343]** Sólido blanco; p.f. 230-232 °C; ¹H-RMN (300 MHz; d₆-DMSO) δ ppm: 1,68 (6H, br. s), 2,05-2,12 (9H, m), 3,49 (2H, br. s), 4,68 (2H, d, J 19,8 Hz), 5,12 (1H, dt, J 34,7, 7,0 Hz), 7,73 (1H, dd, J 7,7, 7,7 Hz), 7,98 (3H, br. s), 8,03 (1H, ddd, J 7,8, 1,7, 0,9 Hz), 8,16 (1H, ddd, J 7,8, 1,4, 1,0 Hz), 8,28 (1H, dd, J 1,6, 1,1 Hz).

25 EJEMPLO 11

[0344] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos R y I.

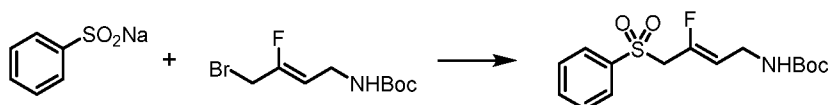
clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(fenilsulfonyl)but-2-en-1-amina (Compuesto 1)

[0345]



35 Procedimiento R: Preparación de (Z)-(3-fluoro-4-(fenilsulfonyl)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo

[0346]

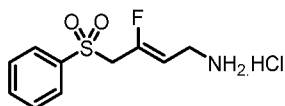


40 **[0347]** A una solución en agitación de (Z)-(4-bromo-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (60,0 g, 224 mmol) en DMF (300 mL) se agregó bencensulfonato de sodio (44,1 g, 269 mmol) en porciones a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2,7 L) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante otros 15 min. El sólido precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (50 mL x 2) y luego se secó en horno a 60 °C para dar (Z)-(3-fluoro-4-(fenilsulfonyl)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (74,0 g, 100%) como un sólido blanco que se usó sin modificaciones

en el siguiente paso. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,98 – 7,91 (m, 2H), 7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,61 (ddt, $J = 8,3, 6,6, 1,3$ Hz, 2H), 4,94 (dt, $J = 34,3, 7,0$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,94 (d, $J = 18,4$ Hz, 2H), 3,79 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

5 clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(fenilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 1)

[0348]



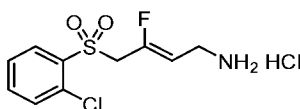
10 [0349] Sólido blanco opaco; p.f. 209-211 °C; ^1H -RMN (300 MHz; CD_3OD) δ ppm: 3,64 (2H, dd, $J = 7,3, 1,2$ Hz), 4,36 (2H, d, $J = 19,1$ Hz), 5,18 (1H, dt, $J = 32,7, 7,4$ Hz), 7,65-7,71 (2H, m), 7,79 (1H, tt, $J = 7,4, 1,2$ Hz), 7,96-8,00 (2H, m); LCMS: para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FNO}_2\text{S}$ calculado 229,1, encontrado 230,1 $[\text{M}+1]^+$.

15 EJEMPLO 12

[0350] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos R y I.

clorhidrato de (Z)-4-(2-clorofenilsulfonil)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto 19)

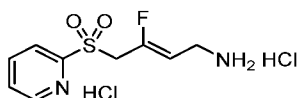
[0351]



25 [0352] Sólido blanco; p.f. 205-207 °C; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8,13 (ddd, $J = 7,9, 1,5, 0,6$ Hz, 1H), 7,81 – 7,69 (m, 2H), 7,62 (ddd, $J = 7,9, 6,4, 2,2$ Hz, 1H), 5,27 (dt, $J = 32,8, 7,4$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 19,1$ Hz, 2H), 3,62 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Hz, 2H); LCMS: para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClFNO}_2\text{S}$ calculado 263,0, encontrado 264,0 $[\text{M}+1]^+$.

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(piridin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 30)

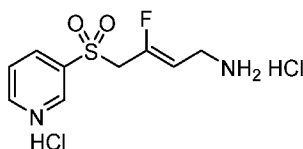
[0353]



35 [0354] Sólido blanco; p.f. 153-155 °C; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8,88 – 8,73 (m, 1H), 8,25 – 8,10 (m, 2H), 7,77 (ddd, $J = 6,8, 4,7, 1,9$ Hz, 1H), 5,26 (dt, $J = 32,9, 7,4$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 19,1$ Hz, 2H), 3,63 (dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz, 2H).

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(piridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 31)

[0355]



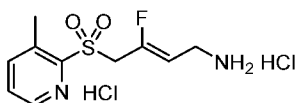
45 [0356] Sólido blanco; p.f. 168-170 °C; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 9,23 (dd, $J = 2,3, 0,8$ Hz, 1H), 9,04 (dd, $J = 5,2, 1,5$ Hz, 1H), 8,64 (dt, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,94 (ddd, $J = 8,2, 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 5,30 (dt, $J = 33,1, 7,4$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 19,1$ Hz, 2H), 3,68 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H).

EJEMPLO 13

[0357] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos S, F, H y I.

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(3-metilpiridin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 43)

[0358]



Procedimiento S: Preparación de 3-metilpiridin-2-tiol

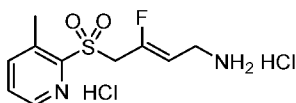
[0359]



[0360] Se recogió 2-cloro-3-metilpiridina (500 mg, 3,93 mmol) e hidrosulfuro de sodio hidrato (2,21 g, 39,36 mmol) en DMF (2,0 mL). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 12 h. Al completarse la reacción (TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL), se acidificó (pH = 5) agregando ácido acético y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para dar 3-metilpiridin-2-tiol (1,50 g, 50,5%). ¹H RMN (600 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 13,5-13,3 (m, 1H), 7,6-7,58 (m, 1H), 7,51 (d, J = 6 Hz, 1H). 2,21 (s, 3H)

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(3-metilpiridin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 43)

[0361]



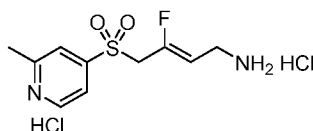
[0362] Sólido blanco opaco; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,53 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,8, 4,5 Hz, 1H), 5,37 (dt, J = 32,9, 7,2 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 19,0 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H).

EJEMPLO 14

[0363] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos S, F, H y I.

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 44)

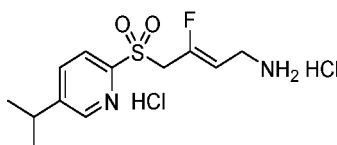
[0364]



[0365] Sólido amarillo pálido; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 9,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,36 (dt, J = 33,0, 7,1 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 18,9 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(5-isopropilpiridin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 34)

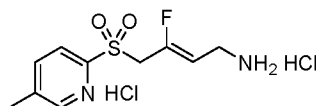
[0366]



[0367] Sólido vítreo blanco; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,12 – 7,94 (m, 2H), 5,28 (dt, $J = 32,9, 7,4$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 19,1$ Hz, 2H), 3,64 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 2H), 3,15 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

5 diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(5-metilpiridin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 35)

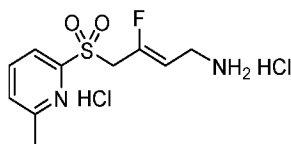
[0368]



10 **[0369]** Sólido blanco; p.f. 155-157 °C; ^1H RMN (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8,67 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,09 (s, 3H), 7,98 (t, $J = 1,4$ Hz, 2H), 5,20 (dt, $J = 34,8, 7,2$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 19,6$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

15 diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 36)

[0370]



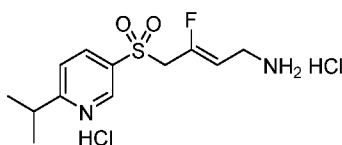
20 **[0371]** Sólido amarillo pálido; p.f. 174-176 °C; ^1H RMN (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8,18 (s, 3H), 8,06 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,23 (dt, $J = 34,8, 7,1$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 19,6$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,61 (s, 3H).

EJEMPLO 15

25 **[0372]** El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos T, U y V luego F, H y I

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(6-isopropilpiridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 49)

30 **[0373]**



Procedimiento T: Preparación de 3-((6-cloropiridin-3-il)tio)propanoato de metilo

35 **[0374]**



40 **[0375]** En un tubo de reacción resellable de 50 mL, se disolvió 2-cloro-5-iodopiridina (2,50 g, 10,5 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (25 mL) a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (100 mg, 0,11 mmol), Xantphos (125 mg, 0,22 mmol), 3-mercaptopropanoato de metilo (1,25 g, 10,5 mmol) y DIPEA (2,50 mL, 14,4 mmol) en forma secuencial bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se desgasificó purgando con gas nitrógeno durante 15 min, y luego gradualmente se calentó a 70 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a esta temperatura durante 6 h. Al completarse la reacción (TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua fría, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200), eluyendo con EtOAc-hexanos 10% para dar 3-((6-cloropiridin-3-il)tio)propanoato de metilo (2,40 g, 99%) como un sólido blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H).

Procedimiento U: Preparación de 3-((6-isopropilpiridin-3-il)tio)propanoato de metilo

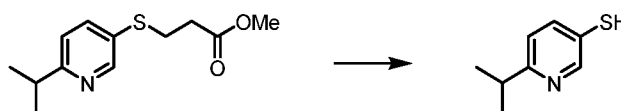
[0376]



[0377] En un balón de 1000 mL, se disolvió 3-((6-cloropiridin-3-il)tio)propanoato de metilo (5,00 g, 21,6 mmol) en THF anhidro (200 mL) y 1-metil-2-pirrolidinona (25 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a -55 °C, y se agregó una solución de acetilacetato de hierro (III) (1,70 g, 4,80 mmol) en THF (50 mL) manteniendo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -55 °C durante 15 min y luego se agregó una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2 M, 50 mL) por goteo a -55 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a -40 °C durante 1 h adicional. Al completarse la reacción (TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se detuvo con solución saturada de NH₄Cl (50 mL), y el producto se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó sobre cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) eluyendo con EtOAc-hexanos 10% para dar 3-((6-isopropilpiridin-3-il)tio)propanoato de metilo (2,60 g, 50 %) como un líquido amarillo pálido.

Procedimiento V: Preparación de 6-isopropilpiridin-3-tiol

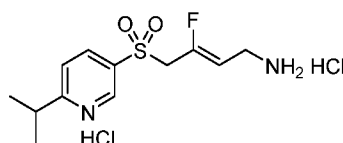
[0378]



[0379] En un balón de 100 mL, se disolvió 3-((6-isopropilpiridin-3-il)tio)propanoato de metilo (860 mg, 3,59 mmol) en THF anhidro (20 mL) y la solución se enfrió a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de tert-butoxido de potasio en THF (1,0 M, 3,5 mL, 3,59 mmol) se agregó a la mezcla precedente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Al completarse la reacción (TLC), la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó con n-hexano para dar 6-isopropilpiridin-3-tiol (655 mg) como un sólido marrón claro. El compuesto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(6-isopropilpiridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 49)

[0380]



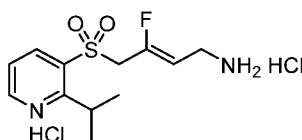
[0381] ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 9,29 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 9,02 (ddd, J = 8,6, 3,5, 2,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,6, 3,2 Hz, 1H), 5,48 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 19,0 Hz, 2H), 3,81 – 3,65 (m, 2H), 3,55 (dq, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 1,53 (dd, J = 7,0, 0,8 Hz, 6H).

EJEMPLO 16

[0382] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos T, U y V luego F, H y I.

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(2-isopropilpiridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 45)

[0383]



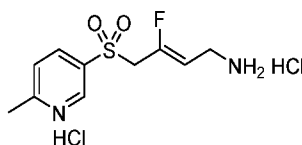
[0384] ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8,95 (dd, $J = 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 8,66 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,0, 5,0$ Hz, 1H), 5,39 (dt, $J = 33,2, 7,3$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 19,0$ Hz, 2H), 4,08 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,72 – 3,62 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

EJEMPLO 17

[0385] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos T y V luego F, H y I.

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(6-metilpiridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 46)

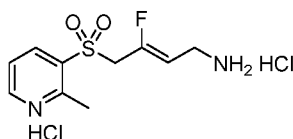
[0386]



[0387] ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 9,17 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,33 (dt, $J = 33,0, 7,3$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J = 19,1$ Hz, 2H), 3,75 – 3,63 (m, 2H), 2,85 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 47)

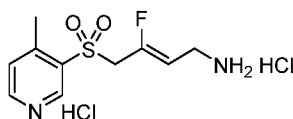
[0388]



[0389] ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 9,00 (dd, $J = 5,6, 1,5$ Hz, 1H), 8,91 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 8,1, 5,6$ Hz, 1H), 5,42 (dt, $J = 33,2, 7,3$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 19,0$ Hz, 2H), 3,79 – 3,64 (m, 2H), 3,12 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(4-metilpiridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 48)

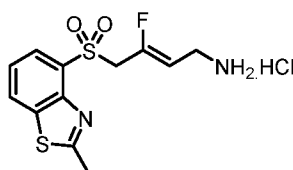
[0390]



[0391] Sólido blanco opaco; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 9,25 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,42 (dt, $J = 33,2, 7,3$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 19,1$ Hz, 2H), 3,70 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Hz, 2H), 2,99 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H).

clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-((2-metilbenzo[d]tiazol-4-il)sulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 50)

[0392]



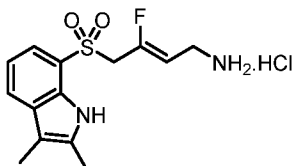
[0393] Sólido amarillo pálido; p.f. 243 – 245 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,37 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,20 (dt, J = 32,8, 7,4 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 19,0 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H).

5 EJEMPLO 18

[0394] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos W, X, Y, Z luego H y I

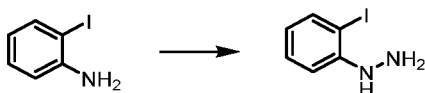
clorhidrato de (Z)-4-((2,3-dimetil-1H-indol-7-il)sulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto 52)

10 **[0395]**



15 Procedimiento W: Preparación de (2-iodofenil)hidrazina

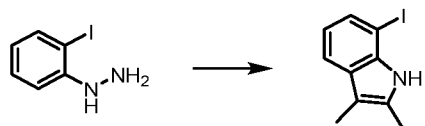
[0396]



20 **[0397]** En un balón de 1L, se trató solución de 2-iodoanilina (40,0 g, 0,182 mmol) en HCl concentrado (250 mL) con una solución de NaNO₂ (15,1 g, 0,22 mmol) en agua (40 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y se trató con SnCl₂ (86,6 g, 0,46 mmol) lentamente a 0°C. La temperatura de la reacción se aumentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante otras 6 h. Al completarse la reacción (TLC), la mezcla de reacción se filtró y se lavó con n-pentano (50 mL) y éter dietílico (50 mL) para dar el compuesto del título (42 g, 98,26%). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 10,2 (br. s, 2H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,7-7,45 (br, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

30 Procedimiento X: Preparación de 7-iodo-2,3-dimetil-1H-indol

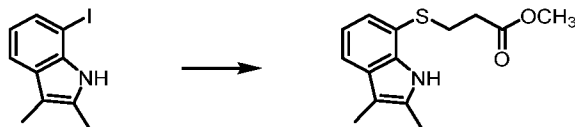
[0398]



35 **[0399]** En un balón de 250 mL, una solución de (2-iodofenil)hidrazina (10 g, 42,73 mmol) en ácido acético (80 mL) se calentó gradualmente a 60°C y se agitó durante 1 h. Se agregó 2-butanona (6,18 g, 85,36 mmol) lentamente a 60°C. La mezcla de reacción resultante luego se calentó a 80°C durante 5 h. Al completarse la reacción (TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua fría, y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc-hexanos 10% para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (2,00 g, 18%). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 10,54 (s, 1H), 7,37-7,24 (m, 2H), 6,73 (t, J = 8 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

45 Procedimiento Y: Preparación de 3-((2,3-dimetil-1H-indol-7-il)tio)propanoato de metilo

[0400]

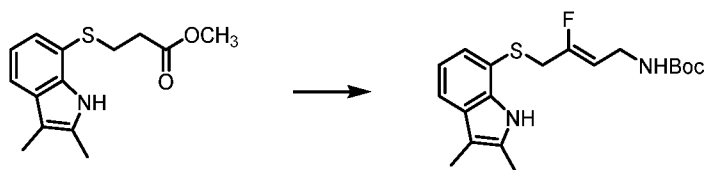


50 **[0401]** En un tubo de reacción resellable de 50 mL, una solución de 7-iodo-2,3-dimetil-1H-indol (1,60 g, 10,5 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se desgasificó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó Pd₂(dba)₃ (50,0 mg, 0,06 mmol),

Xantphos (100 mg, 0,18 mmol), 3-mercaptopropanoato de metilo (0,70 g, 5,90 mmol) y DIPEA (2,00 mL, 11,80 mmol) en forma secuencial bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se desgasificó purgando con gas argón durante 15 min, gradualmente se calentó a 110°C y se agitó a esta temperatura durante 12 h. Al completarse la reacción (TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua fría, y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc-hexanos 10% para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (1,50 g, 96%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,6 (br, 1H), 7,44 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Procedimiento Z: Preparación de (Z)-4-((2,3-dimetil-1H-indol-7-il)tio)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo

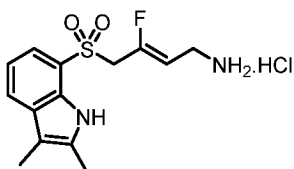
[0402]



[0403] En un balón de 100 mL, se agregó carbonato de cesio (1,49 g, 4,56 mmol) a una solución en agitación de 3-((2,3-dimetil-1H-indol-7-il)tio)propanoato de metilo (0,40 g 1,52 mmol) y (Z)-4-bromo-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (0,41g, 1,53 mmol) en DMF (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Al completarse la reacción (TLC), la mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de agua helada (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos 20% para dar el compuesto del título como un líquido amarillo pálido (350 mg, 63%). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO-) δ ppm: 10,65 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93-6,83 (m, 2H), 4,66 (dt, J = 36,3, 7,2 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 19,5 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

clorhidrato de (Z)-4-((2,3-dimetil-1H-indol-7-il)sulfonil)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto 52)

[0404]

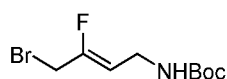


[0405] ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 10,25 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,05 (dt, J = 32,7, 7,4 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 3,55 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 2H), 2,49 – 2,39 (m, 3H), 2,26 (d, J = 0,8 Hz, 3H).

EJEMPLO 19

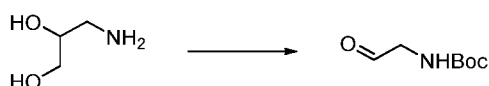
Preparación de (Z)-4-bromo-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo

[0406]



Procedimiento AA: Preparación de 2-oxoetilcarbamato de tert-butilo

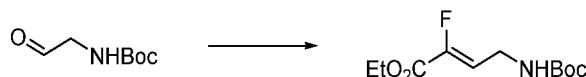
[0407]



[0408] Un recipiente cargado con 3-amino-1,2-propanodiol (50,0 kg, 549 mol) y acetato de etilo (150 L) se enfrió a 0 – 5 °C. A esto se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (120 kg, 550 mol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 20 – 25 °C durante 12 h. Luego de enfriar la mezcla de reacción a 0 – 5 °C, se agregó periodato de sodio (120 kg, 561 mol) en porciones. La suspensión se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción luego se filtró, y la almohadilla de filtrado se lavó con acetato de etilo (180 L). El material filtrado combinado se lavó con NaCl acuoso (10% p/p, 300 L), se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró al vacío para dar 2-oxoetilcarbamato de tert-butilo crudo (70,0 kg, 80%). El material crudo se usó en el paso siguiente sin purificación.

Procedimiento AB: Preparación de (E)- 4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-fluorobut-2-enoato de etilo

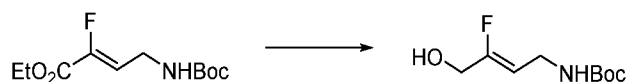
[0409]



[0410] Un recipiente cargado con 2-fluorofosonoacetato de etilo (46,0 kg, 190 mol), acetonitrilo (250 L) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (38,0 kg, 250 mol) se enfrió a 0 – 10 °C. A esto se agregó 2-oxoetilcarbamato de tert-butilo (68,0 kg, 427 mol) por goteo y la mezcla resultante se agitó a 0 – 10 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter tert-butilico metílico (500 L) y agua (500 L), y la agitación se continuó durante 30 min. Después de dejarse en reposo durante otros 30 min, la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se lavó con agua (250 L) y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (56 L) y éter de petróleo (240 L) y se purificó sobre gel de sílice (40 kg, tamaño de malla: 100 – 200), eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (1:10) para dar (E)- 4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-fluorobut-2-enoato de etilo crudo (90 kg). El material crudo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Procedimiento AC: Preparación de (Z)- 3-fluoro-4-hidroxi-2-enilcarbamato de tert-butilo

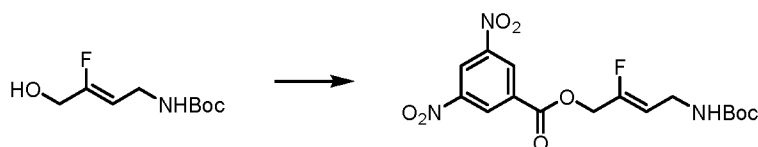
[0411]



[0412] En un recipiente de reacción cargado con (E)- 4-(tert-butoxicarbonilamino)-2-fluorobut-2-enoato de etilo crudo (90,0 kg, 364 mol), THF (314 L) y metanol (36 L) a 0 – 10 °C se agregó borhidruro de sodio (16,6 kg, 439 mol) en porciones a lo largo de 4 h. Luego de completarse la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 – 10 °C durante 3 h. La reacción se detuvo mediante la adición de HCl acuoso (0,5 N, 900 L). El producto luego se extrajo con acetato de etilo (720 L x 2). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua (450 L), y se concentró al vacío. El agua residual se retiró por coevaporación con THF (200 L x 3) para dar (Z)- 3-fluoro-4-hidroxi-2-enilcarbamato de tert-butilo crudo (85 kg). Este material se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Procedimiento AD: Preparación de 3,5-dinitrobenzoato de (Z)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-ilo

[0413]

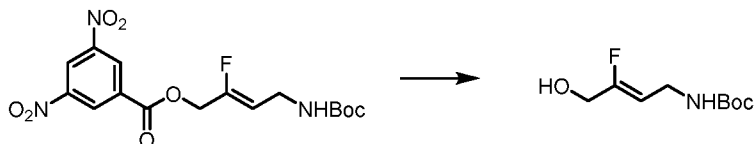


[0414] En un recipiente de reacción cargado con (Z)- 3-fluoro-4-hidroxi-2-enilcarbamato de tert-butilo crudo (170 kg, 828 mol), THF (765 L) y trietilamina (174 L, 1245 mol) a 0 – 20 °C se agregó cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo (190 kg, 824 mol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 0 – 20 °C durante 2 h y luego se diluyó con agua (850 L) y acetato de etilo (1700 L). La fase acuosa se retiró y los materiales orgánicos se lavaron con Na₂CO₃ acuoso (10% p/p, 850 L x 2) y luego agua (850 L). Después de concentrar al vacío (hasta aproximadamente 190 L), se agregó acetato de etilo (245 L). La mezcla se agitó a 55 °C hasta haberse obtenido una solución traslúcida. La mezcla se enfrió a 10 – 20 °C, se agregó n-heptano (730 L) y la mezcla se agitó durante 6 h. El sólido así formado se aisló mediante filtración y se lavó con n-heptano/acetato de etilo (4:1, 170 L). El análisis por HPLC indicó un contenido de isómero E de 30%. EL contenido de isómero E se redujo a 4,3% por medio de un proceso de precipitación descrito a continuación. El sólido se disolvió en acetato de etilo (570 L). A esto se agregó n-heptano y la suspensión resultante se agitó a 20 – 30 °C durante 4 – 6 h. El sólido se aisló mediante filtración y la almohadilla de filtrado se lavó con n-heptano/acetato de etilo (4:1). Este proceso se repitió una vez más para dar 3,5-dinitrobenzoato de (Z)-4-((tert-

butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-ilo (84 kg como una amohadilla húmeda). Este material se utilizó en el siguiente paso.

Procedimiento AE: Preparación de (Z)- 3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de tert-butilo

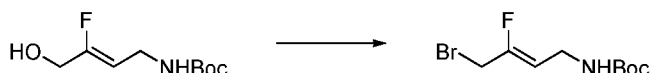
[0415]



[0416] Un recipiente de reacción cargado con 3,5-dinitrobenzoato de (Z)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-fluorobut-2-en-1-ilo (84 kg, 210 mol), THF (187 L) y NaOH acuoso (1,00 M, 420 L) se agitó a 15 – 25 °C durante 2 – 5 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo (966 L) y la agitación se continuó durante 10 – 30 min. Después de dejarse en reposo durante 10 – 30 min y separarse las fases, la fase acuosa se extrajo con más acetato de isopropilo (483 L). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con Na₂CO₃ acuoso (10% p/p, 420 L x 2), NaCl acuoso (10% p/p, 420 L) y luego se concentró hasta aproximadamente 84 L. El agua residual se retiró por coevaporación con THF (468 L) para dar (Z)- 3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de tert-butilo (29,0 kg, 67%). El análisis por HPLC indicó un contenido de isómero E de 3,8%.

Procedimiento AF: Preparación de (Z)- 4-bromo-3-fluorobut-2-enilcarbamato de tert-butilo

[0417]



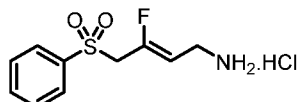
[0418] Un recipiente de reacción cargado con (Z)- 3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de tert-butilo (29,0 kg, 141 mol), THF (290 L) y diisopropiletilamina (DIPEA) (74,0 L, 425 mol) se enfrió a 0 – 10 °C. A esto se agregó una solución de anhídrido metansulfónico (50,0 kg, 287 mol) en THF (145 L) por goteo. Luego de completarse la adición, se agregó bromuro de litio (74,0 kg, 852 mol) en porciones manteniendo la temperatura entre 0 – 10 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 – 10 °C durante 4 h. El análisis por TLC después de este período indicó que se había consumido completamente el material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua (290 L) y el producto se extrajo con acetato de etilo (290 L + 145 L). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua (150 L) y luego se concentró hasta secar. El residuo crudo se colocó en acetato de etilo (67 L) y n-heptano (440 L) y la purificación se llevó a cabo sobre gel de sílice (40 kg; tamaño de malla 100 – 200), eluyendo con acetato de etilo/n-heptano (1:5). Todas las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron hasta secar. se agregó acetato de etilo (56 L) y se continuó la agitación a 40 – 50 °C hasta haberse obtenido una solución traslúcida. A esto se agregó n-heptano (280 L) por goteo. La mezcla se enfrió a 10 – 15 °C y se agitó durante 8 h. El sólido resultante se recogió mediante filtración. El análisis por HPLC indicó un contenido de isómero E de 0,9%. Para reducir adicionalmente el contenido de isómero E el proceso de precipitation se repitió de la siguiente manera. Se agregó acetato de etilo (33 L) y se continuó la agitación a 40 – 50 °C hasta haberse obtenido una solución traslúcida. A esto se agregó n-heptano (164 L) por goteo. La mezcla se enfrió a 10 – 15 °C y se agitó durante 8 h. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para dar (Z)- 4-bromo-3-fluorobut-2-enilcarbamato de tert-butilo (29,5 kg, 68%). El análisis por HPLC indicó un contenido de isómero E de 0,1%. ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,85 (2H, dd, J 6,2, 6,2 Hz), 3,93 (2H, d, J 19,5 Hz), 4,66 (1H, br. s), 5,16 (1H, dt, J = 34,0, 6,5 Hz).

EJEMPLO 20

[0419] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AG y AH.

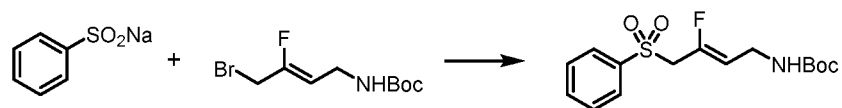
Preparación de clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(fenilsulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 1)

[0420]



Procedimiento AG: Preparación de (Z)-3-fluoro-4-(fenilsulfonil)but-2-en-1-il)carbamato de tert- butilo

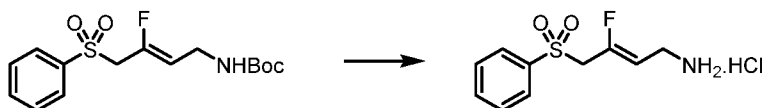
[0421]



[0422] Un recipiente cargado con (Z)-(4-bromo-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (2,40 kg, 8,95 mol) y DMF (12,0 L) se enfrió a entre 15 – 20 °C. A esto se agregó bencensulfonato de sodio (2,20 kg, 13,4 mol) y la mezcla resultante se agitó a 15 – 20 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (12,0 L) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 h adicional. El sólido así formado se aisló mediante filtración, y la almohadilla de filtrado se lavó con más agua (6,0 L). El sólido luego se secó bajo vacío a 50 – 55 °C durante 20 h para dar (Z)-(3-fluoro-4-(fenilsulfonyl)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (2,70 kg, 92%). Tiempo de retención (RT) = 13,75 min; Método - Agilent LC/MSD Serie 1200; columna: ZORBAX SB-C18, ODS 2000 (50 × 4,6 mm, 5 µm) operando en ES modo de ionización (+) o (-); velocidad de flujo 1,5 mL/min; Temperatura (T) = 30 °C; longitud de onda de detección: 214 nm; fase móvil: desde acetonitrilo 5% (que contenía 0,05% de ácido trifluoroacético (TFA)) y agua 95% (que contenía 0,05% de TFA) hasta acetonitrilo 90% y agua 10%, a lo largo de 24 min.

Procedimiento AH: Preparación de clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(fenilsulfonyl)but-2-en-1-amina (Compuesto 1)

[0423]



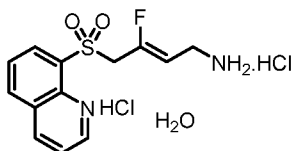
[0424] En un recipiente cargado con HCl (4,00 M en acetato de etilo; 13,5 L, 54,0 mol) y enfriado a entre 10 – 20 °C se agregó una solución filtrada (Hyflo) de (Z)-(3-fluoro-4-(fenilsulfonyl)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (2,70 kg, 8,20 mol) en acetato de etilo (27,0 L). La mezcla de reacción se agitó a 10 – 20 °C durante 6 h. El sólido resultante se aisló mediante filtración, y la almohadilla de filtrado se lavó con acetato de etilo (8,0 L). El sólido luego se secó bajo vacío a 50 – 55 °C durante 40 h para dar clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(fenilsulfonyl)but-2-en-1-amina (Compuesto 1) (2,10 kg; 96%). ¹H-RMN (300 MHz; CD₃OD) δ ppm: 3,64 (2H, dd, J = 7,3, 1,2 Hz), 4,36 (2H, d, J = 19,1 Hz), 5,18 (1H, dt, J = 32,7, 7,4 Hz), 7,65-7,71 (2H, m), 7,79 (1H, tt, J = 7,4, 1,2 Hz), 7,96-8,00 (2H, m); LCMS: para C₁₀H₁₂FNO₂S calculado 229,1, encontrado 230,1 [M+1]⁺.

EJEMPLO 21

[0425] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AI, AJ y AK.

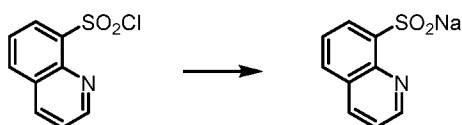
Preparación de diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(quinolin-8-ilsulfonyl)but-2-en-1-amina monohidrato (Compuesto 33)

[0426]



Procedimiento AI: Preparación de quinolin-8-sulfonylato de sodio

[0427]

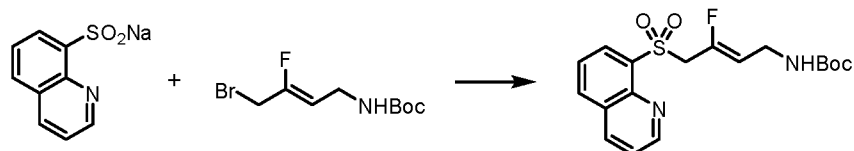


[0428] Un recipiente cargado con Na₂SO₃ (6,70 kg, 53,2 mol) y agua (21,0 L) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. En el recipiente se agregó Na₂CO₃ (5,50 kg, 51,9 mol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 20 min. Luego se agregó cloruro de quinolin-8-sulfonylato (6,00 kg, 26,4 mol) en porciones

manteniendo la temperatura por debajo de 40 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y la almohadilla de filtrado se lavó con metanol (7,0 L). El material filtrado se concentró hasta secar al vacío, y al residuo resultante se agregó metanol (7,0 L). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se filtró y el material filtrado se concentró hasta secar. En un segundo y último ciclo de lavado el residuo se colocó en metanol (10,0 L) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró al vacío para dar quinolin-8-sulfonato de sodio (4,10 kg, 72%).

Procedimiento AJ: Preparación de (Z)-(3-fluoro-4-(quinolin-8-ilsulfonil)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo

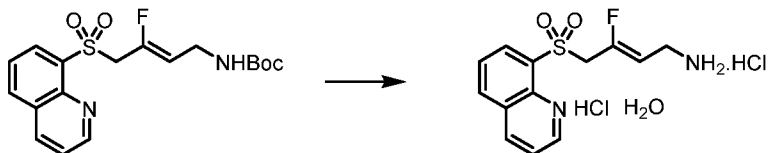
[0429]



[0430] Un recipiente cargado con (Z)-(4-bromo-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (3,50 kg, 13,1 mol), quinolin-8-sulfonato de sodio (4,20 kg, 19,5 mol) y DMF (17,5 L) se enfrió a 15 – 20 °C. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 20 h. La mezcla luego se diluyó con acetato de etilo (35,0 L) y agua (35,0 L), y la agitación se continuó durante otros 10 min. La fase orgánica luego se separó y se lavó con agua (20,0 L x 2). Después de concentrar la fase orgánica hasta aproximadamente 20 L, se agregó n-heptano (42,0 L) por goteo. La suspensión resultante se agitó a 20 – 30 °C durante 20 h. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con n-heptano y luego se secó bajo vacío a 50 – 55 °C durante 20 h para dar (Z)-(3-fluoro-4-(quinolin-8-ilsulfonil)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (3,80 kg, 77%). RT = 12,97 min; Método - Agilent LC/MSD Serie 1200; columna: ZORBAX SB-C18, ODS 2000 (50 × 4,6 mm, 5 µm) operando en modo de ionización ES (+) o (-); velocidad de flujo 1,5 mL/min; Temperatura (T) = 30 °C; longitud de onda de detección: 214 nm; fase móvil: desde acetonitrilo 5% (que contenía 0,05% de ácido trifluoroacético (TFA)) y agua 95% (que contenía 0,05% de TFA) hasta acetonitrilo 90% y agua 10%, a lo largo de 24 min.

Procedimiento AK: Preparación de diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(quinolin-8-ilsulfonil)but-2-en-1-amina monohidrato (Compuesto 33)

[0431]



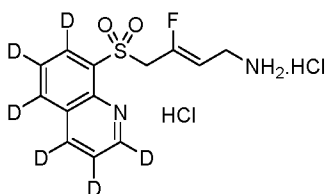
[0432] En un recipiente cargado con HCl (1,5 M en acetato de etilo; 53 L) a 10 – 20 °C se agregó (Z)-(3-fluoro-4-(quinolin-8-ilsulfonil)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (5,3 kg, 14 mol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 4 h. El sólido resultante se aisló mediante filtración y se lavó con acetato de etilo (20 L). A un recipiente que contenía el sólido se agregó acetato de etilo (53 L). La suspensión luego se agitó a 10 – 20 °C durante 2 h. El sólido se aisló mediante filtración y se lavó con acetato de etilo (20 L). El sólido se disolvió en metanol (53 L) y la solución se filtró. A esto luego se agregó agua (500 mL) y éter tert-butilico metílico (53 L) por goteo y se continuó la agitación a 15 °C durante otras 20 h. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo vacío a 55 – 60 °C para dar diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(quinolin-8-ilsulfonil)but-2-en-1-amina monohidrato (Compuesto 33) (4,4 kg, 90%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 9,18 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99 – 7,68 (m, 2H), 5,22 (dt, J = 32,9, 7,4 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 19,4 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 7,7 Hz, 2H); LCMS: para C₁₃H₁₃FN₂O₂S calculado 280,1, encontrado 281,1 [M+1]⁺.

EJEMPLO 22

[0433] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AL y AM.

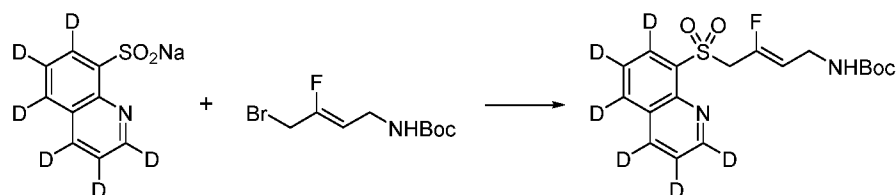
Preparación de diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-((quinolin-8-il-d₆)sulfonil)but-2-en-1-amina (Compuesto 53)

[0434]



Procedimiento AL: Preparación de (Z)-3-fluoro-4-((quinolin-8-il-d6)sulfonyl)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo

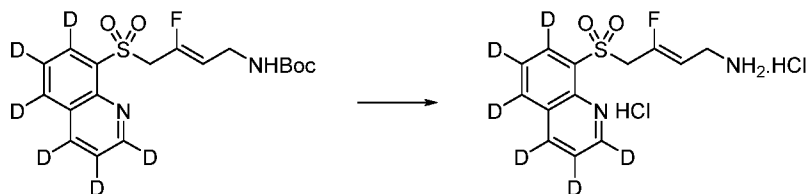
5 [0435]



10 [0436] A una solución agitada de (Z)-4-bromo-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (606 mg, 2,26 mmol) en DMF (4,0 mL) se agregó 2,3,4,5,6,7-hexadeuterioquinolin-8-sulfonato de sodio (500 mg, 2,26 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua (40 mL), y el producto se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (20 mL x 3) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en fase normal (Reveleris), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 20 – 50% para dar (Z)-3-fluoro-4-((quinolin-8-il-d6)sulfonyl)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (470 mg, 53%) como un sólido blanco opaco.

Procedimiento AM: Preparación de diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-((quinolin-8-il-d6)sulfonyl)but-2-en-1-amina (Compuesto 53)

20 [0437]



25 [0438] A una solución agitada de (Z)-3-fluoro-4-((quinolin-8-il-d6)sulfonyl)but-2-en-1-il)carbamato de tert-butilo (450 mg, 1,22 mmol) en metanol (1,0 mL) a temperatura ambiente se agregó HCl (2,0 M en éter dietílico; 4,0 mL, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, precipitando un sólido. La mezcla de reacción se transfirió a un vial y se agitó por centrifugación (4000 rpm, 4 min). El sobrenadante se decantó cuidadosamente, y la almohadilla de filtrado restante se secó bajo alto vacío para dar diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-((quinolin-8-il-d6)sulfonyl)but-2-en-1-amina (355 mg, 81%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5,20 (dt, J = 32,8, 7,4 Hz, 1H), 5,08 – 4,96 (m, 2H), 3,59 (d, J = 7,4 Hz, 2H).

30 EJEMPLO 23

Método para determinar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir LOX y LOXL1-4 de diferentes fuentes

35 [0439] La lisil oxidasa (LOX) es una enzima extracelular dependiente de cobre que oxida los residuos peptidil lisina e hidroxilisina en el colágeno y los residuos de lisina en la elastina para producir peptidil alfa-aminoadipic-delta-semialdehídos. Esta reacción catalítica puede ser inhibida de manera reversible por β-aminopropionitrilo (BAPN) que se une al sitio activo de LOX (Tang S.S., Trackman P.C. and Kagan H.M., Reaction of aortic lysil oxidase with beta-aminopropionitrile. J Biol Chem 1983; 258: 4331-4338). Existen cinco miembros de la familia LOX; estos son LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4. Los miembros de la familia LOX y LOXL pueden adquirirse como proteínas activas recombinantes a partir de fuentes comerciales, o ser extraídos de tejidos animales como aorta bovina, tendones, piel de cerdo; o preparados a partir de cultivos celulares. Los efectos inhibitorios de los compuestos de la presente invención se ensayaron contra la preparación dada de LOX-LOXL usando un método basado en la detección de

peróxido de hidrógeno con un ensayo de oxidación de Amplex Red (Zhou y col. A stable nonfluorescent derivative of resorufin for the fluorometric determination of trace hydrogen peroxide: applications in detecting the activity of phagocyte NADPH oxidase and other oxidases. *Anal. Biochem.* 1997; 253, 162-168). El ensayo se desarrolló usando un formato de 384 o 96 pocillos. Brevemente, en un ensayo en placa estándar negra de fondo transparente de 384 pocillos se agregaron 25 μL de una dilución de cualquiera de las isoenzimas y ortólogos en urea 1,2 M, solución amortiguadora de borato de sodio 50 mM (pH 8,2) en cada pocillo en presencia de mofegilina 1 μM y pargilina 0,5 mM (para inhibir SSAO y MAO-B y MAO-A, respectivamente; no necesario si la enzima es de una forma recombinante o purificada). Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se ensayaron en una curva de respuesta a concentración (CRC) con 11 puntos de datos, típicamente en el rango de micromolar o nanomolar después de la incubación con la enzima durante 30 min a 37°C. Luego se agregaron veinticinco μL de una mezcla de reacción que contenía dos veces la concentración K_M de putrescina (Sigma Aldrich, por ejemplo 20 mM para LOX, o 10 mM para LOXL2 y LOXL3), Amplex Red 120 μM (Sigma Aldrich) y peroxidasa de rábano picante 1,5 U/mL (Sigma Aldrich) preparada en urea 1,2 M, solución amortiguadora de borato de sodio 50 mM (pH 8,2) a los correspondientes pocillos. Los volúmenes precedentes se duplicaron en el caso de la placa de 96 pocillos. La fluorescencia (RFU) se leyó cada 2,5 min durante 30 min en un rango de temperaturas de 37°C, excitación 565 nm y emisión 590 (Optima; BMG labtech). La pendiente de la cinética para cada pocillo se calculó usando el programa de computación de análisis de datos de MARS (BMG labtech) y este valor se resta del valor IC_{50} (Dotmatics). La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad amina oxidasa LOX y otros miembros de la familia se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Actividades inhibitorias de LOX y LOXL2 de los ejemplos de los compuestos de la invención

Compuesto	Actividad de LOX bovina IC_{50} (micromolar)	Actividad de LOXL2 de humano IC_{50} (micromolar)
BAPN	<10	<1
1	<10	<10
2	<10	<10
3	<10	<10
4	<10	<10
5	<1	<1
6	<10	<1
7	<10	<1
8	<1	<1
9	<1	<1
10	<10	<10
11	<1	<1
12	<10	<1
13	<10	<10
14	<1	<1
15	<10	<1
16	<1	<1
17	<10	<1
18	<1	<1
19	<10	<1
20	<10	<1
21	<10	<1
22	<10	<1
23	<10	<1
24	<10	<1
25	<10	<1
26	<10	<1
27	<10	<1
28	<10	<1
29	<10	<1
30	<10	<1
31	<10	<1
32	<10	<1
33	<10	<1
34	<10	<1
35	<10	<1
36	<10	<1
37	<10	<1
38	<10	<1

Compuesto	Actividad de LOX bovina IC ₅₀ (micromolar)	Actividad de LOXL2 de humano IC ₅₀ (micromolar)
39	<10	<1
40	<10	<1
41	<10	<1
42	<10	<1
43	<10	<1
44	<10	<1
45	<10	<1
46	<10	<1
47	<10	<1
48	<10	<1
49	<10	<1
50	<10	<1
51	<10	<1
52	<10	<1

EJEMPLO 24

Los compuestos de la invención actual exhiben inhibición sostenida de LOXL1 y LOXL2

[0440] Para un efecto farmacológico significativo en presencia de alta concentración de sustrato, los compuestos que ejercen inhibición sostenida, a largo plazo de LOX y LOXL1-4 presentan una ventaja fuerte respecto a los inhibidores competitivos ya que el efecto farmacológico supera la presencia del inhibidor no unido. En una forma de realización preferida los compuestos en la invención actual exhiben inhibición sostenida de LOX y LOXL1-4.

Método para determinar la inhibición sostenida de LOX y LOXL1-4 por los compuestos de la invención

[0441] Experimento de dilución con salto: El ensayo se desarrolló usando un formato de 96 pocillos y la concentración de enzima inicial se ajustó a 100 veces mayor que los estudios de inhibición. La enzima se incubó durante 40 minutos a 37°C en presencia de 10 veces o (cuando se requería determinar la concentración de inhibidor excediendo la concentración de enzima) 30 veces concentraciones IC₅₀ del inhibidor de ensayo. Después de la incubación, la mezcla se diluyó 50x en solución amortiguadora de ensayo, seguido por una dilución adicional de 2x en mezcla de reacción de Amplex Red-peroxidasa de rábano picante-putrescina (igual que para los estudios de inhibición) antes de la medición de la fluorescencia. Los resultados se expresaron en % de recuperación de la señal después de un tiempo específico por comparación con los controles no inhibidos. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Medida de la inhibición sostenida de LOXL1 y LOXL2 por los compuestos de la invención

Compuesto	LOXL1 – Recuperación de la actividad. (%)	LOXL2 – Recuperación de la actividad. (%)
Estándar reversible (control)	80,9	96,8
1	2,4	9,5
4	16,7	21,2
5	3,6	10,0
6	2,5	10,4
7	3,0	
8	35,1	
9	4,4	15,1
10		15,2
11	10,2	
12	2,6	9,3
13	3,5	8,9
14	1,9	
15	26,1	
16		14,4
17		5,3
18		6,9
19	7,8	7,9
29	8,6	
30	1,9	
31	8,2	

Compuesto	LOXL1 – Recuperación de la actividad. (%)	LOXL2 – Recuperación de la actividad. (%)
33	4,5	6,9
38	1,6	
45	6,6	
46	1,0	

EJEMPLO 25Farmacocinética *in vivo*

[0442] Los compuestos de ensayo (10 mg/kg y 30 mg/kg en PBS, p.o. n=3) se administraron a ratas Wistar macho de entre 7 y 9 semanas. Se recolectaron muestras de sangre del compuesto de ensayo a los puntos en el tiempo de 0,25 h – 8,00 h (Compuesto 1); 0,5 h – 8,00 h (Compuesto 33) luego de la administración, de la vena de la cola.

[0443] Preparación de la muestra: se mezclaron 20 µL de las muestras de calibración (única), muestras de QC (por duplicado) y muestras de plasma de rata con 60 µL de acetonitrilo conteniendo estándar interno (IS; 200 ng/mL de tolbutamida y 50 ng/mL de propanolol) en tubos Eppendorf. La mezcla se agitó con vórtex durante 1 min, luego se centrifugó durante 10 min, se transfirieron 50 µL del sobrenadante a una placa de 96 pocillos con 100 µL de agua. Después de agitar durante 10 min, se inyectaron 10 µL en el sistema de cromatografía líquida-espectrometría de masa (LC-MS/MS) para el análisis.

Método LC (Compuesto 1)

[0444]

HPLC: Agilent 1100; Espectrómetro de masas: API 4000

Columna: Phenomenex Gemini C18 5 µm 50 x 4,6 mm

Fase móvil: ácido fórmico 0,1% en agua, ácido fórmico 0,1% en acetonitrilo

Método LC (Compuesto 33)

HPLC: Shimadzu LC30AD; Espectrómetro de masas: API 4000

Columna: Agilent SB C18 1,8 µm 50 x 2,1 mm

Fase móvil: ácido fórmico 0,1% en agua, ácido fórmico 0,1% en acetonitrilo

[0445] Para la dilución de las muestras: se agregaron 10 µL a 90 µL de plasma de rata blanco. La mezcla se precipitó con 300 µL de acetonitrilo conteniendo IS en tubos Eppendorf. La mezcla se agitó con vórtex durante 1 min, luego se centrifugó durante 10 min, se transfirieron 50 µL a una placa de 96 pocillos con 100 µL de agua. Después de la agitación durante 10 min, se inyectaron 10 µL en el sistema LC-MS/MS para el análisis. En la Tabla 5 y Tabla 6 se muestran determinadas concentraciones medias en plasma para los Compuestos 1 y 33, respectivamente.

Tabla 5

Concentración media en plasma del Compuesto 1 luego de la dosificación p.o. de 10 y 30 mg/kg

Compuesto 1				
Tiempo (horas)	Dosis p.o. (mg/kg)			
	10		30	
	Concentración media en plasma (ng/mL)	Desv. Estándar	Concentración media en plasma (ng/mL)	Desv. Estándar
0,25	379,0	201,0	1057,3	9,4
0,50	736,2	127,5	2088,0	180,9
1,00	449,6	0,7	1202,9	186,7
2,00	133,6	38,5	657,4	60,8
3,00	66,4	18,0	238,5	14,2
5,00	27,2	11,8	41,3	20,6
8,00	6,4	2,7	13,5	NA

Tabla 6

Concentración media en plasma del Compuesto 33 luego de la dosificación p.o. de 10 y 30 mg/kg

Compuesto 33				
Tiempo (horas)	Dosis p.o. (mg/kg)			
	10		30	
	Concentración media en plasma (ng/mL)	Desv. Estándar	Concentración media en plasma (ng/mL)	Desv. Estándar
0,50	771,3	465,4	3714,2	352,1
1,00	548,3	243,4	3013,6	309,2
2,00	246,0	100,2	1474,8	187,1
4,00	56,4	49,4	184,7	23,0
8,00	8,4	5,2	13,7	0,7

EJEMPLO 26

Participación deseada

[0446] Una dosis individual de un inhibidor basado en mecanismo puede ser suficiente para bloquear la actividad enzimática *in vivo* durante un periodo prolongado.

Medida de la actividad de lisil oxidasa– ensayo en rebanada de oreja

[0447] Las orejas, recolectadas inmediatamente después de la eutanasia de las ratas (tratadas o sin tratar con un inhibidor de LOX), se congelaron rápidamente en hielo seco para el almacenamiento a -80°C. Para el ensayo, se cortaron muestras de 5x5 mm (aún a medio descongelar), se embebieron en gel de agarosa y se cortaron en secciones transversales de 200 µM de espesor (vibratome). Las secciones delgadas se recolectaron en PBS helado con inhibidores de proteasas, y se dejó reposar en el baño durante 2 a 3 horas, para permitir que los contaminantes solubles difundan hacia afuera antes del ensayo. Para un formato de placa de 96 pocillos: se recolectaron tres rebanadas delgadas, se secaron suavemente con Kimwipe, y se transfirieron a cada pocillo con 100 µl de solución amortiguadora de ensayo (urea 1,2 M, solución amortiguadora de borato de sodio 50 mM, pH 8,2), durante una preincubación de 30 minutos a 37°C en presencia de mofegilina 1 µM y pargilina 500 µM. Se había agregado BAPN (500 µM) a todos los pocillos de “control bajo”. Se realizó un mínimo de tres réplicas para cada condición.

[0448] Después de la preincubación, se agregaron 100 µl de mezcla de Amplex Red-peroxidasa de rábano picante (HRP) (Amplex Red 120 µM, HRP 1,5 U/mL, putrescina 20 mM) a todos los pocillos, y la placa se leyó a 37°C cada 2,5 minutos 13 veces, (544 nm de excitación y 590 nm de emisión, en un BMG Clariostar, en modo orbital, de lectura superior). La pendiente de las curvas de cinética, con sustracción de los valores obtenidos en los controles bajos (en presencia de BAPN), se consideró una medida de la actividad específica de la lisil oxidasa en la muestra.

EJEMPLO 27

Medida de la actividad de lisil oxidasa en la aorta

[0449] Preparación de la muestra: Todas las actividades de las preparaciones se realizaron sobre hielo, con las soluciones amortiguadoras en presencia de inhibidores de proteasas (PMSF: Sigma P7626, 0,25 mM, Aprotinina: Sigma A6279, 1 µL por mL) (*Methods in Cell Biology*, 2018; 143: 147 - 156). Se quitó la adventicia circundante y el músculo/grasa de la muestra de aorta congelada en solución amortiguadora de lavado helada (NaCl 0,15 M, borato de sodio 50 mM, pH=8,0, con inhibidores de proteasas) usando pinzas delgadas, bajo un microscopio de disección. La aorta se secó sobre un Kimwipe y se pesó en un tubo Eppendorf de 1,5 mL y se dejó sobre hielo. Después de congelar rápidamente la aorta en nitrógeno líquido, se usó un mortero y un pisón (almacenado a -80°C) para pulverizar el tejido. El tejido pulverizado se transfirió a un tubo designado que contenía esferas metálicas, 10 x volumen en peso de Solución amortiguadora de lavado + inhibidores de proteasas. Los tejidos se homogeneizaron durante 5 segundos usando un molino de esferas. El homogenato se centrifugó a 10.000xg durante 10 minutos a 4°C and y se descartó el sobrenadante. Los pasos de homogeneización y lavado se repitieron dos veces más. El pellet resultante se resuspendió en 3x volumen en peso de solución amortiguadora de urea 6 M (borato de sodio 50 mM, urea 6 M, pH=8,2) + inhibidores de proteasas, y luego se agitó con vórtex. La muestra se dejó luego a 4°C en un agitador por rotación durante 3 horas de extracción. Después de la extracción, la muestra se centrifugó (10.000xg a 4°C durante 20 minutos) y se retuvo el sobrenadante. Se transfirió un volumen igual de todas las muestras a un tubo nuevo para la dilución (el mínimo requerido es 33 µL). Las muestras se diluyeron a 2,4 M de urea (la muestra en esta etapa tiene aproximadamente 4,5 M de urea) con solución amortiguadora de borato de sodio (borato de sodio 50 mM, pH 8,2) + inhibidores de proteasas, y se usó en el ensayo posterior.

[0450] Ensayo: se agregaron pargilina (concentración final de 0,5 mM) y mofegilina (concentración final de 1 μ M) a las muestras. Se establecieron pocillos por duplicado en placa negra de 384 pocillos, a 25 μ L por pocillo. A un duplicado se agregaron 0,5 μ L de BAPN 30 mM (inhibidor pan-lox); suministrando el valor de fondo (control bajo). Luego se incubaron las muestras durante 30 minutos a 37 °C. Se agregó la mezcla de reacción (25 μ L) a cada pocillo (las concentraciones se mostraron como 2x de la concentración final en el ensayo: 120 μ M Amplex red, 1,5 U/mL de HRP, putrescina 20 mM). Luego se midió la fluorescencia de la placa cada 2,5 min (Excitación: 544 nm/Emisión: 590 nm/ganancia: 1260; 37°C) en un Fluostar™.

[0451] Se administró a ratas Wistar macho jóvenes una dosis oral individual (10 o 30 mg/kg) de Compuestos 1 o 33 (Tabla 5 y 6 respectivamente) y se midió la actividad enzimática en los tejidos con una actividad basal alta a esta edad, en la oreja (**Figura 2a y b**; Compuesto 1 y 33 respectivamente) y la aorta (**Figura 3c**; Compuesto 33 solamente). Las respuestas se normalizaron a la actividad medida en los animales tratados con solución salina (control).

[0452] El Compuesto 1 descrito en la presente ejerce una inhibición de acción prolongada de LOX. Mientras que las concentraciones plasmáticas del Compuesto 1 están bastante por debajo de la IC₅₀ después de 8 horas (Tabla 5) en el plasma de las ratas, se mide una reducción sostenida dependiente de la dosis en la actividad de LOX 24 horas después de una dosis oral individual (**Figura 2a**); >20 horas después, las concentraciones plasmáticas de Compuesto 1 cayeron por debajo de la IC₅₀.

[0453] Se halló que una dosis alta individual (30 mg/kg) de Compuesto 33 abolió completamente la actividad de lisil oxidasa. Mientras que las concentraciones plasmáticas de Compuesto 33 están bastante por debajo de la IC₅₀ después de 8 horas (Tabla 6), la vida media de recuperación es de entre 2 y 3 días (oreja) y 24 horas (aorta) (**Figuras 2b y 2c**). Por lo tanto, el Compuesto 33 produce una inhibición de acción prolongada que dura más que la presencia del compuesto activo en el plasma.

EJEMPLO 28

Método para determinar la capacidad de los compuestos de Fórmula I para inhibir a SSAO/VAP-1 recombinante humana

[0454] Se determinó la actividad de la amina oxidasa SSAO/VAP-1 recombinante humana usando el método colorimétrico acoplado como se describió para la monoamina oxidasa, las amina oxidasas que contienen cobre y enzimas relacionadas (Holt A. y Palcic M., A peroxidase-coupled continuous absorbance plate-reader assay for flavin monoamine oxidases, copper-containing amine oxidases and related enzymes. *Nat Protoc* 2006; 1: 2498-2505). Brevemente, se ensambló un molde de ADNc clonado correspondiente a los residuos 34 a 763 de SSAO/VAP-1 humana, e incorporando una secuencia señal de Ig kappa (κ) de ratón, el marcador de epítopo Flag en el extremo N terminal y el sitio de escisión del virus del grabado del tabaco (TEV), en un vector de expresión de mamíferos (pLO-CMV) en Geneart AG. Este vector que contenía los residuos de SSAO/VAP-1 humana se transfectó a la línea celular mutante de glicosilación CHO-K1, Lec 8. Se aisló un clon que expresa establemente la SSAO/VAP-1 humana y se cultivó a escala grande. La SSAO/VAP-1 humana activa se purificó y recuperó usando cromatografía de inmunoafinidad. Este se usó como fuente para la actividad SSAO/VAP-1. Se desarrolló un ensayo colorimétrico de alto rendimiento usando el formato de 96 o bien de 384 pocillos. Brevemente, en un ensayo en placa estándar de 96 pocillos se agregaron 50 μ L de SSAO/VAP-1 humana purificada (0,25 μ g/mL) en solución amortiguadora de fosfato de sodio 0,1 M (pH 7,4) a cada pocillo. Se disolvieron los compuestos de prueba en DMSO y se ensayaron en una Curva de Respuesta a la Concentración (CRC) con entre 4 y 11 puntos de datos, típicamente en el rango micromolar o nanomolar después de la incubación con SSAO/VAP-1 humana durante 30 min a 37 °C. Después de 30 min de incubación, se agregaron 50 μ L de la mezcla de reacción conteniendo bencilamina 600 μ M (Sigma Aldrich), Amplex Red 120 μ M (Sigma Aldrich) y 1,5 U/mL de peroxidasa de rábano picante (Sigma Aldrich) preparada en solución amortiguadora de fosfato de sodio 0,1 M (pH 7,4) al pocillo correspondiente. Las unidades de fluorescencia (RFU) se leyeron cada 2,5 min durante 30 min a 37 °C, con excitación a 565 nm y emisión a 590 (Optima; BMG labtech). Se calculó la pendiente de la cinética para cada pocillo usando el programa de computación para análisis de datos MARS (BMG labtech) y se usó este valor para deducir el valor de IC₅₀ (Dotmatics). La capacidad de los compuestos de Fórmula I para inhibir a SSAO/VAP-1 se muestra en la Tabla 7.

EJEMPLO 29

Método para determinar la capacidad de los compuestos de Fórmula I para inhibir a la MAO-B humana recombinante

[0455] Se ensayó la especificidad de los compuestos de esta invención para determinar su capacidad para inhibir las actividades de MAO-B *in vitro*. Se usó la MAO-B humana recombinante (0,06 mg/mL; Sigma Aldrich) como fuente de actividades enzimáticas MAO-B. El ensayo se llevó a cabo de una manera similar a la SSAO/VAP-1 humana (Ejemplo 28) excepto que se usó el sustrato bencilamina a 100 μ M. La capacidad de los compuestos de Fórmula I para inhibir a la MAO-B se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7

Selectividad de los Compuestos de Fórmula I para LOX y LOXL2 en comparación con SSAO/VAP-1 y MAO-B

Compuesto	IC ₅₀ de Actividad de SSAO/VAP-1 (micromolar)	IC ₅₀ de Actividad de MAO-B (micromolar)
BAPN	>30	>30
1	>30	>30
2	>30	>30
3	>30	>30
4	>30	<10
5	>30	>30
6	>30	>30
7	>30	>30
8	>30	>30
9	>30	<10
10	>30	>30
11	>30	>30
12	>30	>30
13	>30	<10
14	>30	>30
15	>30	>30
19	>30	>30
23	>30	-
28	>30	-
31	>30	-
32		>30
33	>10	>30
45	>30	
50	>30	
51	>10	>30
53	>30	

[0456] Las enzimas LOX y LOXL1-4 son miembros de una gran familia de amina oxidasas dependientes de flavina y dependientes de cobre, que incluyen a la SSAO/VAP-1 y la monoamina oxidasa-B (MAO-B). Los compuestos de la presente invención inhiben en forma selectiva a los miembros de la familia de enzimas LOX con respecto a SSAO/VAP-1, MAO-B y otros miembros de la familia de amina oxidasas. Los ejemplos de la magnitud de la selectividad se pueden observar en la Tabla 5.

EJEMPLO 30

Modelo de Daño en Ratón

[0457] Los ratones recibieron un daño por escisión de tejido dérmico. En el grupo de tratamiento, se aplicó solución al 1% de Compuesto **1** en forma tópica entre 24 horas después del daño y 1 semana después del daño. Luego se dejaron curar las heridas durante una semana adicional. Se sacrificaron los ratones a los 14 días después del daño y se analizó el tejido para contenido de colágeno I, y para cambios de morfología e histología macroscópicas.

[0458] Se redujo la cantidad de colágeno I (medido usando LCMS y normalizado a contenido de proteínas) en el tejido tratado en comparación con el control (**Figura 3a**). La histología mostró haces gruesos paralelos de colágeno en el tejido de cicatrización control. El tejido tratado con el Compuesto **1** mostró menor densidad de haces, y una estructura más "normal" del colágeno (**Figura 3b y 3c**).

EJEMPLO 31

Modelo de Daño por Quemadura en Porcinos

[0459] Los cerdos recibieron daños por quemadura dérmica profunda de 4 x 25 cm², 2 a cada flanco. A partir del momento de la reepitelización, en cada cerdo, se trataron 2 heridas con crema al 3% de Compuesto **1** en forma diaria durante 4 semanas, y otras 2 recibieron crema control. Se sacrificaron los cerdos y se procesó el tejido para su análisis.

[0460] La actividad de LOX se redujo en forma significativa en el tejido tratado (**Figura 4a**), así como también la proteína colágeno I total (**Figura 4b**). La morfología (**Figuras 4c-f**) y la histología (**Figuras 4g-h**) macroscópicas apoyan la reducción de la densidad de las fibras de colágeno gruesas en las heridas tratadas.

EJEMPLO 32Modelo de Cáncer de Páncreas en Ratón

[0461] Ratones inmunosuprimidos atímicos hembra (entre 4 y 5 semanas de edad) recibieron la inoculación de MiaPaca-2luc (línea celular pancreática humana) directamente en el páncreas. La intensidad de señal de bioluminiscencia medida y el peso corporal se usaron para estratificar los tumores en grupos de tratamiento en el día 14 después de la inoculación inicial. Los grupos de tratamiento incluyeron 1. Vehículo, i.p. 3 veces por semana. 2. Abraxano (10 mg/kg, i.p. 2 veces por semana) y gemcitabina (dosis inicial de 100 mg/kg i.p., para la segunda dosis se redujo a 60 mg/kg i.p. debido a toxicidad aguda y se dio dos veces por semana). 3. Abraxano (dosificado como se describió previamente) y gemcitabina (dosificada como se describió previamente) y Compuesto **33** (10 mg/kg i.p. 3 veces por semana) (véase la **Figura 5a**). Se sacrificaron los ratones en el día 43 después de la inoculación del tumor. Se monitorearon los ratones para su condición y cambios de peso dos veces por semana. Se monitoreó el crecimiento del tumor *in vivo* mediante adquisición de imágenes bioluminiscentes a lo largo de los estudios (**Figura 5b**) y se monitorearon los órganos *ex vivo* al momento de la toma del tejido (**Figura 5c-e**).

EJEMPLO 33Modelo de Esclerosis en Ratón

[0462] Se administró bleomicina subcutánea cada dos días (durante 20 días totales) a ratones C57BL/6 hembra para inducir fibrosis de piel como un modelo de esclerosis. Las lesiones se trataron con Vehículo, o bien con 0,5%, 1% o 3% de Compuesto 1. La histología de completó después de 21 días. El análisis histológico se muestra en las **Figuras 6(a-c)**.

EJEMPLO 34Modelo de Mielofibrosis Primaria en Ratón

[0463] Se inyectaron por vía intraperitoneal ratones GATA1low macho y hembra de entre quince y dieciséis semanas de edad con vehículo (aceite de oliva), o bien con Compuesto **19** a una dosis de 15 mg/kg, cuatro veces por semana durante 10 semanas. Luego se sacrificaron los ratones y se extrajeron los bazo y fémures para histología y análisis (**Figuras 7(a-e)** y **Figuras 8(a-d)**).

[0464] Los ratones tratados con Compuesto **19** tuvieron pesos de bazo ajustados al peso corporal significativamente menores en comparación con el grupo tratado con vehículo ($242,25 \pm 18$ mg vs $305,11 \pm 22,4$ mg, $p < 0,05$). No hubo diferencias en los parámetros hematológicos previos al tratamiento, sin embargo, los ratones del grupo de tratamiento tuvieron conteo de plaquetas significativamente menores en comparación con los ratones tratados con vehículo en forma posterior al tratamiento ($77,5 \pm 4,4$ K/ μ L vs 106 ± 12 , $p < 0,05$). La fibrosis de médula ósea (BM) y esplénica fue significativamente menor en los ratones del grupo de tratamiento en comparación con el vehículo. Se contaron los megacariocitos (MK) de BM morfológica con tinción de H&E y se encontraron disminuidos en los ratones del grupo de tratamiento en comparación con el vehículo ($24,65 \pm 0,6$ por campo de $20 \times$ vs $32,91 \pm 0,71$, $p < 0,001$).

EJEMPLO 35Modelo de obstrucción ureteral unilateral (UUO)

[0465] Se usó un modelo de fibrosis aguda de riñón por obstrucción ureteral unilateral (UUO) de 14 días en ratones para imitar las diferentes etapas de nefropatía obstructiva conducente a fibrosis tubulointersticial de forma acelerada. La cirugía de UUO se llevó a cabo por ligación del uréter izquierdo produciendo una disminución inducida de espesor renal izquierdo y atrofia (indicada por una disminución significativa del peso del riñón y la proporción de peso de riñón/peso corporal en comparación con el lado contralateral) así como un incremento significativo de la fibrosis del riñón. Los grupos de tratamiento recibieron Compuesto 33 (10 mg/kg en forma diaria) por vía oral durante el estudio. El Compuesto 33 incrementó el peso y el espesor renal y redujo el área de fibrosis medida con Rojo Picrosirius (Figura 9). Se usó Captopril (~32 mg/kg/día en el agua de bebida) como control positivo.

EJEMPLO 36Modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina

[0466] Se administraron a ratones C57Bl/6 cantidades de 1,5U/kg de Bleomicina clínica genérica (Blenoxane) a través de administración orofaríngea. El Compuesto 33 se dosificó en forma diaria a través de alimentación forzada oral durante 21 días, después de lo cual se extrajeron los tejidos y se analizaron. Como se muestra en la Figura 10, el Compuesto 33 redujo en forma significativa la puntuación de Ashcroft y el peso pulmonar. Según lo esperado para un

inhibidor de la lisil oxidasa, el número de entrecruzamientos inmaduros (DHLNL) y maduros (PYD) por pulmón también se redujo en 37 y 45 por ciento, respectivamente.

EJEMPLO 37

El Compuesto 33 reduce la metástasis asociada con fibrosis

[0467] Hay cada vez más evidencia de que para que ocurra la metástasis del cáncer, necesita establecerse un nicho premetastásico para ayudar a la extravasación y a la colonización metastásica. Se cree que un microambiente fibrótico potencia la invasión tumoral y la metástasis.

[0468] Se indujo fibrosis hepática mediante el tratamiento de ratones BALB/c dos veces por semana con 1 mg/kg de tetracloruro de carbono (CCl₄) durante un periodo de 8 semanas. En paralelo, se administró un tratamiento con Compuesto 33 (20 mg/kg por día, ip), el cual redujo en forma significativa la fibrosis del hígado (Figura 11a y b). Al final de la semana 4, se inyectó una línea celular de cáncer de mama de ratón (4t1) por vía ortotópica (como se indica en la Figura 11a). El tratamiento con el Compuesto 33 redujo en forma significativa la fibrosis del hígado (Figura 11b), los entrecruzamientos de colágeno y la carga metastásica en el hígado (Figura 11c y 11d). No se observaron diferencias en el crecimiento del tumor primario o en los entrecruzamientos de colágeno.

EJEMPLO 38

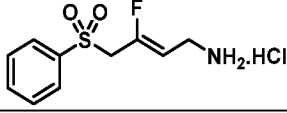
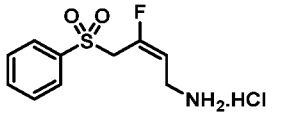
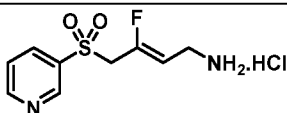
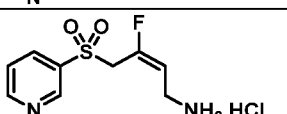
Los compuestos de la presente invención tienen menor actividad de sustrato para la SSAO en comparación con el *E*-alqueno, contraparte isomérica

[0469] La minimización de la actividad inespecífica es una consideración clave en el diseño y desarrollo de compuestos destinados a la aplicación terapéutica. Los compuestos como el *E*-1 han sido ejemplos de inhibidores de la amina oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO) [WO2009/066152]. Se ha informado que las moléculas de este tipo también pueden volverse sustratos de la SSAO, generando metabolitos potencialmente tóxicos (Foot y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 3935-3940). En una forma de realización preferida, los compuestos de la presente invención no son ni inhibidores ni sustratos de la SSAO.

Medida de conversión de sustrato para la SSAO

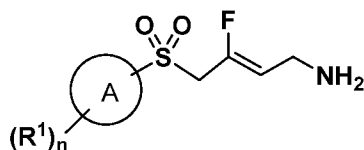
[0470] En resumen, el ensayo empleado determina la propensión del sustrato de un Compuesto en relación al fondo (dimetilsulfóxido solo). Se midió la oxidación del compuesto mediante la rhSSAO por ensayo fluorométrico (Holt y Palcic, Nature Protocols, Vol. 1 Nro. 5 (2006) 2498-2505). Brevemente, se incubó la rhSSAO durante 2 horas a 37 °C en solución amortiguadora de HEPES antes del agregado de un volumen igual de Amplex Red (20 mM), peroxidasa de rábano picante (4 U/ml), y Compuesto (2,5 mM) en la misma solución amortiguadora. Inmediatamente se midió la cinética de formación de resorufina usando el lector Optima (BMG Labtech GmbH, Ortenburg, Alemania), a 37 °C. Los resultados representativos se muestran en la Tabla 86.

Tabla 8

Estructura	Compuesto	Inhibición (IC ₅₀) de SSAO recombinante humana (rhSSAO)	Actividad de sustrato para rhSSAO
	1	>100 μM	sin conversión significativa
	<i>E</i> -1	-	conversión como sustrato
	31	27 μM	sin conversión significativa
	<i>E</i> -31	-	conversión como sustrato

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable, forma polimórfica, solvato, hidrato o forma tautomérica del mismo; donde:

A es arilo o heteroarilo;

cada R¹ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en X-R₂, halógeno, deuterio, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -CN, -C(O)OR₃, -C(O)NR₄R₅, -S(O)₂NR₄R₅, -S(O)₂R₆, -NR₈C(O)R₉, y -NR₈S(O)₂R₉; donde cada C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO₂CH₃, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃ y -O-CF₃;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, CH₂, OCH₂, CH₂O, CH₂S(O)₂, CONH y NHCO;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; donde cada R² está opcionalmente sustituido por uno o más R⁷;

R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO₂CH₃, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃ y -O-CF₃;

R₄ y R₅ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO₂CH₃, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃ y -O-CF₃; o

R₄ y R₅ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 4 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃;

R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, C3-7cicloalquilo, -C(O)OR₃, -C(O)NR₄R₅, -NR₄C(O)R₆, -S(O)₂NR₄R₅, -NR₄S(O)₂R₆ y -S(O)₂R₆; donde cada C1-6alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y -OH;

R₈ es hidrógeno o C1-6alquilo;

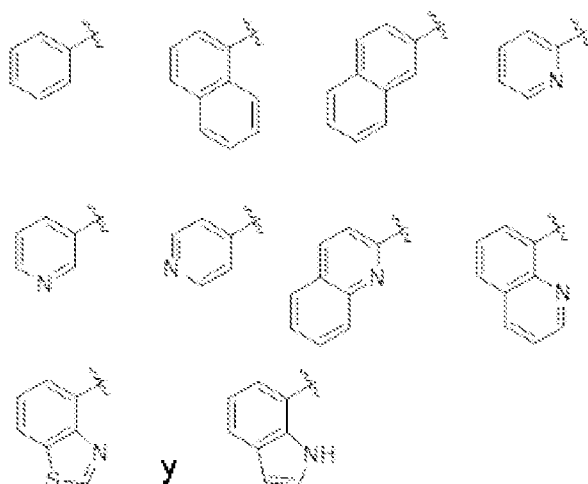
R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; o

R₈ y R₉ se combinan para formar un anillo de entre 5 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

y

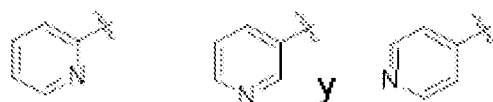
n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo, piridinilo, quinolinilo, benzotiazolilo e indolilo, o donde A se selecciona entre el grupo que consiste en:



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde A es heteroarilo.

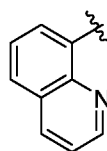
5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde A se selecciona entre el grupo que consiste en



;

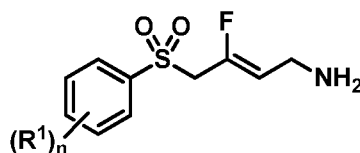
10 R1 es metilo o isopropilo; y n es 0 o 1.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde A es



y n es 0.

20 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de Fórmula Ia:



Fórmula Ia

25 o una sal farmacéuticamente aceptable, forma polimórfica, solvato, hidrato o forma tautomérica del mismo; donde:

30 cada R1 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en X-R2, halógeno, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -CN, -C(O)OR3, -C(O)NR4R5, -S(O)2NR4R5, -S(O)2R6, -NR8C(O)R9, y -NR8S(O)2R9; donde cada C1-6alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SO2CH3, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF3, -CH2CF3 y -O-CF3;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, CH2, OCH2, CH2O, CH2S(O)2, CONH y NHCO;

35 R2 se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; donde cada R2 está opcionalmente sustituido con uno o más R7;

R3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo;

R4 y R5 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; o

R4 y R5 cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 4 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R6 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo;

R7 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, C3-7cicloalquilo, -C(O)OR3, -C(O)NR4R5, -NR4C(O)R6, -S(O)2NR4R5, -NR4S(O)2R6 y -S(O)2R6; donde cada C1-6alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y -OH;

R8 es hidrógeno o C1-6alquilo;

R9 se selecciona entre el grupo que consiste en C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo; donde cada C1-6alquilo y C3-7cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C1-4alquilo, -O-C1-4alquilo, -CF3, -CH2CF3, y -O-CF3; o

R8 y R9 se combinan para formar un anillo de entre 5 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

y

n es 0, 1, 2 o 3.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde n es 0.

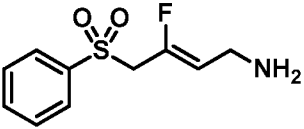
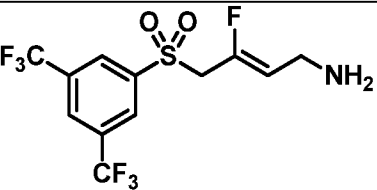
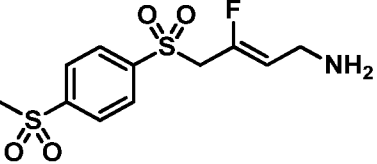
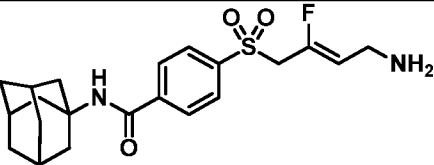
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde cada R1 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, C1-6alquilo, O-C1-6alquilo, arilo, y -S(O)2R6; donde cada C1-6alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno;

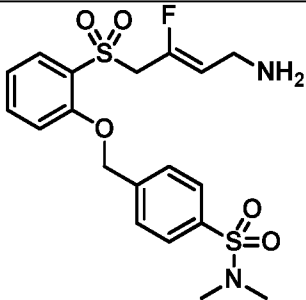
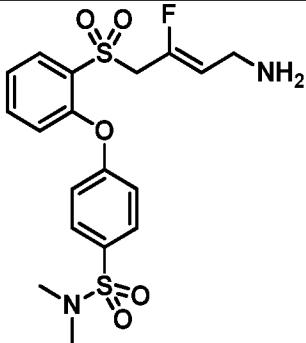
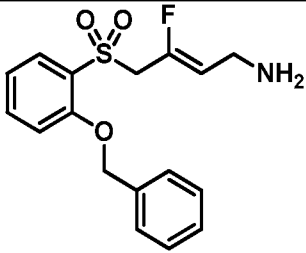
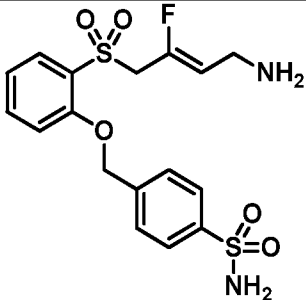
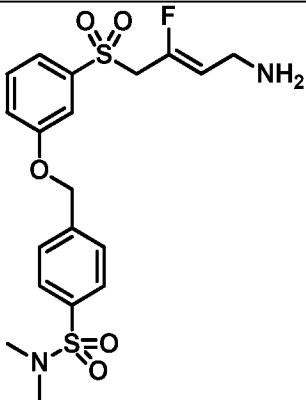
R6 es C1-6alquilo;

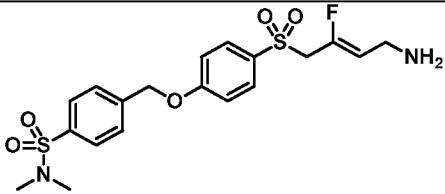
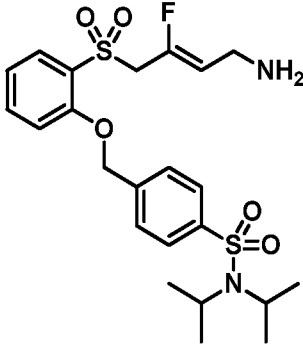
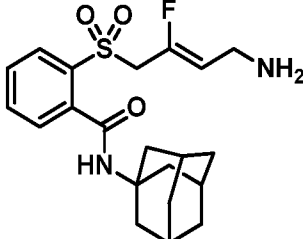
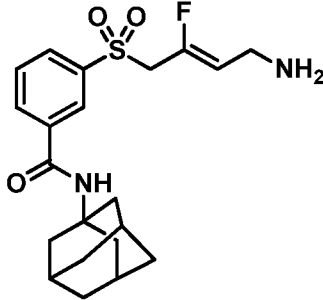
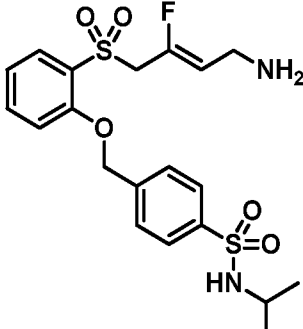
y

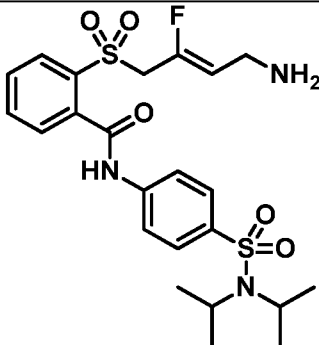
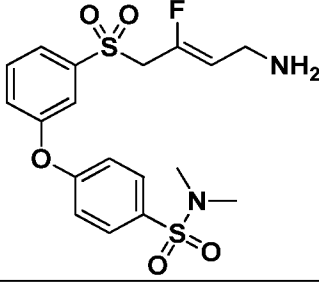
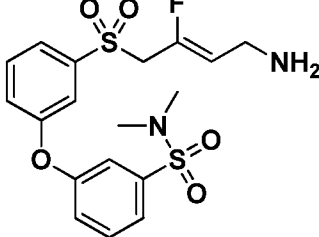
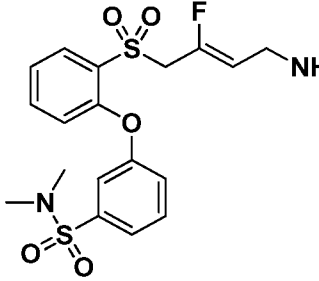
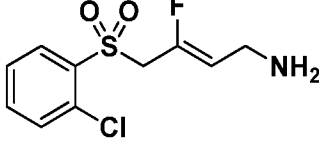
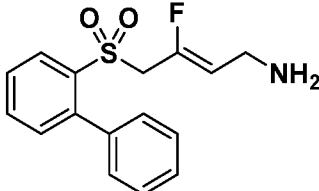
n es 1 o 2.

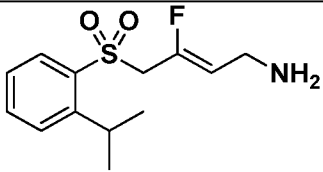
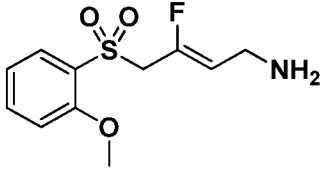
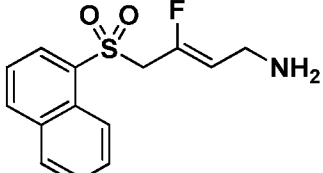
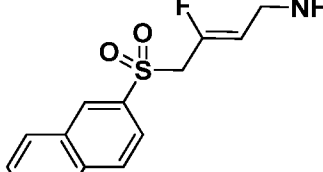
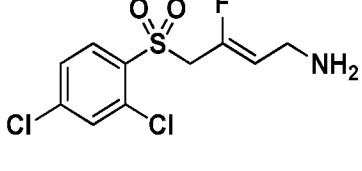
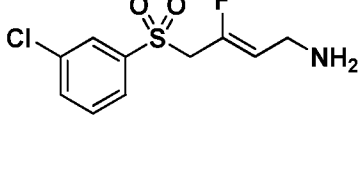
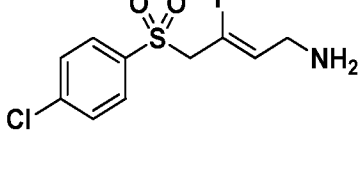
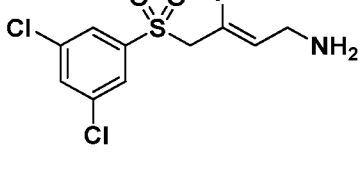
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

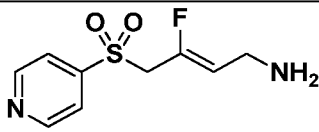
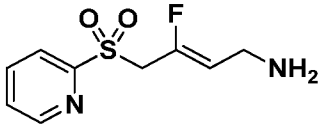
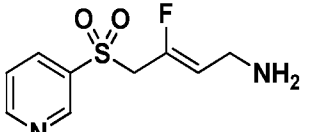
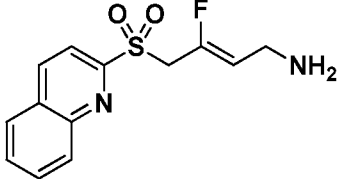
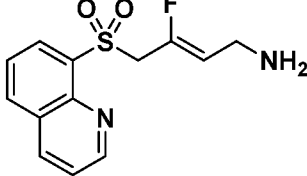
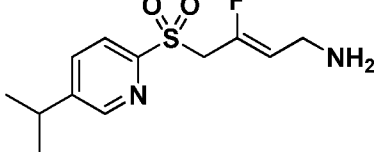
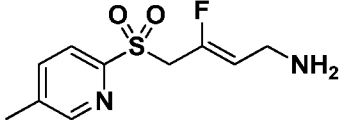
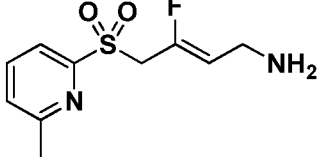
1		(Z)-3-fluoro-4-(fenilsulfonyl)but-2-en-1-amina
2		(Z)-4-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-amina
3		(Z)-3-fluoro-4-((4-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)but-2-en-1-amina
4		N-((1R,3R,5S)-adamantan-1-il)-4-(((Z)-4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)benzamida

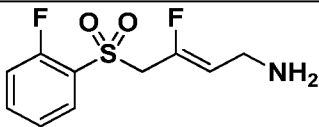
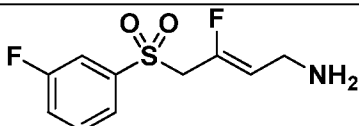
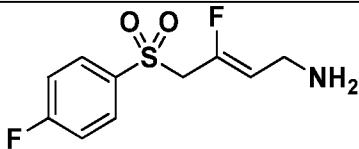
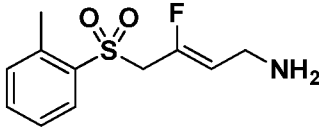
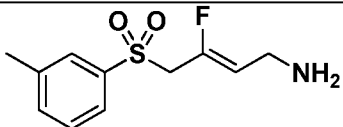
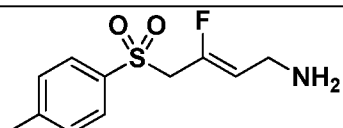
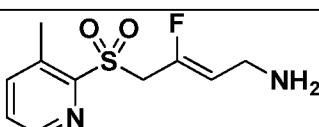
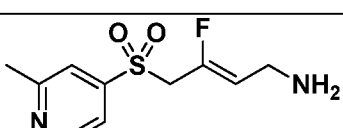
5		(Z)-4-((2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)sulfonyl)phenoxy)methyl)-N,N-dimetilbencensulfonamida
6		(Z)-4-(2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)sulfonyl)phenoxy)-N,N-dimetilbencensulfonamida
7		(Z)-4-((2-(benzyloxy)phenyl)sulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-amina
8		(Z)-4-((2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)sulfonyl)phenoxy)methyl)benzenesulfonamida
9		(Z)-4-((3-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)sulfonyl)phenoxy)methyl)-N,N-dimetilbencensulfonamida

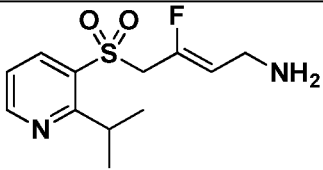
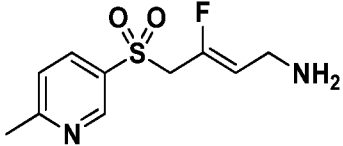
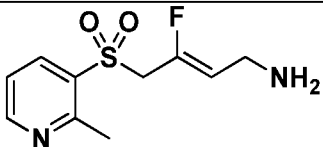
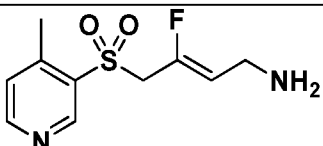
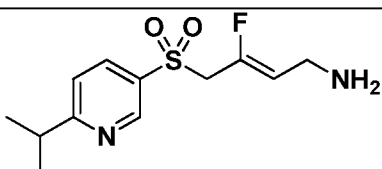
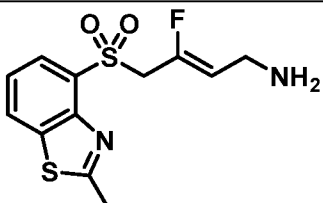
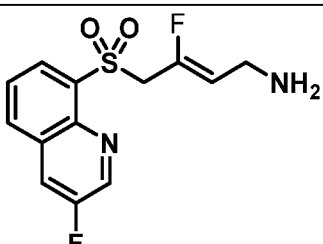
10		(Z)-4-((4-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)sulfonyl)fenoxi)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida
11		(Z)-4-((2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)sulfonyl)fenoxi)metil)-N,N-diisopropilbencensulfonamida
12		N-((1S,3R,5S)-adamantan-1-il)-2-(((Z)-4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)benzamida
13		N-((1S,3R,5S)-adamantan-1-il)-3-(((Z)-4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)benzamida
14		(Z)-4-((2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)sulfonyl)fenoxi)metil)-N-isopropilbencensulfonamida

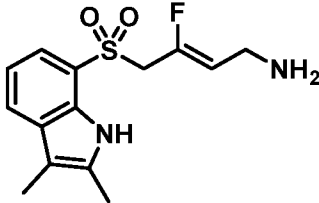
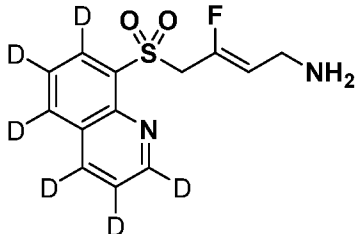
15		(Z)-2-((4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)sulfonyl)-N-(4-(N,N-diisopropilsulfamoil)fenil)benzamida
16		(Z)-4-(3-(4-amino-2-fluorobut-2-enilsulfonyl)fenoksi)-N,N-dimetilbencensulfonamida
17		(Z)-3-(3-(4-amino-2-fluorobut-2-enilsulfonyl)fenoksi)-N,N-dimetilbencensulfonamida
18		(Z)-3-(2-(4-amino-2-fluorobut-2-enilsulfonyl)fenoksi)-N,N-dimetilbencensulfonamida
19		(Z)-4-(2-clorofenilsulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-amina
20		(Z)-4-(bifenil-2-ilsulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-amina

21		(Z)-3-fluoro-4-(2-isopropilfenilsulfonil)but-2-en-1-amina
22		(Z)-3-fluoro-4-(2-metoxifenilsulfonil)but-2-en-1-amina
23		(Z)-3-fluoro-4-(naftalen-1-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
24		(Z)-3-fluoro-4-(naftalen-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
25		(Z)-4-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-fluorobut-2-en-1-amina
26		(Z)-4-(3-clorofenilsulfonil)-3-fluorobut-2-en-1-amina
27		(Z)-4-(4-clorofenilsulfonil)-3-fluorobut-2-en-1-amina
28		(Z)-4-(3,5-diclorofenilsulfonil)-3-fluorobut-2-en-1-amina

29		(Z)-3-fluoro-4-(piridin-4-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
30		(Z)-3-fluoro-4-(piridin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
31		(Z)-3-fluoro-4-(piridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
32		(Z)-3-fluoro-4-(quinolin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
33		(Z)-3-fluoro-4-(quinolin-8-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
34		(Z)-3-fluoro-4-(5-isopropilpiridin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
35		(Z)-3-fluoro-4-(5-metilpiridin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
36		(Z)-3-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina

37		(Z)-3-fluoro-4-(2-fluorofenilsulfonil)but-2-en-1-amina
38		(Z)-3-fluoro-4-(3-fluorofenilsulfonil)but-2-en-1-amina
39		(Z)-3-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonil)but-2-en-1-amina
40		(Z)-3-fluoro-4-(o-tolilsulfonil)but-2-en-1-amina
41		(Z)-3-fluoro-4-(m-tolilsulfonil)but-2-en-1-amina
42		(Z)-3-fluoro-4-tosilbut-2-en-1-amina
43		(Z)-3-fluoro-4-(3-metilpiridin-2-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
44		(Z)-3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-ilsulfonil)but-2-en-1-amina

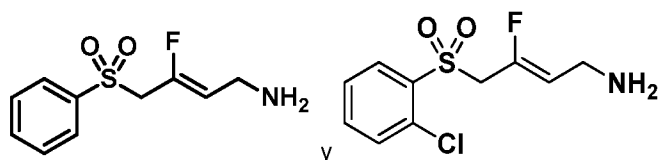
45		(Z)-3-fluoro-4-(2-isopropilpiridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
46		(Z)-3-fluoro-4-(6-metilpiridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
47		(Z)-3-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
48		(Z)-3-fluoro-4-(4-metilpiridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
49		(Z)-3-fluoro-4-(6-isopropilpiridin-3-ilsulfonil)but-2-en-1-amina
50		(Z)-3-fluoro-4-((2-metilbenzo[d]tiazol-4-il)sulfonil)but-2-en-1-amina
51		(Z)-3-fluoro-4-((3-fluoroquinolin-8-il)sulfonil)but-2-en-1-amina

52		(Z)-4-((2,3-dimetil-1H-indol-7-il)sulfonyl)-3-fluorobut-2-en-1-amina
53		(Z)-3-fluoro-4-((quinolin-8-il-d6)sulfonyl)but-2-en-1-amina

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

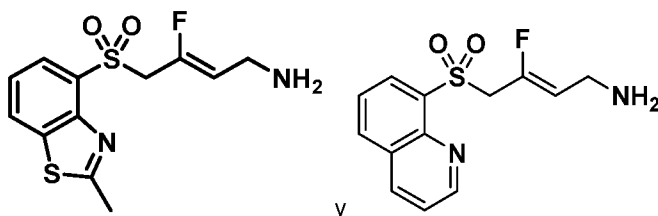
5



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

10



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en un método para la inhibición de la actividad amina oxidasa de cualquiera de LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 o LOXL4 en un sujeto que sufre de una afección seleccionada del grupo que consiste en fibrosis, cáncer y angiogénesis.

25

14. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 13, donde en un caso en que la afección es fibrosis, la fibrosis se selecciona del grupo que consiste en fibrosis del mediastino, mielofibrosis, fibrosis del retroperitoneo, fibrosis masiva progresiva, fibrosis sistémica nefrogénica, enfermedad de Crohn, queloide, esclerosis sistémica, artrofibrosis, contractura de Dupuytren, capsulitis adhesiva, fibrosis del páncreas, fibrosis del intestino, fibrosis del hígado, fibrosis pulmonar, fibrosis del riñón, fibrosis cardíaca, fibroestenosis, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis inducida por radiación, enfermedad de Peyronie y escleroderma o está asociada con enfermedad respiratoria, curado y reparación de heridas anormal, formación de cicatrices, cicatrización hipertrófica/queloides, formación de cicatrices posterior a cirugía, paro cardíaco y todas las afecciones en donde la deposición excesiva o aberrante de material fibroso está asociada con enfermedad, daño, implantes o cirugía; preferiblemente la fibrosis se selecciona del grupo que consiste en mielofibrosis, esclerosis sistémica, fibrosis del hígado, fibrosis pulmonar, fibrosis del riñón, fibrosis cardíaca y fibrosis inducida por radiación; y

30

35

5 en donde en un caso en que la afección es cáncer, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en
 10 cáncer de pulmón; cáncer de mama; cáncer colorrectal; cáncer anal; cáncer de páncreas; cáncer de próstata;
 carcinoma de ovario; carcinoma de hígado y ductos biliares; carcinoma esofágico; mesotelioma; linfoma no
 Hodgkin; carcinoma de vejiga; carcinoma del útero; glioma, glioblastoma, meduloblastoma, y otros tumores del
 cerebro; mielofibrosis, cáncer de riñón; cáncer de la cabeza y cuello; cáncer del estómago; mieloma múltiple;
 15 cáncer testicular; tumor de células germinales; tumor neuroendócrino; cáncer cervical; cáncer oral, carcinoides del
 tracto gastrointestinal, de mama, y otros órganos; carcinoma de células en anillo de sello; tumores
 mesenquimatosos que incluyen sarcomas, fibrosarcomas, hemangioma, angiomatosis, hemangiopericitoma,
 10 hiperplasia del estroma pseudoangiomatoso, miofibroblastoma, fibromatosis, tumor miofibroblástico inflamatorio,
 lipoma, angioliipoma, tumor de células granulares, neurofibroma, schwannoma, angiosarcoma, liposarcoma,
 rabdomiosarcoma, osteosarcoma, leiomioma o un leiomiosarcoma.

15. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, que comprende además un segundo
 15 agente terapéutico, donde el segundo agente terapéutico se selecciona preferentemente del grupo que consiste
 en un agente anticancerígeno, un agente antiinflamatorio, un agente antihipertensivo, un agente antifibrótico, un
 agente antiangiogénico, un agente inmunosupresor y un agente metabólico.

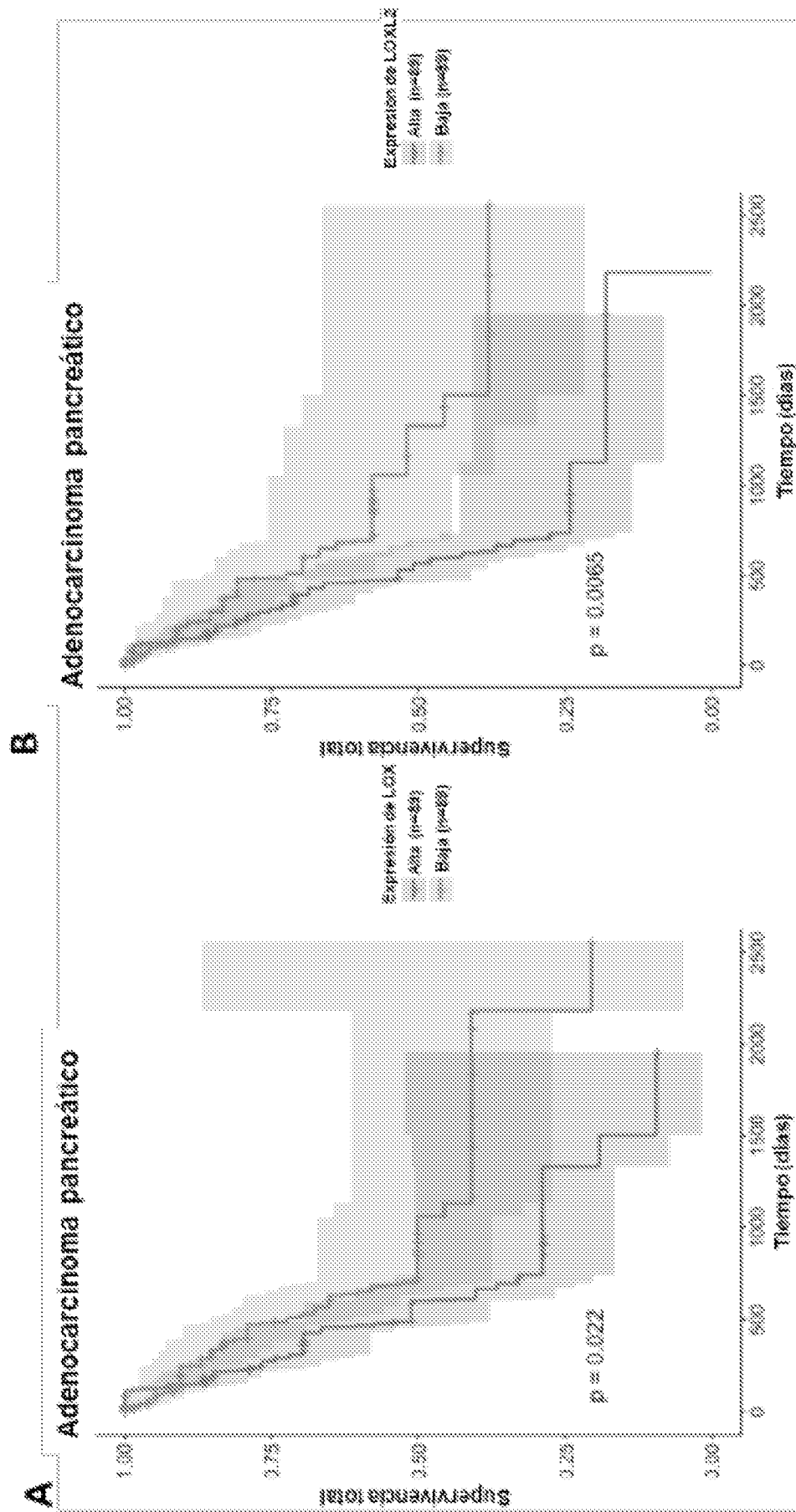


Figura 1(a) y Figura 1(b)

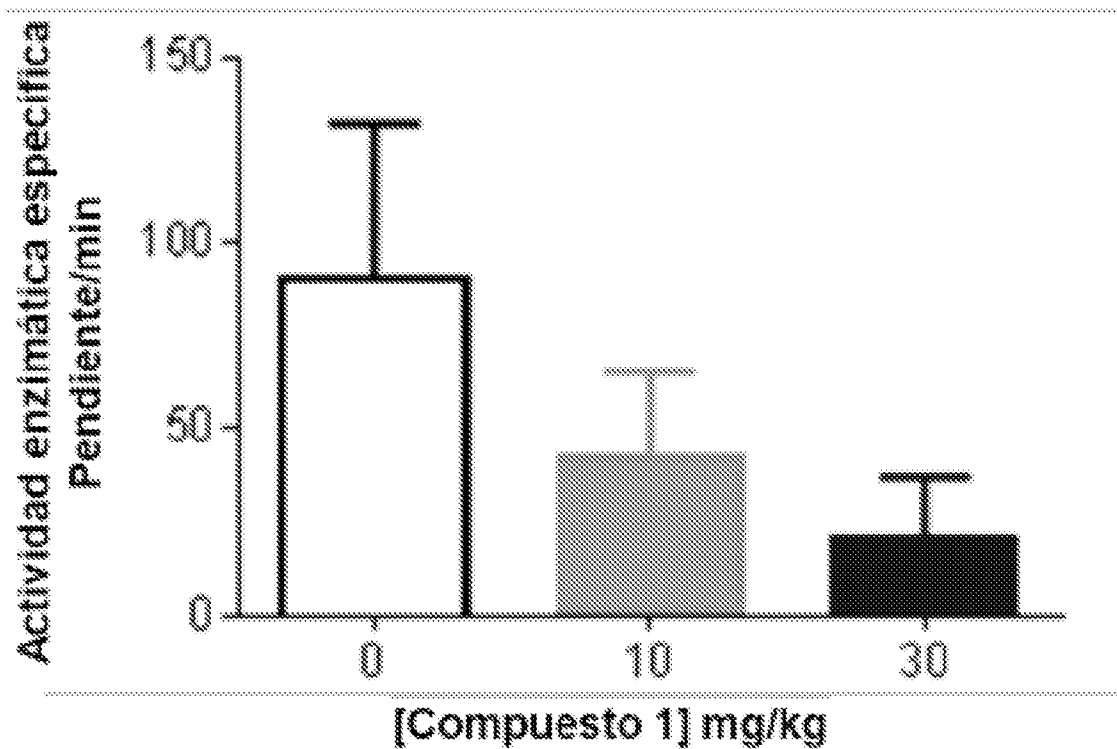


Figura 2(a)

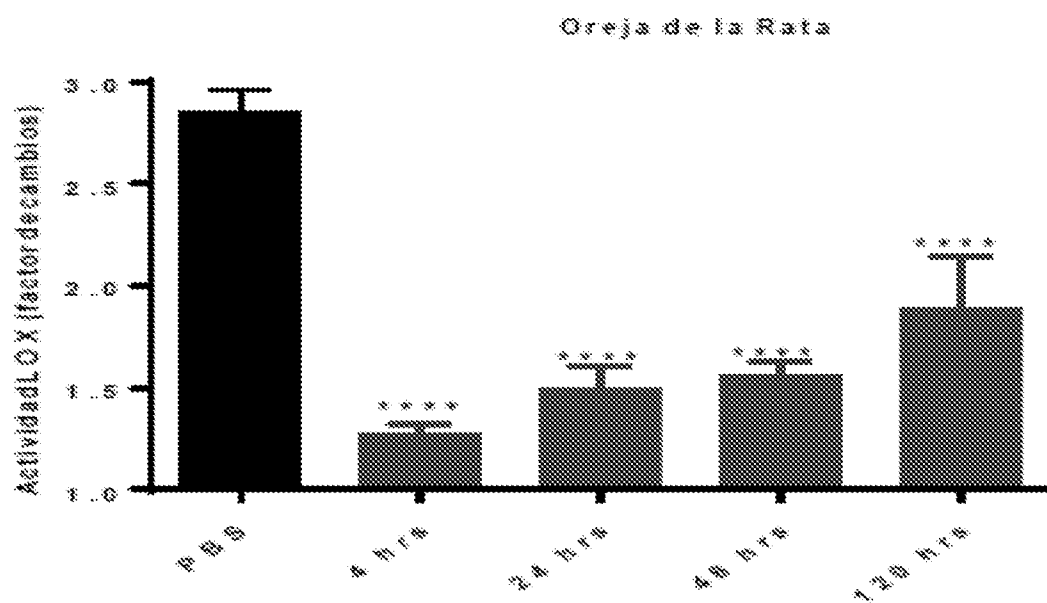


Figura 2(b)

Aorta de la Rata

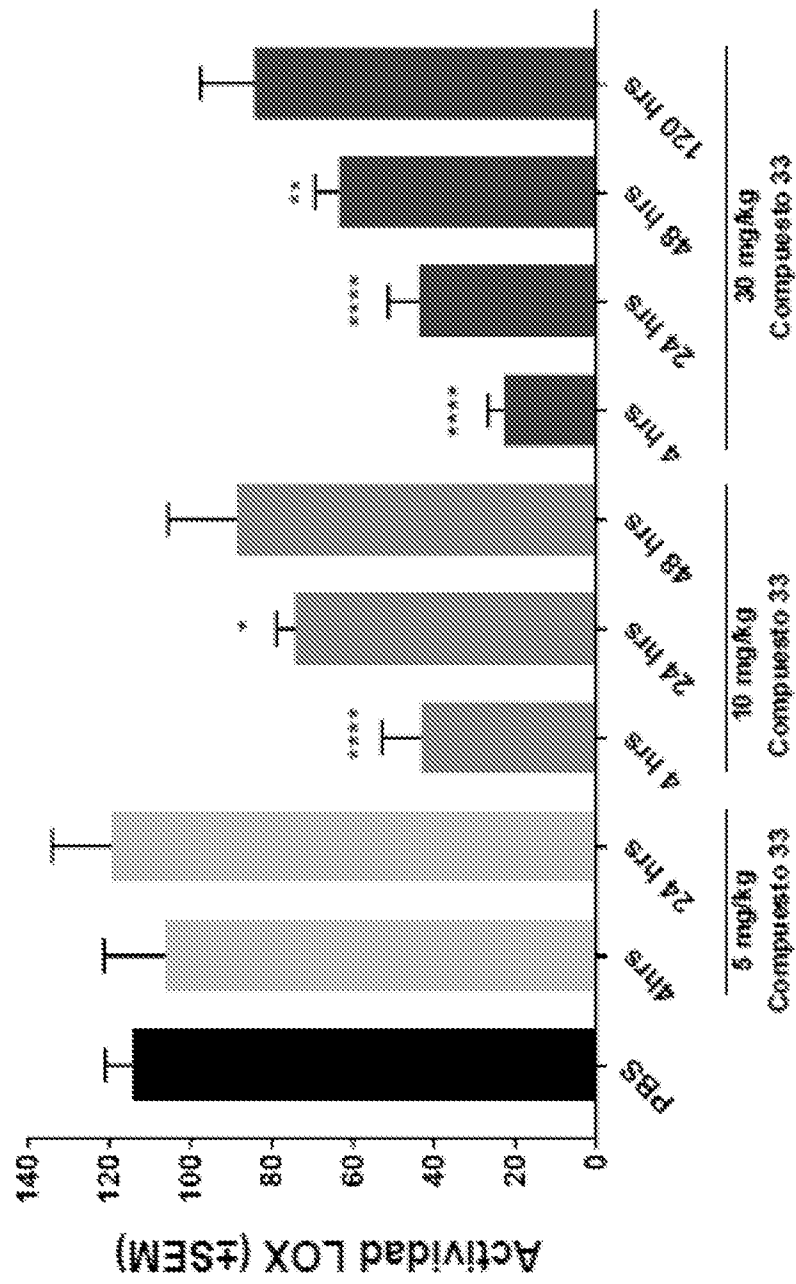


Figura 2(c)

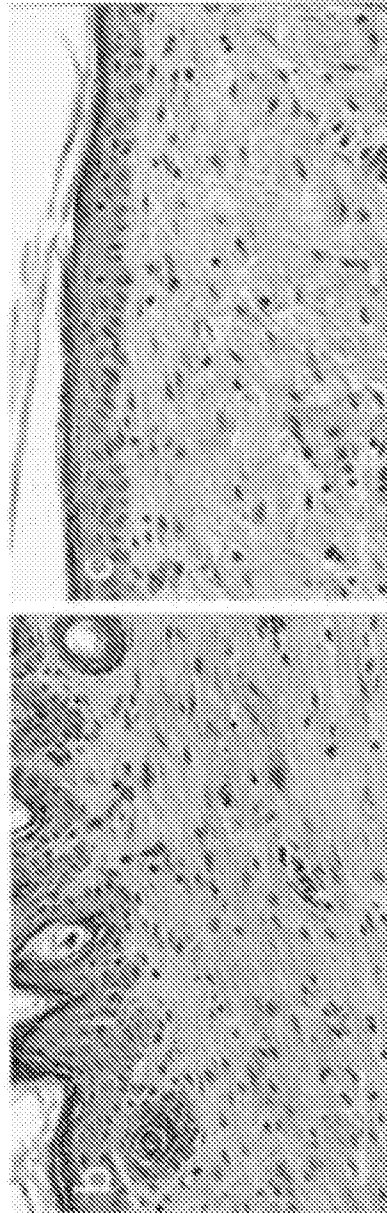
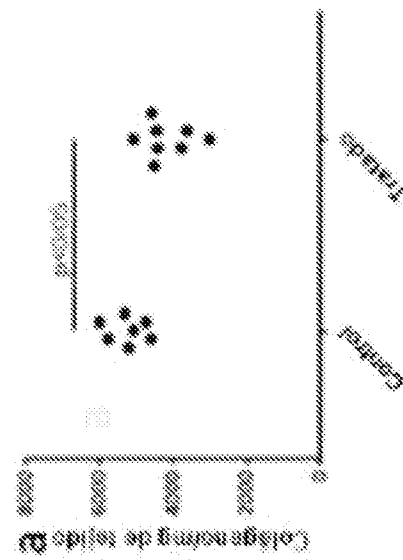


Figura 3(a-c)



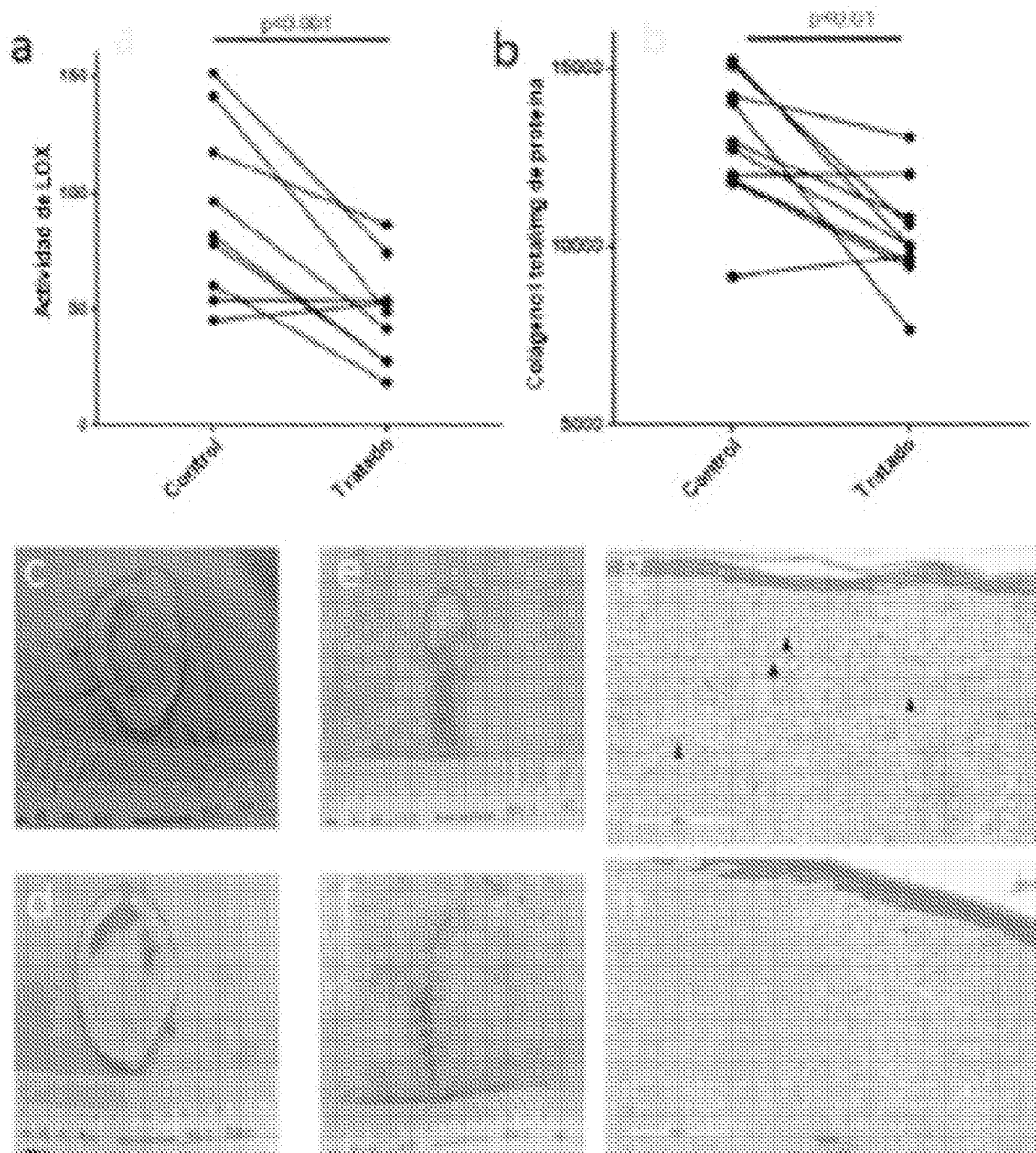


Figura 4(a-h)

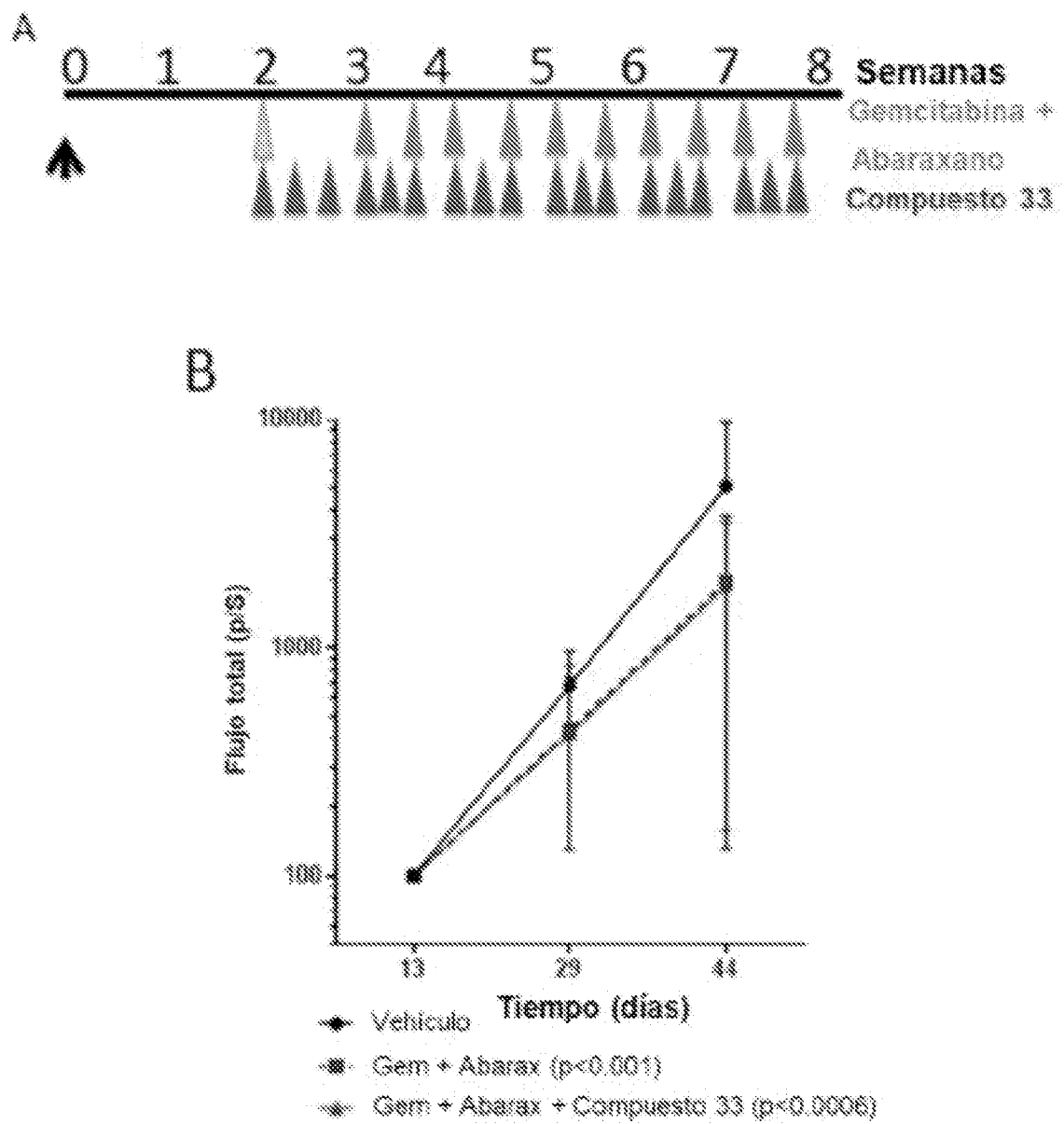


Figura 5(a-b)

101

102

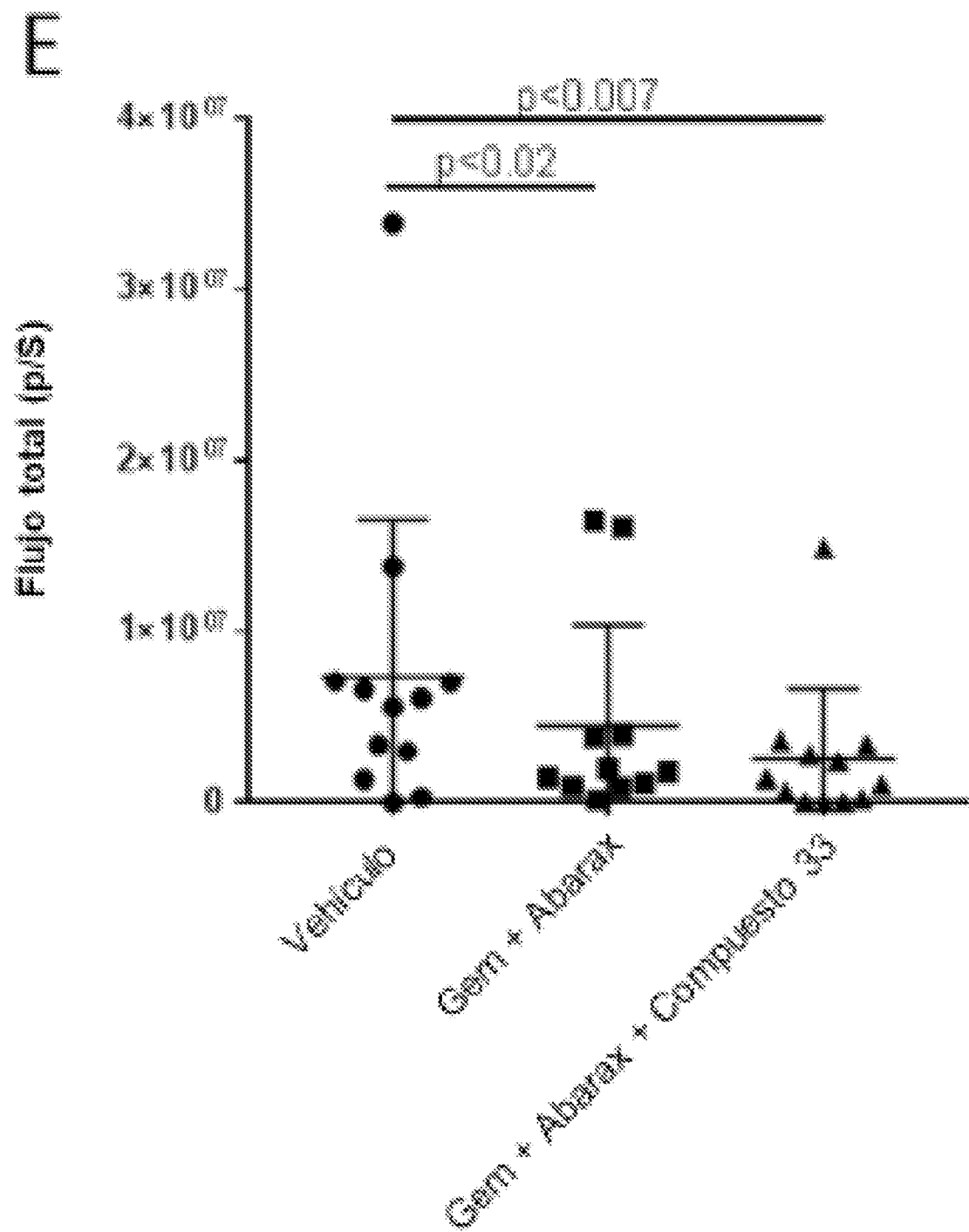


Figura 5(e)

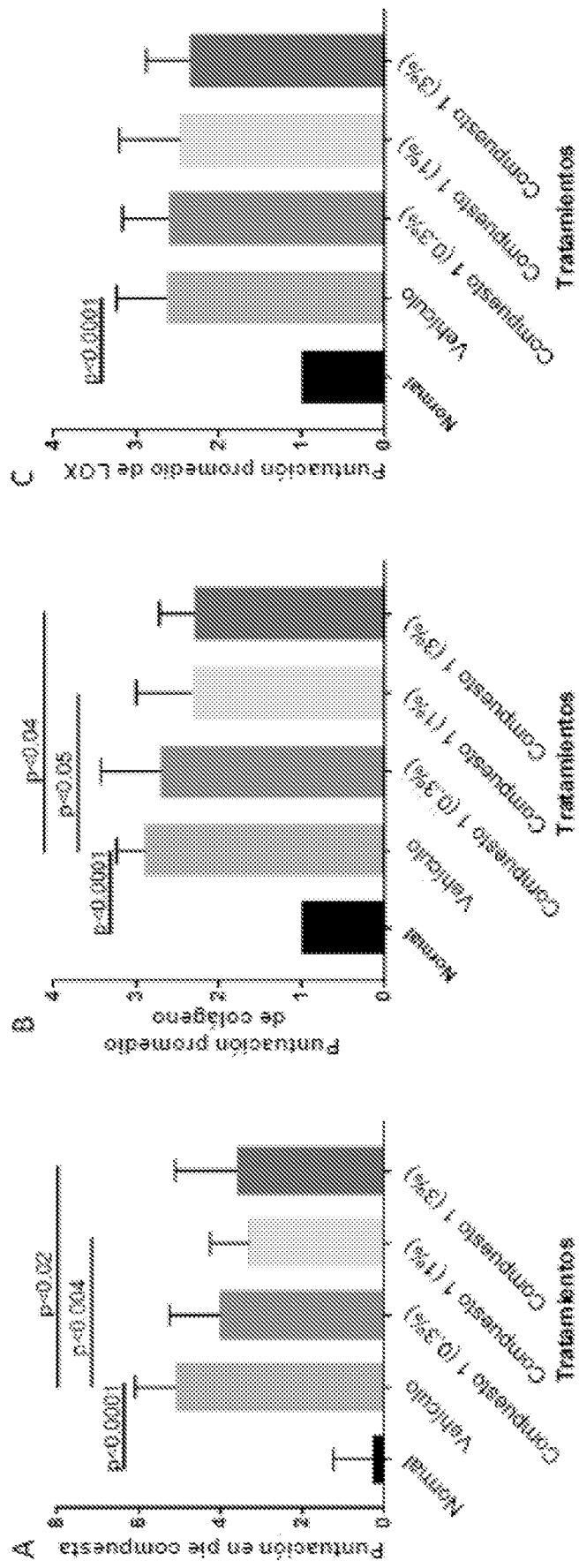


Figura 6(a-c)

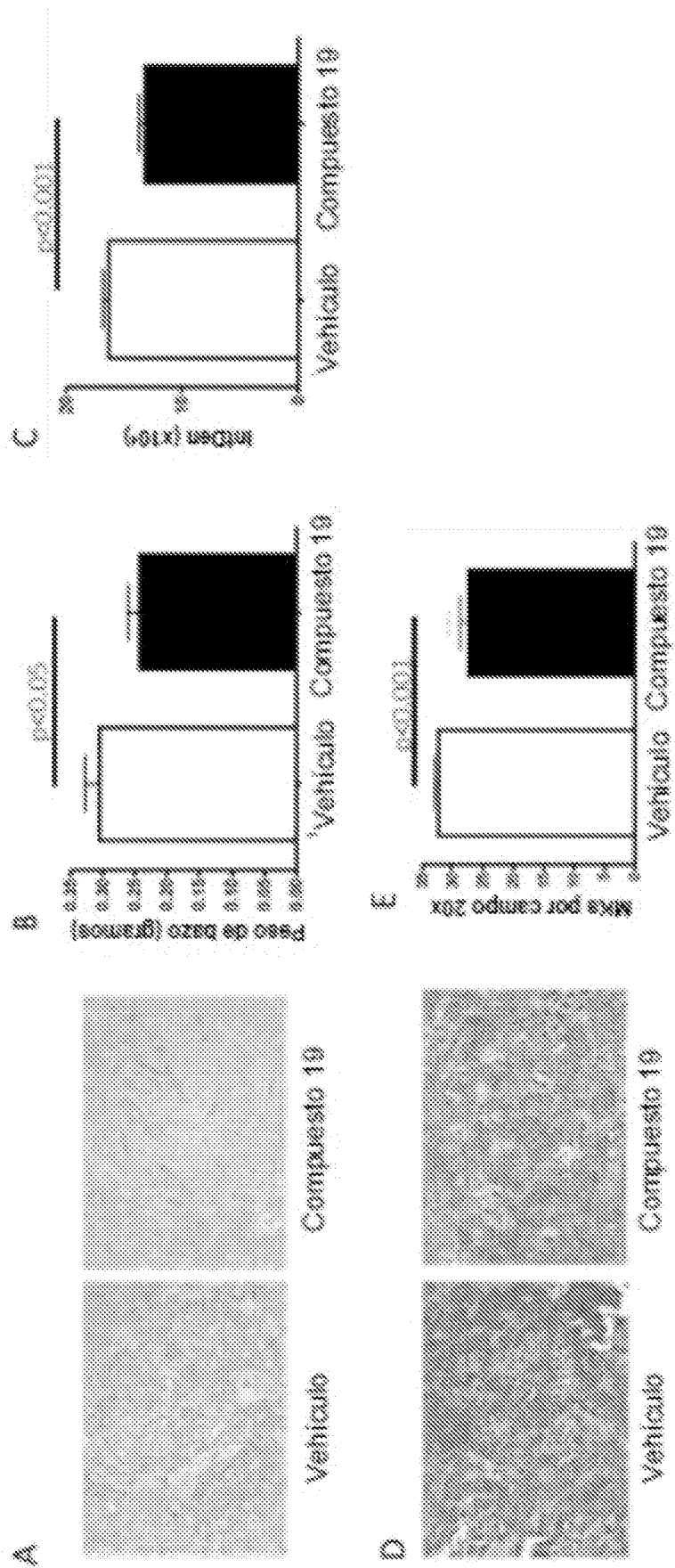


Figura 7(a-e)

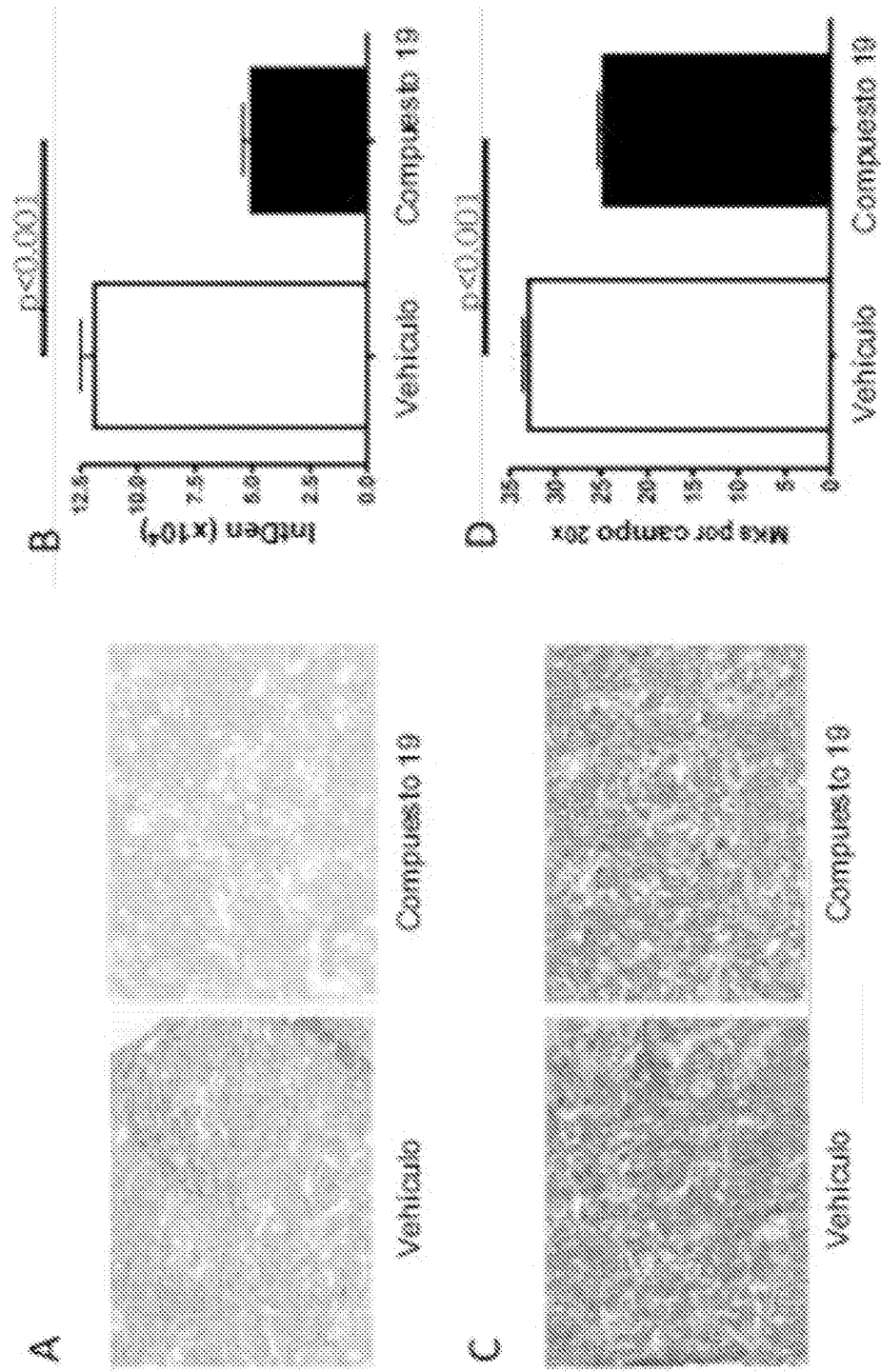


Figura 8(a-d)

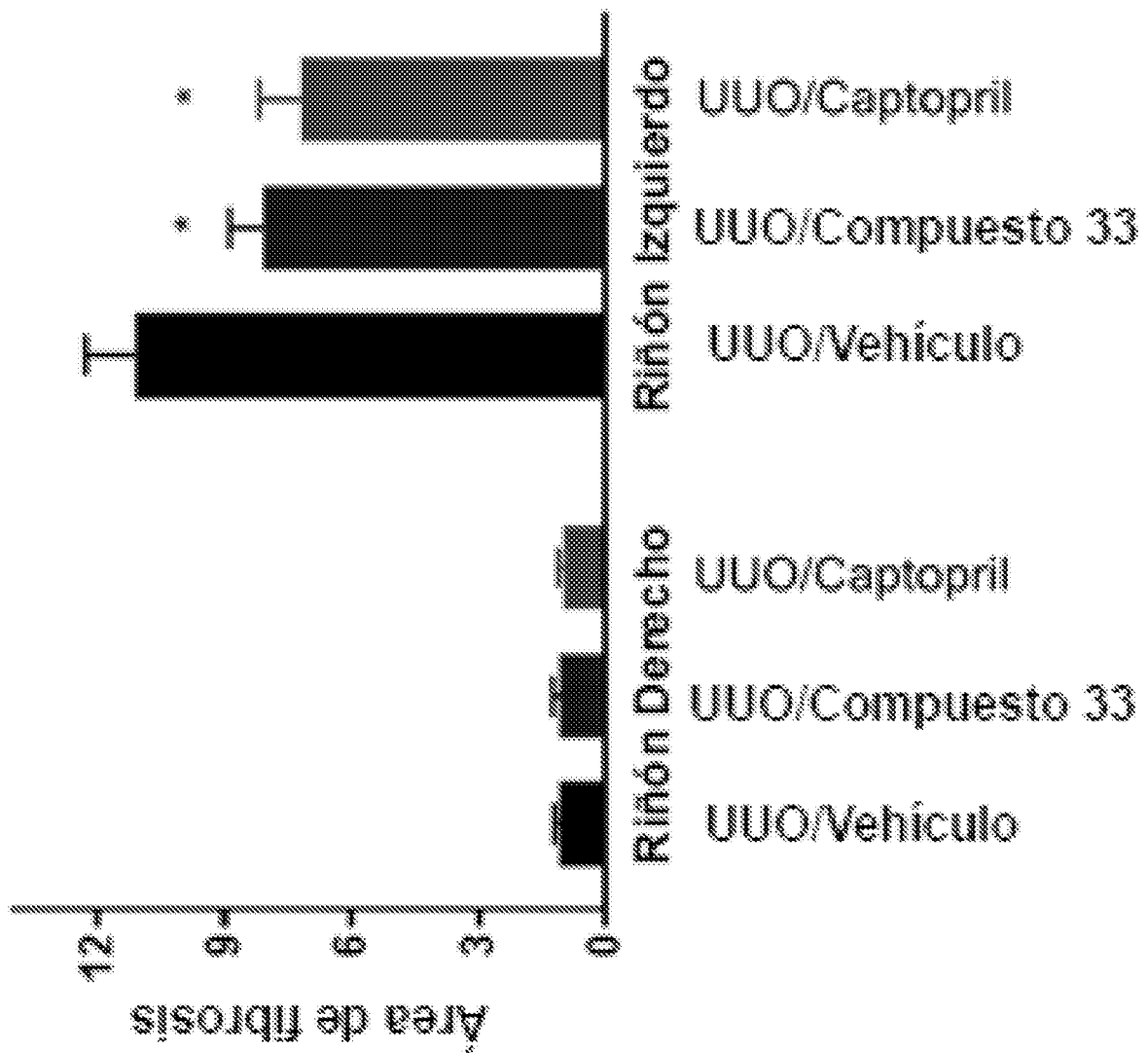


Figura 9

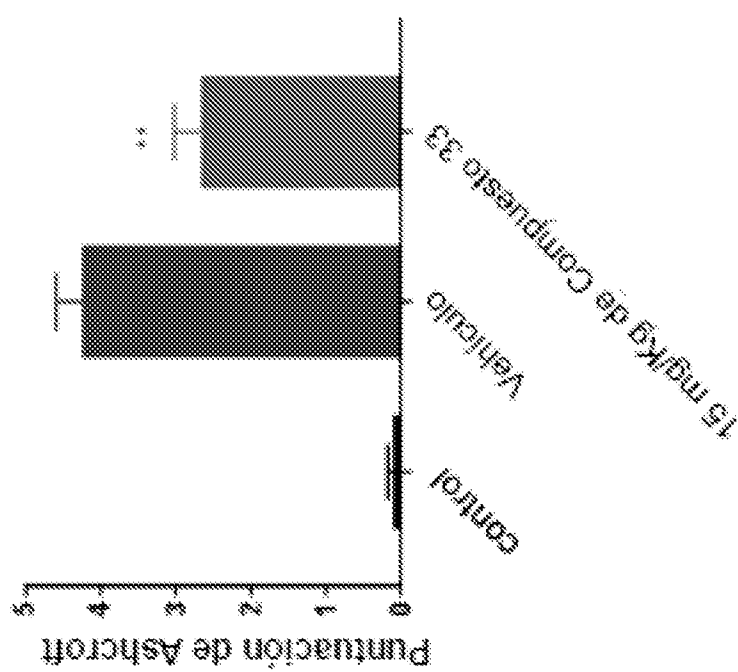
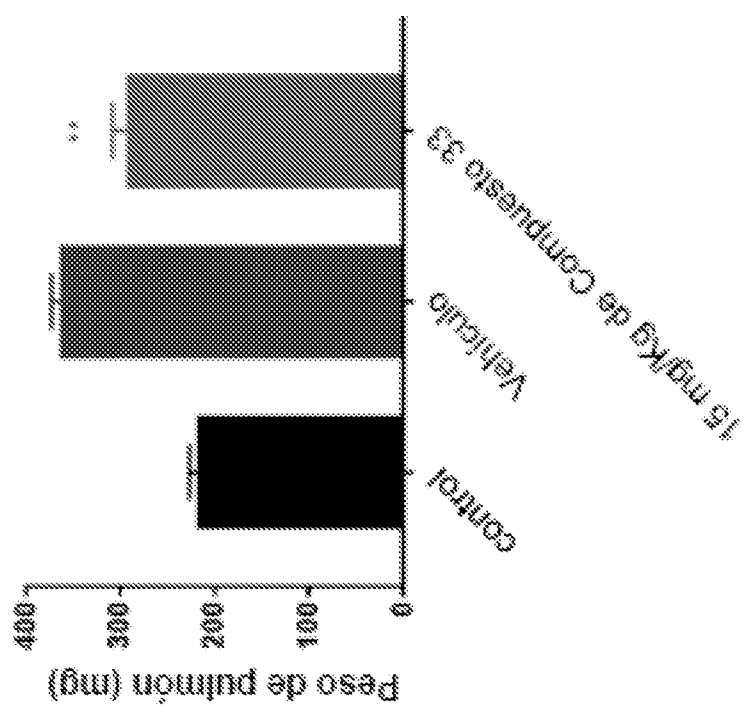


Figura 10

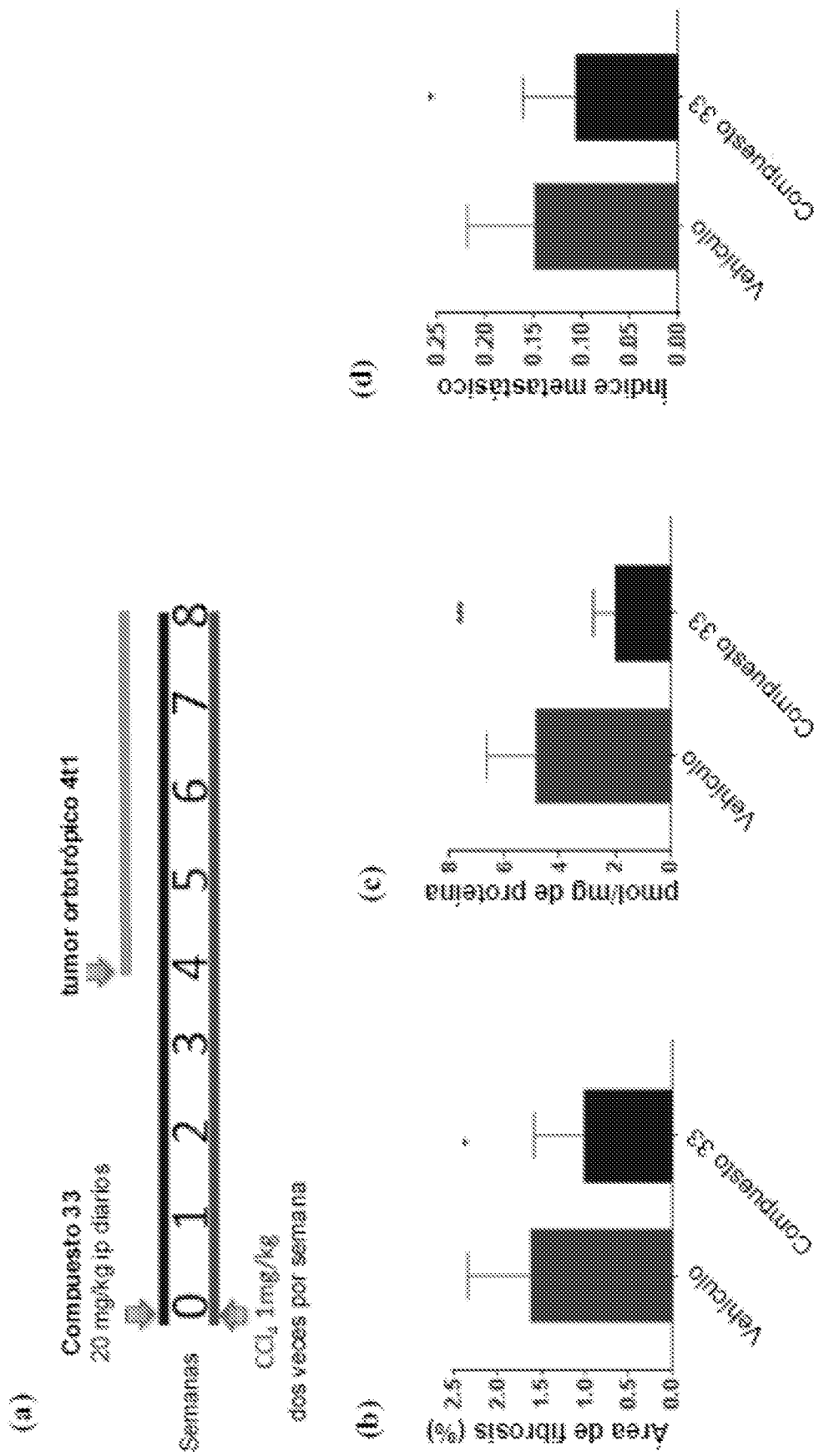


Figura 11(a-d)