

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 962**

51 Int. Cl.:
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 207/46 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06793379 .6**
96 Fecha de presentación: **08.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1928872**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2008**

54 Título: **Nuevos sulfonilpirroles como inhibidores de las HDAC**

30 Prioridad:
21.09.2005 EP 05108728

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.06.2012

73 Titular/es:
4SC AG
AM KLOPFERSPITZ 19 A
82152 PLANEGG - MARTINSRIED, DE

72 Inventor/es:
MAIER, Thomas;
BECKERS, Thomas;
HUMMEL, Rolf-Peter;
FETH, Martin;
MÜLLER, Matthias;
BÄR, Thomas y
VOLZ, Jürgen

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 381 962 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

Nuevos sulfonilpirroles como inhibidores de las HDAC.

5 **Campo de aplicación de la invención**

La invención se refiere a nuevos derivados N-sulfonilpirrol, que se utilizan en la industria farmacéutica para la producción de composiciones farmacéuticas.

10 Asimismo, la invención se refiere a determinadas sales de dichos derivados N-sulfonilpirrol, que se utilizan en la industria farmacéutica para la producción de composiciones farmacéuticas.

Antecedentes de la técnica

15 La regulación de la transcripción en las células es un proceso biológico complejo. Un principio básico es la regulación mediante la modificación postraduccional de las proteínas histonas, concretamente las proteínas histonas H2A/B, H3 y H4 que forman el complejo nuclear octamérico de histonas. Estas modificaciones N-terminales del complejo en los residuos de lisina mediante acetilación o metilación y en los residuos de serina mediante fosforilación constituyen parte del denominado "código de histonas" (Strahl y Ellis, *Nature* 403:41-45, 2000). En un modelo simple, la acetilación de los residuos de lisina cargados positivamente reduce la afinidad para el ADN, de carga negativa, que resulta entonces accesible a la entrada de factores de transcripción.

20 La acetilación y desacetilación de las histonas se encuentra catalizada por las histona acetiltransferasas (HAT) y por las histona desacetilasas (HDAC). Las HDAC se encuentran asociadas a complejos represores de la transcripción, que transforman la cromatina en una estructura silenciosa, transcripcionalmente inactiva (Marks *et al.*, *Nature Cancer Rev.* 1:194-202, 2001). Es el caso contrario de las HAT asociadas a complejos activadores de transcripción. Hasta el momento se han descrito tres clases diferentes de HAT: de clase I (HDAC 1-3, 8), con Pm=42 a 55 kDa localizadas principalmente en el núcleo y sensibles a la inhibición por tricostatina A (TSA), de clase II (HDAC 4-7, 9, 10), con Pm=120 a 130 kDa y con sensibilidad a la TSA, y de clase III (homólogos de Sir2), que son bastante diferentes por su dependencia de NAD⁺ e insensibilidad a la TSA (Ruijter *et al.*, *Biochem. J.* 370:737-749, 2003; Khochbin *et al.*, *Curr. Opin. Gen. Dev.* 11:162-166, 2001; Verdin *et al.*, *Trends Gen.* 19:286-293, 2003). Recientemente se ha clonado HDAC 11, con Pm=39 kDa, y muestra homología con los miembros de la familia de clases I y II (Gao *et al.*, *J. Biol. Chem.* 277:25748-25755, 2002). En las células, las HAT y HDAC se encuentran en complejos de grandes dimensiones conjuntamente con factor de transcripción y proteínas de plataforma (Fischle *et al.*, *Mol. Cell* 9:45-47, 2002). Inesperadamente, sólo aproximadamente 2% de todos los genes se encuentran regulados por la acetilación de las histonas (von Lint *et al.*, *Gene Expression* 5:245-253, 1996). Nuevos estudios con SAHA en células de mieloma múltiple han demostrado que estos cambios transcripcionales pueden agruparse en diferentes clases de genes funcionales importantes para, por ejemplo, la regulación de la apoptosis o la proliferación (Mitsiades *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, p. 540, 2004). Existen sustratos diferentes de las proteínas histonas. Para las HDAC, entre ellas se incluyen factores de transcripción tales como p53 y TFIIE/ o chaperones como Hsp90 (Johnstone y Licht, *Cancer Cell* 4:13-18, 2003). Por lo tanto, el nombre correcto para las HDAC sería proteína desacetilasas específicas de lisina. Como consecuencia de estos resultados, los inhibidores de las HDAC afectan no sólo a la estructura de la cromatina y a la transcripción génica, sino también a la función y estabilidad de las proteínas mediante la regulación de la acetilación de las proteínas en general. Esta función de las HDAC en la acetilación de las proteínas también podría resultar importante para comprender la represión génica inmediata mediante el tratamiento con HDIs (von Lint *et al.*, *Gene Expression* 5:245-253, 1996). A este respecto, las proteínas implicadas en la transformación oncogénica, la regulación de la apoptosis y el crecimiento de células malignas resultan de especial importancia.

50 Diferentes publicaciones subrayan la importancia de la acetilación de las histonas en el desarrollo del cáncer (revisadas en Kramer *et al.*, *Trends Endocrinol. Metabol.* 12:294-300, 2001; Marks *et al.*, *Nature Cancer Rev.* 1:194-202, 2001). Estas enfermedades incluyen:

- 55 (i) mutaciones de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CBP) de HAT, asociadas al síndrome de Rubinstein-Taybi, una predisposición al cáncer (Murata *et al.*, *Hum. Mol. Genet.* 10:1071-1076, 2001).
- (ii) reclutamiento aberrante de actividad de HDAC1 por parte de factores de transcripción en la leucemia promielocítica aguda (APL), del gen de fusión receptor α del ácido retinoico-PML (He *et al.*, *Nat. Genet.* 18:126-135, 1998).
- 60 (iii) reclutamiento aberrante de actividad de HDAC1 por la proteína BCL6 sobreexpresada en el linfoma no de Hodgkin (D_hordain *et al.*, *Nucleic Acid Res.* 26:4645-4651, 1998), y finalmente
- 65 (iv) reclutamiento aberrante de actividad de HDAC1 por la proteína de fusión AML-ETO en la leucemia mielógena aguda (subtipo M2 de AML; Wang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:10860-10865, 1998). En este subtipo de AML, el reclutamiento de actividad de HDAC1 conduce al silenciamiento génico, a un bloqueo de la

diferenciación y a la transformación oncogénica.

- (v) La inactivación del gen HDAC1 en ratones ha demostrado que HDAC1 presenta una función esencial en la proliferación embrionaria de las células madre mediante represión de los inhibidores de cinasa dependientes de ciclina p21^{waf1} y p27^{kip1} (Laggar *et al.*, *Embo J.* 21:2672-2681, 2002). Debido a que p21 waf1 resulta inducido por los HDIs en muchas líneas celulares de cáncer, la HDAC1 también podría ser un componente crucial de la proliferación celular en el cáncer. Los experimentos iniciales de inactivación génica basados en ARNip con células HeLa respaldan esta hipótesis (Glaser *et al.*, 310:529-536, 2003).
- (vi) HDAC2 se sobreexpresa en el carcinoma de colon tras la activación constitutiva de la ruta de señalización de Wnt/ β -catenina/TCF por la pérdida de la proteína funcional de la adenomatosis poliposis coli (APC), según ha informado recientemente Zhu *et al.* (*Cancer Cell* 5:455-463, 2004).

A nivel molecular, una multitud de datos publicados sobre diversos inhibidores de HDAC, tales como la tricostatina A (TSA), han demostrado que muchos genes relevantes en el cáncer se encuentran regulados de modo positivo o negativo. Entre ellos se incluyen p21^{waf1}, la ciclina E, el factor β de crecimiento transformante (TGF β), p53 o los genes supresores tumorales de von Hippel-Lindau (VHL), los cuales se encuentran regulados positivamente, mientras que Bcl-XL, bcl2, el factor inducible por hipoxia 1 α (HIF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la ciclina A/D se encuentran regulados negativamente mediante la inhibición de HDAC (revisados en Kramer *et al.*, *Trends Endocrin. Metabol.* 12:294-300, 2001). Los inhibidores de HDAC detienen las células en G1 y G2/M en el ciclo celular y reducen el número de células en la etapa S, tal como se ha demostrado para el depsipéptido, por ejemplo (Sandor *et al.*, *British J. Cancer* 83:817-825, 2000). Los compuestos inhibidores de HDAC inducen la apoptosis independiente de p53 y de la caspasa 3/8 y presentan una amplia actividad antitumoral. También se ha descrito la actividad antiangiogénica, que podría estar relacionada con la regulación negativa de VEGF e HIF1 α . En resumen, la inhibición de HDAC afecta a las células tumorales a diferentes niveles moleculares y múltiples proteínas celulares actúan de diana.

Curiosamente, se ha encontrado que los inhibidores de HDAC inducen la diferenciación celular y esta actividad farmacológica también podría contribuir a su actividad anticáncer. Por ejemplo, recientemente se ha demostrado que el ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA) induce la diferenciación de las líneas celulares de cáncer de mama, ejemplificada por la resíntesis de proteínas de la membrana del glóbulo graso de la leche (MFMG), y proteínas y lípidos del glóbulo graso de la leche (Munster *et al.*, *Cancer Res.* 61:8492, 2001).

Los datos que aparecen apoyan la idea de la sinergia de los inhibidores de HDAC con los fármacos quimioterápicos y específicos de diana para el cáncer. Por ejemplo, se ha demostrado sinergia de SAHA con la cinasa/inhibidor de cdk flavopiridol (Alemenara *et al.*, *Leukemia* 16:1331-1343, 2002), de LAQ-824 con el inhibidor de bcr-abl cinasa Glivec en las células CML (Nimmanapalli *et al.*, *Cancer Res.* 63:5126-5135, 2003) y de SAHA y tricostatina A (TSA) con etopósido (VP16), cisplatino y doxorubicina (Kim *et al.*, *Cancer Res.* 63:7291-7300, 2003) y de LBH589 con el inhibidor de hsp90 17-alil-amino-demetoxi-geldanamicina (17-AAG, George *et al.*, *Blood online*, 28 de octubre de 2004). También se ha demostrado que la inhibición de HDAC provoca la reexpresión de receptores de estrógeno o andrógeno en las células de cáncer de mama y de próstata, con el potencial de resensibilizar estos tumores frente a la terapia antihormonal (Yang *et al.*, *Cancer Res.* 60:6890-6894, 2000; Nakayama *et al.*, *Lab. Invest.* 80:1789-1796, 2000).

En la literatura se han descrito inhibidores de HDAC de diversas clases químicas, siendo las cuatro principales: (i) análogos del ácido hidroxámico, (ii) análogos de benzamida, (iii) péptidos cíclicos/peptólidos y (iv) análogos de ácidos grasos. Recientemente se ha publicado un resumen exhaustivo de los inhibidores de HDAC conocidos (Miller *et al.*, *J. Med. Chem.* 46:5097-5116, 2003). Se han publicado pocos datos sobre la especificidad de estos inhibidores de las histona desacetilasas. En general, la mayoría de las HDI basadas en hidroxamato no son específicas para los enzimas HDAC de clases I y II. Por ejemplo, la TSA inhibe las HDAC 1, 3, 4, 6 y 10, con valores de IC₅₀ de aproximadamente 20 nM, mientras que HDAC8 resultó inhibida con IC₅₀=0,49 μ M (Tatamiya *et al.*, *AACR Annual Meeting 2004*, resumen n° 2451). Aunque existen excepciones, tales como la HDI experimental tubacina, que es selectiva para el enzima de clase II HDAC6 (Haggarty *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:4389-4394, 2003). Además, están apareciendo datos sobre la selectividad para la clase I de las HDIs de benzamida. MS-275 inhibe las HDAC1 y 3, de clase I, con IC₅₀=0,51 μ M y 1,7 μ M, respectivamente. En contraste, las HDAC 4, 6, 8 y 10, de clase II, resultaron inhibidas con valores de IC₅₀ >100 μ M, >100 μ M, 82,5 μ M y 94,7 μ M, respectivamente (Tatamiya *et al.*, *AACR Annual Meeting 2004*, resumen n° 2451). Hasta el momento no está claro si la especificidad para los enzimas HDAC de clases I o II o un único isoenzima definido debería ser superior con respecto a la eficacia e índice terapéuticos.

Actualmente se están llevando a cabo estudios clínicos sobre el cáncer con inhibidores de HDAC, tales como SAHA (Merck Inc.), ácido valproico, FK228/depsipéptido (Gloucester Pharmaceuticals/NCI), MS275 (Berlex-Schering), NVP LBH-589 (Novartis), PXD-101 (Topotarget/Curagen), MGCD0103 (Methylgene Inc.) y pivaloiloximetilbutirato/Pivanex (Titan Pharmaceuticals). Estos estudios han proporcionado las primeras evidencias de eficacia clínica, subrayadas recientemente por respuestas parciales y completas a FK228/depsipéptido en pacientes con linfoma subyacente de linfocitos T (Plekarz *et al.*, *Blood* 98:2865-2868, 2001) y en pacientes con linfoma difuso de células B grandes a

SAHA (Kelly *et al.*, J. Clin. Oncol. 23:3923-3931, 2005).

Algunas publicaciones recientes también han demostrado el posible uso médico de los inhibidores de HDAC en otras enfermedades aparte del cáncer. Incluyen el lupus eritematoso sistémico (Mishra *et al.*, J. Clin. Invest. 111:539-652, 2003; Reilly *et al.*, J. Immunol. 173:4171-4178, 2004), la artritis reumatoide (Chung *et al.*, Mol. Therapy 8:707-717, 2003; Nishida *et al.*, Arthritis & Rheumatology 50:3365-3376, 2004), las enfermedades inflamatorias (Leoni *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:2995-3000, 2002) y enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington (Steffan *et al.*, Nature 413:739-743, 2001; Hockly *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100(4):2041-6, 2003).

La quimioterapia del cáncer se ha establecido basándose en el concepto de que las células de cáncer de proliferación descontrolada y una elevada proporción de células en mitosis resultan eliminadas preferentemente. Los fármacos quimioterápicos estándares para el cáncer finalmente eliminan las células cancerosas tras la inducción de la muerte celular programada ("apoptosis") al focalizarse en procesos y moléculas celulares básicos, es decir en el ARN/ADN (agentes alquilantes y carbamylantes, análogos del platino e inhibidores de la topoisomerasa), en el metabolismo (los fármacos de esta clase se denominan antimetabolitos), así como en el aparato del huso mitótico (inhibidores estabilizantes y desestabilizantes de la tubulina). Los inhibidores de las histona desacetilasas (HDIs) constituyen una nueva clase de fármacos anticáncer con actividad inductora de diferenciación y apoptosis. Al reconocer las histona desacetilasas, los HDIs afectan a la acetilación de las histonas (proteínas) y a la estructura de la cromatina, de manera que inducen una compleja reprogramación transcripcional, ejemplificada por la reactivación de los genes supresores tumorales y la represión de los oncogenes. Además de los efectos sobre la acetilación de los residuos de lisina N-terminales en las proteínas histonas nucleares, existen dianas no histona importantes para la biología de la célula cancerosa, tales como la proteína de choque térmico 90 (Hsp90) o la proteína supresora tumoral p53. La utilización médica de los HDIs podría no estar limitada a la terapia del cáncer, ya que se ha demostrado eficacia en modelos de enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide y neurodegeneración.

Las pirrolil-propenamidas benzoil o acetil-sustituidas se describen en la literatura pública como inhibidores de HDAC, mientras que la conectividad del grupo acilo se encuentra en la posición 2 o 3 del andamiaje pirrol (Mai *et al.*, Journal Med. Chem. 47(5):1098-1109, 2004; o Ragno *et al.*, Journal Med. Chem. 47(5):1351-1359, 2004). Se describen derivados adicionales de ácido hidroxámico de sustitución pirrolilo en la patente US nº 4.960.787 a modo de inhibidores de lipooxigenasa, o en la patente US nº 6.432.999 a modo de inhibidores de ciclooxigenasa, o en la patente EP nº 570.594 a modo de inhibidores del crecimiento celular.

Se informa de diversos compuestos, que se afirma que son inhibidores de HDAC, en los documentos WO 01/38322, 03/024448, US 2005/0234033; Journal Med. Chem. 46(24):5097-5116, 2003; Journal Med. Chem. 46(4):512-524, 2003; Journal Med. Chem. 46(5):820-830, 2003, en Current Opinion Drug Discovery 5:487-499, 2002.

Los derivados N-sulfonilpirrol se describen como inhibidores de HDAC en las solicitudes de patente internacional WO nº 2005/087724 y PCT EP nº 2006/066189, cuyas exposiciones se incorporan a la presente memoria como referencia. Sigue existiendo una necesidad en la técnica de nuevos inhibidores de las HDAC bien tolerados y más eficaces.

Descripción de la invención

Se ha descubierto que los derivados N-sulfonilpirrol, que se describen con mayor detalle a continuación, difieren profundamente de los compuestos de la técnica anterior y son inhibidores efectivos de las histona desacetilasas y presentan propiedades inesperadas y particularmente ventajosas.

Además, basándose en lo anteriormente expuesto, también se ha encontrado que determinadas sales de dichos derivados N-sulfonilpirrol presentan propiedades inesperadas y particularmente ventajosas.

La presente invención proporciona determinadas sales de un compuesto seleccionado de entre E-3-[1-(bifenil-4-sulfoil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida,

(E)-N-hidroxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metilamino)-metil]-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida, y (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,

que se describen con mayor detalle a continuación.

Las sales de ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, tal como ácido (-)-L-málico o ácido (+)-D-málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, tal como ácido (+)-L-tartárico o ácido (-)-D-tartárico o ácido mesotartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido adípico, ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-

canfor-10-sulfónico, ácido caprílico (ácido octanoico), ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido 2-oxoglutárico, ácido hipúrico, ácido láctico, tal como ácido D-láctico o ácido L-láctico, ácido malónico, ácido mandélico, tal como ácido (+)-mandélico o ácido (-)-mandélico, ácido naftalén-1,5-disulfónico, ácido naftalén-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido palmítico, ácido piroglutámico, tal como ácido L-piroglutámico, ácido hidroyódico, ácido ciclámico, ácido tiocianico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido glicerofosfórico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido glicólico, ácido oleico, ácido glutárico, ácido cinámico, ácido caprónico, ácido isobutírico, ácido propiónico, ácido cáprico, ácido undecilénico, ácido orótico, sal de litio, sal sódica, sal potásica, sal cálcica, sal de magnesio, sal amónica, sal férrica, sal trietilamónico y sal guanidinio para compuestos de la invención son todas sales de adición de ácido o son todas sales con bases. Pueden mencionarse en particular los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacológicamente tolerables utilizados en farmacia. Los adecuados son, por otra parte, insolubles en agua y, en particular, sales de adición de ácido solubles en agua, tales como, por ejemplo, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, los cuales se utilizan en la preparación de sales, dependiendo de si se refiere a un ácido monobásico o polibásico y de la sal requerida, en una proporción cuantitativa equimolar o una proporción diferente de ésta.

En una forma de realización de lo expuesto anteriormente, como ácidos, que se utilizan en la preparación de posibles sales de compuestos de la invención, también pueden mencionarse cualquiera de los mencionados en el Grupo A, a continuación.

El Grupo A está constituido por los ácidos siguientes:

ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, tal como ácido (-)-L-málico o ácido (+)-D-málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, tal como ácido (+)-L-tartárico o ácido (-)-D-tartárico o ácido mesotartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido 3-hidroxi-2-naftoico.

En el contexto de lo expuesto anteriormente, a modo de ácidos adicionales, que se utilizan en la preparación de posibles sales de compuestos de la invención, pueden mencionarse cualesquiera de los mencionados en el Grupo B, a continuación.

El Grupo B está constituido por los ácidos siguientes:

ácido adípico, ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido caprílico (ácido octanoico), ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido 2-oxoglutárico, ácido hipúrico, ácido láctico, tal como ácido D-láctico o ácido L-láctico, ácido malónico, ácido mandélico, tal como ácido (+)-mandélico o ácido (-)-mandélico, ácido naftalén-1,5-disulfónico, ácido naftalén-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido palmítico, ácido piroglutámico, tal como ácido L-piroglutámico, ácido hidroyódico, ácido ciclámico, ácido tiocianico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido glicerofosfórico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido glicólico, ácido oleico, ácido glutárico, ácido cinámico, ácido caprónico, ácido isobutírico, ácido propiónico, ácido cáprico, ácido undecilénico y ácido orótico.

Por otra parte, las sales con bases también resultan, dependiendo de la sustitución, adecuados. Como ejemplos de sales con bases se mencionan las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, guanidinio, en donde también se utilizan las bases en la preparación de sales en una proporción cuantitativa equimolar o una proporción diferente a ésta.

En el contexto de lo expuesto anteriormente, a modo de sales adicionales con bases pueden mencionarse las sales férricas o trietilamonio, en donde también se utilizan las bases en la preparación de sales en una proporción cuantitativa equimolar o en una proporción diferente de ésta.

Las sales que resultan inadecuadas para los usos farmacéuticos pero que pueden utilizarse, por ejemplo, para el aislamiento, purificación o preparación de compuestos libres de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también han sido descritas.

Las sales farmacológicamente intolerables, que pueden obtenerse, por ejemplo, como productos de procesamiento durante la preparación de las sales según la invención a una escala industrial, se convierten en sales farmacológicamente tolerables mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia.

Según los conocimientos del experto, los compuestos de la invención, así como las sales de los mismos pueden contener, por ejemplo al aislarse en forma cristalina, cantidades variables de solventes. Por lo tanto, se encuentran comprendidos dentro del alcance de la invención todos los hidratos de las sales de los compuestos de la invención.

5 Entre los compuestos ejemplificativos que no reflejan el alcance de la invención pueden incluirse cualquiera seleccionado de entre:

1. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(toluén-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-ilo]-acrilamida
2. N-Hidroxi-3-(1-fenilmetanosulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrilamida
- 10 3. (E)-3-[1-(Bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida
4. (E)-3-[1-(4-Dimetilamino-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida
5. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-(toluén-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
6. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-fenilmetanosulfonil-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
- 15 7. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
8. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-(4-dimetilamino-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
9. (E)-N-Hidroxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil]-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
10. (E)-3-[1-(4-Dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida
11. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4-(((piridín-3-ilmetil)-amino)-metil)-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
12. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4-(((1H-indol-3-ilmetil)-amino)-metil)-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
- 20 13. (E)-3-[1-[4-(Bencilamino-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida
14. (E)-N-Hidroxi-3-[1-[4-(isobutilamino-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
15. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4-(((1H-indol-5-ilmetil)-amino)-metil)-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
16. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4-(((piridín-4-ilmetil)-amino)-metil)-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
17. (E)-3-[1-(4-Aminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida
- 25 18. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4-piridín-4-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
19. (E)-N-Hidroxi-3-[1-[4-(1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
20. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(4-piridín-4-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
21. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-(4-piridín-3-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
22. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-[4-(1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
- 30 23. (E)-3-[1-(Bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida
24. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
25. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
26. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
27. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
- 35 28. (E)-N-Hidroxi-3-[1-[4-(((2-hidroxi-etil)-[2-(1H-indol-2-il)-etil]-amino)-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
29. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(3-piridín-4-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
30. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-(3-piridín-4-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
31. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-(3-piridín-3-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
32. (E)-N-Hidroxi-3-(1-[3-(1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, y
- 40 33. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-[3-(1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,

y las sales de los mismos.

Con mayor detalle, la presente invención se refiere a sales de un compuesto seleccionado de entre:

- 45 (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metilamino)-metil]-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida, y
- 50 (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

con un ácido seleccionado de entre los Grupos A y B tal como se ha definido anteriormente en la presente solicitud, o con una base seleccionada de entre una sal sódica, una sal de guanidinio, una sal de litio, una sal de magnesio, una sal cálcica, una sal potásica, una sal férrica, una sal amónica y una sal trietilamónica,

55 y los hidratos de los mismos.

En una forma de realización que debe destacarse, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con una base seleccionada de entre el grupo constituido por una sal sódica, una sal guanidinio, una sal de litio, una sal de magnesio, una sal cálcica, una sal potásica, una sal férrica, una sal amónica y una sal trietilamónica, o un hidrato de los mismos.

60 En otra forma de realización que debe destacarse, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metilamino)-metil]-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, tal como ácido (-)-L-málico o ácido (+)-D-málico, ácido fumárico, ácido

succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, tal como ácido (+)-L-tartárico o ácido (-)-D-tartárico o ácido mesotartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido 3-hidroxi-2-naftoico, o un hidrato de los mismos.

5 También en otra forma de realización que debe destacarse, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metilamino)-metil]-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrilamida con cualquier
 10 ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido adípico, ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-actamido-benzoico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido caprílico (ácido octanoico), dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico,
 15 ácido fórmico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido 2-oxoglutarico, ácido hipúrico, ácido láctico, tal como ácido D-láctico o ácido L-láctico, ácido malónico, ácido mandélico, tal como ácido (+)-mandélico o ácido (-)-mandélico, ácido naftalén-1,5-disulfónico, ácido naftalén-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido palmítico, ácido piroglutámico, tal como ácido L-piroglutámico, ácido hidroyódico, ácido ciclámico, ácido tiocianico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido glicerofosfórico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido glicólico, ácido oleico, ácido glutámico, ácido cinámico, ácido caprónico, ácido isobutírico, ácido propiónico, ácido cáprico, ácido undecilénico y ácido orótico, o un hidrato de los mismos.

También en otra forma de realización que debe destacarse, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metilamino)-metil]-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrilamida con una base
 20 seleccionada de entre el grupo constituido por una sal sódica, una sal guanidinio, una sal de litio, una sal de magnesio, una sal cálcica, una sal potásica, una sal férrica, una sal amónica y una sal trietilamónica, o un hidrato de las mismas.

En todavía otra forma de realización que debe destacarse, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el
 25 grupo constituido por ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, tal como ácido (-)-L-málico o ácido (+)-D-málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, tal como ácido (+)-L-tartárico o ácido (-)-D-tartárico o ácido mesotartárico,
 30 ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido 3-hidroxi-2-naftoico, o un hidrato de los mismos.

También en todavía otra forma de realización que debe destacarse, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con cualquier ácido seleccionado de
 35 entre el grupo constituido por ácido adípico, ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido caprílico (ácido octanoico), ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido 2-oxoglutarico, ácido hipúrico, ácido láctico, tal como ácido D-láctico o ácido L-láctico, ácido malónico, ácido
 40 mandélico, tal como ácido (+)-mandélico o ácido (-)-mandélico, ácido naftalén-1,5-disulfónico, ácido naftalén-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido palmítico, ácido piroglutámico, tal como ácido L-piroglutámico, ácido hidroyódico, ácido ciclámico, ácido tiocianico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido glicerofosfórico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido glicólico, ácido oleico, ácido glutámico, ácido cinámico, ácido caprónico, ácido isobutírico, ácido propiónico, ácido cáprico, ácido undecilénico y ácido orótico, o un hidrato de los mismos.

También en todavía otra forma de realización que debe destacarse, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con una base seleccionada de entre el
 50 grupo constituido por una sal sódica, una sal guanidinio, una sal de litio, una sal de magnesio, una sal cálcica, una sal potásica, una sal férrica, una sal amónica y una sal trietilamónica o un hidrato de los mismos.

En todavía otra forma de realización que debe destacarse, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el
 grupo constituido por ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido toluenosulfónico y ácido metanosulfónico, o un hidrato de los mismos.

También en todavía otra forma de realización que debe destacarse, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el
 60 grupo constituido por ácido L-aspártico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido dodecilsulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido naftalén-2-sulfónico, ácido naftalén-1,5-disulfónico, ácido hidroyódico, ácido ciclámico, ácido tiocianico, ácido 2,2-dicloroacético y ácido glicerofosfórico, o un hidrato de los mismos.

También en todavía otra forma de realización que debe destacarse, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con una base seleccionada de entre el grupo
 65 constituido por una sal sódica, una sal de guanidinio, una sal de litio, una sal de magnesio, una sal cálcica, una sal potásica, una sal férrica, una sal amónica y una sal trietilamónica, o un hidrato de las mismas.

En una forma de realización que debe destacarse más, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con una base seleccionada de entre el grupo constituido por una sal sódica, una sal de guanidinio, una sal de magnesio y una sal cálcica, o un hidrato de las mismas.

En otra forma de realización que debe destacarse más, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-(1-[4-((2-(1-H-indol-2-il)-etil)-metilamino)-metil]-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido esteárico, ácido láurico y ácido metanosulfónico, o un hidrato de los mismos.

También en otra forma de realización que debe destacarse más, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil]-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido oláctico, tal como ácido D-láctico o ácido L-láctico, ácido malónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido caprónico, ácido glutárico y ácido palmítico, o un hidrato de los mismos.

También en otra forma de realización que debe destacarse más, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil]-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida con una base seleccionada de entre el grupo constituido por una sal sódica, una sal de guanidinio, una sal de magnesio, una sal cálcica, una sal amónica y una sal trietilamónica, o un hidrato de las mismas.

En todavía otra forma de realización que debe destacarse más, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido esteárico, ácido láurico y ácido metanosulfónico, o un hidrato de los mismos.

También en todavía otra realización que debe destacarse más, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido láctico, tal como ácido D-láctico o ácido L-láctico, ácido malónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido caprónico, ácido glutárico y ácido palmítico, o un hidrato de los mismos.

También en todavía otra realización que debe destacarse más, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido naftalén-2-sulfónico, o un hidrato de los mismos.

También en todavía otra forma de realización que debe destacarse más, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con una base seleccionada de entre el grupo constituido por una sal sódica, una sal de guanidinio, una sal de magnesio, una sal cálcica, una sal amónica y una sal trietilamónica, o un hidrato de las mismas.

En todavía otra forma de realización que debe destacarse más, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido metanosulfónico, o un hidrato de los mismos.

También en todavía otra forma de realización que debe destacarse más, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido L-aspártico, ácido etanosulfónico, ácido ciclámico y ácido 2,2-dicloroacético, o un hidrato de los mismos.

También en todavía otra forma de realización que debe destacarse más, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido otoluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido naftalén-2-sulfónico, o un hidrato de los mismos.

También en todavía otra forma de realización que debe destacarse más, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con una base seleccionada de entre el grupo constituido por una sal sódica, una sal de guanidinio, una sal de magnesio y una sal cálcica, o un hidrato de las mismas.

En una forma de realización que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metilamino)-metil]-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido

oacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico y ácido metanosulfónico, o un hidrato de los mismos.

5 También en una forma de realización que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metilamino)-metil]-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido caprónico y ácido glutámico, o un hidrato de los mismos.

10 En otra una forma de realización que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-(1-[4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico y ácido metanosulfónico, o un hidrato de los mismos.

15 Además, en otra forma de realización que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido caprónico y ácido glutámico, o un hidrato de los mismos.

20 Además, en otra forma de realización que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalén-2-sulfónico y ácido palmítico, o un hidrato de los mismos.

25 En todavía otra forma de realización que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido metanosulfónico, o un hidrato de los mismos.

30 Además, en todavía otra forma de realización que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido etanosulfónico y ácido ciclámico, o un hidrato de los mismos.

35 Además, en todavía otra forma de realización que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido naftalén-2-sulfónico, o un hidrato de los mismos.

40 A título ilustrativo de una sal según la presente invención puede indicarse cualquier sal seleccionada de entre el grupo siguiente:

45 una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido fosfórico,

una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido maleico,

50 una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido malónico,

una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido oxálico,

55 una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido metanosulfónico,

una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido sulfúrico,

60 una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido acético,

65 una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido cítrico,

- una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido fumárico,
- 5 una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido succínico,
- una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido etanosulfónico,
- 10 una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido glutámico,
- una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido salicílico,
- 15 una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido caprónico,
- una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido glutárico,
- 20 una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido p-toluenosulfónico,
- 25 una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido bencenosulfónico,
- una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido naftalén-2-sulfónico, y
- 30 una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido palmítico,
- o un hidrato de las mismas.
- 35 A título ilustrativo de una sal según la presente invención puede indicarse cualquier sal seleccionada de entre el grupo siguiente:
- 40 una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido fosfórico,
- una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido metanosulfónico,
- 45 una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido sulfúrico,
- una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido etanosulfónico,
- 50 una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido p-toluenosulfónico,
- una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido bencenosulfónico, y
- 55 una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido naftalén-2-sulfónico,
- 60 o un hidrato de las mismas.
- A título ilustrativo de una sal según la presente invención puede indicarse cualquier sal seleccionada de entre el grupo siguiente:
- 65 una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido fosfórico,

una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido maleico,

5 una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido oxálico,

una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido metanosulfónico,

10 una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido etanosulfónico,

15 una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido p-toluenosulfónico,

una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido bencenosulfónico,

20 una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido naftalén-2-sulfónico, y

una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido palmítico,

25 o un hidrato de las mismas.

A título ilustrativo de una sal según la presente invención puede indicarse cualquier sal seleccionada de entre el grupo siguiente:

30 una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido metanosulfónico,

35 una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido p-toluenosulfónico,

una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido etanosulfónico,

40 una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido bencenosulfónico, y

una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido naftalén-2-sulfónico,

45 o un hidrato de las mismas.

A modo de sal ilustrativa particular según la presente invención puede indicarse una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido metanosulfónico.

50 En una forma de realización que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida seleccionada de entre el grupo constituido por una sal fosfato, una sal maleato, una sal malonato, una sal oxalato y una sal metanosulfonato, o un hidrato de las mismas.

55 También en una forma de realización que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida seleccionada de entre el grupo constituido por una sal tosilato, una sal bencenosulfonato, una sal etanosulfonato (esilato), una sal naftalén-2-sulfonato y una sal palmitato, o un hidrato de las mismas.

60 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido fosfórico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido malónico y ácido metanosulfónico, o un hidrato de los mismos.

65 Además, en una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se

refiere a una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido toluenosulfónico (particularmente el ácido p-toluenosulfónico), ácido bencenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido naftalén-2-sulfónico y ácido palmítico, o un hidrato de los mismos.

5 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida seleccionada de entre el grupo constituido por fosfato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida, maleato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida, malonato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida, oxalato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida, tosilato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida y metanosulfonato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida.

15 Además, en una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida seleccionada de entre el grupo constituido por bencenosulfonato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida, etanosulfonato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida, naftalén-2-sulfonato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida y palmitato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida.

20 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido fosfórico, o un hidrato de la misma.

25 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido maleico, o un hidrato de la misma.

30 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido malónico, o un hidrato de la misma.

35 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido oxálico, o un hidrato de la misma.

40 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido metanosulfónico, o un hidrato de la misma.

45 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido toluenosulfónico, o un hidrato de la misma.

50 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido bencenosulfónico, o un hidrato de la misma.

55 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido etanosulfónico, o un hidrato de la misma.

60 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido naftalén-2-sulfónico, o un hidrato de la misma.

65 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido palmítico, o un hidrato de la misma.

En otra forma de realización que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida seleccionada de entre el grupo constituido por una sal tosilato y una sal metanosulfonato, o un hidrato de las mismas.

También en otra forma de realización que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una

sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida seleccionada de entre el grupo constituido por una sal bencenosulfonato, una sal etanosulfonato y una sal naftalén-2-sulfonato, o un hidrato de las mismas.

- 5 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido toluenosulfónico (particularmente el ácido p-toluenosulfónico) y ácido metanosulfónico, o un hidrato de los mismos.
- 10 Además, en una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido bencenosulfónico, ácido etanosulfónico y ácido naftalén-2-sulfónico, o un hidrato de los mismos.
- 15 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida seleccionada de entre el grupo constituido por tosilato de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida y metanosulfonato de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida.
- 20 Además, en una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida seleccionada de entre el grupo constituido por bencenosulfonato de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, etanosulfonato de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida y naftalén-2-sulfonato de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida.
- 25 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido metanosulfónico, o un hidrato de la misma.
- 30 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido p-toluenosulfónico, o un hidrato de la misma.
- 35 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido bencenosulfónico, o un hidrato de la misma.
- 40 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido etanosulfónico, o un hidrato de la misma.
- 45 En una forma de realización adicional que debe destacarse particularmente, la presente invención se refiere a una sal de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido naftalén-2-sulfónico, o un hidrato de la misma.
- 50 En una forma de realización particular adicional, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido metanosulfónico, o un hidrato de la misma.
- 55 En una forma de realización particular adicional, la presente invención se refiere a una sal monometanosulfonato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida, o un hidrato de la misma.
- 60 En una forma de realización particular adicional, la presente invención se refiere a una sal metanosulfonato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida.
- 65 En una forma de realización particular adicional, la presente invención se refiere a una sal mesilato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida.
- Las sales según la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, tal como se muestra en los esquemas de reacción, posteriormente, y según las etapas de reacción indicadas a continuación o, particularmente, de una

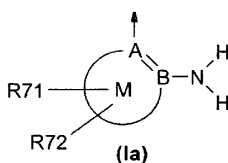
manera descrita a título de ejemplo en los ejemplos siguientes, o de una manera análoga o similar a la misma utilizando los procedimientos de preparación y estrategias de síntesis conocidas por el experto en la materia.

5 Los esquemas de reacción siguientes se proporcionan únicamente a título ilustrativo y no reflejan el alcance de la invención. En estos esquemas los significados de R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 en las fórmulas indicadas son los siguientes:

R1 es hidrógeno, alquilo C, halógeno o alcoxi C,
 R2 es hidrógeno o alquilo C,
 R3 es hidrógeno o alquilo C,
 R4 es hidrógeno, alquilo C ó alcoxi C,
 R5 es hidrógeno, alquilo C, halógeno o alcoxi C,
 R6 es T1-Q1, en el que
 T1 es un enlace o alquileo C,
 Q1 es Ar1, Aa1, Hh1 o Ah1, en el que
 Ar1 es fenilo o fenilo sustituido con R61 y/o R62, en el que
 R61 es alquilo C ó -T2-N(R611)R612, en el que
 T2 es un enlace, y
 R611 es hidrógeno, alquilo C, hidroxialquilo C, alcoxi C-alquilo C, fenilalquilo C o Har1-alquilo C, en el que
 Har1 se encuentra opcionalmente sustituido con R6111 y/o R6112, y es un anillo heteroaromático insaturado monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 elementos que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que
 R6111 es halógeno o alquilo C,
 R6112 es alquilo C, y
 R612 es hidrógeno, alquilo C, alcoxi C-alquilo C o hidroxialquilo C,
 o R611 y R612 conjuntamente y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que
 Het1 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-alquil C-piperazino,

o

10 T2 es alquileo C o alquileo C interrumpido por oxígeno, y
 R611 es hidrógeno, alquilo C, hidroxialquilo C, alcoxi C-alquilo C, fenilalquilo C ó Har1-alquilo C, en el que
 Har1 se encuentra opcionalmente sustituido con R6111 y/o R6112 y es un anillo heteroaromático insaturado monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 elementos que comprende entre uno y tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que
 R6111 es halógeno o alquilo C,
 R6112 es alquilo C, y
 R612 es hidrógeno, alquilo C, alcoxi C-alquilo C o hidroxialquilo C,
 o R611 y R612 conjuntamente y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que
 Het1 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino, 4N-(alquilo C)-piperazino, imidazolo, pirrolo o pirazolo,
 R62 es alquilo C, alcoxi C, halógeno, ciano, alcoxi C-alquilo C, alquilcarbonilamino C o alquilsulfonilamino C,
 Aa1 es un radical bisarilo constituido por dos grupos arilo, que se seleccionan independientemente de entre un grupo constituido por fenilo y naftilo, y que se encuentran unidos entre sí mediante un enlace sencillo,
 Hh1 es un radical bis-heteroarilo constituido por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de entre un grupo constituido por radicales heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 elementos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que se encuentran unidos entre sí mediante un enlace sencillo,
 Ah1 es un radical heteroaril-arilo o un radical aril-heteroarilo constituido de un grupo heteroarilo seleccionado de entre un grupo constituido por radicales heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 elementos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre un grupo constituido por fenilo y naftilo, en el que dichos grupos heteroarilo y arilo se encuentran unidos entre sí mediante un enlace sencillo,
 R7 es hidroxilo o Cyc1, en el que
 Cyc1 es un sistema de anillos de fórmula Ia:



en la que:

A es C (carbono),
 B es C (carbono),
 R71 es hidrógeno, halógeno, alquilo Co alcoxi C,
 R72 es hidrógeno, halógeno, alquilo Co alcoxi C
 M con inclusión de A y B es un anillo Ar2 o un anillo Har2, en el que
 Ar2 es un anillo de benceno,
 Har2 es un anillo heteroaromático insaturado monocíclico de 5 o 6 elementos que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre,

5

y las sales de dichos compuestos.

Alquilo C₁₋₄ representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que presenta entre 1 y 4 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo y preferentemente los radicales etilo y metilo.

10

Alquilo C₂₋₄ representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que presenta entre 2 y 4 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo y preferentemente los radicales etilo y propilo.

15

Alquilenos C₁₋₄ es un radical alquilenos ramificado o, particularmente, de cadena lineal, que presenta entre 1 y 4 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse los radicales metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), trimetileno (-CH₂-CH₂-CH₂-) y tetrametileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-).

20

Alquilenos C₂₋₄ interrumpido por oxígeno se refiere a un radical alquilenos de cadena lineal que presenta entre 1 y 4 átomos de carbono que se encuentra convenientemente interrumpido por un átomo de oxígeno tal como, por ejemplo, el radical [-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-].

25

Alcoxi C₁₋₄ representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que presenta entre 1 y 4 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse los radicales butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi y preferentemente los radicales etoxi y metoxi.

30

Alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ representa uno de los radicales alquilo C₁₋₄ mencionados anteriormente, que se encuentra sustituido con uno de los radicales alcoxi C₁₋₄ mencionados anteriormente. Son ejemplos que pueden mencionarse los radicales metoximetilo, metoxietilo e isopropoxietilo, particularmente los radicales 2-metoxietilo y 2-isopropoxietilo.

35

Alcoxi C₁₋₄-alquilo C₂₋₄ representa uno de los radicales alquilo C₂₋₄ mencionados anteriormente, que se encuentra sustituido con uno de los radicales alcoxi C₁₋₄ mencionados anteriormente. Son ejemplos que pueden mencionarse los radicales metoxietilo, etoxietilo e isopropoxietilo, particularmente los radicales 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 2-isopropoxietilo.

40

Hidroxialquilo C₂₋₄ representa uno de los radicales alquilo C₂₋₄ mencionados anteriormente, que se encuentra sustituido con un radical hidroxilo. Un ejemplo que puede mencionarse es el radical 2-hidroxietilo o 3-hidroxipropilo.

45

Fenil-alquilo C₁₋₄ se refiere a uno de los radicales alquilo C₁₋₄ mencionados anteriormente, que se encuentra sustituido con un radical fenilo. Son ejemplos que pueden mencionarse los radicales bencilo y fenetilo.

50

Halógeno en el sentido de la invención es bromo o, en particular, cloro o flúor.

Alquil C₁₋₄-carbonilo representa un radical que, además del grupo carbonilo, contiene uno de los radicales alquilo C₁₋₄ mencionados anteriormente. Un ejemplo que puede mencionarse es el radical acetilo.

55

Alquil C₁₋₄-carbonilamino representa un radical amino que se encuentra sustituido con uno de los radicales alquil C₁₋₄-carbonilo mencionados anteriormente. Un ejemplo que puede mencionarse es el radical acetamido [CH₃C(O)-NH-].

Alquil C₁₋₄-sulfonilamino es, por ejemplo, los radicales propilsulfonilamino [C₃H₇S(O)₂NH-], etilsulfonilamino

[C₂H₅S(O)₂NH-] y metilsulfonilamino [CH₃S(O)₂NH-].

Aa1 es un radical bis-arilo constituido de dos grupos arilo, los cuales se seleccionan independientemente de entre un grupo constituido por fenilo y naftilo, y que se encuentran unidos entre sí mediante un enlace sencillo.

Aa1 puede incluir, sin limitación, el radical bifenilo, por ejemplo el radical 1,1'-bifen-4-ilo o 1,1'-bifen-3-ilo.

Hh1 es un radical bis-heteroarilo constituido de dos grupos heteroarilo, los cuales se seleccionan independientemente de entre un grupo constituido por radicales heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 elementos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que se encuentran unidos entre sí mediante un enlace sencillo.

Hh1 puede comprender de manera no limitativa, los radicales bitiofenilo, biperidilo, pirazolil-piridinilo (particularmente pirazol-1-il-piridinilo), imidazolil-piridinilo (particularmente imidazol-1-il-piridinilo) o el radical piridinil-tiofenilo, por ejemplo el radical 5-(piridín-2-il)-tiofén-2-ilo.

En un aspecto especial, entre los radicales Hh1 ejemplificativos pueden incluirse piridinil-tiofenilo, por ejemplo 5-(piridín-2-il)-tiofén-2-ilo.

Ah1 es un radical heteroarilarilo o un radical arilheteroarilo constituido de un grupo heteroarilo seleccionado de entre un grupo constituido por radicales heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 elementos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre un grupo constituido por fenilo y naftilo, en el que dichos grupos heteroarilo y arilo se encuentran unidos entre sí mediante un enlace sencillo.

El radical Ah1 puede unirse mediante dicho heteroarilo o mediante dicha fracción arilo al grupo molecular parental.

Una forma de realización particular de dichos radicales Ah1 se refiere a radicales heteroarilo-fenilo, por ejemplo los radicales 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo.

Ah1 puede comprender de manera no limitativa, los radicales fenil-tiofenilo o fenil-piridilo.

Alternativamente, Ah1 puede comprender de manera no limitativa, los radicales furanil-fenilo, pirazolil-fenilo (por ejemplo pirazol-1-il-fenilo o 1H-pirazol-4-il-fenilo), imidazolil-fenilo (por ejemplo imidazol-1-il-fenilo) o piridinil-fenilo.

En un aspecto especial, entre los radicales Ah1 ejemplificativos pueden incluirse 3-(pirazolil)-fenilo, 4-(pirazolil)-fenilo, 4-(piridinil)-fenilo o 3-(piridinil)-fenilo.

En un aspecto especial adicional, entre los radicales Ah1 ejemplificativos pueden incluirse 3-(pirazol-1-il)-fenilo, 4-(pirazol-1-il)-fenilo, 4-(piridín-4-il)-fenilo, 3-(piridín-4-il)-fenilo, 4-(piridín-3-il)-fenilo, 3-(piridín-3-il)-fenilo, 3-(1H-pirazol-4-il)-fenilo o 4-(1H-pirazol-4-il)-fenilo.

Debe indicarse que cada uno de los radicales Hh1 y Ah1 se encuentra unido preferentemente mediante un átomo de carbono anular a la fracción T1.

Har1 se sustituye opcionalmente con R6111 y/o R6112 y es un radical heteroarilo insaturado (heteroaromático) monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 elementos que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre. En un aspecto deben mencionarse los radicales heteroarilo bicíclicos fusionados, en particular benzo-fusionados, de 9 o 10 elementos que comprenden uno a tres, en particular uno o dos, heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de Har1 incluyen de manera no limitativa, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo y, en particular, los derivados benzo-fusionados estables de los mismos, tales como, por ejemplo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzofurazanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo o cinolinilo, y purinilo, indolizínilo, naftiridinilo o pteridinilo.

En un aspecto especial, entre los radicales Har1 ejemplificativos pueden incluirse piridinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo e indolilo, tales como, por ejemplo, piridín-2-ilo, piridín-3-ilo, piridín-4-ilo, bencimidazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzofurán-2-ilo, benzofurán-3-ilo, benzotiofén-2-ilo, benzotiofén-3-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo o indol-5-ilo.

En un aspecto especial adicional, un radical Har1 ejemplificativo puede ser indolilo, tal como, por ejemplo, indol-2-ilo, indol-3-ilo o indol-5-ilo.

Todavía en un aspecto especial adicional, un radical Har1 ejemplificativo puede ser piridinilo, tal como, por ejemplo,

piridín-2-ilo, piridín-3-ilo o piridín-4-ilo.

A modo de ejemplos adicionales de Har1, pueden mencionarse los derivados R6111-sustituídos y/o R6112-sustituídos de los radicales Har1 ejemplificativos mencionados anteriormente.

5 Har1-alquilo C_{1-4} se refiere a uno de los radicales alquilo C_{1-4} mencionados anteriormente, tales como, por ejemplo, metilo, etilo o propilo, sustituido con uno de los radicales Har1 mencionados anteriormente, tales como, por ejemplo, imidazolilo, bencimidazolilo, indolilo o pirrolilo y similares, o los derivados sustituidos de los mismos. A título de
10 ejemplos pueden mencionarse, aunque sin limitación, piridinilmetilo (por ejemplo piridín-3-il-metilo), imidazolilmetilo, pirrolilmetilo, 2-imidazoliletilo (por ejemplo 2-imidazol-5-il-etilo), 2-piridiniletilo, 3-(benzofurán-2-il)propilo, 3-(bencimidazol-2-il)propilo, 2-indoliletilo (por ejemplo 2-indol-2-il-etilo o 2-indol-3-il-etilo), indolilmetilo (por ejemplo indol-2-il-metilo, indol-3-il-metilo o indol-5-il-metilo), 2-bencimidazoliletilo (por ejemplo 2-bencimidazol-2-iletilo), bencimidazolilmetilo (por ejemplo bencimidazol-2-il-metilo) y similares.

15 En un aspecto especial, entre los radicales Har-1-alquilo C_{1-4} ejemplificativos pueden incluirse piridinilmetilo (por ejemplo piridín-3-il-metilo, piridín-4-il-metilo o piridín-4-il-metilo), 2-piridiniletilo (por ejemplo 2-piridín-3-il-etilo), indolilmetilo (por ejemplo indol-2-il-metilo, indol-3-il-metilo o indol-5-il-metilo) o 2-indoliletilo (por ejemplo 2-indolil-2-il-etilo o 2-indolil-3-il-etilo).

20 En un aspecto especial adicional, entre los radicales Har-1-alquilo C_{1-4} ejemplificativos pueden incluirse piridín-3-il-metilo, piridín-4-il-metilo, 2-piridín-3-il-etilo, indol-2-il-metilo, indol-3-il-metilo, indol-5-il-metilo, 2-indolil-2-il-etilo o 2-indolil-3-il-etilo.

25 En el contexto del radical Har-1-alquilo C_{1-4} , debe indicarse que la parte Har1 se encuentra unida preferentemente mediante un átomo de carbono anular a la fracción alquilo C_{1-4} .

30 Una forma de realización de dichos radicales Har-1-alquilo C_{1-4} , en los que la fracción Har1 es un anillo bicíclico fusionado que contiene un anillo benceno, se refiere a aquellos radicales en los que la fracción Har1 preferentemente se encuentra unida a la fracción alquilo C_{1-4} mediante un átomo de carbono anular del anillo que comprende uno o más heteroátomos.

35 Otra forma de realización de dichos radicales Har1-alquilo C_{1-4} , en la que la fracción Har1 es un anillo bicíclico fusionado que contiene un anillo benceno, se refiere a aquellos radicales en los que la fracción Har1 preferentemente se encuentra unida a la fracción alquilo C_{1-4} mediante un átomo de carbono anular del anillo de benceno.

40 Har2 se refiere a un anillo heteroaromático insaturado monocíclico de 5 o 6 elementos que comprende uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre. Har2 puede comprender de manera no limitativa, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, triazol, tiadiazol, oxadiazol, piridina, pirimidina, pirazina o piridazina.

En un aspecto especial, un radical Har2 ejemplificativo puede ser piridina.

45 Cyc1 se refiere a un sistema de anillos de fórmula Ia, que se encuentra unido al átomo de nitrógeno del grupo carboxamida mediante la fracción A. Cyc1 puede comprender de manera no limitativa, 2-aminofenilo sustituido con R71 y/o R72.

Naftilo, solo o como parte de otro grupo, incluye naftalén-1-ilo y naftalén-2-ilo.

50 En el contexto de la presente invención, debe apreciarse que, en el caso de que dos partes estructurales de los compuestos según la presente invención se encuentren unidas mediante un constituyente que presente el significado de "enlace", dichas dos partes se encuentran directamente unidas entre sí mediante un enlace sencillo.

55 En general, a menos que se indique lo contrario, los grupos heterocíclicos mencionados en la presente memoria se refieren a todas las posibles formas isoméricas de los mismos.

Los grupos heterocíclicos mencionados en la presente memoria se refieren, a menos que se indique lo contrario, en particular a todos los isómeros posicionales posibles de los mismos.

60 De esta manera, por ejemplo, el término piridilo o piridinilo, solo o como parte de otro grupo, incluye piridín-2-ilo, piridín-3-ilo y piridín-4-ilo.

65 Los constituyentes que se encuentran opcionalmente sustituidos tal como se indica en la presente memoria, pueden sustituirse, a menos que se indique lo contrario, en cualquier posición posible.

Los grupos carbocíclicos, solos o como parte de otros grupos, mencionados en la presente memoria pueden

sustituirse con los sustituyentes indicados o grupos moleculares parentales, a menos que se indique lo contrario, en cualquier átomo de carbono anular sustituible.

5 Los grupos heterocíclicos, solos o como parte de otros grupos, mencionados en la presente memoria pueden sustituirse con los sustituyentes indicados o grupos moleculares parentales, a menos que se indique lo contrario, tal como, por ejemplo, en cualquier átomo anular de carbono o nitrógeno sustituible.

10 Los anillos que contienen átomos de nitrógeno de tipo imino (-N=) cuaternizables preferentemente puede ser no cuaternizados en estos átomos anulares de nitrógeno de tipo imino con los sustituyentes o grupos moleculares parentales mencionados.

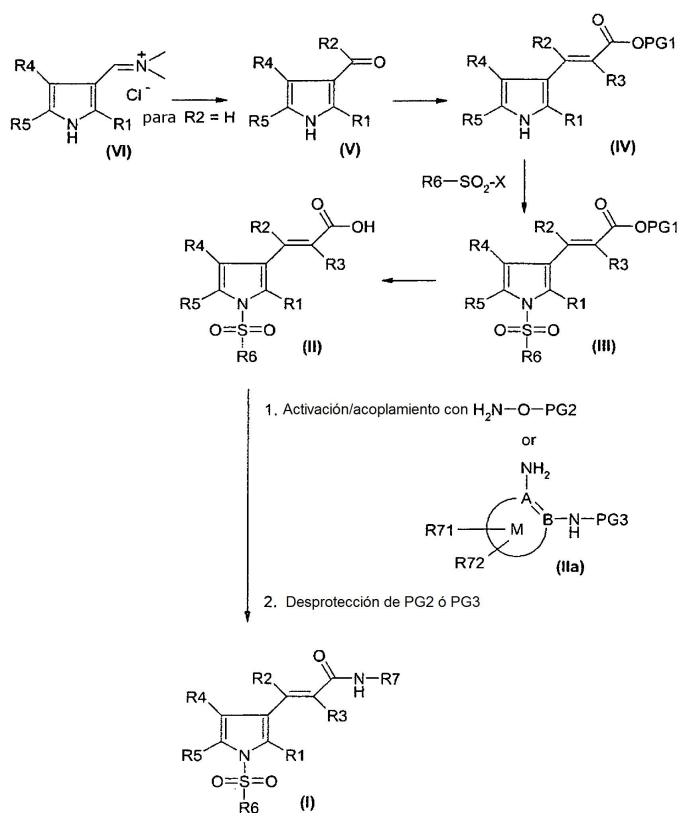
Se supone que cualquier heteroátomo de un anillo heterocíclico con valencias no satisfechas mencionado en la presente memoria presenta el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

15 En el caso de que aparezca cualquier variable en más de una ocasión en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

20 En el esquema de reacción 1, la cadena de carbonos de los compuestos de fórmula V, en la que R¹, R², R⁴ y R⁵ presentan los significados indicados anteriormente, se alarga mediante, por ejemplo, una reacción de condensación (con un derivado del ácido malónico) o mediante una reacción de Wittig o de Julia o, particularmente en el caso en que R² sea hidrógeno, mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (con un dialquil-éster del ácido β-(alcoxicarbonil)-fosfónico) con el fin de obtener compuestos de fórmula IV, en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ presentan los significados indicados anteriormente y PG1 representa un grupo protector temporal adecuado para el grupo carboxilo, por ejemplo terc-butilo o uno de los grupos protectores conocidos en la técnica mencionados en "Protective Groups in Organic Synthesis", de T. Greene y P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., 1999, tercera edición) o en "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group", de P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

Esquema de reacción 1

30



35 Los compuestos de fórmula V, en la que R¹, R², R⁴ y R⁵ presentan los significados indicados anteriormente, son conocidos o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la técnica, o pueden obtenerse tal como se describe en los ejemplos, posteriormente, para el caso de que R² sea hidrógeno a partir de compuestos de fórmula VI.

Los compuestos de fórmula VI son conocidos o son accesibles de una manera conocida o tal como se describe en

los ejemplos, posteriormente.

Los compuestos de fórmula IV, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 presentan los significados indicados anteriormente y PG1 representa dicho grupo protector adecuado, pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula R^6-SO_2-X , en la que R^6 presenta los significados indicados anteriormente y X es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, cloro, proporcionando los compuestos correspondientes de fórmula III.

En la etapa de reacción siguiente, el grupo protector PG1 de los compuestos de fórmula III puede ser eliminado de la manera descrita en los ejemplos, posteriormente, o según una manera conocida en la técnica, proporcionando compuestos de fórmula II.

Los compuestos de fórmula R^6-SO_2-X son conocidos o pueden prepararse de una manera conocida.

Los compuestos de fórmula II, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 presentan los significados proporcionados anteriormente, pueden acoplarse con compuestos de fórmulas $H_2N-O-PG_2$, en la que PG2 es un grupo protector de oxígeno adecuado, tal como, por ejemplo, un grupo protector sililo o tetrahidropirán-2-ilo adecuado, o Ila, en el que PG3 representa un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como, por ejemplo, el grupo protector terc-butiloxicarbonilo, mediante reacción con reactivos de unión con enlace amida opcionalmente en presencia de aditivos de acoplamiento conocidos por el experto en la materia. Son reactivos de unión con enlace amida ejemplificativos conocidos por el experto en la materia que pueden mencionarse, por ejemplo, las carbodiimidas (por ejemplo dicitlohexilcarbodiimida o, preferentemente, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), derivados del ácido azodicarboxílico (por ejemplo azodicarboxilato de dietilo), sales uronio [por ejemplo tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio] y N,N'-carbonyldiimidazol.

Alternativamente, los compuestos de fórmula II pueden activarse previamente a la reacción de acoplamiento mediante la formación de un haluro de ácido o anhídrido ácido opcionalmente en un procedimiento *in situ* sin aislamiento del haluro de ácido o anhídrido de ácido.

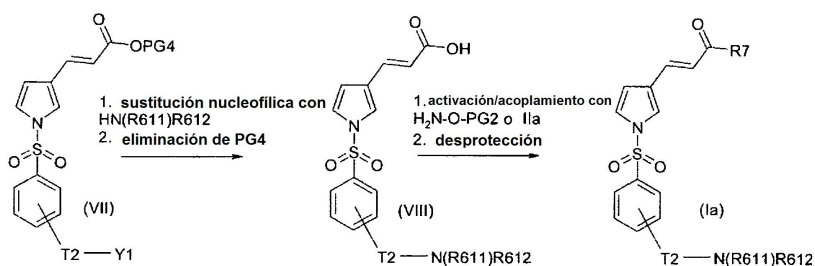
Los compuestos de fórmula $H_2N-O-PG_2$ o Ila son conocidos o pueden prepararse según los procedimientos conocidos en la técnica.

La eliminación de los grupos protectores PG2 o PG3 puede llevarse a cabo de una manera conocida por el experto en la materia o tal como se describe en los ejemplos, posteriormente, proporcionando compuestos de fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 presentan los significados indicados anteriormente.

Los compuestos de fórmula I, en la que T2 es alquileo C_{1-4} , particularmente metileno, pueden prepararse tal como se describe de manera general en los esquemas de reacción 2 a 5 siguientes y se indica posteriormente, o tal como se describe a título de ejemplo en los ejemplos, posteriormente, o de manera análogo o similar.

Tal como se muestra en el esquema de reacción 2, los compuestos de fórmula VII, en la que T2 es alquileo C_{1-4} , particularmente metileno, e Y1 es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, yodo, cloro o, particularmente, bromo, y PG4 representa un grupo protector temporal adecuado para el grupo carboxilo, por ejemplo terc-butilo, puede hacerse reaccionar con compuestos de fórmula $HN(R^{611})R^{612}$, proporcionando, en una reacción de sustitución nucleofílica conocida en la técnica, los compuestos amino correspondientes, los cuales se desprotegen mediante eliminación de PG4, proporcionando los ácidos libres correspondientes de fórmula VIII, los cuales pueden acoplarse con compuestos de fórmula $H_2N-O-PG_2$ o Ila, tal como se ha indicado anteriormente, proporcionando, tras la eliminación de PG2 y PG3, los compuestos correspondientes de fórmula Ia.

Esquema de reacción:

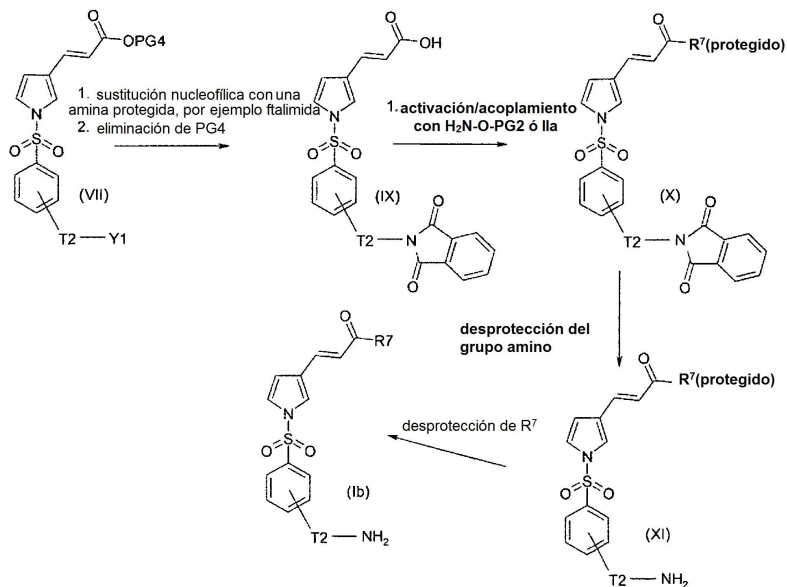


Alternativamente, tal como se muestra en el esquema de reacción 3, los compuestos de fórmula VII, en la que T2 es alquileo C_{1-4} , particularmente metileno, e Y1 es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, yodo, cloro o, particularmente, bromo, y PG4 representa un grupo protector temporal adecuado para el grupo carboxilo, por ejemplo terc-butilo, pueden hacerse reaccionar con una amina temporalmente protegida (una amina primaria o,

particularmente, una amina secundaria), tal como, por ejemplo, ftalimida, proporcionando en una reacción de sustitución nucleofílica conocida en la técnica los compuestos amino correspondientes, los cuales se desprotegen mediante eliminación de PG4, proporcionando los ácidos libres correspondientes de fórmula IX, los cuales pueden acoplarse con compuestos de fórmula H₂N-O-PG2 o IIa tal como se ha indicado anteriormente, proporcionando los compuestos correspondientes de fórmula X.

5

Esquema de reacción 3:



10

La fracción amino de los compuestos de fórmula X puede desprotegerse de una manera conocida en la técnica, proporcionando los compuestos correspondientes de fórmula XI, tal como, por ejemplo, en el caso de que se utilice el grupo protector ftalimido, éste puede eliminarse de un modo rutinario *per se* para el experto en la materia, por ejemplo con ayuda de hidrazina.

15

Los compuestos de fórmula XI pueden desprotegerse, proporcionando los compuestos correspondientes de fórmula Ib.

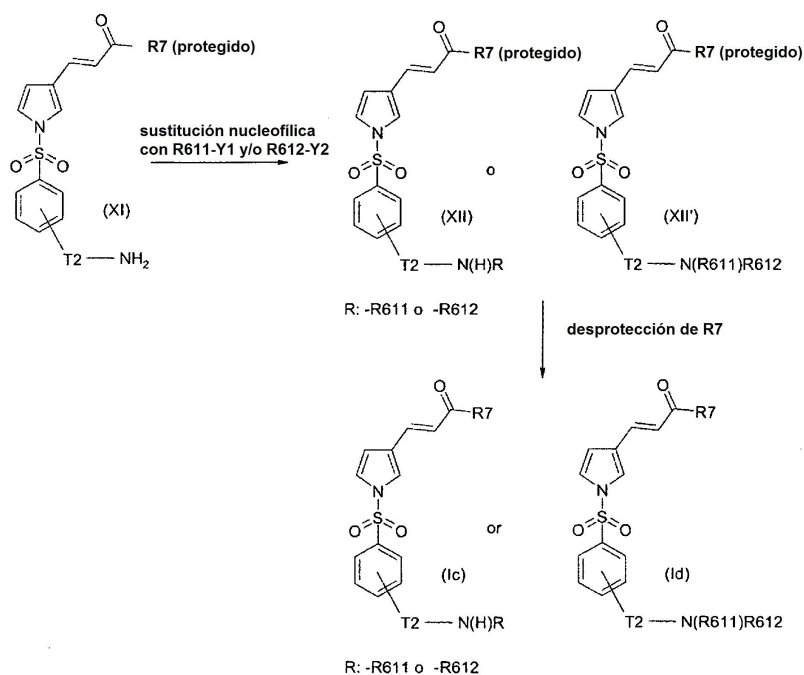
20

Alternativamente, tal como se muestra en el esquema de reacción 4, los compuestos de fórmula XI pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula R611-Y1 y/o R612-Y2, en las que R611 y R612 presentan los significados proporcionados anteriormente y son diferentes de hidrógeno, e Y1 e Y2 son grupos salientes adecuados, tales como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo o un grupo saliente sulfonato (o triflato), proporcionando en una reacción de sustitución nucleofílica conocida en la técnica, los compuestos correspondientes de fórmula XII o XII'.

25

Los compuestos de fórmula XII o XII' pueden desprotegerse, proporcionando los compuestos correspondientes de fórmula Ic o Id, respectivamente.

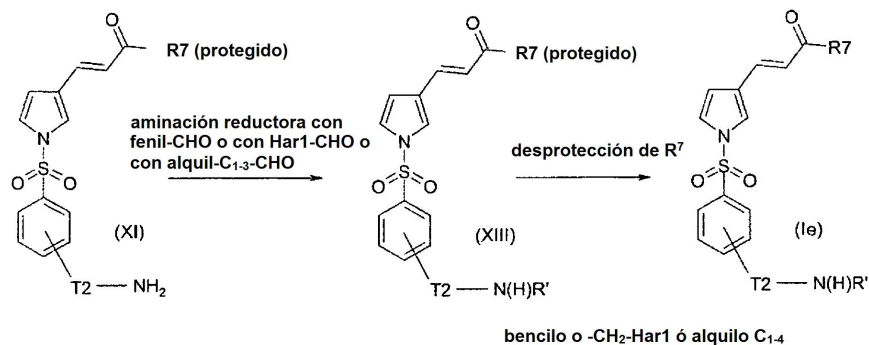
Esquema de reacción 4:



5 Aunque, alternativamente, tal como se muestra en el esquema de reacción 5, los compuestos de fórmula XI pueden hacerse reaccionar con aldehídos o cetonas en una reacción de aminación reductora, tal como, por ejemplo, compuestos de fórmula XI, que pueden hacerse reaccionar con benzaldehído, o compuestos de fórmula alquilo-C₁₋₃-CHO o Har1-CHO, en las que Har1 presenta los significados proporcionados anteriormente, proporcionando, en una reacción de aminación reductora conocida en la técnica, los compuestos correspondientes de fórmula XIII.

10 Los compuestos de fórmula XIII pueden desprotegerse, proporcionando los compuestos correspondientes de fórmula Ie.

Esquema de reacción 5:

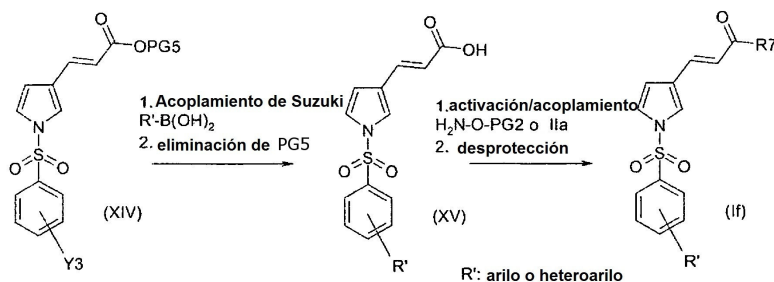


15 Los compuestos de fórmula VII pueden obtenerse siguiendo la ruta sintética mostrada en el esquema de reacción 1 e mencionada anteriormente.

20 Los compuestos mencionados anteriormente de fórmulas HN(R611)R612, R611-Y1, R612-Y2, alquilo-C₁₋₃-CHO o Har1-CHO son conocidos o pueden obtenerse según procedimientos conocidos en la técnica.

25 Los compuestos de fórmula I, en la que R6 es Aa1 o Ah1, pueden prepararse tal como se describe de manera general en el esquema de reacción 6, a continuación, y se especifica posteriormente, o tal como se indica a título de ejemplo en los ejemplos, posteriormente, o de manera análoga o similar.

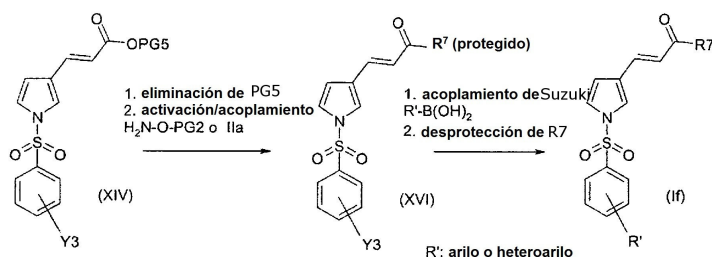
Esquema de reacción 6:



Tal como se muestra en el esquema de reacción 6, los compuestos de fórmula XIV, en la que Y3 es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, yodo o bromo, y PG5 representa un grupo protector temporal adecuado para el grupo carboxilo, por ejemplo terc-butilo, pueden hacerse reaccionar con ácidos borónicos de fórmula $R'-B(OH)_2$, en la que R' es la fracción arilo o heteroarilo terminal de los radicales Aa1 o Ha1 mencionados anteriormente, o los ésteres de ácido borónico (por ejemplo los ésteres de pinacol) de los mismos, proporcionando, en una reacción de Suzuki conocida en la técnica, los compuestos acoplados con CC correspondientes, los cuales se desprotegen mediante eliminación de PG5, proporcionando los ácidos libres correspondientes de fórmula XV, que pueden acoplarse con compuestos de fórmula $H_2N-O-PG2$ o Ila tal como se ha indicado anteriormente, proporcionando, tras la eliminación de PG2 y PG3, los compuestos correspondientes de fórmula If.

Alternativamente, tal como se muestra en el esquema de reacción 7, los compuestos de fórmula XIV, en la que Y3 es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, yodo o bromo y PG5 representa un grupo protector temporal adecuado para el grupo carboxilo, por ejemplo terc-butilo, pueden desprotegerse mediante eliminación de PG5, y el ácido carboxílico libre a continuación puede acoplarse con compuestos de fórmula $H_2N-O-PG2$ o Ila tal como se ha indicado anteriormente, proporcionando compuestos correspondientes de fórmula XVI. Los compuestos de fórmula XVI se hacen reaccionar con ácidos borónicos de fórmula $R'-B(OH)_2$, en la que R' es la fracción arilo o heteroarilo terminal de los radicales Aa1 o Ha1 mencionados anteriormente, o los ésteres del ácido borónico (por ejemplo los ésteres de pinacol) de los mismos, proporcionando, en una reacción de Suzuki conocida en la técnica, los compuestos acoplados con CC correspondientes, los cuales se desprotegen mediante eliminación de PG2 o PG3, proporcionando los compuestos correspondientes de fórmula If.

Esquema de reacción 7:



La reacción de Suzuki puede llevarse a cabo de una manera habitual *per se* para el experto en la materia o tal como se indica en los ejemplos, posteriormente, o de una manera análogo o similar.

Los compuestos de fórmula XIV pueden obtenerse según la ruta sintética mostrada en el esquema de reacción 1 y tal como se ha indicado anteriormente.

Los compuestos mencionados anteriormente de fórmula $R'-B(OH)_2$ son conocidos o pueden obtenerse según procedimientos conocidos en la técnica.

Las reacciones mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo rápidamente de manera análoga a los métodos conocidos por el experto en la materia o tal como se indica a título de ejemplo en los ejemplos, posteriormente.

Además, es conocido por el experto en la materia que, en el caso de que existan varios centros reactivos en un compuesto de partida o producto intermedio, puede resultar necesario bloquear uno o más centros reactivos de manera temporal con grupos protectores con el fin de permitir que se produzca una reacción específicamente en el centro de reacción deseado. Puede obtenerse una descripción detallada de la utilización de un gran número de grupos protectores demostrados en, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", de T. Greene y P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., tercera edición, 1999) o en "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group)", de P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

5 El aislamiento y purificación de las sustancias según la invención se lleva a cabo de una manera conocida *per se*, por ejemplo mediante eliminación por destilación del solvente al vacío y recristalización del residuo resultante a partir de un solvente adecuado, o sometiéndolo a uno de los métodos habituales de purificación, tales como, por ejemplo, la cromatografía de columna en un material de soporte adecuado.

Opcionalmente, los compuestos de fórmula I pueden convertirse en las sales de los mismos u opcionalmente las sales de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en los compuestos libres.

10 Las sales se obtienen mediante la disolución del compuesto libre en un solvente adecuado (por ejemplo una cetona, tal como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como metanol, etanol o isopropanol) que contenga el ácido o base deseado, o al que se añada después el ácido o base deseado. Las sales se obtienen mediante filtración, reprecipitación, precipitación con un no solvente para la sal de adición o mediante evaporación del solvente. Las sales obtenidas pueden convertirse mediante alcalización o mediante acidificación, en los compuestos libres, que a su vez pueden convertirse en sales. De esta manera pueden convertirse sales farmacológicamente intolerables en sales farmacológicamente tolerables.

20 Las sales según la presente invención pueden obtenerse tal como se ha indicado a título de ejemplo en la presente memoria, o de manera análoga o similar.

25 De esta manera, en una posibilidad, las sales pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica para la preparación de sales de adición de ácido de aminas, por ejemplo en presencia del ácido orgánico o inorgánico relevante en una solución o suspensión que comprende un solvente orgánico adecuado (por ejemplo un alcohol inferior, tal como, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol; una cetona, tal como, por ejemplo, acetona; o un éter, tal como, por ejemplo, éter terc-butilmetílico (TBME)), o una mezcla de solventes orgánicos (por ejemplo acetona/TBME) o mezclas de los mismos con agua (por ejemplo isopropanol/agua o acetona/agua), o agua, con o sin calentamiento.

30 Además, de esta manera, a modo de posibilidad adicional, pueden prepararse sales mediante métodos conocidos en la técnica para la preparación de sales de ácidos hidroxámicos con bases, por ejemplo en presencia de la base orgánica o inorgánica relevante en una solución que comprende un solvente orgánico adecuado (por ejemplo un alcohol inferior, tal como, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol, o una mezcla de solventes orgánicos, o mezclas de los mismos con agua, o agua, con o sin calentamiento).

35 Las sales se aíslan mediante cristalización, filtración o mediante evaporación del solvente o solventes y, si se desea, se purifican mediante lavado o agitación con un solvente apropiado o mezclas de solventes, o mediante recristalización a partir de un solvente o mezcla de solventes de recristalización apropiado mediante métodos conocidos por el experto en la materia.

40 Algunas sales de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en otras sales de los mismos. De esta manera, por ejemplo, algunas sales con bases según la presente invención, que resultan accesibles tal como se ha indicado anteriormente, pueden convertirse en las sales de adición de ácido respectivas mediante métodos conocidos por el experto en la materia.

45 Los hidratos de las sales según la presente invención pueden prepararse de una manera conocida *per se*, por ejemplo en presencia del solvente apropiado. Los hidratos pueden obtenerse a partir de agua o a partir de mezclas de agua con solventes orgánicos polares (por ejemplo alcoholes, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, o cetonas, por ejemplo acetona).

50 Convenientemente, las conversiones indicadas en la presente invención pueden llevarse a cabo de manera análoga o similar a los métodos que resultan conocidos *per se* al experto en la materia.

55 El experto en la materia conocida, basándose en sus conocimientos y basándose en las rutas sintéticas que se muestran y se describen en la descripción de la presente invención, cómo encontrar otras posibles rutas sintéticas que pueden seguirse según la presente invención. Todas estas otras rutas sintéticas posibles también forman parte de la presente invención.

60 Asimismo, la presente invención se refiere a los productos intermedios (incluyendo sus sales, estereoisómeros y sales de los estereoisómeros), métodos y procedimientos, los cuales se dan a conocer en la presente memoria y que resultan útiles en la síntesis de sales según la presente invención. De esta manera, la presente invención también se refiere a procedimientos dados a conocer en la presente memoria para la preparación de sales según la presente invención, en la que los procedimientos comprenden una o más etapas de conversión y/o reacción de los productos intermedios mencionados con las parejas de reacción apropiadas bajo las condiciones dadas a conocer en la presente memoria.

Tras describir la invención en detalle, el alcance de la presente invención no se encuentra limitado únicamente a dichas características o formas de realizaciones descritas. Resultará evidente para el experto en la materia que pueden realizarse modificaciones, analogías, variaciones, derivaciones, homologaciones y adaptaciones de la invención descrita, basándose en conocimientos conocidos en la técnica y/o, particularmente, basándose en la exposición (por ejemplo la exposición explícita, implícita o inherente) de la presente invención, sin por ello apartarse del espíritu y alcance de la presente invención según definen las reivindicaciones adjuntas.

Los ejemplos, posteriormente, ilustran la invención sin limitarla adicionalmente. De manera similar, pueden prepararse otros compuestos según la presente invención, la preparación de los cuales no se describe explícitamente, de una manera análoga o de una manera que resulte conocida *per se* al experto en la materia, mediante la utilización de técnicas de procesamiento habituales.

En los ejemplos, EM representa espectrometría de masas, M es ión molecular, ITP es ionización por termopulverización, IEP es ionización por electropulverización, IE es ionización electrónica, h son horas, min son minutos. Otras abreviaturas utilizadas en la presente memoria presentan los significados habituales *per se* utilizados por el experto en la materia.

Ejemplos

Los compuestos siguientes se proporcionan únicamente a título ilustrativo y no reflejan el alcance de la invención.

Productos finales

1. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(toluén-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Se disolvieron 0,231 gramos de ácido (E)-3-[1-(toluén-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto A1) en 8 ml de diclorometano a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 50 μ l de N,N-dimetilformamida (DMF), se añadieron gota a gota 0,275 gramos de cloruro de ácido oxálico disuelto en 2 ml de diclorometano y se agitó durante 1,5 horas. A la solución se le añadieron 0,439 gramos de O-(trimetilsilil)hidroxilamina y se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadieron 20 ml de ácido hidrocórico acuoso (concentración: 1 M) y se extrajeron con acetato de etilo. La fase orgánica agrupada se secó sobre sulfato sódico. A continuación, se filtró y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida de gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano y etanol de 98:2 a 6:4, rindiendo 0,050 gramos del compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM (ITP): 307,0 (MH^+ , 100%)

RMN- 1H (DMSO- d_6) RMN- 1H (DMSO- d_6): 2,37 (s, 3H), 6,12 (d, J=15,9 Hz, 1H), 6,54 (m, 1H), 7,25 (m, J=16,1 Hz, 2H), 7,42 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,85 (d, J=8,2 Hz, 2H), 8,96 (bs, intercambiable, 1H), 10,61 (bs, intercambiable, 1H).

2. N-Hidroxi-3-(1-fenilmetanosulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrilamida

Se disolvieron 0,189 gramos de (E)-3-(1-fenilmetanosulfonil-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropirán-2-iloxi)-acrilamida (compuesto A2) en 50 ml de una solución de metanol/agua (3/2). A continuación, se añadieron 0,102 gramos de la resina de intercambio de iones ácidos Amberlyst IR15 y la mezcla se agitó durante 91 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla. Se evaporó el filtrado. El residuo se cristalizó a partir de metanol, proporcionando 0,144 gramos del compuesto del título en forma de cristales blancos.

MS (ITP): 307,0 (MH^+ , 100%)

RMN- 1H (DMSO- d_6): 5,00 (s, 2H), 6,11 (d, J=15,7 Hz, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,32 (m, J=17 Hz, 5H), 8,90 (s, intercambiable, 1H), 10,60 (s, intercambiable, 1H).

3. (E)-3-[1-(Bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida

El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto 2. Materiales de partida: (E)-3-(1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropirán-2-iloxi)-acrilamida (compuesto A3) (0,150 gramos), metanol/agua 3/2 (50 ml), Amberlyst IR15 (0,300 gramos). Condiciones de reacción: temperatura ambiente, 34 horas.

Rendimiento: 0,041 gramos, cristales gris pálido.

EM (IEP): 381,1 (MH^+ - CH_3NO_2 , 100%)

RMN- 1H (DMSO- d_6): 6,14 (d, J=15,8 Hz, 1H), 6,58 (m, 1H), 7,31 (d, J=15,7 Hz, 1H), 7,43 (m, J=6,9 Hz, 4H), 7,70 (m, J=6,6 Hz, 3H), 7,91 (d, J=8,0 Hz, 2H), 8,02 (d, J=8,1 Hz, 2H), 8,92 (s, intercambiable, 1H), 10,60 (s, intercambiable,

1H).

4. (E)-3-[1-(4-Dimetilamino-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida

5 El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto 2. Materiales de partida: (E)-3-[1-(4-dimetilamino-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropirán-2-iloxi)-acrilamida (compuesto A4) (0,200 gramos), metanol/agua 3/2 (50 ml), Amberlyst IR15 (0,402 gramos).

Condiciones de reacción: temperatura ambiente, 34 horas.

10 Rendimiento: 0,098 gramos, cristales rojo pálido.

EM (IEP): 336,0 (MH⁺, 100%)

15 RMN-¹H (DMSO-d₆): 6,10 (m, J=16,5 Hz, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,75 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,64 (m, J1=8,6 Hz, J2=17,7 Hz, 3H), 8,89 (bs, intercambiable, 1H), 10,59 (bs, intercambiable, 1H).

5. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-(toluén-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

20 Se disolvieron 0,116 gramos de terc-butil-éster de ácido (2-[(E)-3-[1-(toluén-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino]-fenil)-carbámico (compuesto A5) en 20 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético (TFA) y la solución se agitó durante 93 horas. Se evaporó el solvente a sequedad y al residuo se añadieron 25 ml de agua. La fase agua se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. A continuación, las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío. A continuación, el residuo se cristalizó a partir de metanol, proporcionando 0,050 gramos del compuesto del título en forma de cristales blancos.

25 EM (IEP): 382,0 (MH⁺, 100%)

30 RMN-¹H (DMSO-d₆): 2,38 (s, 3H), 4,48 (s, intercambiable, 2H), 6,55 (m, 3H), 6,71 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,40 (m, J=8,1 Hz, 5H), 7,70 (m, 1H), 7,89 (d, J=8,3 Hz, 2H), 9,20 (s, intercambiable, 1H).

6. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-(1-fenilmetanosulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrilamida

35 El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto 5 con la excepción de que el producto se purificó mediante cromatografía rápida de gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano/metanol de 99:1 a 95:5.

40 Materiales de partida: terc-butil-éster de ácido {2-[(E)-3-[1-(fenilmetanosulfonil-1H-pirrol-3-il)-alanoilamino]-fenil]-carbámico (compuesto A6) (0,146 gramos), CH₂Cl₂ (20 ml), TFA (2 ml). Condiciones de reacción: temperatura ambiente, 65 horas.

Rendimiento: 0,037 gramos, cristales blancos.

45 EM (EIP): 382,0 (MH⁺)

RMN-¹H (DMSO-d₆): 4,90 (s, 2H), 5,01 (s, intercambiable, 1H), 6,58 (m, J=5,7 Hz, 3H), 6,74 (m, J=6,7 Hz, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,11 (m, J=5,6, 2H), 7,34 (m, J1=5,7 Hz, J2=6,7 Hz, 5H), 9,25 (s, intercambiable, 1H).

7. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto 5.

55 Materiales de partida: terc-butil-éster de ácido (2-[(E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino]-fenil)-carbámico (0,460 mmoles), CH₂Cl₂ (50 ml), TFA (5 ml). Condiciones de reacción: temperatura ambiente, 18 horas.

Rendimiento: 0,061 gramos, cristales blancos.

60 EM (EIP): 444,0 (MH⁺)

RMN-¹H (DMSO-d₆): 4,90 (bs, intercambiable, 2H), 6,58 (m, J1=51,4 Hz, J2=7,5 Hz, 3H), 6,71 (m, J1=1,4 Hz, J2=6,6 Hz, 1H), 6,90 (m, J1=1,4 Hz, J2=6,6 Hz, 1H), 7,40 (m, J1=7,5 Hz, J2=7,7 Hz, 6H), 7,78 (m, J=7,7 Hz, 3H), 7,95 (d, J=8,6 Hz, 2H), 8,08 (d, J=8,8 Hz, 2H), 9,23 (s, intercambiable, 1H).

8. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-(4-dimetilamino-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto 5 con la excepción de que el producto se purifica mediante cristalización a partir de acetato de etilo.

Materiales de partida: terc-butil-éster de ácido (2-((E)-3-[1-(4-dimetilamino-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino)-fenil)-carbámico (compuesto A8) (0,141 gramos), CH₂Cl₂ (10 ml), TFA (1 ml).

Condiciones de reacción. temperatura ambiente, 20 horas.

Rendimiento: 0,109 gramos, cristales rojo pálido

EM (EIP): 411,0 (MH⁺, 100%)

RMN-¹H (DMSO-d₆): 3,00 (s, 6H), 3,97 (s, intercambiable, 2H), 6,79 (m, J=15,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,04 (m, J₁=2,7 Hz, J₂=8,7 Hz, J₃=15,5 Hz, 3H), 7,40 (m, J₁=15,6 Hz, J₂=8,6 Hz, 3H), 7,70 (m, J₁=2,9 Hz, J₂=9,2 Hz, 3H), 9,74 (s, intercambiable, 1H).

9. (E)-N-Hidroxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil]-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Se disolvieron 81 mg de (E)-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropirán-2-iloxi)-acrilamida (compuesto A9) en 5 ml de metanol. Tras la adición de 15 ml de ácido hidroclicó 0,1 N la mezcla se agitó durante 21 horas. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío a -50°C.

Rendimiento: 55 mg, sólido amarillo pálido.

10. (E)-3-[1-(4-Dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida

Procedimiento a:

el método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto 9.

Material de partida: (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-tetrahidro-pirán-2-iloxi)-acrilamida (compuesto A10).

Procedimiento b:

según el procedimiento preferido, el compuesto del título puede obtenerse de la manera siguiente:

se suspenden 704 mg del compuesto, que se obtiene según el procedimiento a descrito en el Ejemplo 10, en 1,8 ml de isopropanol y 1,8 ml de agua. La suspensión se calienta bajo reflujo hasta disolver el residuo. Se añaden 1,9 ml de solución acuosa de hidróxido sódico (1 mol/l) y la solución se enfría a 5°C. Los cristales se filtran por succión y el residuo se seca al vacío. Se obtienen cristales blanquecinos (601 mg) de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida.

RMN-¹H (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 2,13 (s, 6H, 2CH₃), 3,46 (s, 2H, CH₂), 6,15 (d, 1H, J=16,1 Hz, CH=CH), 6,57 (bs, 1H, Ar-H), 7,29 (d, 1H, J=16,1 Hz, CH=CH), 7,37 (m, 1H, Ar-H), 7,56 (d, 2H, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,69 (s, 1H, Ar-H), 7,93 (d, 2H, J=8,8 Hz, Ar-H), 8,93 (bs, 1H, H intercambiable), 10,58 (bs, 1H, H intercambiable).

11. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4-((piridín-3-ilmetil)-amino)-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Partiendo del compuesto A11, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 9. El producto crudo es suficientemente puro para los ensayos biológicos.

MH⁺=413,0

12. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4-((1H-indol-3-ilmetil)-amino)-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Partiendo del compuesto A12, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 9. El producto crudo es suficientemente crudo para los ensayos biológicos.

MH⁺=449,0.

13. (E)-N-Hidroxi-3-[1-[4-(bencilamino-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida

Partiendo del compuesto A13, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 9.

5 MH⁺=412,1.

14. (E)-N-Hidroxi-3-[1-[4-(isobutilamino-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

10 Partiendo del compuesto A14, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 9.

MH⁺=378,1.

15. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4-[(1H-indol-5-ilmetil)-amino]-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

15 Partiendo del compuesto A15, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 9.

20 MH⁻=449,1.

16. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4-[(piridín-4-ilmetil)-amino]-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

25 Partiendo del compuesto A16, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 9.

MH⁺=413,1.

17. (E)-3-[1-(4-Aminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida

30 Partiendo del compuesto B6, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 9. El producto crudo se purificó mediante lavado con metanol. Se obtuvo un sólido con un rendimiento de 69%.

35 Punto de fusión: 227,0°C a 228,6°C.

18. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4-piridín-4-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

40 Partiendo del compuesto A17, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 9. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente y se filtró la suspensión resultante. Se aisló el producto en forma de sólido incoloro.

Punto de fusión: 219,3°C a 221,4°C.

19. (E)-N-Hidroxi-3-[1-[4-(1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

45 Partiendo del compuesto A18, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 9.

50 Punto de fusión: 203,8°C a 211,9°C.

20. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(4-piridín-4-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

55 Partiendo del compuesto A19, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 21.

Punto de fusión: 244,2°C a 246,5°C.

21. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(4-piridín-3-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

60 El compuesto se preparó mediante tratamiento de tec-butil-éster de ácido (2-((E)-3-[1-(4-piridín-3-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino)-fenil)-carbámico (compuesto A20) en dioxano con HCl. Tras terminar la reacción, el producto precipitó de la mezcla de reacción.

65 Punto de fusión: 199,7°C a 202,3°C.

22. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-(1-[4-(1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida

Partiendo del compuesto A21, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 21.

5

Punto de fusión: 232,3°C a 240,9°C.

23. (E)-3-[1-(Bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida

Partiendo del compuesto A22, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 9.

Punto de fusión: 114°C a 159,4°C. Sinterizado a 83°C.

24. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Partiendo del compuesto A23, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 9. El producto cristaliza a partir de la mezcla de reacción.

20

Punto de fusión: 181,3°C a 182°C.

25. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Partiendo del compuesto A24, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 9. El producto crudo se purificó mediante lavado con diclorometano.

25

Punto de fusión: 160,7°C a 166,6°C.

26. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

30

Partiendo del compuesto A25, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 21. El producto se purificó mediante lavado del producto crudo con acetato de etilo.

Punto de fusión: 171,3°C a 174,7°C.

35

27. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4-morfolín-4-ilmetil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Partiendo del compuesto A26, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 9. Se aisló el producto del título mediante métodos de secado por congelación.

40

Punto de fusión: 168°C a 170°C.

28. (E)-N-Hidroxi-3-(1-[4-((2-hidroxi-etil)-[2-(1H-indol-2-il)-etil]-amino)-metil]-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida

45

Partiendo del compuesto A27, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto 9. La mezcla de reacción se evaporó y se aisló el compuesto del título en forma de aceite.

MH⁺=509,1.

50

Partiendo del compuesto D6, pueden prepararse los compuestos siguientes mediante rutas de síntesis que son análogas a las rutas sintéticas resultantes de los Ejemplos 18 a 22.

29. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(3-piridín-4-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

55

30. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-(3-piridín-4-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida**31. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-(3-piridín-3-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida**

60

32. (E)-N-Hidroxi-3-[1-[3-(1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida**33. (E)-N-(2-Aminofenil)-3-[1-[3-(1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida**

Sales de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida:

65

Sales de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido bromhídrico:

(E)-N-Hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida; compuesto con ácido bromhídrico:

Se disolvieron 100 mg del compuesto, que se obtuvo siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 24, en 7 ml de metanol y se calentaron durante 2 minutos. Se añadieron 22 μ l de HBr al 62% en agua y se calentaron durante 3 minutos; a continuación se enfrió la suspensión en un baño de hielo. Se agitó la suspensión durante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó bajo vacío durante la noche. Se obtuvieron cristales incoloros (86 mg) con un punto de fusión de entre 184°C y 187°C.

Sales de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido metanosulfónico

Se suspendieron 500 mg de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida en 2,5 ml de acetona y 2,5 ml de TBME. Se añadieron 104 μ l de ácido metanosulfónico y la suspensión se calentó a 45°C. Tras agitar durante 4 horas a 45°C, la suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se filtraron los cristales y se secaron al vacío. Se obtuvieron cristales de color beis (532 mg). El compuesto contenía 1,0 eq. de ácido metanosulfónico.

RMN-¹H (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 2,44 (s, 3H, CH₃), 6,20 (d, 1H, J = 15,8 Hz, CH=CH), 6,63 (bs, 1H, Ar-H), 7,25-7,49 (m, 3H, CH=CH, 2 Ar-H), 7,73 (bs, 1H, Ar-H), 7,87-8,01 (m, 3H, 3 Ar-H), 8,08 (d, 1H, J=8,4 Hz, Ar-H), 8,85 (d, 1H, J=4,7 Hz, Ar-H).

Sales de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido etanosulfónico

Se suspendieron 500 mg de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida en 2,5 ml de acetona y 2,5 ml de TBME. Se añadieron 137 μ l de ácido etanosulfónico y la suspensión se calentó a 45°C. Tras agitar durante 4 horas a 45°C, la suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se filtraron los cristales y se secaron al vacío. Se obtuvieron cristales de color beis (547 mg). El compuesto contenía 1,0 eq. de ácido etanosulfónico/mol.

RMN-¹H (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,10 (t, 3H, J=6,9 Hz, CH₃), 2,52 (q, 2H, J=6,9 Hz, CH₂), 6,20 (d, 1H, J=15,8 Hz, CH=CH), 6,63 (bs, 1H, Ar-H), 7,25-7,49 (m, 3H, CH=CH, 2 Ar-H), 7,73 (bs, 1H, Ar-H), 7,87-8,01 (m, 3H, 3 Ar-H), 8,08 (d, 1H, J=8,4 Hz, Ar-H), 8,58 (d, 1H, J=4,7 Hz, Ar-H).

Sal de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido bencenosulfónico

Se suspendieron 500 mg de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida en 2,5 ml de acetona y 2,5 ml de TBEM. Se añadieron 281 mg de ácido bencenosulfónico y la suspensión se calentó a 45°C. Tras agitar durante 4 horas a 45°C, la suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los cristales se filtraron y se secaron al vacío. Se obtuvieron cristales de color beis (595 mg). El compuesto contenía 1,0 eq. de ácido bencenosulfónico/mol.

RMN-¹H (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 6,19 (d, 1H, J=16,2 Hz, CH=CH), 6,63 (bs, 1H, Ar-H), 7,25-7,48 (m, 6H, CH=CH, 5 Ar-H), 7,56-7,66 (m, 2H, 2 Ar-H), 7,78 (bs, 1H, Ar-H), 7,88-8,00 (m, 3H, 3 Ar-H), 8,08 (d, 1H, J=8,1 Hz, Ar-H), 8,58 (d, 1H; J=5,2 Hz, Ar-H).

Sal de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido naftalén-2-sulfónico

Se suspendieron 500 mg de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida en 2,5 ml de acetona y 2,5 ml de TBME. Se añadieron 476 mg de ácido naftalén-2-sulfónico y la suspensión se calentó a 45°C. Tras agitar durante 4 horas a 45°C, la suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se filtraron los cristales y se secaron al vacío. Se obtuvieron cristales de color beis (712 mg). El compuesto contenía 1,0 eq. de ácido naftalén-2-sulfónico/mol.

RMN-¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 6,18 (d, 1H, J=15,7 Hz, CH=CH), 6,62 (bs, 1H, Ar-H), 7,32 (d, 1H, J=15,7 Hz, CH=CH), 7,40-7,46 (m, 2H, 2 Ar-H), 7,49-7,56 (m, 2H, 2 Ar-H), 7,68-7,76 (m, 2H, 2 Ar-H), 7,90-8,00 (m, 6H, 6 Ar-H), 8,08 (D, 1H, J=7,9 Hz, Ar-H), 8,15 (s, 1H, Ar-H), 8,58 (d, 1H, J=4,6 Hz, Ar-H).

Sal de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con ácido p-toluenosulfónico

Se suspendieron 500 mg de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida en 2,5 ml de acetona y 2,5 ml de TBEM. Se añadieron 311 mg de ácido p-toluenosulfónico y la suspensión se calentó a 45°C. Tras agitar durante 4 horas a 45°C, la suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se filtraron los cristales y se secaron al vacío. Se obtuvieron cristales de color beis (710 mg). El compuesto contenía 1,0 eq. de ácido p-toluenosulfónico/mol.

RMN-¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 2,30 (s, 3H, CH₃), 6,19 (d, 1H, J=15,7 Hz, CH=CH), 6,63 (bs, 1H, Ar-H), 7,13 (d, 2H, J=8,6 Hz, 2 Ar-H), 7,32 (d, 1H, J=15,7 Hz, CH=CH), 7,40-7,46 (m, 2H, 2 Ar-H), 7,49 (d, 2H, J=8,6 Hz, 2 Ar-H), 7,74 (bs, 1H, Ar-H), 7,90-8,00 (m, 3H, 3 Ar-H), 8,08 (d, 1H, J=7,9 Hz, Ar-H), 8,58 (d, 1H, J=4,6 Hz, Ar-H).

5 **Sales de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida**

(E)-3-[1-(4-Dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida; sal sódica:

10 Se suspendieron 1.500 mg del compuesto, que se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, en 25 ml de agua con pH 11 (ajustado con NaOH). En primer lugar, la suspensión se sonicó durante 10 segundos y a continuación se calentó hasta que la solución se encontrase en solución. La reacción se enfrió inmediatamente en un baño de hielo. Se filtró el sólido precipitado y se secó durante la noche al vacío. Se obtuvieron cristales incoloros (800 mg) con un punto de fusión de entre 193°C y 200°C.

15 **Sales de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido metanosulfónico:**

20 (E)-3-[1-(4-Dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida; compuesto con aproximadamente 0,3 equivalentes de ácido metanosulfónico con respecto a la base libre:

se mezclaron 45 mg de ácido metanosulfónico con 3 ml de agua. Esta solución se añadió a 150 mg de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida, sal sódica. La suspensión se sonicó durante 10 segundos y a continuación se calentó hasta que el residuo se encontrase en solución. La solución se enfrió en un baño de hielo hasta precipitar el producto. Se filtró el sólido y se secó durante la noche al vacío.

25 Se obtuvieron cristales incoloros (65 mg) con un punto de fusión de entre 206°C y 209°C. Este lote contenía 0,27 eq. de ácido metanosulfónico/mol.

30 **Sales de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con aproximadamente un equivalente de ácido metanosulfónico con respecto a la base libre:**

(E)-3-[1-(4-Dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida; compuesto con aproximadamente 1,05 equivalentes de ácido metanosulfónico con respecto a la base libre:

35 se mezclaron 275 mg de ácido metanosulfónico con 3 ml de metanol. Esta solución se añadió a 200 mg del compuesto, que se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. La suspensión se sonicó durante 10 segundos y a continuación se calentó hasta disolver el residuo. Se enfrió la solución en un baño de hielo hasta precipitar el producto. Los cristales se filtraron por succión. El producto se recristalizó a partir de 3 ml de metanol con 37 µl de ácido metanosulfónico. Se filtró el producto y se secó al vacío. Se obtuvieron cristales incoloros (150 mg) con un punto de fusión de entre 215°C y 222°C. El compuesto contenía 1,05 eq. de ácido metanosulfónico/mol.

(E)-3-[1-(4-Dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida; compuesto con aproximadamente 1,03 equivalentes de ácido metanosulfónico con respecto a la base libre:

45 se mezclaron 275 mg de ácido metanosulfónico con 3 ml de isopropanol. Esta solución se añadió a 200 mg del compuesto, que se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. La suspensión se sonicó durante 10 segundos y a continuación se calentó. La mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta precipitar el producto. Se filtraron los cristales. El residuo se trató nuevamente con 3 ml de isopropanol y 37 µl de ácido metanosulfónico a temperaturas elevadas. Se filtró el precipitado y se secó al vacío. Se obtuvieron cristales incoloros (200 mg) con un punto de fusión de entre 217°C y 220°C. El compuesto contenía 1,03 eq. de ácido metanosulfónico/mol.

(E)-3-[1-(4-Dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida; compuesto con aproximadamente 0,99 equivalentes de ácido metanosulfónico con respecto a la base libre:

55 se mezclaron 275 mg de ácido metanosulfónico con 2 ml de isopropanol y 600 µl de agua. Esta solución se añadió a 200 mg del compuesto, que se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. La suspensión se sonicó durante 10 segundos y a continuación se calentó hasta encontrarse el residuo en solución. Se enfrió la solución en un baño de hielo hasta precipitar el producto. El producto se filtró y se lavó con 2 ml de isopropanol y 600 µl de agua. Se obtuvieron cristales incoloros (190 mg) con un punto de fusión de entre 218°C y 222°C. El compuesto contenía 0,99 eq. de ácido metanosulfónico/mol.

65 De esta manera, a partir de los datos indicados anteriormente, las sales de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida que presentan aproximadamente un equivalente, o más exactamente entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,1 equivalentes de ácido metanosulfónico con respecto a la base libre muestran un punto de fusión comprendido en el intervalo de entre aproximadamente 215°C y aproximadamente 222°C.

Sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido metanosulfónico:

5 Según el procedimiento preferido, el compuesto del título puede obtenerse de la manera siguiente:

se suspenden 10 gramos del compuesto, obtenido siguiendo el procedimiento b descrito en el Ejemplo 10, en 180 ml de acetona y 20 ml de agua. La suspensión se calienta a reflujo y se añaden 3,7 ml de ácido metanosulfónico. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la suspensión se filtra, se lava con acetona (3x20 ml) y se seca. Se obtienen 10,9 gramos en forma de sólido de color beis. El compuesto contiene 1,0 eq. de ácido metanosulfónico.

15 RMN-¹H (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 2,33 (s, 3H, CH₃), 2,74 (s, 6H, 2CH₃), 4,38 (bs, 2H, CH₂), 6,18 (d, 1H; J=15,5 Hz, CH=CH), 6,61 (bs, 1H, Ar-H), 7,29 (d, 1H; J=15,5 Hz, CH=CH), 7,41 (m, 1H, Ar-H), 7,71 (bs, 1H, Ar-H), 7,78 (d, 2H, J=9,1 Hz, Ar-H), 8,10 (d, 2H, J=9,1 Hz, Ar-H), 8,92 (bs, 1H, H intercambiable), 9,76 (bs, 1H, H intercambiable), 10,62 (bs, 1H, H intercambiable).

Sales de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido fosfórico:

20 (E)-3-[1-(4-Dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida; compuesto con ácido fosfórico:

se mezclaron 35 µl de ácido fosfórico con 3 ml de agua. La solución se añadió a 150 mg de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, sal sódica. La suspensión resultante se sonicó durante 10 segundos y a continuación se calentó hasta que el residuo se encontrase en solución. Se enfrió la solución en un baño de hielo hasta precipitar el producto. El sólido resultante se filtró y se secó durante la noche. Se obtuvieron cristales incoloros (159 mg) con un punto de fusión de entre 176°C y 180°C.

Sales de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido maleico:

30 (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida; compuesto con aproximadamente 0,7 equivalentes de ácido (Z)-but-2-endioico con respecto a la base libre:

35 se suspendieron 200 mg del compuesto, obtenidos siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, y 332 mg de ácido maleico en 3 ml de agua. Se calentó la suspensión hasta disolver todo el residuo. La solución se enfrió en un baño de hielo hasta precipitar el producto. Se filtraron los resultados por succión y el residuo (140 mg) se secó al vacío. Se obtuvieron cristales incoloros con un punto de fusión de entre 166°C y 188°C. El compuesto contenía 0,7 eq. de ácido maleico/mol.

40 (E)-3-[1-(4-Dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida; compuesto con aproximadamente 0,5 equivalentes de ácido (Z)-but-2-endioico con respecto a la base libre:

45 se suspendieron 200 mg del compuesto, que se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, y 332 mg de ácido maleico en 3 ml de isopropanol. Se calentó la suspensión. La suspensión caliente se enfrió en un baño de hielo. Se filtraron los cristales por succión y el residuo (215 mg) se secó al vacío. Se obtuvieron cristales incoloros con un punto de fusión de entre 194°C y 205°C. El compuesto contenía 0,5 eq. de ácido maleico/mol.

Sales de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida con ácido malónico:

50 (E)-3-[1-(4-Dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida; compuesto con aproximadamente 1 equivalente de ácido malónico con respecto a la base libre:

55 se suspendieron en 3 ml de agua 200 mg del compuesto, que se obtuvo siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 10, y 300 mg de ácido malónico. La suspensión se calentó hasta disolver el residuo. Se enfrió la solución en un baño de hielo. Se filtraron los cristales por succión y el residuo (155 mg) se secó al vacío. Se obtuvieron cristales incoloros con un punto de fusión de entre 170°C y 192°C. El compuesto contenía 1 eq. de ácido malónico/mol.

Sales de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido oxálico:

60 (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida; compuesto con ácido oxálico:

65 se suspendieron en 3 ml de agua 200 mg del compuesto, que se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, y 257 mg de ácido oxálico. La suspensión se calentó hasta disolver el residuo. La solución se enfrió en un baño de hielo. Se filtraron los cristales por succión y se secó el residuo (115 mg) al vacío. Se obtuvieron cristales incoloros con un punto de fusión de entre 122°C y 144°C.

Sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido etanosulfónico

5 Se suspendieron 500 mg del compuesto, que se obtuvo siguiendo el procedimiento b descrito en el Ejemplo 10, en 2,5 ml de acetona y 2,5 ml de TBME. Se añadieron 140 µl de ácido etanosulfónico y la suspensión se agitó durante 1 hora. Se filtró la suspensión, se suspendió la torta de filtración en 5 ml de acetona y se agitó durante 5 horas. Se filtró la suspensión y se secó. Se obtuvieron cristales violetas (400 mg). El compuesto contenía 1,0 eq. de ácido etanosulfónico/mol.

10 RMN-¹H (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,06 (t, 3H, J=7,2 Hz, CH₃), 2,39 (q, 2H, J=7,2 Hz, CH₂), 2,73 (s, 6H, 2CH₃), 4,38 (bs, 2H, CH₂), 6,18 (d, 1H, J=15,0 Hz, CH=CH), 6,61 (bs, 1H, Ar-H), 7,29 (d, 1H, J=15,0 Hz, CH=CH), 7,40 (m, 1H, Ar-H), 7,71 (bs, 1H, Ar-H), 7,78 (d, 2H, J=8,7 Hz, Ar-H), 8,10 (d, 2H, J=8,7 Hz, Ar-H), 9,13 (bs, 1H, H intercambiable), 10,62 (bs, 1H, H intercambiable).

Sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido bencenosulfónico

15 Se suspendieron 500 mg del compuesto, que se obtuvo siguiendo el procedimiento b descrito en el Ejemplo 10, en 2,5 ml de acetona y 2,5 ml de TBME. Se añadieron 140 µl de ácido etanosulfónico y la suspensión se agitó durante 1 hora. Se filtró la suspensión y se secó. Se obtuvieron cristales violetas (647 mg). El compuesto contenía 1,0 eq. de ácido bencenosulfónico/mol.

20 RMN-¹H (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 2,73 (s, 3H, CH₃), 2,74 (s, 3H, CH₃), 4,38 (d, 2H, J=4,7 Hz, CH₂), 6,17 (d, 1H, J=15,3 Hz, CH=CH), 6,60 (bs, 1H, Ar-H), 7,22-7,37 (m, 4H, 3 Ar-H, CH=CH), 7,40 (t, 1H, J=2,7 Hz, Ar-H), 7,59-7,65 (m, 2H, Ar-H), 7,71 (bs, 1H, Ar-H), 7,76 (d, 2H, J=8,6 Hz, Ar-H), 8,10 (d, 2H, J=8,6 Hz, Ar-H), 9,69 (bs, 1H, H intercambiable), 10,61 (bs, 1H, H intercambiable).

Sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido naftalen-2-sulfónico

25 Se suspendieron 500 mg del compuesto, que se obtuvo siguiendo el procedimiento b descrito en el Ejemplo 10, en 2,5 ml de acetona y 2,5 ml de TBME. Se añadieron 521 mg de ácido naftalén-2-sulfónico en 1,0 ml de acetona y la suspensión se agitó durante 1 hora. Se filtró la suspensión y se secó. Se obtuvieron cristales violetas (580 mg). El compuesto contenía 1,0 eq. de ácido naftalén-2-sulfónico/mol.

30 RMN-¹H (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 2,72 (s, 3H, CH₃), 2,74 (s, 3H, CH₃), 4,38 (d, 2H, J=4,5 Hz, CH₂), 6,17 (d, 1H, J=16,2 Hz, CH=CH), 6,60 (bs, 1H, Ar-H), 7,29 (d, 1H, J=15,0 Hz, CH=CH), 7,40 (m, 1H, Ar-H), 7,52 (m, 2H, Ar-H), 7,67-8,00 (m, 7H, Ar-H), 8,05-8,17 (m, 3H, Ar-H), 9,72 (bs, 1H, H intercambiable), 10,61 (bs, 1H, H intercambiable).

Sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido p-toluenosulfónico

35 Se suspendieron 500 mg del compuesto, que se obtuvo siguiendo el procedimiento b descrito en el Ejemplo 10, en 2,5 ml de 2-propanol y 2,5 ml de agua. La suspensión se calentó a 80°C hasta encontrarse el residuo en solución. Se añadieron 327 mg de ácido p-toluenosulfónico y la suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se filtró el precipitado y se secó. Se obtuvieron cristales de color beis (628 mg). El compuesto contenía 1,0 eq. de ácido p-toluenosulfónico/mol.

40 RMN-¹H (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 2,28 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,73 (s, 6H, 2CH₃), 4,38 (s, 2H, CH₂), 6,17 (d, 1H, J=15,7 Hz, CH=CH), 6,60 (bs, 1H, Ar-H), 7,11 (d, 2H, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,29 (d, 1H, J=15,7 Hz, CH=CH), 7,41 (t, 1H, J=2,7 Hz, Ar-H), 7,48 (d, 2H, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,71 (s, 1H, Ar-H), 7,77 (d, 2H, J=8,3 Hz, Ar-H), 8,10 (d, 2H, J=8,3 Hz, Ar-H), 9,69 (bs, 1H, H intercambiable), 10,61 (bs, 1H, H intercambiable).

Sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido palmítico

45 Se suspendieron 500 mg del compuesto, que se obtuvo siguiendo el procedimiento b descrito en el Ejemplo 10, en 2,5 ml de 2-propanol y 2,5 ml de agua. La suspensión se calentó a 80°C hasta encontrarse el residuo en solución. Se añadieron 441 mg de ácido palmítico y la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se filtró el precipitado y se secó. Se obtuvieron cristales de color beis (422 mg). El compuesto contenía 1,0 eq. de ácido palmítico/mol.

50 RMN-¹H (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 0,85 (m, 3H, CH₃), 1,24 (bs, 24 H, 12CH₂), 1,48 (m, 2H, CH₂), 2,14 (s, 6H, 2CH₃), 2,18 (t, 2H, J=7,8 Hz, CH₂CO₂), 3,48 (s, 2H, CH₂), 6,15 (d, 1H, J=15,5 Hz, CH=CH), 6,57 (bs, 1H, Ar-H), 7,29 (d, 1H, J=15,5 Hz, CH=CH), 7,37 (m, 1H, Ar-H), 7,57 (d, 2H, J=8,2 Hz, Ar-H), 7,69 (bs, 1H, Ar-H), 7,93 (d, 2H, J=8,2 Hz, Ar-H), 10,58 (bs, 1H, H intercambiable).

55

Sales de (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida:

(E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida, sal sódica:

5 se disolvieron 300 mg del compuesto, que se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, en 7 ml de metanol y 15 ml de agua. Se ajustó el pH a 11 con solución de hidróxido sódico. Se calentó la suspensión a 80°C. A continuación, se enfrió la suspensión en un baño de hielo. La suspensión se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se filtró el sólido y se lavó con agua. Se secó el precipitado durante la noche al vacío. Se obtuvieron cristales amarillos (160 mg) con un punto de fusión de entre 145°C y 150°C.

10 A menos que se indique lo contrario, los puntos de fusión mencionados anteriormente se determinaron mediante calentamiento de los productos sólidos en recipientes de vidrio de pequeño tamaño bajo inspección visual. La tasa de calentamiento era de 0,5°C/minuto y 10°C/minuto en un aparato Büchi de punto de fusión B-540.

15 Las proporciones entre la base libre y el ácido respectivo en las sales según la presente invención pueden determinarse según métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mediante titulación o, en caso posible, tal como se lleva a cabo para las proporciones anteriormente indicadas, mediante mediciones de RMN, tal como se ha hecho para las proporciones anteriormente indicadas, mediante mediciones de RMN, tal como, por ejemplo, las proporciones entre base libre y ácido metanosulfónico en las sales mesilato proporcionadas anteriormente se determinan mediante comparación de los espectros de RMN de 200 o 400 MHz de las sales correspondientes: el retardo de relajación de esta medición es de entre 1 y 30 segundos. Las integrales de las señales características de la base se correlacionan con la integral de la señal del metanosulfonato entre 2,2 y 2,4 ppm frente a las integrales de las señales de los satélites de ¹³C.

25 Materiales de partida**A1 Ácido (E)-3-[1-(toluén-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico**

30 Se disolvieron 1,60 gramos de terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(toluén-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto C1) en 70 ml de diclorometano a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 7 ml de ácido trifluoroacético (TFA) y se agitaron durante 4 horas. Se evaporó el solvente a sequedad y al residuo se añadieron 30 ml de agua. La fase agua se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. A continuación, se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico. Se evaporó el filtrado y se secó al vacío, proporcionando 0,951 g del compuesto del título en forma de sólido gris pálido.

35 EM (ITP): 290,0 (M-H⁺, 100%)

40 RMN-¹H (DMSO-d₆): 2,36 (s, 3H), 6,20 (d, J=15,9 Hz, 1H), 6,74 (m, J=3,1 Hz, 1H), 7,41 (m, J₁=3,1 Hz, J₂=8,2 Hz, J₃=16,1 Hz, 4H), 7,78 (m, 1H), 7,87 (d, J=8,4 Hz, 2H), 11,80 (bs, intercambiable, 1H).

A2 (E)-3-(1-Fenilmetanosulfonil-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropirán-2-iloxi)-acrilamida

45 Se disolvieron 0,295 gramos de ácido (E)-3-(1-fenilmetanosulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrílico (compuesto B1), 0,152 gramos de hidrato de N-hidroxibenzotriazol (HOBt·H₂O) y 561 µl de trietilamina en 20 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 0,601 gramos de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC·HCl) y se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 0,152 gramos de O-(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-hidroxilamina y se agitaron durante 2 horas. Se evaporó el DMF bajo alto vacío. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico. A continuación, se filtró y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano/metanol de 99:1 a 98:2, proporcionando 0,189 gramos del compuesto del título en forma de un sólido gris pálido.

50 EM (IEP): 390,9 (MH⁺, 100%)

55 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,60 (m, 6H), 3,51 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,18 (d, J=15,3 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,96 (m, J=5,2 Hz, 1H), 7,10 (m, J₁=7,3 Hz, J₂=7,9 Hz, 2H), 7,30 (m, J₁=5,1 Hz, J₂=7,3 Hz, J₃=8,1 Hz, J₄=8,1 Hz, J₅=15,2 Hz, 5H), 10,60 (s, intercambiable, 1H), 11,08 (bs, intercambiable, 1H).

A3 (E)-3-(1-(Bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidro-pirán-2-iloxi)-acrilamida

60 El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto A2, con la excepción de que el producto se purifica mediante cristalización a partir de agua y metanol. Materiales de partida: ácido (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto B2) (0,300 gramos), HOBt·H₂O (0,130 gramos), trietilamina (668 µl), DMF (20 ml), EDC·HCl (0,508 gramos), O-(tetrahidro-2H-piránil)hidroxilamina (0,089 gramos). Condiciones de reacción: temperatura ambiente, 1 hora; temperatura ambiente, 18 horas.

65

Rendimiento: 0,345 gramos, sólido gris pálido

EM (IEP): 452,8 (MH⁺); 369,0 (MH⁺ -C₅H₉O, 100%)

5 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,61 (m, 6), 3,50 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 6,21 (d, J=14,7 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,48 (m, J=6,9 Hz, 5H), 7,72 (m, J₁=7,0 Hz, J₂=14,7 Hz, 3H), 7,98 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,06 (d, J=8,6 Hz, 2H), 11,06 (bs, intercambiable, 1H).

A4 (E)-3-[1-(4-Dimetilamino-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-pirán-2-iloxi)-acrilamida

10 El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto A2 con la excepción de que el producto se purifica mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano y metanol de 99:1 a 98:2.

15 Materiales de partida: ácido (E)-3-[1-(4-dimetilamino-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto B3) (0,150 gramos), HOBT·H₂O (0,072 gramos), trietilamina (259 µl), DMF (10 ml), EDC·HCl (0,269 gramos), O-(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-hidroxilamina (0,049 gramos). Condiciones de reacción: temperatura ambiente, 1 hora; temperatura ambiente: 17 horas.

20 Rendimiento: 0,187 gramos, sólido rojo pálido.

EM (IEP): 419,2 (MH⁺); 336,0 (MH⁺ -C₅H₉O, 100%)

25 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,61 (m, 6), 3,02 (s, 6H), 3,50 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,75 (m, J=9,2 Hz, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,64 (m, J=9,2 Hz, 3H), 11,01 (bs, intercambiable, 1H).

A5 terc-butil-éster de ácido {2-[(E)-3-[1-(toluén-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-allanoilamino]-fenil}-carbámico

30 El método utilizado para la preparación del presente compuesto fue análogo al método descrito para el compuesto A2, con la excepción de que el producto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano y metanol de 99:1 a 98:1.

Materiales de partida: ácido (E)-3-[1-(toluén-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto A1) (0,400 gramos), HOBT·H₂O (0,285 gramos), trietilamina (652 µl), DMF (25 ml), EDC·HCl (0,698 gramos), N-BOC-1,2-fenilendiamina (0,286 gramos). Condiciones de reacción: temperatura ambiente, 1 hora; temperatura ambiente, 2 horas.

35 Rendimiento: 0,609 gramos, sólido gris pálido.

EM (IEP): 481,7 (MH⁺, 100%)

40 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,40 (m, 9H), 2,39 (s, 3H), 6,61 (m, J₁=1,7 Hz, J₂=2,2 Hz, J₃=5,0 Hz, 2H), 7,09 (m, J₁=1,8 Hz, J₂=2,3 Hz, 2H), 7,37 (m, J₁=2,0 Hz, J₂=5,0 Hz, J₃=8,0 Hz, 4H), 7,64 (m, 1H), 7,88 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,41 (s, intercambiable, 1H), 9,57 (s, intercambiable, 1H).

A6 terc-butil-éster de ácido {2-[(E)-3-[1-(fenilmetanosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-allanoilamino]-fenil}-carbámico

45 El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto A2, con la excepción de que el producto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano y metanol de 99:1 a 95:5.

Materiales de partida: ácido (E)-3-[1-(fenilmetanosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto B1) (0,180 gramos), HOBT·H₂O (0,090 gramos), trietilamina (295 µl), DMF (10 ml), EDC·HCl (0,315 gramos), N-BOC-1,2-fenilendiamina (0,081 gramos). Condiciones de reacción: temperatura ambiente, 1 hora; temperatura ambiente, 17 horas.

50 Rendimiento: 0,218 gramos, sólido gris pálido.

EM (IEP): 504,0 (MNa⁺, 100%); 481,8 (MH⁺)

55 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,42 (m, 9H), 5,04 (s, 2H), 6,56 (m, J₁=2,2 Hz, J₂=10,2 Hz, 2H), 7,14 (m, J₁=2,2 Hz, J₂=5,5 Hz, J₃=10,1 Hz, 4H), 7,36 (m, J₁=5,5 Hz, J₂=7,2 Hz, 4H), 7,52 (m, J₁=2,2 Hz, J₂=7,2 Hz, 2H), 8,49 (s, intercambiable, 1H), 9,67 (s, intercambiable, 1H).

A7 terc-butil-éster de ácido {2-[(E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino]-fenil}-carbámico

60 El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto A2, con la excepción de que el producto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando un gradiente de tolueno/acetato de etilo de 99:1 a 9:1.

65 Materiales de partida: ácido (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto B2) (0,300 gramos), HOBT·H₂O (0,130 gramos), trietilamina (668 µl), DMF (20 ml), EDC·HCl (0,508 gramos), N-BOC-1,2-fenilendiamina

(0,176 gramos). Condiciones de reacción: temperatura ambiente, 1 hora; temperatura ambiente, 17 horas.

Rendimiento: 0,285 gramos, sólido gris pálido.

5 EM (IEP): 543,8 (MH⁺), 487,9 (MH⁺ -C₄H₈), 336,1 (MH⁺ -C₁₁H₁₄N₂O₂, 100%)

RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,47 (m, 9H), 6,50 (m, J=5,4 Hz, 1H), 6,64 (m, J=7,7 Hz, 2H), 7,10 (m, J₁=5,4 Hz, J₂=7,7 Hz, 3H), 7,51 (m, J₁=J₂=J₃=3,6 Hz, 5H), 7,73 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,96 (d, J=8,6 Hz, 2H), 8,08 (d, J=8,6 Hz, 2H); 8,41 (s, intercambiable, 1H), 8,59 (s, intercambiable, 1H).

10 **A8 terc-butil-éster de ácido (2-((E)-3-[1-(4-dimetilamino-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino)-fenil)-carbámico**

15 El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto A2, con la excepción de que el producto se purificó mediante cristalización a partir de acetato de etilo.

20 Materiales de partida: ácido (E)-3-[1-(4-dimetilamino-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto B3) (0,150 gramos), HOBT·H₂O (0,072 gramos), trietilamina (259 µl), DMF (10 ml), EDC·HCl (0,269 gramos), N-BOC-1,2-fenilendiamina (0,049 gramos). Condiciones de reacción: temperatura ambiente, 1 hora; temperatura ambiente, 21 horas.

Rendimiento: 0,142 gramos, sólido rojo pálido.

25 EM (IEP): 510,9 (MH⁺, 100%)

RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,42 (m, 9H), 3,00 (s, 6H), 6,51 (m, 2H), 6,79 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,09 (m, J=5,5 Hz, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,50 (m, J=5,5 Hz, 2H), 7,70 (m, J=9,2 Hz, 2H), 8,41 (s, intercambiable, 1H), 9,55 (s, intercambiable, 1H).

30 **A9 (E)-3-[1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metilamino)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropirán-2-iloxi)-acrilamida**

35 Se disolvieron 825 mg de ácido (E)-3-[1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metilamino)bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto B4), 165 mg de HOBT·H₂O y 1,24 ml de trietilamina en 70 ml de DMF a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 726 mg de EDC·HCl y se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadieron 140 mg de O-(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-hidroxilamina y se agitó durante 18 horas. Se evaporó el DMF bajo alto vacío. A continuación, se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó bajo vacío. A continuación, se evaporó la mezcla y el producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano y metanol 98:2 a 9:1.

40 Rendimiento: 289 gramos, sólido rojo pálido.

A10 (E)-3-[1-(4-Dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-tetrahidro-pirán-2-iloxi)-acrilamida

45 El método utilizado para la preparación del compuesto del título es análogo al método descrito para el compuesto A9.

50 Materiales de partida: ácido (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-il]-acrílico (compuesto B5) (1,78 gramos), HOBT·H₂O (366 mg), trietilamina (2,1 ml), DMF (80 ml), EDC·HCl (1,54 gramos), O-(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-hidroxilamina (306 mg). Condiciones de reacción: temperatura ambiente, 1 hora; temperatura ambiente, 48 horas.

Rendimiento: 835 mg, sólido amarillo pálido.

55 **A11 (E)-3-[1-(4-((piridín-3-ilmetil)-amino)-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-pirán-2-iloxi)-acrilamida**

Una mezcla de compuesto B6, traicetoxiborohidruro sódico, metanol y 3-piridincarboxaldehído se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se dividió entre diclorometano y agua. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice. Se obtuvo un aceite prácticamente incoloro.

60 Partiendo del compuesto B6 y el aldehído apropiado pueden obtenerse los compuestos siguientes, A12 a A16, basados en el compuesto A11.

A12 (E)-3-[1-(4-[[1H-indol-3-ilmetil]-amino]-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-pirán-2-iloxi)-acrilamida

A13 (E)-3-[1-(4-[[Bencilamino-metil]-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-pirán-2-iloxi)-acrilamida

A14 (E)-3-[1-(4-[[Isobutilamino-metil]-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-pirán-2-iloxi)-acrilamida

A15 (E)-3-[1-(4-[[1H-indol-5-ilmetil]-amino]-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-pirán-2-iloxi)-acrilamida

A16 (E)-3-[1-(4-[[Piridín-4-ilmetil]-amino]-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-pirán-2-iloxi)-acrilamida

A17 (E)-3-[1-(4-Piridín-4-ilfenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropirán-2-iloxi)-acrilamida

Partiendo del compuesto B7, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A2.

A18 (E)-3-[1-(4-(1H-Pirazol-4-il)-fenilsulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropirán-2-iloxi)-acrilamida

Partiendo del compuesto B8, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A2.

A19 terc-butil-éster de ácido [2-((E)-3-[1-(4-piridín-4-il-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-alanoilamino)-fenil]-carbámico

Partiendo del compuesto B7, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A5.

A20 terc-butil-éster de ácido [2-((E)-3-[1-(4-piridín-3-il-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-alanoilamino)-fenil]-carbámico

Partiendo del compuesto B9, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A5.

A21 terc-butil-éster de ácido [2-((E)-3-[1-(4-(1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-alanoilamino)-fenil]-carbámico

Partiendo del compuesto B8, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A5.

A22 (E)-3-(1-Bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-pirán-2-iloxi)-acrilamida

Partiendo del compuesto B10, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A2.

A23 (E)-3-(1-(5-Piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidro-pirán-2-iloxi)-acrilamida

Partiendo del compuesto B11, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A2.

A24 (E)-3-(1-(4-Pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidro-pirán-2-iloxi)-acrilamida

Partiendo del compuesto B12, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A2.

A25 terc-butil-éster de ácido (2-((E)-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-il-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino)-fenil)-carbámico

Partiendo del compuesto B11, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A5.

A26 (E)-3-[1-(4-(Morfolín-4-il-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-tetrahidropirán-2-iloxi)-acrilamida

Partiendo del compuesto B13, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A2.

A27 (E)-3-[1-(4-[[2-Hidroxietil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropirán-2-iloxi)-acrilamida

Se disolvió (E)-3-(1-[4-([2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino)-metil]-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropirán-2-iloxi)-acrilamida (compuesto B14) (120 mg, 0,169 mmoles) en THF (20 ml). A continuación, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (203 µl, 0,203, 1 M en THF) y trietilamina (47 µl, 0,338 mmoles) y la mezcla se agitó durante 17 horas. Tras la adición de agua (50 ml) y la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol como eluyente.

B1 Ácido (E)-3-(1-fenilmetanosulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrílico

5 El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto A1, con la excepción de que se aísla el producto mediante cristalización a partir de una mezcla de acetona (29,7 gramos), agua (10,8 gramos) y HCl (C(HCl)=1 mol/l, 5,3 gramos).

10 Materiales de partida: terc-butil-éster de ácido (E)-3-(1-fenilmetanosulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrílico (compuesto C2) (1,45 gramos), CH₂Cl₂ (80 ml), TFA (8 ml). Condiciones de reacción: temperatura ambiente, 2 horas.

Rendimiento: 0,660 gramos, cristales gris pálido.

EM (ITP): 289,9 (M-H⁺, 100%)

15 RMN-¹H (DMSO-d₆): 5,00 (s, 2H), 6,21 (d, J=15,9 Hz, 1H), 6,72 (m, J₁=1,9 Hz, J₂=3,4 Hz, 1H), 7,01 (m, J=5,3 Hz, 1H), 7,10 (m, J=1,6 Hz, 2H), 7,31 (m, 7,41 (m, J₁=1,6 Hz, J₂=1,9 Hz, J₃=3,4 Hz, J₄=5,3 Hz, J₅=16,1 Hz, 4H).

B2 Ácido (E)-3-[1-(Bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

20 El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto A1.

25 Materiales de partida: terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto C3) (1,05 gramos), CH₂Cl₂ (100 ml), TFA (10 ml). Condiciones de reacción: temperatura ambiente, 21 horas.

Rendimiento: 0,710 gramos, sólido amarillo pálido.

EM (IEP): 728,7 (2MNa⁺, 100%), 354,1 (MH⁺).

30 RMN-¹H (DMSO-d₆): 6,29 (d, J=16,0 Hz, 1H), 6,81 (m, J₁=1,2 Hz, J₂=1,8 Hz, J₃=3,0 Hz, 1H), 7,49 (m, J₁=3 Hz, J₂=7,7 Hz, J₀=16,0 Hz, 5H), 7,75 (m, J₁=1,3 Hz, J₂=1,8 Hz, J₃=7,7 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,6 Hz, 2H), 8,09 (d, J=8,6 Hz, 2H), 12,17 (bs, intercambiable, 1H)

B3 Ácido (E)-3-[1-(4-dimetilamino-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

35 El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto A1.

40 Materiales de partida: terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(4-dimetilamino-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto C4) (0,801 gramos), CH₂Cl₂ (100 ml), TFA (10 ml). Condiciones de reacción: temperatura ambiente, 16 horas.

Rendimiento: 0,550 gramos, sólido rojo pálido.

45 EM (IEP): 662,7 (2MNa⁺, 100%); 321,0 (MH⁺)

RMN-¹H (DMSO-d₆): 2,98 (s, 6H), 6,16 (d, J=15,8 Hz, 1H), 6,68 (m, J=3,2 Hz, 1H), 6,75 (m, J=9,2 Hz, 2H), 7,29 (m, J=2,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J=15,9 Hz, 1H), 7,70 (m, J=9,1 Hz, 3H), 12,11 (bs, intercambiable, 1H)

B4 Ácido (E)-3-(1-[4-([2-(1H-indol-2-il)-etil]-metil-amino)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrílico

50 Se disolvieron 1,01 gramos de terc-butil-éster de ácido (E)-3-(1-[4-([2-(1H-indol-2-il)-etil]-metil-amino)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrílico (compuesto C5) en 100 ml de diclorometano y se agitaron durante 5 minutos. Se añadieron 10 ml de TFA y la mezcla se agitó durante 19 horas. La solución se evaporó al vacío. A continuación, se añadió tolueno al residuo (una cantidad pequeña para purificar la sal de TFA) y se evaporó bajo vacío.

Rendimiento: 1,32 gramos. Sólido marrón pálido.

B5 Ácido (E)-3-[1-4-dimetilaminometil-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrílico

60 El método utilizado para la preparación de dicho compuesto es análogo al método descrito para el compuesto B4.

65 Materiales de partida: terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-il]-acrílico (compuesto C6) (2,13 gramos), TFA (10 ml), 24 horas.

Rendimiento: 3,21 gramos (con 3 sal de TFA), sólido marrón pálido.

B6 (E)-3-[1-(4-Aminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropirán-2-iloxi)-acrilamida

A una mezcla de 1 gramo de compuesto C7 y 50 ml de etanol se añadieron 0,57 ml de hidrato de hidrazina (al 80%). La mezcla se sometió a reflujo durante 2,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y la suspensión blanca resultante se filtró. El producto en el filtrado se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice.

B7 Ácido (E)-3-[1-(4-piridín-4-ilfenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

Partiendo del compuesto C8, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A1.

B8 Ácido (E)-3-(1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenilsulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrílico

Partiendo del compuesto C9, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A1.

B9 Ácido (E)-3-[1-(4-piridín-3-ilfenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

Partiendo del compuesto C10, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A1.

B10 Ácido (E)-3-(1-(bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrílico

Partiendo del compuesto C11, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A1.

B11 Ácido (E)-3-(1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrílico

Partiendo del compuesto C12, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A1.

B12 Ácido (E)-3-(1-(4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrílico

Partiendo del compuesto C13, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A1.

B13 Ácido (E)-3-(1-[4-morfolín-4-il-metil]-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrílico

Partiendo del compuesto C14, puede obtenerse el compuesto del título basándose en el compuesto A1.

B14 (E)-3-[1-[4-([2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino)-metil]-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropirán-2-iloxi)-acrilamida

Se disolvieron ácido (E)-3-[1-[4-([2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino)-metil]-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrílico (compuesto C15) (1,15 gramos, 1,16 mmoles), HOBT·H₂O (171 mg, 1,16 mmoles) y trietilamina (2 ml) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente. Tras la adición de EDC·HCl (786 mg, 3,48 mmoles), la mezcla se agitó durante 1,5 horas. A continuación, se añadió O-(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-hidroxilamina (136 mg, 1,16 mmoles) y se agitó durante 17 horas. Tras la evaporación y la adición de 200 ml de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. A continuación, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante una cromatografía rápida en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol como eluyente.

C1 terc-Butil-éster de ácido (E)-3-[1-(toluén-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

Se suspendieron 0,230 gramos de hidruro sódico (al 60%) en 6 ml de tetrahidrofurano bajo nitrógeno a -30°C. Se añadieron 1,01 gramos de terc-butil-éster de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)acrílico (compuesto D1) a la suspensión y se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A continuación, se enfrió nuevamente a -30°C y se añadieron 1,19 gramos de cloruro de p-toluenosulfonilo y se agitó durante 2,5 horas. La suspensión se calentó lentamente a temperatura ambiente y se añadieron 40 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica agrupada se secó sobre sulfato sódico (Na₂SO₄). A continuación se filtró y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando un gradiente de hexano-acetato de etilo de 9:1 a 1:1, proporcionando 1,60 gramos del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

EM (IEP): 347,6 (MH⁺); 291,9 (MH⁺ -C₄H₉, 100%)

RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,43 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 6,21 (d, J=15,9 Hz, 1H), 6,74 (m, J=3,1 Hz, 1H), 7,40 (m, J₁=15,9 Hz, J₂=12,7 Hz, J₃=3,2 Hz, 4H), 7,82 (m, J=12,6 Hz, 3H)

C2 terc-Butil-éster de ácido (E)-3-(1-fenilmetanosulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrílico

5 El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto C1, con la excepción de que el producto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando un gradiente de hexano/acetato de etilo de 8:1 a 5:1.

10 Materiales de partida: hidruro sódico al 60% (0,240 gramos), terc-butil-éster de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (compuesto D1) (1,01 gramos), cloruro de α -toluenosulfonilo (1,19 gramos). Condiciones de reacción: -30°C, 30 minutos; 30°C, 2,5 horas.

Rendimiento: 1,45 gramos, sólido amarillo pálido.

EM (IEP): 346,3 (M-H⁺, 100%)

15 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,47 (s, 9H), 5,00 (s, 2H), 6,21 (d, J=15,8 Hz, 1H), 6,72 (m, J₁=1,8 Hz, J₂=3,3 Hz, 1H), 6,98 (m, J=5,3 Hz, 1H), 7,09 (m, J₁=2,1, J₂=7,8 Hz, 2H), 7,31 (m, J₁=1,9 Hz, J₂=3,5 Hz, J₃=5,4 Hz, J₄=7,7 Hz, J₅=15,7 Hz, 5H)

C3 terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(Bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

20 El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto C1, con la excepción de que el producto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando un gradiente de éter de petróleo/éter dietílico de 7:1 a 1:1.

25 Materiales de partida: hidruro sódico al 60% (0,207 gramos), terc-butil-éster de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (compuesto D1) (0,531 gramos), cloruro de 4-bifenilsulfonilcloruro (0,834 gramos). Condiciones de reacción: -30°C, 10 minutos; -30°C, 30 minutos.

Rendimiento: 1,05 gramos, sólido amarillo pálido.

30 EM (IEP): 354,0 (MH⁺ -C₄H₉, 100%)

RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,45 (s, 9H), 6,26 (d, J=15,9 Hz, 1H), 6,80 (m, J=1,7 Hz, 1H), 7,47 (m, J=15,7 Hz, 5H), 7,72 (m, J=1,8 Hz, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,92 (d, J=8,7 Hz, 2H), 8,09 (d, J=8,6 Hz, 2H)

C4 terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(4-dimetilamino-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

40 El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto C1, con la excepción de que el producto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando un gradiente de éter de petróleo/éter dietílico de 7:1 a 1:1.

Materiales de partida: hidruro sódico al 60% (0,031 gramos), terc-butil-éster de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (compuesto D1) (0,100 gramos), cloruro de 4-dimetilamino-bencenosulfonilo (0,145 gramos). Condiciones de reacción: -30°C, 45 minutos; -30°C, 2,5 horas.

45 Rendimiento: 0,160 gramos, sólido rojo pálido.

EM (IEP): 376,8 (MH⁺); 321,0 (MH⁺ -C₄H₉, 100%)

50 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,42 (s, 9H), 3,00 (s, 6H), 6,19 (d, J=15,8 Hz, 1H), 6,72 (m, J=9,2 Hz, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,37 (d, J=15,8 Hz, 1H), 7,69 (m, J=9,1 Hz, 3H)

C5 terc-butil-éster de ácido (E)-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metilamino)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrílico

55 Se disolvieron 1,50 gramos de terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(4-bromometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto D2) en 70 ml de etanol a temperatura ambiente. Tras la adición de 0,486 ml de trietilamina y 696 mg de ometa-metilriptamina, se agitó durante 21 horas. A continuación, la solución se evaporó bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando un gradiente de hexano y acetato de etilo de 5:1 a 2:1.

60 Rendimiento: 1,08 gramos, sólido amarillo pálido.

C6 terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-il]-acrílico

65 El método utilizado para la preparación del presente compuesto es análogo al método descrito para el compuesto C5, con la excepción de que el producto se cristalizó en etanol.

Materiales de partida: terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(4-bromometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto D2) (3,94 gramos), etanol (150 ml) y dimetilamina (1,89 gramos).

5 Rendimiento: 2,19 gramos, sólido amarillo pálido.

C7 Ácido (E)-3-(1-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrílico

10 Partiendo del compuesto D3, el método que puede utilizarse para la preparación es análogo al método descrito para el compuesto B4. El compuesto se purificó mediante lavado con tolueno.

Partiendo de terc-butiléster de ácido (E)-3-[1-(4-bromo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il] y del derivado de ácido borónico apropiado, pueden obtenerse los compuestos C8 y C9 siguientes basándose en el compuesto C10.

15 **C8 terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(4-piridín-4-ilfenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico**

C9 terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(4-(1H-pirazol-4-il)-fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

C10 terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(4-piridín-4-ilfenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

20 Se disolvieron 0,18 gramos de terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(4-bromo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto D4) y 62 mg de ácido 3-piridilborónico en 10 ml de DME. Se añadieron una cantidad catalítica de cloruro de bis-trifenilfosfina-paladio (II) y 0,6 ml de una solución acuosa de carbonato sódico, y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante la noche. Se aisló el compuesto del título mediante cromatografía.

25 **C11 terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico**

30 Partiendo del terc-butil-éster de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (compuesto D1) y el cloruro de 3-bifenilsulfonilo conocido en la técnica puede obtenerse el compuesto del título de manera análoga o similar a la descrita para el compuesto C1.

C12 terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

35 Partiendo del terc-butil-éster de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (compuesto D1) y el cloruro de 5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonilo conocido en la técnica puede obtenerse el compuesto del título de manera análoga o similar a la descrita para el compuesto C1.

C13 terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(4-pirazol-2-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

40 Partiendo del terc-butil-éster de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (compuesto D1) y el cloruro de 4-pirazol-1-il-bencenosulfonilo conocido en la técnica puede obtenerse el compuesto del título de manera análoga o similar a la descrita para el compuesto C1.

C14 terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(4-(morfolín-4-il-metil)-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

45 Partiendo del compuesto D2 y morfolina, puede obtenerse el compuesto del título de manera análoga a la descrita para el compuesto C5.

50 **C15 Ácido (E)-3-[1-[4-([2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrílico**

55 Se disolvió terc-butil-éster de ácido (E)-3-[3-[4-([2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto D5) en diclorometano (50 ml). A continuación, se añadió TFA y la mezcla se agitó durante 26 horas. Tras la evaporación, se lavó el residuo con tolueno.

D1 terc-butil-éster de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico

60 Se suspendieron 5,29 gramos de hidruro sódico al 60% en 100 ml de tetrahidrofurano bajo nitrógeno a -30°C. Se añadieron 27,81 gramos de difosfonoacetato de terc-butilo y se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió nuevamente a -30°C y se añadieron 5,24 gramos de 1H-pirrol-3-carbaldehído (compuesto E1) y se agitó a -30°C durante 30 minutos. La suspensión se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se añadieron 200 ml de solución acuosa de amonio. A continuación, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica agrupada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de n-hexano-etilo de 2:1 a 1:1, proporcionando 9,68 gramos del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

EM (IE): 193,1 (M⁺); 137,1 (M⁺ - C₄H₈, 100%)

5 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,45 (s, 9H), 5,96 (d, J=15,7 Hz, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,47 (d, J=15,7 Hz, 1H), 11,11 (bs, intercambiable, 1H)

D2 terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(4-bromometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

10 Se suspendieron 4,25 gramos de hidruro sódico (concentración al 60%) en 300 ml de THF bajo nitrógeno a -30°C. Se añadieron a la suspensión 9,78 gramos de terc-butil-éster de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (compuesto D1) y se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante 55 minutos. A continuación, se enfrió nuevamente a -30°C y se añadieron 13,98 gramos de cloruro de 4-(bromometil)bencenosulfonilo y se agitó durante 45 minutos. A continuación se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Tras enfriar hasta 0°C-5°C, se añadió agua. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando un gradiente de hexano y acetato de etilo de 9:1 a 7:1.

Rendimiento: 17,21 gramos, sólido amarillo pálido.

20 **D3 terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrílico**

25 Se disolvieron 10 gramos de terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(4-bromometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto D2) en acetona y se añadieron 6,5 gramos de ftalamida potásica y la mezcla se agitó durante 17,5 horas. Se filtró la suspensión y el producto se purificó mediante cristalización.

D4 terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(4-bromo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

30 Partiendo del compuesto D1 y cloruro de 4-bromo-bencenosulfonilo, puede obtenerse el compuesto del título análogamente a como se ha descrito para el compuesto D2.

D5 terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-[4-([2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino)-metil]-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrílico

35 Se disolvió [2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amina (compuesto E2) (830 mg, 2,60 mmoles) en etanol (200 ml). Se añadió terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(4-bromometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (compuesto D4) (1,01 gramos, 2,37 mmoles) y la mezcla se agitó durante 43 horas y se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía rápida en gel de sílice utilizando éter de petróleo-éter como eluyente.

40 **D6 terc-butil-éster de ácido (E)-3-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico**

Partiendo del compuesto D1 y cloruro de 3-bromo-bencenosulfonilo, puede obtenerse el compuesto del título análogamente a como se ha descrito para el compuesto D4.

45 **E1 1H-Pirrol-3-carbaldehído**

Se disolvieron 4,70 gramos de cloruro de dimetil-(1H-pirrol-3-ilmetilén)-amonio (compuesto F1) en 500 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 5,0% y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente.

50 A continuación, la mezcla de reacción se extrajo exhaustivamente con CH₂Cl₂. La fase orgánica agrupada se secó sobre Na₂SO₄. A continuación, se filtró y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice utilizando éter de petróleo/éter dietílico 1:1 como eluyente, rindiendo 3,01 gramos del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

55 EM (IE): 95,1 (M⁺, 100%)

RMN-¹H (DMSO-d₆): 6,42 (dd, J₁=1,5 Hz, J₂=6,5 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,69 (dd, J₁=1,5 Hz, J₂=6,4 Hz, 1H), 9,68 (s, 1H), 11,59 (bs, intercambiable, 1H)

60 **E2 [2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amina**

65 Se disolvieron triptamina (3,34 gramos, 20,85 mmoles) y t-butildimetilsililoxiacetaldehído (2,44 gramos, 13,99 mmoles) en diclorometano (200 ml) durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (5,38 gramos, 25,38 mmoles). La mezcla se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. A continuación se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de

sílice utilizando diclorometano-metanol como eluyente.

F1 Cloruro de dimetil-(1H-pirrol-3-ilmetilén)-amonio

5 Se suspendieron 10,60 gramos de cloruro de (clorometilén)dimetilamonio y 6,25 gramos de N-(triisopropilsilil)-pirrol en 200 ml de CH₂Cl₂ bajo nitrógeno a una temperatura de entre 0°C y 5°C. La suspensión se calentó a 60°C y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se filtró la suspensión y se lavó con éter dietílico, proporcionalmente 5,67 gramos del compuesto del título en forma de sólido gris.

10 EM (IEP): 123,3 (MH⁺, 100%)

RMN-¹H (DMSO-d₆): 3,55 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 6,82 (m, J₁=1,4 Hz, J₂=1,5 Hz, J₃=J₄=4,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J₁=4,7 Hz, J₂=4,9, 1H), 8,00 (dd, J₁=1,6 Hz, J₂=1,7 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,94 (bs, intercambiable, 1H)

15 Utilidad comercial

Las sales según la presente invención presentan valiosas propiedades farmacológicas, al inhibir la actividad y función de la histona desacetilasa.

20 La histona desacetilasa (HDAC) es un enzima con actividad hacia el grupo ε-acetilo de los residuos de lisina en el sustrato proteína. Los sustratos de la HDAC son las proteínas histonas H2A, H2B, H3 o H4 e isoformas de las mismas, aunque existen otras proteínas aparte de las histonas que son sustratos, entre ellas, aunque sin limitación, la proteína de choque térmico 90 (Hsp90), la tubulina o la proteína supresora tumoral p53. En particular, las histona desacetilasas catalizan la hidrólisis del grupo ε-acetilo de los residuos de lisina dentro de dichas proteínas sustrato,
25 formando el grupo amino libre de la lisina.

La inhibición de la histona desacetilasa por las sales según la presente invención implica la inhibición de la actividad y función de uno o más isoenzimas de HDAC, en particular isoenzimas seleccionados de entre las histona desacetilasas conocidas hasta el momento, es decir HDAC 1, 2, 3 y 8 (clase I) y HDAC 4, 5, 6, 7, 10 (clase II), HDAC
30 11, así como la clase III dependiente de NAD⁺ (homólogos de Sir2). En algunas formas de realización preferidas, esta inhibición es de por lo menos aproximadamente 50%, más preferentemente de por lo menos 75% y todavía más preferentemente superior a 90%. Preferentemente, dicha inhibición es específica de una clase específica de histona desacetilasa (los enzimas HDAC de clase I), una selección de isoenzimas de la máxima relevancia fisiopatológica (por ejemplo los enzimas HDAC1, 2 y 3) o un único isoenzima (el enzima HDAC1). La expresión
35 "inhibidor de histona desacetilasa" se utiliza para identificar un compuesto capaz de interactuar con una histona desacetilasa e inhibir su actividad, en particular su actividad enzimática. En este contexto, "grupo de cabeza" define los residuos en un inhibidor de histona desacetilasa responsables de interactuar con el sitio activo del enzima, por ejemplo el ión Zn²⁺.

40 La inhibición de las histona desacetilasas se determina en ensayos bioquímicos de diversos formatos y fuentes de actividad enzimática. La actividad de HDAC utilizada se deriva de extractos nucleares o celulares o mediante la expresión heteróloga de isoenzimas de HDAC definidos en *E. coli*, células de insecto o células de mamífero. Debido a que los isoenzimas de HDAC son activos en complejos multiproteína y forman homodímeros y heterodímeros, resultan preferentes los extractos nucleares derivados de células cancerosas humanas, por ejemplo la línea celular de carcinoma cervical humano HeLa. Estos extractos nucleares contienen enzimas de clase I y II, pero se encuentran enriquecidos en enzimas de clase I. Para la expresión de isoenzimas de HDAC recombinantes, resultan preferidos los sistemas de expresión de mamífero tales como las células HEK293. El isoenzima de HDAC se expresa en forma de proteína de fusión con una etiqueta de afinidad, tal como el epítipo FLAG. Mediante la cromatografía de afinidad, la proteína etiquetada se purifica sola o en un complejo con proteínas endógenas (por
50 ejemplo otros isoenzimas de HDAC y coactivadores/proteínas de plataforma). Los ensayos bioquímicos se encuentran bien descritos y son bien conocidos por el experto en la materia. A modo de sustratos se utilizan las proteínas histonas, los péptidos derivados de proteínas histonas u otros sustratos de HDAC, así como los miméticos de lisina acetilados. Un sustrato de HDAC promiscuo preferido es el tripéptido Ac-NH-GGK(Ac), acoplado con el fluoróforo 7-aminometilcoumarina (AMC).

55 La invención se refiere además a la utilización de las sales según la presente invención para inhibir la actividad de histona desacetilasa en las células y tejidos, provocando la hiperacetilación de las proteínas sustrato y, como consecuencia funcional, por ejemplo, la inducción o represión de la expresión génica, la inducción de la degradación de las proteínas, la detención del ciclo celular, la inducción de la diferenciación y/o la inducción de la apoptosis.

60 La actividad celular de un inhibidor de histona desacetilasa se refiere a cualquier efecto celular relacionado con la inhibición de la histona desacetilasa, en particular la hiperacetilación de las proteínas, la represión y activación de la transcripción, la inducción de la apoptosis, la diferenciación y/o la citotoxicidad.

65 La expresión "inducción de apoptosis" y expresiones análogas se utilizan para identificar un compuesto que ejecuta la muerte celular programada en las células que entran en contacto con dicho compuesto. La apoptosis se encuentra

definida por complejos sucesos bioquímicos dentro de la célula contactada, tales como la activación de proteinasas específicas de las cisteínas ("caspasas") y la fragmentación de la cromatina. La inducción de la apoptosis en las células que entran en contacto con el compuesto no se encuentra necesariamente acoplada a la inhibición de la proliferación celular o a la diferenciación celular. Preferentemente, la inhibición de la proliferación, la inducción de la diferenciación y/o la inducción de la apoptosis es específica de las células con un crecimiento celular aberrante.

El término "citotoxicidad" en general se refiere a la detención de la proliferación y/o a la inducción de la muerte celular apoptótica *in vitro* en células de mamífero, en particular en las células de cáncer humanas.

La expresión "inducción de la diferenciación" se define como un proceso de reprogramación celular que conduce a una detención del ciclo celular reversible o irreversible en G0 y la reexpresión de un subconjunto de células típico de un determinado tipo celular o tejido normal especializado (por ejemplo la reexpresión de las proteínas de la grasa láctea y de la grasa en las células de carcinoma mamario).

Los ensayos de cuantificación de la proliferación celular, apoptosis o diferenciación son bien conocidos por el experto en la materia y por el estado de la técnica. Por ejemplo, la actividad metabólica ligada a la proliferación celular se cuantifica utilizando el ensayo de azul Alamar/resazurina (O'Brian *et al.*, Eur. J. Biochem. 267:5421-5426, 2000) y la inducción de la apoptosis se cuantifica mediante la medición de la fragmentación de la cromatina utilizando el equipo ELISA de detección de la muerte celular comercializado por Roche. Son ejemplos de ensayos celulares para la determinación de la hiperacetilación de los sustratos de HDAC la medición de la acetilación de las histonas nucleares utilizando anticuerpos específicos mediante transferencia western, ensayos de genes informadores utilizando los promotores sensibles o elementos promotores respectivos (por ejemplo el promotor p21 o el sitio sp1 como elemento sensible) o finalmente mediante análisis de imágenes nuevamente utilizando anticuerpos específicos de la acetilación contra proteínas de histona nuclear.

Las sales según la presente invención pueden ser comercialmente aplicables debido a su actividad inhibidora de HDAC, proliferativa y/o inductora de apoptosis, lo que puede resultar beneficioso en la terapia de enfermedades sensibles a las mismas, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades mencionadas en la presente memoria.

La invención se refiere además a sales según la presente invención para la utilización en un método para inhibir, tratar, mejorar o prevenir la neoplasia celular mediante la administración de una cantidad efectiva de una sal según la presente invención en un mamífero, en particular un ser humano que necesita dicho tratamiento. Se define "neoplasia" como células que muestran una proliferación y/o supervivencia celular aberrante y/o un bloqueo de la diferenciación. El término "neoplasia" incluye "neoplasia benigna", que se describe como la hiperproliferación de las células incapaz de formar un tumor agresivo metastizante *in vivo* y, en contraste, "neoplasia maligna", que se describe como células que presentan múltiples anomalías celulares y bioquímicas que pueden constituir una enfermedad sistémica, por ejemplo de formar una metástasis tumoral en órganos distantes.

Las sales según la presente invención preferentemente se utilizan para el tratamiento de la neoplasia maligna, también descrita como cáncer, caracterizada como células tumorales que finalmente metastizan en diferentes órganos o tejidos. Los ejemplos de neoplasia maligna tratada con los derivados N-sulfonilpirrol de la presente invención incluyen los tumores sólidos y hematológicos. Los tumores sólidos se ejemplifican con tumores de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo el tiorides y el córtex adrenal), esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejidos blandos, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Entre las neoplasias malignas se incluyen los cánceres hereditarios ejemplificados por el retinoblastoma y el tumor de Wilms. Además, la neoplasia maligna incluye tumores primarios en dichos órganos y tumores secundarios correspondientes en órganos distantes ("metástasis tumorales"). Los tumores hematológicos se ejemplifican con formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, es decir la enfermedad no hodgkiniana, la leucemia mieloide crónica y aguda (CML/AML), la leucemia linfoblástica aguda (ALL), la enfermedad de Hodgkin, el mieloma múltiple y el linfoma de linfocitos T. También se encuentran incluidos el síndrome mielodisplásico, la neoplasia de células plasmáticas, los síndromes paraneoplásicos, los cánceres de sitio primario desconocido, así como los tumores malignos relacionados con el SIDA.

Debe indicarse que una enfermedad cancerosa, así como una neoplasia maligna, no requiere necesariamente la formación de metástasis en órganos distantes. Determinados tumores ejercen efectos devastadores sobre el órgano primario mismo a través de sus propiedades de crecimiento agresivo. Éstas pueden conducir a la destrucción del tejido y la estructura del órgano, resultando finalmente en el fallo de la función asignada al órgano.

La proliferación celular neoplásica también puede afectar al comportamiento celular y función orgánica normales. Por ejemplo, la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso descrito como neovascularización, resulta inducida por tumores o metástasis tumorales. Las sales según la invención pueden resultar comercialmente aplicables para el tratamiento de procesos fisiopatológicamente relevantes causadas por la proliferación celular benigna o neoplásica, tales como, aunque sin limitación, la neovascularización debida a la proliferación no fisiológica de células endoteliales vasculares.

La resistencia a fármacos resulta de particular importancia para el frecuente fracaso de las terapias convencionales del cáncer. Esta resistencia a fármacos está causada por diversos mecanismos celulares y moleculares, tales como la sobreexpresión de las bombas de expulsión de fármaco, la mutación de la proteína celular diana o las proteínas de fusión formadas por traslocaciones cromosómicas. La aplicabilidad comercial de las sales según la presente invención no se encuentra limitada al tratamiento de primera línea de los pacientes. Los pacientes con resistencia a quimioterapéuticos del cáncer o a fármacos anticáncer específicos de diana también pueden ser tratados con dichas sales en, por ejemplo ciclos de tratamiento de segunda o tercera línea. Un ejemplo importante son los pacientes de leucemia promielocítica aguda con la proteína de fusión PML-RAR α , resistente a la terapia estándar de retinoides. Estos pacientes pueden ser resensibilizados a los retinoides mediante tratamiento con fármacos inhibidores de HDAC, tales como las sales según la presente invención.

La invención proporciona además sales según la presente invención para la utilización en un método para el tratamiento de un mamífero, en particular un ser humano, que porta una enfermedad diferente a la neoplasia celular, sensible a la terapia con un inhibidor de las histona desacetilasas. Estas enfermedades no malignas incluyen:

- (i) artropatías y afecciones o enfermedades osteopatológicas, tales como la artritis reumatoide, la osteoartritis, la gota, la poliartritis y la artritis psoriásica,
- (ii) enfermedades autoinmunitarias tales como el lupus eritematoso sistémico y el rechazo del trasplante,
- (iii) enfermedades hiperproliferativas, tales como la proliferación celular de músculo liso, incluyendo trastornos proliferativos vasculares, aterosclerosis y restenosis,
- (iv) afecciones o enfermedades inflamatorias crónicas y agudas y afecciones dérmicas, tales como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Cröhn, la rinitis alérgica, la dermatitis alérgica, la fibrosis quística, la bronquitis obstructiva crónica y el asma,
- (v) la endometriosis, los fibroides uterinos, la hiperplasia endometrial y la hiperplasia prostática benigna,
- (vi) la disfunción cardíaca,
- (vii) la inhibición de afecciones inmunosupresoras, tales como las infecciones por VIH,
- (viii) los trastornos neuropatológicos, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer o los trastornos relacionados con la poliglutamina,
- (ix) estados patológicos tratables mediante la potenciación de la expresión génica endógena, así como incrementando la expresión transgénica en terapia génica.

Las sales según la presente invención pueden resultar comercialmente aplicables al tratamiento, prevención o mejora de las enfermedades de comportamiento benigno y maligno, tal como se describe en la presente memoria, tales como, por ejemplo, las enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos sensibles a la inducción de la apoptosis y/o los trastornos sensibles a la diferenciación celular, por ejemplo la neoplasia benigna o maligna, particularmente el cáncer, tal como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades de cáncer mencionadas anteriormente.

En el contexto de las propiedades, funciones y utilidades mencionadas en la presente memoria, las sales según la presente invención se espera que se distingan por sus efectos valiosos y deseables relacionados con los mismos, tales como, por ejemplo, una baja toxicidad, una superior biodisponibilidad en general (tal como, por ejemplo, una buena absorción entérica), una ventana terapéutica superior, la ausencia de efectos secundarios significativos y/o efectos beneficiosos adicionales relacionados con su idoneidad terapéutica y farmacéutica.

Se espera que las sales cristalinas según la presente invención presenten propiedades fisicoquímicas deseables y que dichas propiedades puedan influir beneficiosamente sobre la estabilidad, así como sobre el procesamiento químico y farmacéutico, la formulación y la manipulación mecánica a escala comercial. De esta manera, dichas sales cristalinas pueden resultar particularmente adecuadas para la preparación de composiciones de fármaco o formas de dosificación comercialmente viables y farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona sales según la presente invención en forma cristalina.

Además, la presente invención proporciona sales según la presente invención aisladas en forma purificada o sustancialmente pura, tales como, por ejemplo, de pureza superior a aproximadamente 50%, más exactamente de aproximadamente 60%, más exactamente de aproximadamente 70%, más exactamente de aproximadamente 80%, más exactamente de aproximadamente 90%, más exactamente de aproximadamente 95%, más exactamente de aproximadamente 97%, más exactamente de aproximadamente 99% en peso, determinada mediante métodos

conocidos en la técnica.

Además, la presente invención proporciona sales según la presente invención en una forma farmacéuticamente aceptable.

5 Además, la presente invención proporciona sales según la presente invención en formas de dosificación sólidas o líquidas farmacéuticamente aceptables, particularmente en formas de dosificación orales sólidas, tales como comprimidos y cápsulas, así como supositorios y otras formas de dosificación farmacéutica.

10 La presente invención incluye además sales según la presente invención para la utilización en un método para el tratamiento de mamíferos, incluyendo el ser humano, que sufren una de las condiciones, enfermedades, trastornos o patologías anteriormente indicadas. El método se caracteriza porque se administra en el sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente efectiva y tolerable de una o más de las sales según la presente invención, que funciona mediante la inhibición de las histona desacetilasas y en general
15 mediante la modulación de la acetilación de las proteínas, induce diversos efectos celulares, en particular la inducción o represión de la expresión génica, la detención de la proliferación celular, la inducción de la diferenciación celular y/o la inducción de apoptosis.

20 La invención incluye además sales según la presente invención para la utilización en un método para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos que responden o son sensibles a la inhibición de las histona desacetilasas, particularmente las enfermedades mencionadas anteriormente, tales como, por ejemplo, neoplasia celular o enfermedades diferentes a la neoplasia celular, tal como se ha indicado anteriormente, en mamíferos, incluyendo seres humanos, que sufren de las mismas.

25 La presente invención incluye además sales según la presente invención para la utilización en un método terapéutico que resulta útil para modular la acetilación de proteínas, la expresión génica, la proliferación celular, la diferenciación y/o apoptosis celular *in vivo* en las enfermedades mencionadas anteriormente, en particular el cáncer, que funcionan mediante la inhibición de las histona desacetilasas.

30 La presente invención proporciona además sales según la presente invención para la utilización en un método para regular la actividad de promotor endógeno o heterólogo mediante la puesta en contacto de una célula con una sal según la presente invención.

35 La invención incluye además sales según la presente invención para la utilización en un método para el tratamiento de enfermedades, particularmente las enfermedades mencionadas anteriormente, en mamíferos, incluyendo seres humanos, que sufren de las mismas, opcional, simultánea, secuencial o separadamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como, por ejemplo, los que se indican a continuación.

40 La invención se refiere además a la utilización de las sales según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas que se utilizan para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades, trastornos, patologías y/o afecciones indicadas en la presente memoria.

45 La invención se refiere además a la utilización de las sales según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas que se utilizan para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y/o trastornos que responden o son sensibles a la inhibición de las histona desacetilasas, particularmente las enfermedades mencionadas anteriormente, tales como, por ejemplo, la neoplasia celular o las enfermedades diferentes de la neoplasia celular mencionadas anteriormente.

50 La invención se refiere además a la utilización de las sales según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas que presentan actividad inhibidora de las histona desacetilasas.

55 La invención se refiere además a la utilización de las sales según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas para la inhibición o tratamiento de la neoplasia celular, tales como, por ejemplo, la neoplasia benigna o maligna, por ejemplo el cáncer.

60 La invención se refiere además a la utilización de las sales según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades sensibles a la detención del crecimiento celular aberrante, tales como, por ejemplo, enfermedades (hiper)proliferativas de comportamiento benigno o maligno, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades indicadas en la presente memoria, particularmente el cáncer, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades de cáncer mencionadas anteriormente en la presente memoria.

65 La invención se refiere además a la utilización de las sales según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención o mejora de trastornos sensibles a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades indicadas en la presente memoria, particularmente el cáncer, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades de cáncer

mencionadas anteriormente en la presente memoria.

5 La invención se refiere además a la utilización de las sales según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención o mejora de trastornos que responden a la inducción de la diferenciación, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades indicadas en la presente memoria, particularmente el cáncer, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades de cáncer mencionadas anteriormente en la presente memoria.

10 La invención se refiere además a la utilización de las sales según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención o mejora de la neoplasia benigna o maligna, particularmente el cáncer, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades de cáncer mencionadas anteriormente en la presente memoria.

15 La invención se refiere además a la utilización de las sales según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una enfermedad diferente a una neoplasia celular y sensible a la terapia con inhibidores de histona desacetilasas, tales como las enfermedades no malignas mencionadas anteriormente.

20 La invención se refiere además a la utilización de las sales según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas para inhibir la actividad de las histona desacetilasas en el tratamiento de enfermedades que responden a dicha inhibición o a las consecuencias funcionales de la misma.

25 La invención se refiere además a sales según la presente invención para la utilización en un método para el tratamiento, prevención o mejora de las enfermedades, trastornos, patologías y/o afecciones indicadas en la presente memoria, en un mamífero, en particular un paciente humano.

La invención se refiere además a las sales según la presente invención para la utilización en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente las enfermedades mencionadas.

30 La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden una o más de las sales según la presente invención y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden una o más de las sales según la presente invención y auxiliares y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 La invención se refiere además a una combinación que comprende una o más de las sales según la presente invención y un diluyente, excipiente y/o portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo para el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades (hiper)proliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos sensibles a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, por ejemplo cáncer, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades de cáncer mencionadas anteriormente en la presente memoria.

45 La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas según la presente invención que presentan actividad inhibidora de las histona desacetilasas.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas según la presente invención que presentan actividad inductora de apoptosis.

50 La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas según la presente invención que presentan actividad antiproliferativa.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas según la presente invención que presentan actividad inductora de la diferenciación celular.

55 La invención se refiere además a la utilización de una composición farmacéutica que comprende una o más de las sales según la presente invención y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en la preparación de un producto farmacéutico, tal como, por ejemplo, un envase comercial, para la utilización en el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades indicadas.

60 Además, la invención se refiere a un producto fabricado, que comprende material de envasado y un agente farmacéutico contenido dentro de dicho material de envasado, en el que el agente farmacéutico resulta terapéuticamente efectivo para inhibir los efectos de las histona desacetilasas, para mejorar los síntomas de un trastorno mediado por histonas desacetilasas, y en el que el material de envasado comprende una etiqueta o impreso en el envase, que indica que el agente farmacéutico resulta útil para prevenir o tratar los trastornos mediados por histona desacetilasas, y en el que dicho agente farmacéutico comprende una o más sales según la invención. El material de envasado, etiqueta e impreso en el envase de otro modo son equivalentes o similares a lo

65

que se considera de manera general material de envasado, etiquetas e impresos en los envases estándares para compuestos farmacéuticos que presentan utilidades relacionadas.

5 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se preparan mediante procedimientos que son conocidos *per se* y que resultan conocidos por el experto en la materia. A modo de composiciones farmacéuticas, se utilizan las sales de la invención (=compuestos activos) individualmente, o preferentemente en combinación con auxiliares y/o excipientes farmacéuticos adecuados, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, comprimidos oblongos, supositorios, parches (por ejemplo en forma de TTS), emulsiones, suspensiones, geles o soluciones, en los que el contenido de compuesto activo ventajosamente es de entre 0,1% y 95% y en los que, mediante la elección apropiada de los auxiliares y/o excipientes, puede conseguirse una forma de administración farmacéutica (por ejemplo una forma de liberación retardada o una forma entérica) perfectamente adecuada al compuesto activo y/o al inicio de acción deseado.

15 Para el experto en la materia resultarán conocidos los auxiliares, vehículos, excipientes, diluyentes, portadores o adyuvantes adecuados para las formulaciones, preparaciones o composiciones farmacéuticas gracias a sus conocimientos expertos. Además de solventes, formadores de gel, bases de pomada y otros excipientes de compuesto activo, pueden utilizarse, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes, colorantes, agentes acomplejantes o promotores de permeación.

20 Dependiendo de la enfermedad particular que debe tratarse o prevenirse, pueden coadministrarse opcionalmente con las sales según la presente invención agentes activos terapéuticos adicionales normalmente administrados para tratar o prevenir dicha enfermedad. Tal como se utiliza en la presente memoria, algunos agentes terapéuticos adicionales normalmente administrados para tratar o prevenir una enfermedad particular es conocido que resultan apropiados para la enfermedad bajo tratamiento.

25 Por ejemplo, las sales según la presente invención pueden combinarse con agentes terapéuticos estándares o radiación utilizada para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

30 En una forma de realización particular, las sales según la presente invención pueden combinarse con uno o más agentes anticancerosos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, con uno o más agentes anticancerosos quimioterápicos y/o específicos de diana conocidos en la técnica, por ejemplo con uno o más de los indicados posteriormente, y/o radiación.

35 Los ejemplos de agentes anticancerosos quimioterápicos conocidos que se utilizan en terapia de combinación comprenden de manera no limitativa, (i) agentes alquilantes/carbamilantes, tales como ciclofosfamida (Endoxan[®]), ifosfamida (HoloXan[®]), tiotepa (Thiotepa Lederle[®]), melfalán (Alkeran[®]) o cloroetilnitrosourea (BCNU), (ii) derivados del platano, tales como cisplatino (Platinex[®] BMS), oxaliplatino, satraplatino o carboplatino (Carboplat[®] BMS), (iii) agentes antimetabólicos/inhibidores de tubulina, tales como los alcaloides vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina); taxanos, tales como el paclitaxel (Taxol[®]), docetaxel (Taxotere[®]) y análogos, así como nuevas formulaciones y conjugados de los mismos; epotilonos, tales como epotilón B (Patupilone[®]), azapotilón (Ixabepilone[®]) o ZK-EPO, un análogo de epotilón B totalmente sintético, (iv) inhibidores de topoisomerasa, tales como las antraciclínas (ejemplificadas por a doxorubicina/Adriblastin[®]), las epipodofilotoxinas (ejemplificadas por etopósido/Etopophos[®]) y la camptotecina y los análogos de camptotecina (ejemplificadas por irinotecán/Camptosar[®] o topotecán/Hycamtin[®]), (v) antagonistas de pirimidina, tales como 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina (Xeloda[®]), arabinosilcitosina/citarabina (Alexan[®]) o gemcitabina (Gemzar[®]), (vi) antagonistas de purina, tales como la 6-mercaptopurina (Puri-Nethol[®]), 6-tioguanina o fludarabina (Fludara[®]) y finalmente (vii) antagonistas del ácido fólico, tales como el metotrexato (Farmitrexat[®]) o el premetrexed (Alimta[®]).

50 Los ejemplos de clases de fármaco anticáncer específicos de diana utilizados en la terapia experimental o estándar del cáncer comprenden de manera no limitativa, (i) inhibidores de cinasa, tales como, por ejemplo, Imatinib (Glivec[®]), ZD-1839/Gefitinib (Iressa[®]), Bay43-9006 (Sorafenib, Nexavar[®]), SU11248/Sunitinib (Sutent[®]) o OSI-774/erlotinib (Tarceva[®]), dasatinib (Sprycel[®]), lapatinib (Tykerb[®]) o, ver también posteriormente, vatalanib, vandetanib (Zactima[®]) o pazopanib, (ii) inhibidores de proteasoma, tales como PS-341/bortezumib (Velcade[®]), (iii) inhibidores de la proteína de choque térmico 90, tales como 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG), (iv) agentes de dianización vascular (VTA), tales como fosfato de combretastina A4 o AVE8062/AC7700 y fármacos antiangiogénicos, tales como anticuerpos de VEGF, tales como bevacizumab (Avastin[®]) o inhibidores de tirosina cinasa de KDR, tales como PTK787/ZK222584 (vatalanib) o vandetanib (Zactima[®]) o pazopanib, (v) anticuerpos monoclonales, tales como trastuzumab (Herceptin[®]) o rituximab (MabThera/Rituxan[®]) o alemtuzumab (Campath[®]) o tositumomab (Bexxar[®]) o C225/cetuximab (Erbix[®]) o avastina (ver anteriormente) o panitumumab, así como mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales, por ejemplo gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg[®]) o lbrutumomab tiuxetán (Zevalin[®]) y fragmentos de anticuerpos, (vi) terapéuticos basados en oligonucleótidos, tales como G-3139/oblimersen (Genasense[®]), (vii) agonistas de receptor de tipo Toll/TLR-9, tales como Promune[®], agonistas de TLR7, tales como Imiquimod (Aldara[®]) o isatoribina y análogos de los mismos, o agonistas de TLR7/8, tales como resiquimod, así como ARN inmunostimulador, tal como agonistas de TLR 7/8, (viii) inhibidores de proteasa, (ix) terapéuticos hormonales, tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno o raloxifeno), antiandrógenos (por ejemplo flutámido o casodex), análogos de LHRH (por ejemplo leuprólido, goserelina o triptorelina) e inhibidores de aromatasas.

Otros agentes anticancerosos específicos de diana conocidos que pueden utilizarse para la terapia de combinación incluyen la bleomicina, retinoides tales como el ácido todo trans-retinoico (ATRA), los inhibidores de la ADN metiltransferasa, tales como el derivado 2-desoxicidina llamado decitabina (Docagen®), la 5-azacitidina, la alanosina, y citocinas tales como la interleucina-2, interferones tales como el interferón $\alpha 2$ o el interferón γ , los agonistas de receptores de muerte, tales como TRAIL, anticuerpos agonistas DR4/5, agonistas de FasL y de TNF-R (por ejemplo agonistas de receptor de TRAIL tales como mapatumumab o lexatumumab) y, finalmente, inhibidores de histona desacetilasas diferentes de las sales según la presente invención, tales como SAHA, PDX101, MS275, MGCD0103, depsipéptido/FK228, NVP-LBH589, NVP-LAQ824, ácido valproico (VPA) y butiratos.

A modo de agentes anticancerosos ejemplificativos para la utilización en combinación con las sales según la presente invención en las coterapias mencionadas en la presente memoria puede indicarse cualquiera de los fármacos siguientes, sin limitación a los mismos, 5-FU, actinomicina D, abarelix, abciximab, aclarubicina, adapaleno, alemtuzumab, altretamina, aminoglutetimida, amipriloza, amrubicina, anastrozola, ancitabina, artemisinina, azaxioprina, basiliximab, bendamustina, bevacizumab, bexxar, bicalutamida, bleomicina, bortezomib, broxuridina, busulfán, campath, capecitabina, carboplatino, carbocuna, carmustina, cetorelix, clorambucilo, clormetina, cisplatino, cladribina, clomifeno, ciclofosfamida, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, deslorelina, dexrazoxano, docetaxel, doxiluridina, doxorubicina, droloxifeno, drostanolona, edelfosina, eflornitina, emitefur, epirubicina, epitostanol, eptaplatino, erbitux, erlotinib, estramustina, etopósido, exemestano, fadrozol, finasterida, floxuridina, flucitosa, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, oscarinet, fosfestrol, fotemustina, fulvestrant, gefitinib, genasense, gemcitabina, glivec, goserelina, gusperimus, herceptina, idarrubicina, idoxuridina, ifosfamida, imatinib, improsulfán, infliximab, irinotecán, ixabepilona, lanreótidio, lapatinib, letrozol, leuprorelina, lobaplatino, lomustina, luprólido, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, meturedepa, miboplatino, mifepristona, miltefosina, mirimostim, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitoxantrona, mizoribina, motexafin, milotarg, nartogastrim, nebazumab, nedaplatino, nilutamida, nimustina, octreótidio, ormeloxifeno, oxaliplatino, paclitaxel, palivizumab, panitumumab, patupilona, pazopanib, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed, pentreótidio, pentostatina, perfosfamida, pipsulfán, pirarrubicina, plicamicina, prednimustina, procarbazona, propagermanium, cloruro de prospidio, raloxifen, raltitrexed, ranimustina, ranpirnasa, rasburicasa, razoxano, rituximab, rifampicina, ritrosulfán, romúrtida, ruboxistaurina, sargramostim, satraplatino, sirolimus, sobuzoxano, sorafenib, spiromustina, estreptozocina, sunitinib, tamoxifeno, tasonermina, tegafur, temoprofina, temozolomida, tenipósido, testolactona, tiotepa, timalfasin, tiamiprina, topotecán, toremifeno, trail, trastuzumab, treosulfán, triazicuona, trimetrexato, triptorelina, trofosfamida, uredepa, valrubicina, vatalanib, vandetanib, verteporfin, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vorozol y zevalín.

Los agentes anticancerosos indicados anteriormente en la presente memoria como parejas de combinación de las sales según la presente invención pretenden incluir los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como, por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El experto en la materia conoce, basándose en sus conocimientos expertos en la materia, la dosis o dosis diarias totales y la forma o formas de administración del agente o agentes terapéuticos adicionales coadministrados. Dicha o dichas dosis diarias totales pueden variar dentro de un amplio intervalo.

En la práctica de la presente invención, y dependiendo de los detalles, características o propósitos de sus usos indicados anteriormente, las sales según la presente invención pueden administrarse en terapia de combinación separadamente, secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente o cronológicamente escalonados (por ejemplo en formas de dosificación unitaria combinadas, en formas de dosificación unitaria separadas o en formas de dosificación unitaria discretas seguidas, como combinaciones fijas o no fijas, como kit de partes o como mezclas) con uno o más terapéuticos estándares, en particular agentes anticancerosos quimioterápicos y/o específicos de diana particulares conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, cualquiera de los indicados anteriormente.

De esta manera, un aspecto adicional de la presente invención es una combinación o composición farmacéutica que comprende un primer principio activo, que es una sal según la presente invención, un segundo principio activo, que es un terapéutico estándar conocido en la técnica, en particular un agente anticanceroso quimioterápico o específico de diana conocido en la técnica, tal como uno de los indicados anteriormente, y opcionalmente un portador, diluyente y/o excipiente farmacológicamente aceptable para la utilización terapéutica secuencial, separada, simultánea o cronológicamente escalonada, en cualquier orden, por ejemplo para tratar, prevenir o mejorar en un paciente enfermedades que mejoran al tratamiento con inhibidor de HDAC, tales como las enfermedades, trastornos o patologías mencionados, en particular el cáncer.

En el presente contexto, la presente invención se refiere además a una combinación que comprende un primer principio activo que es por lo menos una sal según la presente invención, y un segundo principio activo, que es por lo menos un terapéutico estándar conocido en la técnica, por ejemplo un agente anticanceroso conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados anteriormente en la presente memoria, para la utilización terapéutica separada, secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonada, tal como, por ejemplo, en la terapia de cualquiera de las enfermedades indicadas en la presente memoria.

El término "combinación" según la presente invención puede referirse a que se encuentra presente como combinación fija, como combinación no fija o como kit de partes.

Una "combinación fija" se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo se encuentran presentes juntos en una dosis unitaria o en una única entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo se encuentran presentes mezclados para la administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo se encuentran presentes en una unidad sin encontrarse mezclados.

Un "kit de partes" se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo se encuentran presentes en más de una unidad. Un ejemplo de un "kit de partes" es una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo se encuentran presentes separadamente. Los componentes del kit de partes pueden administrarse separadamente, secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente o cronológicamente escalonados.

Los primer y segundo principios activos de una combinación o kit de partes según la presente invención pueden proporcionarse como formulaciones separadas (es decir, independientemente uno de otro), que posteriormente se reúnen para la utilización simultánea, secuencial, separada o cronológicamente escalonada en una terapia de combinación, o envasados o presentados juntos como componentes separados de un envase de combinación para la utilización simultánea, concurrente, secuencial, separada o cronológicamente escalonada en terapia de combinación.

El tipo de formulación farmacéutica del primer y segundo principios activos de una combinación o kit de partes según la presente invención puede ser similar, es decir, ambos ingredientes se formulan en comprimidos o cápsulas separadas, o pueden ser diferentes, es decir, adecuadas para diferentes formas de administración, tal como, por ejemplo, un principio activo formulado como comprimido o cápsula y el otro formulado para, por ejemplo, la administración intravenosa.

Las cantidades del primer y segundo ingredientes activos de las combinaciones, composiciones o kits según la presente invención pueden comprender conjuntamente una cantidad terapéuticamente efectiva para el tratamiento, profilaxis o mejora de una enfermedad que responde o es sensible a la inhibición de las histona desacetilasas, particularmente una de las enfermedades indicadas en la presente memoria, por ejemplo neoplasia benigna o maligna, particularmente cáncer, tal como cualquiera de las enfermedades de cáncer indicadas en la presente memoria.

Un aspecto adicional de la presente invención es una combinación que comprende, en forma no fija, uno o más derivados N-sulfonilpirrol según la presente invención o las sales de los mismos, y uno o más agentes anticancerosos terapéuticos estándares conocidos en la técnica, en particular quimioterápicos o específicos de diana particulares conocidos en la técnica, tales como los indicados anteriormente, para la utilización secuencial, separada, simultánea o cronológicamente escalonada en cualquier orden, por ejemplo para tratar, prevenir o mejorar en un paciente enfermedades que responden al tratamiento de inhibidor de HDAC, tales como las enfermedades, trastornos o patologías indicados, en particular el cáncer. Opcionalmente, dicha combinación comprende instrucciones para su utilización en terapia.

Un aspecto adicional de la presente invención es una preparación combinada, tal como, por ejemplo, un kit de partes, que comprende una preparación de un primer principio activo que es una sal según la presente invención, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; una preparación de un segundo principio activo que es un agente terapéutico conocido en la técnica, en particular un agente anticanceroso, tal como, por ejemplo uno de los indicados anteriormente, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente instrucciones para la utilización simultánea, secuencial, separada o cronológicamente escalonada en terapia, por ejemplo para tratar neoplasia benigna o maligna o enfermedades diferentes a la neoplasia celular que responden o son sensibles a la inhibición de las histona desacetilasas.

Un aspecto adicional de la presente invención es un kit de partes que comprende una unidad de dosificación de un primer principio activo, que es un derivado sulfonilpirrol indicado anteriormente o una sal del mismo, una unidad de dosificación de un segundo principio activo, que es un tratamiento estándar conocido en la técnica, en particular un agente anticanceroso, tal como, por ejemplo, uno de los indicados anteriormente, y opcionalmente instrucciones para la utilización terapéutica simultánea, secuencial o separada, por ejemplo para tratar trastornos que responden o son sensibles a la inhibición de las histona desacetilasas, tales como, por ejemplo, la neoplasia benigna o maligna, por ejemplo el cáncer.

Un aspecto adicional de la presente invención es un producto farmacéutico que comprende una o más sales según la presente invención, o una o más composiciones farmacéuticas que comprenden dichas sales, y uno o más agentes terapéuticos conocidos en la técnica, en particular agentes anticancerosos particulares conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, los indicados anteriormente, para la utilización terapéutica simultánea, secuencial o

separada, por ejemplo para tratar las enfermedades mencionadas anteriormente, en particular el cáncer. Opcionalmente, dicho producto farmacéutico comprende instrucciones para la utilización en dicha terapia. A este respecto, la presente invención se refiere además a combinaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o kits según la presente invención que presentan actividad inhibidora de histona desacetilasas.

5 Un aspecto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica como forma de dosificación unitaria que comprende, mezclado, un primer principio activo que es un derivado N-sulfonilpirrol según la presente invención, o una sal del mismo; un segundo principio activo que es un terapéutico estándar conocido en la técnica, en particular un agente anticanceroso quimioterápico o específico de diana particular conocido en la técnica, tal como uno de los
10 indicados anteriormente, y opcionalmente un portador, diluyente o excipiente farmacológicamente aceptable.

15 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un primer principio activo que es por lo menos una sal según la presente invención, y un segundo principio activo que es por lo menos un agente anticanceroso conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los indicados anteriormente en la presente memoria y, opcionalmente, un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para la utilización terapéutica separada, secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonada, tal como, por ejemplo, en la terapia de enfermedades que responden o son sensibles a la inhibición de las histona desacetilasas, particularmente las enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades indicadas en la presente memoria, por ejemplo la
20 neoplasia benigna o maligna, especialmente el cáncer, particularmente cualquiera de las enfermedades de cáncer mencionadas anteriormente.

La presente invención se refiere además a un producto de combinación que comprende:

- 25 a) por lo menos una sal según la presente invención formulada con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, y
- b) por lo menos un agente anticanceroso conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los indicados anteriormente en la presente memoria, formulado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 La presente invención se refiere además a un kit de partes que comprende una preparación de un primer principio activo, que es una sal según la presente invención, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; una preparación de un segundo principio activo, que es un agente anticanceroso conocido en la técnica, tal como uno de los indicados anteriormente, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para la utilización terapéutica
35 simultánea, concurrente, secuencial, separada o cronológicamente escalonada. Opcionalmente, dicho kit comprende instrucciones para la utilización terapéutica, por ejemplo para tratar enfermedades que responden o son sensibles a la inhibición de las histona desacetilasas, tales como, por ejemplo, la neoplasia celular o enfermedades diferentes de la neoplasia celular mencionadas anteriormente, particularmente el cáncer, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades de cáncer mencionadas anteriormente.

40 La presente invención se refiere además a una preparación combinada que comprende por lo menos una sal según la presente invención y por lo menos un agente anticanceroso conocido en la técnica para la administración simultánea, concurrente, secuencial o separada.

45 A este respecto, la presente invención se refiere además a combinaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o kits según la presente invención que presentan actividad de inhibición de las histona desacetilasas.

50 Asimismo a este respecto, la presente invención se refiere además a combinaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o kits según la presente invención que presentan actividad anti-(hiper)proliferativa y/o inductora de apoptosis.

Además, la presente invención se refiere además a la utilización de una composición, combinación, formulación, preparación o kit según la presente invención en la preparación de un producto farmacéutico, tal como, por ejemplo, un envase comercial o un medicamento, para el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades que responden
55 o son sensibles a la inhibición de las histona desacetilasas, particularmente aquellas enfermedades indicadas en la presente memoria, tales como, por ejemplo, la neoplasia benigna o maligna, particularmente el cáncer.

60 La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende una o más sales de la presente invención conjuntamente con instrucciones para la utilización simultánea, secuencial o separada con uno o más agentes anticancerosos quimioterápicos y/o específicos de diana, tales como, por ejemplo, cualquiera de los indicados en la presente memoria.

65 La presente invención se refiere además a un envase comercial que consiste esencialmente en una o más sales de la presente invención como único principio activo conjuntamente con instrucciones para la utilización simultánea, secuencial o separada con uno o más agentes anticancerosos quimioterápicos y/o específicos de diana, tales como, por ejemplo, cualquiera de los indicados en la presente memoria.

5 La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más agentes anticancerosos quimioterápicos y/o específicos de diana, tales como, por ejemplo, cualquiera de los indicados anteriormente, conjuntamente con instrucciones para la utilización simultánea, secuencial o separada con una o más sales según la presente invención.

10 Además, también constituyen un aspecto de la presente invención las sales según la presente invención para la utilización en un método de tratamiento de enfermedades y/o trastornos que responden o son sensibles a la inhibición de las histona desacetilasas, por ejemplo enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, el cáncer, en una terapia de combinación en un paciente, que comprende la administración de una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente efectiva y tolerable de una combinación, composición, formulación, preparación o kit farmacéutico tal como se ha indicado anteriormente, en dicho paciente que necesita del mismo.

15 Un aspecto adicional de la presente invención son sales según la presente invención para la utilización en un método para tratar coterapéuticamente enfermedades que responden o son sensibles a la inhibición de las histona desacetilasas, tales como, por ejemplo, aquellas enfermedades mencionadas anteriormente, particularmente el cáncer, en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente efectiva y tolerable de uno o más agentes terapéuticos conocidos en la técnica, en particular agentes anticancerosos, tales como los indicados anteriormente, en dicho paciente.

20 Además, la presente invención se refiere a sales según la presente invención para la utilización en un método de tratamiento, prevención o mejora de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, la neoplasia benigna o maligna, por ejemplo el cáncer, particularmente cualquiera de las enfermedades de cáncer indicadas en la presente memoria, en un paciente, que comprende administrar separadamente, simultáneamente, concurrentemente, secuencialmente o de manera cronológicamente escalonada en dicho paciente que lo necesita, una cantidad de un primer compuesto activo, que es una sal según la presente invención, y una cantidad de por lo menos un segundo compuesto activo, en donde dicho segundo o segundos compuestos activos son un agente terapéutico estándar, particularmente por lo menos un agente anticanceroso conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los agentes anticancerosos quimioterápicos y específicos de diana indicados en la presente memoria, en donde las cantidades del primer compuesto activo y del segundo compuesto activo resultan en un efecto terapéutico.

25 En todavía otra adición, la presente invención se refiere a sales según la presente invención para la utilización en un método de tratamiento, prevención o mejora de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, la neoplasia benigna o maligna, por ejemplo el cáncer, particularmente cualquiera de las enfermedades de cáncer indicadas en la presente memoria, en un paciente, que comprende administrar una combinación según la presente invención.

40 Las composiciones, combinaciones, preparaciones, formulaciones, kits, productos o envases farmacéuticos indicados anteriormente también pueden incluir una o más de las sales según la presente invención y/o más de uno de los terapéuticos estándares conocidos en la técnica, en particular de los agentes anticancerosos mencionados.

45 Además, pueden utilizarse sales según la presente invención en el tratamiento previo o posterior a la cirugía del cáncer.

Además, las sales según la presente invención pueden utilizarse en combinación con terapia de radiación, en particular en la sensibilización de pacientes de cáncer frente a la terapia estándar de radiación.

50 La administración de las sales según la presente invención, las combinaciones y las composiciones farmacéuticas según la invención puede llevarse a cabo en cualquier de los modos aceptados generalmente de administración disponibles de la técnica. Los ejemplos ilustrativos de modos de administración adecuados incluyen la administración intravenosa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Resulta preferida la administración oral e intravenosa.

55 Para el tratamiento de las dermatosis, las sales según la invención en particular se administran en forma de aquellas composiciones farmacéuticas que resultan adecuadas para la aplicación tópica. Para la producción de las composiciones farmacéuticas, las sales de la invención (=compuestos activos) preferentemente se mezclan con auxiliares farmacéuticos adecuados y se procesan adicionalmente, proporcionando formulaciones farmacéuticas adecuadas. Son formulaciones farmacéuticas adecuadas, por ejemplo, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles, aceites, pomadas, pomadas grasas, cremas, pastas, geles o soluciones.

60 Las composiciones farmacéuticas según la invención se preparan mediante procedimientos conocidos *per se*. La dosificación de las sales según la invención (=compuestos activos) es del orden de magnitud habitual para los inhibidores de las histona desacetilasas. Las formas de aplicación tópica (tales como pomadas) para el tratamiento de las dermatosis contienen, de esta manera, los compuestos activos a una concentración de, por ejemplo, entre

0,1% y 99%. La dosis habitual en el caso de la terapia sistémica (p.o.) puede ser de entre 0,03 y 60 mg/kg al día, (i.v.) puede ser de entre 0,03 y 60 mg/kg/h. En otra forma de realización, la dosis habitual en el caso de la terapia sistémica (p.o.) es de entre 0,3 y 30 mg/kg al día, (i.v.) es de entre 0,3 y 30 mg/kg/h.

- 5 La elección del régimen de dosificación óptimo y de la duración de la medicación, particularmente la dosis óptima y el modo de administración de los compuestos activos necesarios en cada caso, pueden ser determinados por el experto en la materia basándose en sus conocimientos expertos.

10 Ensayos biológicos

10 Aislamiento de la actividad de HDAC a partir de núcleos de células HeLa:

15 Se aisló la actividad de HDAC de extractos nucleares de HeLa según un método original descrito por Dignam *et al.* (Nucl. Acids Res. 11:1475, 1983). Brevemente, se resuspendieron núcleos aislados a partir de células HeLa (CIL SA, Seneffe, Bélgica) en tampón C (Hepes 20 mM, pH 7,9, glicerol al 25% v:v, NaCl 0,42 M, MgCl₂ 1,5 mM, EDTA 0,2 mM, PefaBloc 0,5 mM y DTT 0,5 mM) y se agitó durante 30 minutos sobre hielo. Tras centrifugar, se dializó el sobrenadante frente a tampón D (Tris-HCl 40 mM, pH 7,4, KCl 100 mM, EDTA 0,2 mM, DTT 0,5 mM y glicerol al 25% v:v) durante 5 horas a 4°C. Tras la diálisis y la centrifugación, se almacenó el sobrenadante en alícuotas a -80°C y se utilizó para el análisis de transferencia western, así como el ensayo enzimático, tal como se indica a continuación.

20 Aislamiento de rHDAC1

25 Se expresó establemente en células Hek293 la HDAC1 humana fusionada con el epítipo Flag. Tras el cultivo masivo en DMEM con suplementos y suero de feto bovino al 2%, las células se lisaron y se purificó HDAC1-Flag mediante cromatografía de afinidad en agarosa tal como se encuentra descrito (Sigma art. nº A-2220). Las fracciones procedentes de la purificación se analizaron mediante transferencia western, así como para su actividad enzimática tal como se describe a continuación.

30 Ensayo fluorimétrico de actividad de HDAC:

35 El ensayo de actividad del enzima HDAC se llevó a cabo tal como describen Wegener *et al.* (Chem. & Biol. 10:61-68, 2003). Brevemente, se añadieron 40 µl de una dilución 1:100 (=0,4 µl) de extracto nuclear de HeLa (mezcla de HDAC de clase I y II), 29 µl de tampón enzimático (Tris-HCl 15 mM, pH 8,1, EDTA 0,25 mM, NaCl 250 mM, glicerol al 10% v:v) y 1 µl de compuesto de ensayo a un pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos y se inició la reacción mediante la adición de 30 µl de sustrato (Ac-NH-GGK(Ac)-AMC; concentración final: 25 µM y volumen final: 100 µl). Tras la incubación durante 90 minutos a 30°C, la reacción se terminó mediante la adición de 25 µl de solución de parada (Tris-HCl 50 mM, pH 8, NaCl 100 mM, tripsina 0,5 mg/ml y TSA 2 µM). Tras la incubación a temperatura ambiente durante 40 minutos adicionales, se midió la fluorescencia utilizando un contador de multimarcaje Wallac Victor 1420 (Exc. 355 nm, Em. 460 nm) para la cuantificación de AMC (7-amino-4-metilcoumarina) generado mediante corte de tripsinas del péptido desacetilado. Para el cálculo de los valores de IC₅₀, la fluorescencia en los pocillos sin compuesto de ensayo (DMSO al 1%, control negativo) se fijó en 100% de actividad enzimática, y la fluorescencia en los pocillos con TSA 2 µM (control positivo) se fijó en 0% de actividad enzimática. Los valores de IC₅₀ correspondientes a los compuestos de la actividad inhibidora de HDAC se determinaron a partir de las curvas de concentración-efecto mediante regresión no lineal.

45 La actividad de inhibición de HDAC expresada por los valores de IC₅₀ para las sales seleccionadas según la presente invención se muestra en la Tabla 1, a continuación, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

50 **Tabla 1: actividad inhibidora de HDAC (actividad de HDAC aislada a partir de extracto nuclear de HeLa)**

| Compuesto | IC ₅₀ (µM) | |
|-----------|--|---|
| 1 | Los valores de IC ₅₀ de los compuestos listados se encuentran comprendidos en el intervalo de entre 0,0036 y 2,74 | |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | |
| 7 | | |
| 8 | | |
| 9 a 28 | | Los valores de IC ₅₀ de los compuestos listados se encuentran comprendidos en el intervalo de entre 0,002 y 40 |

55 El ensayo enzimático de HDAC1 se llevó a cabo con ligeras modificaciones con proteína HDAC1-Flag recombinante aislada a partir de lisados de células HEK293. Se incubaron aproximadamente 14 ng/pocillo de HDAC1-Flag con sustrato Ac-NH-GGK(Ac)-AMC 6 µM durante 3 horas a 30°C. La terminación de la reacción y todas las etapas posteriores se llevaron a cabo tal como se ha descrito para los extractos nucleares de células HeLa como fuente

para la actividad enzimática de HDAC.

La HDAC1 humana recombinante expresada en células Hek293 resulta inhibida, en los Ejemplos 3, 4, 5, 7, 8 a 11, 24, 25, 27 y 28, con una IC₅₀ ≥ 0,95 nM.

5

Ensayo de hiperacetilación de la histona celular H3:

Con el fin de evaluar la eficacia celular de un inhibidor de histona desacetilasa *in vitro*, se preparó un ensayo en placas negras de 96 pocillos de fondo transparente y se optimizaron para la utilización en la plataforma "ArrayScan II" de Cellomics para un cálculo cuantitativo de la acetilación de las histonas. El protocolo utiliza un anticuerpo policlonal de conejo de unión específica a la lisina 23 acetilada o, alternativamente, a la lisina 9 + 14 acetilada de la histona H3 humana sobre células fijadas con un anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo marcado con Alexa Fluor 488 utilizado para la contratinción (modificado de Braunger *et al.*, AACR Annual Conference 2003, resumen nº 4556).

15

Se sembraron 5x10³ células de carcinoma cervical HeLa/pocillo (ATCC nº CCL-2) en 200 µl de medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía suero de feto bovino al 10%, el día 1 en placas Packard view y se incubaron durante 24 horas bajo condiciones estándares de cultivo celular. El día 2 se añadió 1 µl de compuesto de ensayo (200x concentración final) y se continuó la incubación durante 24 horas adicionales. El día 3 se descartó el medio de cultivo y las células enganchadas se fijaron durante 15 minutos a temperatura ambiente mediante la adición de 100 µl de tampón de fijación (formaldehído al 3,7% v:v en solución salina tamponada con fosfato, PBS). Tras descartar el tampón de fijación y realizar un lavado con solución de bloqueo (BSA al 1%, Tween-20 al 0,3% en PBS), las células se permeabilizaron a temperatura ambiente mediante la adición de 100 µl/pocillo de tampón de permeabilización (NaCl 30,8 mM, Na₂HPO₄ 0,54 mM, KH₂PO₄ 0,31 mM, Triton X-100 al 0,1% v:v) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Tras descartar el tampón de permeabilización y lavar dos veces con 100 µl/pocillo de tampón de bloqueo a temperatura ambiente, se añadió el primer anticuerpo (anticuerpo anti-histona H3 K23, Cell Signaling nº 9674 ó, alternativamente, anticuerpo anti-histona H3 K9+14, Calbiochem. nº 382158) en solución de bloqueo (50 µl/pocillo). Tras la incubación durante 1 hora a temperatura ambiente, los pocillos se lavaron dos veces a temperatura ambiente con 100 µl/pocillo de solución de bloqueo antes de la adición del segundo anticuerpo (anticuerpo de cabra anti-conejo-Alexa Fluor 488; MoBiTec nº A-11008) en solución de bloqueo (50 µl/pocillo). Tras la incubación adicional durante 1 hora a temperatura ambiente, los pocillos se lavaron dos veces con 100 µl/pocillo de solución de bloqueo a temperatura ambiente. Finalmente, se añadieron 100 µl/pocillo de PBS y se llevó a cabo el análisis de las imágenes en la plataforma "ArrayScan II" de Cellomics. Para la determinación de EC₅₀, se determinó el porcentaje de células positivas que mostraban fluorescencia nuclear y el cálculo de EC₅₀ se realizó a partir de las curvas de concentración-efecto mediante regresión no lineal. Para la calibración, se incluyeron un control positivo (inhibidores de HDAC de referencia, tales como SAHA o NVP LBH-589) y un control negativo.

20

25

30

35

40

Las potencias celulares de hiperacetilación de las histonas expresadas por los valores de EC₅₀ para sales seleccionadas según la presente invención se muestran en la Tabla 2, a continuación, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

Tabla 2: inducción de la hiperacetilación de la histona H3 en células de carcinoma cervical HeLa

| Compuesto | EC ₅₀ (µM) |
|---------------|--|
| 1 | Los valores de EC ₅₀ de los compuestos listados se encuentran comprendidos en el intervalo de entre 2,15 y 51,3 |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9, 10 y 27 | |
| 3, 9, 10 y 24 | Los valores de EC ₅₀ de los compuestos listados se encuentran comprendidos en el intervalo de entre 0,08 y 16 |

Ensayo de citotoxicidad celular:

La actividad antiproliferativa de los compuestos inhibidores de las histonas desacetilasas indicadas en la presente memoria se evaluó utilizando las líneas celulares siguientes: HeLa y HeLa-KB (carcinoma cervical), H460 (cáncer pulmonar de células no pequeñas), A549 (cáncer pulmonar de células no pequeñas), MCF7 (carcinoma mamario), MCF10A (epitelial mamario normal, no tumorigénico), MDA-MB468 (carcinoma mamario), MDA-MB435 (carcinoma mamario), MDA-MB231 (carcinoma mamario), SBR-3 (carcinoma mamario), SKOV-3 (carcinoma ovárico), A-2780 (carcinoma ovárico), RKO (carcinoma de colon), HCT-15 (carcinoma de colon), HCT-116 (carcinoma de colon), PC3 (carcinoma prostático), BPH1 (hiperplasia prostática benigna), AsPC1 (carcinoma pancreático), Cal27 (carcinoma de lengua), A-431 (carcinoma de vulva), Hec1A (carcinoma endometrial), Saos-2 (osteosarcoma), U87MG (glioblastoma), WM266-4 (melanoma), K562 (carcinoma mielóide crónico), EOL1 (leucemia mielóide hiperesoinofílica

55

aguda), CCRF-CEM y CCRF-CEM VCR1000 (leucemia linfoblástica aguda sensible y resistente a vincristina). Para la cuantificación de la proliferación celular/células vivas, se aplicó el ensayo de viabilidad celular de azul Alamar (resazurina) (O'Brien *et al.*, Eur. J. Biochem. 267:5421-5426, 2000). En este ensayo, la resazurina se reduce a resorufina fluorescente por la actividad deshidrogenasa celular, lo que se correlaciona con células proliferantes viables. Los ejemplos se disolvieron en forma de soluciones 20 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y posteriormente se diluyeron en etapas semilogarítmicas. Las líneas celulares se sembraron a la densidad respectiva en placas de 96 pocillos de fondo plano en un volumen de 200 µl en cada pocillo. Veinticuatro horas después de la siembra se añadió 1 µl de cada una de las diluciones de compuesto a cada pocillo de la placa de 96 pocillos. Cada dilución de compuesto se sometió a ensayo por cuadruplicado. Los pocillos que contenían células de control no tratadas se rellenaron con 200 µl de medio DMEM que contenía DMSO al 0,5% v:v. A continuación, las células se incubaron con las sustancias durante 72 horas a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía 5% de dióxido de carbono. Con el fin de determinar la viabilidad de las células, se añadieron 20 µl de una solución de resazurina (Sigma, 90 mg/l). Tras 4 horas de incubación a 37°C, se midió la fluorescencia a longitudes de onda de extinción de 544 nm y de emisión de 590 nm. Para el cálculo de la viabilidad celular se fijó el valor de emisión de las células no tratadas como 100% de viabilidad y las tasas de emisión de las células tratadas se fijaron en relación a los valores de las células no tratadas. Las viabilidades se expresaron como valores de %. Los valores IC₅₀ correspondientes de los compuestos para la actividad citotóxica se determinaron a partir de las curvas de concentración-efecto mediante regresión no lineal.

Para los experimentos de combinación, se sometieron a ensayo los ejemplos 3, 9, 10 y 24 a aproximadamente la concentración IC₅₀ (determinada mediante el ensayo de azul Alamar) en combinación con los agentes anticancerosos respectivos taxol, docetaxel, 5-Fu, irinotecán, doxorubicina, carboplatino, cisplatino, gemcitabina, mafosfamida y Trail a concentraciones variables. Las concentraciones de los ejemplos utilizadas en estos experimentos de combinación fueron las siguientes: 0,4 µM (ej. 3), 2,5 µM (ej. 9), 2,3 µM (ej. 10) y 0,25 µM (ej. 24). Se pretrataron líneas celulares de cáncer pulmonar de células no pequeñas A549, de cáncer mamario MDA-MB468 y de cáncer colorrectal HCT-166, con los ejemplos durante 4 horas antes de la adición de los agentes quimioterápicos o Trail y la incubación posterior durante 72 horas en total. Los valores de IC₅₀ de dichas combinaciones se determinaron a partir de las curvas de concentración-efecto y se compararon con los valores de IC₅₀ de las células tratadas con únicamente el agente anticanceroso.

Para la determinación de la citotoxicidad dependiente del ciclo celular, se utilizó el sistema celular RKO exop21 (Schmidt *et al.*, Oncogene 19:2423-2429, 2000). Brevemente, se trataron células RKO con/sin expresión de p21^{wal1} (2x10⁴ células/pocillo inducidas, 6x10³ células/pocillo no inducidas) con los ejemplos durante 72 horas y se cuantificó la actividad metabólica tal como se ha indicado anteriormente. La expresión de p21^{wal1} se indujo mediante tratamiento con pronasterona A, causando una detención completa de la proliferación de las células RKO en las etapas G1 y G2 del ciclo de división celular.

La potencia antiproliferativa/citotóxica expresada por los valores de IC₅₀ para sales seleccionadas según la presente invención se muestra en la Tabla 3, a continuación, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

Tabla 3: citotoxicidad en células de carcinoma cervical HeLa

| Compuesto | EC ₅₀ (µM) |
|----------------------------|---|
| 1 2 3 4 7 8 | Los valores de EC ₅₀ de los compuestos listados se encuentran comprendidos en el intervalo de entre 0,8 y 21,6 |
| 3, 9, 10 y 24 | Los valores de EC ₅₀ de los compuestos listados se encuentran comprendidos en el intervalo de entre 0,07 y 5 |

Se evaluó la actividad antiproliferativa de los ejemplos 3, 9, 10 y 24 mediante la utilización de una amplia selección de líneas celulares no malignas y líneas celulares de cáncer maligno totalmente transformadas. Los valores medios de IC₅₀ fueron de 0,85 µM para el ej. 3, 3,7 µM para el ej. 9, 4,6 µM para el ej. 10 y 0,57 µM para el ej. 24.

Cada uno de los ejemplos 3, 9, 10 y 24 se combinó a aproximadamente su concentración IC₅₀ con un agente anticanceroso seleccionado de entre el grupo constituido por agentes anticancerosos quimioterápicos y específicos de diana establecidos, tal como, en una forma de realización, con un agente antimitótico/inhibidor de tubulina, tal como, por ejemplo, un taxano como taxol y docetaxel; en una forma de realización adicional, con un antagonista de pirimidina, tal como, por ejemplo, 5-FU y gemcitabina; en una forma de realización adicional, con un inhibidor de topoisomerasa 1 o 2, tal como, por ejemplo, camptotecina o un análogo de camptotecina (tal como irinotecán) o una antraciclina (tal como doxorubicina); en una forma de realización adicional, con un agente alquilante/carbamilante, tal como, por ejemplo, mafosfamida; en una forma de realización adicional, con un derivado de platino, tal como, por

ejemplo, carboplatino y cisplatino) o, en una forma de realización adicional, con un agonista de receptor de muerte, tal como el ligando TRAIL de los receptores de muerte DR4/5, utilizando el modelo de carcinoma mamario MDA-MB468, el modelo de carcinoma colorrectal HCT116 y el modelo de cáncer pulmonar de células no pequeñas A549. Para todos los agentes quimioterápicos indicados anteriormente, se observaron efectos aditivos (ningún efecto significativo de la combinación sobre la IC₅₀ del agente quimioterápico), mientras que la sinergia era altamente probable con Trail en el modelo de línea celular A549.

Mediante la utilización de células de carcinoma de colon RKO proliferantes y detenidas, con expresión condicional de p21^{wal1} tal como se ha indicado anteriormente, se muestra el modo de acción independiente de la proliferación de los ejemplos 3, 9, 10 y 24 (ver la Tabla 4). Las células tumorales durmientes, no proliferantes, así como las proliferantes experimentaron un efecto de los ejemplos indicados en la presente memoria.

Tabla 4: citotoxicidad independiente del ciclo celular

| Compuesto | RKO proliferantes IC ₅₀ (µM) | RKO detenidas (con expresión de p21 ^{wal1}) IC ₅₀ (µM) |
|---------------|--|---|
| 3, 9, 10 y 24 | Los valores de IC ₅₀ de los compuestos presentados se encuentran comprendidos en el intervalo de entre 0,15 y 5,1 | Los valores de IC ₅₀ de los compuestos presentados se encuentran comprendidos en el intervalo de entre 0,45 y 15 |

Ensayo de diferenciación de las células de cáncer mamario

Para la cuantificación de la diferenciación de las células de cáncer mamario MDA-MB468 (descrita por Munster *et al.*, Canc. Res. 61(23):8492, 2001), se sembraron 1x10⁶ células en placas de cultivo celular de 10 cm y, tras cultivar durante 24 horas, se trataron con HDI durante 24 horas adicionales. Finalmente, se recogieron las células mediante tripsinación, se lavaron dos veces con PBS y se resuspendieron en 1 ml de solución de tinción (5 µg/ml de rojo del Nilo en PBS). Tras la incubación durante por lo menos 5 minutos a temperatura ambiente, las células se analizaron mediante citometría de flujo en un dispositivo FACS Calibur (Exc. 488 nm, Em. a 530 nm/FL-1 y >630 nm/FL-3). A partir de los histogramas respectivos, se calculó el porcentaje de células con fluorescencia a 650 nm (fosfolípidos) y a 530 nm+650 nm (fosfolípidos y lípidos neutros). Para el análisis de microscopía, se cultivaron células MDA-MB468 en portaobjetos con cámara de dos pocillos, se trataron con compuesto de ensayo durante 24 horas, se fijaron con glutaraldehído al 1,5% en volumen/PBS y finalmente se trataron con solución de tinción. Tras lavar con PBS, las células se analizaron mediante microscopía de fluorescencia.

Las células MDA-MB468 se trataron con los ejemplos 3, 9, 10 y 24 a las concentraciones respectivas IC₅₀ y 2x IC₅₀ (determinadas en ensayos de citotoxicidad) durante 24 horas antes del análisis del contenido de fosfolípidos/lípidos neutros mediante tinción con rojo del Nilo y citometría de flujo. El porcentaje de células diferenciadas con lípidos neutros y fosfolípidos, así como de células no diferenciadas con únicamente fosfolípidos se resume en la Tabla 5.

Tabla 5: inducción de la diferenciación de las células de cáncer mamario MDA-MB468

| Compuesto | Concentración (µM) | Lípidos neutros y fosfolípidos (%) | Fosfolípidos (%) |
|-----------|--------------------|------------------------------------|------------------|
| | Control | 4,5 | 92,6 |
| 10 | 2 | 55,5 | 41,6 |
| | 5 | 70,2 | 25,2 |
| 9 | 3 | 71,2 | 25,3 |
| | 6 | 64,6 | 27,9 |
| 3 | 0,6 | 34,6 | 62,6 |
| | 1,2 | 51,2 | 45,7 |
| 24 | 0,8 | 67,3 | 27,9 |
| | 1,6 | 63,6 | 30,7 |

Inducción de apoptosis

Se midió la inducción de apoptosis mediante la utilización del ELISA de detección de muerte celular (art. nº 1774425, Roche Biochemicals, Mannheim, Alemania). Se sembraron células NSCLC A549 en placas de 96 pocillos de fondo plano a una densidad de 3x10³ células/pocillo en un volumen total de 200 µl/pocillo. Veinticuatro horas después de la siembra, se añadió 1 µl de cada una de las diluciones de compuesto en DMEM en un volumen total de 200 µl a cada pocillo. Cada dilución de compuesto se sometió a ensayo por lo menos por triplicado. Los pocillos que contenían células de control no tratadas se rellenaron con 200 µl de DMEM que contenía DMSO al 0,5% en vol. Las células se incubaron con compuesto de ensayo durante 48 horas a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía 5% de dióxido de carbono. A modo de control positivo para la inducción de apoptosis, las células se trataron con cisplatino 50 µM (Gry Pharmaceuticals, Kirchzarten, Alemania). A continuación, se extrajo el medio y las células se lisaron en 200 µl de tampón de lisis. Tras centrifugar tal como describe el fabricante, se procesaron 10 µl del lisado celular tal

como se describe en el protocolo. Se calculó el grado de apoptosis del modo siguiente: la absorbancia a 405 nm obtenida de los lisados procedentes de células tratadas con cisplatino 50 µM se fijó en 100 cpu (unidades de cisplatino), mientras que la absorbancia a 405 nm de 0,0 se fijó como 0,0 cpu. El grado de apoptosis se expresa como cpu en relación al valor de 100 cpu alcanzado con los lisados obtenidos a partir de células tratadas con cisplatino 50 µM.

5

Los valores representativos de potencia de inducción de apoptosis (expresados como valores de cpu) para las aies según la presente invención se proporcionan en la Tabla 6, a continuación, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

10

Tabla 6: inducción de apoptosis

| Compuesto | cpu a 10 µM |
|------------------|--|
| 3, 9, 10 y 24 | Los valores de cpu de los compuestos presentados se encuentran comprendidos en el intervalo de entre 248 y 380 |

REIVINDICACIONES

1. Sal de un compuesto seleccionado de entre:

- 5 (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida,
 (E)-N-hidroxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metilamino)-metil]-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
 (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida, y
 (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

10 con un ácido seleccionado de entre el grupo constituido por:

ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, tal como ácido (-)-L-málico o ácido (+)-D-málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, tal como ácido (+)-L-tartárico o ácido (-)-D-tartárico o ácido mesotartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido adípico, ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido caprílico (ácido octanoico), ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido 2-oxoglutarico, ácido hipúrico, ácido láctico, tal como ácido D-láctico o ácido L-láctico, ácido malónico, ácido mandélico, tal como ácido (+)-mandélico o ácido (-)-mandélico, ácido naftalén-1,5-disulfónico, ácido naftalén-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido palmítico, ácido piroglutámico, tal como ácido L-piroglutámico, ácido hidroyódico, ácido ciclámico, ácido tiociánico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido glicerofosfórico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido glicólico, ácido oleico, ácido glutárico, ácido cinámico, ácido caprónico, ácido isobutírico, ácido propiónico, ácido cáprico, ácido undecilénico y ácido orótico,

o

con una base seleccionada de entre el grupo constituido por:

30 una sal sódica, una sal de guanidinio, una sal de litio, una sal de magnesio, una sal de calcio, una sal potásica, una sal férrica, una sal amónica y una sal trietilamónica,

o un hidrato de los mismos.

35 2. Compuesto según la reivindicación 1, que es una sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por:

40 ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido esteárico, ácido láurico, ácido metanosulfónico, ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido láctico, tal como ácido D-láctico o ácido L-láctico, ácido malónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido caprónico, ácido glutárico, ácido palmítico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido naftalén-2-sulfónico,

45 o

con una base seleccionada de entre el grupo constituido por:

50 una sal sódica, una sal de guanidinio, una sal de litio, una sal de magnesio, una sal de calcio, una sal amónica y una sal trietilamónica,

o un hidrato de los mismos.

55 3. Compuesto según la reivindicación 1, que es una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido toluenosulfónico y ácido metanosulfónico, o un hidrato de los mismos.

60 4. Compuesto según la reivindicación 1, que es una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido bencenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido malónico, ácido naftalén-2-sulfónico, ácido salicílico, ácido caprónico, ácido glutárico y ácido palmítico, o un hidrato de los mismos.

65 5. Compuesto según la reivindicación 1, que es una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido fosfórico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido malónico y ácido metanosulfónico, o un hidrato de los mismos.

- 5 6. Compuesto según la reivindicación 1, que es una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido naftalén-2-sulfónico y ácido palmítico, o un hidrato de los mismos.
7. Compuesto según la reivindicación 1, que es una sal de adición de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida con ácido metanosulfónico, o un hidrato de la misma.
- 10 8. Compuesto según la reivindicación 1, que es un mesilato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxiacrilamida.
- 15 9. Compuesto según la reivindicación 1, que es una sal de adición de ácido de (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridín-2-il-tiofén-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con cualquier ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido naftalén-2-sulfónico, o un hidrato de los mismos.
- 20 10. Sal de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la utilización en el tratamiento de enfermedades.
11. Composición farmacéutica que comprende una sal de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, conjuntamente con diluyentes, excipientes y/o portadores farmacéuticos habituales.
- 25 12. Forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende una sal de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 30 13. Utilización de una sal de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento, la prevención o la mejora de la neoplasia benigna o maligna, tal como, por ejemplo, cáncer.
- 35 14. Sal de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización en un método para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, la neoplasia benigna o maligna, por ejemplo cáncer, en un paciente.
- 40 15. Sal de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización en un método para el tratamiento de enfermedades que responden o son sensibles a la inhibición de la actividad de histona desacetilasa en un paciente.
- 45 16. Combinación que comprende:
un primer principio activo, que es por lo menos una sal de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un segundo principio activo, que es por lo menos un agente anticanceroso seleccionado de entre el grupo constituido por agentes anticancerosos quimioterápicos y agentes anticancerosos específicos de diana,
para la utilización terapéutica separada, secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonada, tal como, por ejemplo, en la terapia de la neoplasia benigna o maligna, por ejemplo el cáncer.
- 50 17. Sal de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización en un método para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, la neoplasia benigna o maligna, por ejemplo el cáncer, en un paciente, que comprende administrar separadamente, simultáneamente, concurrentemente, secuencialmente o de manera cronológicamente escalonada en dicho paciente que lo necesita, una cantidad de un primer compuesto activo, que es una sal de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y una cantidad de por lo menos un segundo compuesto activo, siendo dicho segundo compuesto activo un agente anticanceroso seleccionado de entre el grupo constituido por agentes anticancerosos quimioterápicos y agentes anticancerosos específicos de diana,
en la que las cantidades del primer compuesto activo y de dicho segundo compuesto activo resultan en un efecto terapéutico.
- 60 18. Sal de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización en un método según la reivindicación 17, en la que dichos agentes anticancerosos quimioterápicos se seleccionan de entre (i) agentes alquilantes/carbamilantes que incluyen ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, melfalán y cloroetilnitrosourea; (ii) derivados del platino, que incluyen cisplatino, oxaliplatino, satraplatino y carboplatino; (iii) agentes antimetabólicos/inhibidores de tubulina que incluyen los alcaloides vinca, tales como, por ejemplo, vincristina,
- 65

- vinblastina o vinorelbina; taxanos, tales como, por ejemplo, paclitaxel, docetaxel y análogos, así como formulaciones y conjugados de los mismos, y epotilones, tales como, por ejemplo, epotilón B, azaepotilón o ZK-EPO, (iv) inhibidores de topoisomerasa, que incluyen antraciclinas, tales como, por ejemplo, doxorubicina, epipodofilotoxinas, tales como, por ejemplo, etopósido, y camptotecina y análogos de camptotecina, tales como, por ejemplo, irinotecán o topotecán; (v) antagonistas de pirimidina, tales como 5-fluorouracilo, capecitabina, arabinosilcitosina/citarabina y gemcitabina; (vi) antagonistas de purina, que incluyen 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y fludarabina; y (vii) antagonistas del ácido fólico, tales como metotrexato y pemetrexed.
19. Sal de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización en un método según la reivindicación 17 o 18, en la que dichos agentes anticancerosos específicos de diana se seleccionan de entre (i) inhibidores de cinasa, que incluyen imatinib, ZD-1839/gefitinib, BAY43-9006/sorafenib, SU11248/sunitinib, OSI-774/erlotinib, dasatinib, lapatinib, vatalanib, vandetanib y pazopanib; (ii) inhibidores de proteasoma que incluyen PS-341/bortezumib; (iii) inhibidores de histona desacetilasas que incluyen SAHA, PXD101, MS275, MGCD0103, depsipéptido/FK228, NVP-LBH589, NVP-LAQ824, ácido valproico (VPA) y butiratos; (iv) inhibidores de la proteína de choque térmico 90, que incluyen 17-allaminogeldanamicina (17-AAG); (v) agentes de dianización vascular (VTA), que incluyen fosfato de combretastina A4 y AVE8062/AC7700 y fármacos antiangiogénicos que incluyen anticuerpos de VEGF, tales como por ejemplo bevacizumab, e inhibidores de tirosina cinasa de KDR, tales como por ejemplo PTK787/ZK222584 (vatalanib) vandetanib o pazopanib; (vi) anticuerpos monoclonales, que incluyen trastuzumab, rituximab, alemtuzumab, tositumomab, cetuximab, bevacizumab y panitumumab, así como mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales, tales como por ejemplo gemtuzumab ozogamicina o ibritumomab tiuxetán y fragmentos de anticuerpos; (vii) tratamientos basados en oligonucleótidos que incluyen G-3139/oblimersen; (viii) agonistas de receptor de tipo Toll/TLR-9, que incluyen Promune[®], agonistas de TLR7, tales como imiquimod e isatoribina y análogos de los mismos, o agonistas de TLR7/8, que incluyen resiquimod, así como ARN inmunoestimulador como agonistas de TLR 7/8; (ix) inhibidores de proteasa; (x) tratamientos hormonales que incluyen los antiestrógenos, tales como por ejemplo tamoxifeno o raloxifeno, antiandrógenos, tales como, por ejemplo, flutamida o casodex, análogos de LHRH, tales como, por ejemplo, leuprolídeo, goserelina o triptorelina, e inhibidores de aromataasa;
- bleomicina; retinoides que incluyen el ácido todo trans-retinoico (ATRA); los inhibidores de la ADN metiltransferasa, que incluyen el derivado 2-desoxicitidina decitabina y la 5-azacitidina; alanosina; citocinas, que incluyen la interleucina-2; interferones que incluyen el interferón $\alpha 2$ y el interferón γ , y agonistas de receptores de muerte, que incluyen TRAIL, los anticuerpos agonistas DR4/5, los agonistas de FasL y TNF-R, tales como, por ejemplo, agonistas de receptor de TRAIL como mapatumumab o lexatumumab
20. Sal de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización en un método según la reivindicación 17 o 18, en la que dichos agentes anticancerosos específicos de diana se seleccionan de entre los agonistas de receptor de muerte, que incluyen TRAIL, anticuerpos agonistas de DR4/5, agonistas de FasL y TNF-R, tales como, por ejemplo, agonistas del receptor de TRAIL como mapatumumab o lexatumumab.
21. Sal de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización en un método según cualquiera de las reivindicaciones 14 y 17, en la que dicho cáncer se selecciona de entre el grupo constituido por:
- cáncer de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas, esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, sarcoma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejidos blandos, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva;
- cánceres hereditarios, retinoblastoma y tumor de Wilms;
- leucemia, linfoma, enfermedad no hodgkiniana, leucemia mielóide crónica y aguda, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de linfocitos T,
- síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos, cánceres de sitio primario desconocido y tumores malignos relacionados con el SIDA.
22. Utilización según la reivindicación 13, en la que dicho cáncer se selecciona de entre el grupo constituido por cáncer de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas, esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, sarcoma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejidos blandos, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva; cánceres hereditarios, retinoblastoma y tumor de Wilms; leucemia, linfoma, enfermedad no hodgkiniana, leucemia mielóide crónica y aguda, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de linfocitos T; síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos, cánceres de sitio primario desconocido y tumores malignos relacionados con el SIDA.
23. Combinación según la reivindicación 16, en la que dichos agentes anticancerosos quimioterápicos se seleccionan de entre (i) agentes alquilantes/carbamilantes que incluyen ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, melfalán

y cloroetilnitrosourea; (ii) derivados del platino que incluyen cisplatino, oxaliplatino, satraplatino y carboplatino; (iii) agentes antimetabólicos/inhibidores de tubulina que incluyen alcaloides vinca, tales como, por ejemplo, vincristina, vinblastina o vinorelbina; taxanos, tales como, por ejemplo, paclitaxel, docetaxel y análogos, así como formulaciones y conjugados de los mismos, y epotilones, tales como, por ejemplo, epotilón B, azaepotilón o ZK-EPO; (iv) inhibidores de topoisomerasa que incluyen las antraciclinas, tales como, por ejemplo, doxorubicina, epipodofilotoxinas, tales como, por ejemplo, etopósido y camptotecina y análogos de camptotecina, tales como, por ejemplo, irinotecán o topotecán; (v) antagonistas de pirimidina que incluyen 5-fluorouracilo, capecitabina, arabinosilcitosina/citarabina y gemcitabina; (vi) antagonistas de purina que incluyen 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y fludarabina; y (vii) antagonistas del ácido fólico que incluyen como metotrexato y pmetrexed.

24. Combinación según la reivindicación 16, en la que dichos agentes anticancerosos específicos de diana se seleccionan de entre (i) inhibidores de cinasa, entre ellos imatinib, ZD-1839/gefitinib, BAY43-9006/sorafenib, SU11248/sunitinib, OSI-774/erlotinib, dasatinib, lapatinib, vatalanib, vandetanib y pazopanib; (ii) inhibidores de proteasoma que incluyen PS-341/bortezomib; (iii) inhibidores de histona desacetilasa que incluyen SAHA, PXD101, MS275, MGCD0103, depeptido/FK228, NVP-LBH589, NVPLAQ824, ácido valproico (VPA) y butiratos; (iv) inhibidores de la proteína de choque térmico 90 que incluyen 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG); (v) agentes de dianización vascular (VTA) que incluyen fosfato de combretastina A4 y AVE8062/AC7700, y fármacos antiangiogénicos que incluyen anticuerpos de VEGF, tales como, por ejemplo, bevacizumab, e inhibidores de la tirosina cinasa de KDR, tales como, por ejemplo, PTK787/ZK222584 (vatalanib), vandetanib o pazopanib; (vi) anticuerpos monoclonales que incluyen trastuzumab, rituximab, alemtuzumab, tositumomab, cetuximab, bevacizumab y panitumumab, así como mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales tales como, por ejemplo, gemtuzumab ozogamicina o ibritumomab tiuxetán, y fragmentos de anticuerpos; (vii) tratamientos basados en oligonucleótidos que incluyen G-3139/oblimersen; (viii) agonistas de receptores de tipo Toll/TLR-9 que incluyen Promune[®], agonistas de TLR-7, como imiquimod e isatoribina y análogos de los mismos, o agonistas de TLR7/8 que incluyen resiquimod, así como ARN inmunoestimulador como agonistas de TLR 7/8; (ix) inhibidores de proteasa; (x) tratamientos hormonales que incluyen antiestrógenos, tales como, por ejemplo, tamoxifeno o raloxifeno; antiandrógenos, tales como, por ejemplo, flutamida o casodex, análogos de LHRH, tales como, por ejemplo, leuprólido, goserelina o triptorelina, e inhibidores de aromatasa; bleomicina; retinoides que incluyen ácido todo trans-retinoico (ATRA); inhibidores de la ADN metiltransferasa que incluyen el derivado 2-desoxicitidina decitabina y 5-azacitidina; alanosina; citocinas que incluyen la interleucina-2; interferones que incluyen el interferón α 2 y el interferón γ ; y agonistas de receptores de muerte, que incluyen TRAIL, anticuerpos agonistas de DR4/5, agonistas de FasL y TNF-R, tales como, por ejemplo, agonistas de receptor TRAIL, como mapatumumab o lexatumumab.

25. Combinación según la reivindicación 16, en la que dichos agentes anticancerosos específicos de diana se seleccionan de entre agonistas de receptores de muerte, que incluyen TRAIL, anticuerpos agonistas de DR4/5, agonistas de FasL y de TNF-R, tales como, por ejemplo, agonistas de receptor TRAIL como mapatumumab o lexatumumab.

26. Combinación según la reivindicación 16, en la que dicho cáncer se selecciona de entre el grupo constituido por cáncer de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas, esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, sarcoma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejidos blandos, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva; cánceres hereditarios, retinoblastoma y tumor de Wilms; leucemia, linfoma, enfermedad no hodgkiniana, leucemia mieloide crónica y aguda, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de linfocitos T; síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos, cánceres de sitio primario desconocido y tumores malignos relacionados con el SIDA.