

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 826**

51 Int. Cl.:

C07C 235/78 (2006.01)

C07C 237/42 (2006.01)

C07C 237/28 (2006.01)

C07C 275/26 (2006.01)

C07C 235/84 (2006.01)

C07D 207/26 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

C07D 211/58 (2006.01)

C07C 271/24 (2006.01)

C07D 333/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2010 E 10727257 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2440517**

54 Título: **Compuestos inhibidores de HDAC de cicloalquilcarbamato benzamida anilina**

30 Prioridad:

08.06.2009 US 185134 P

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

29.05.2014

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, California 94404 , US**

72 Inventor/es:

VENKATARAMANI, CHANDRASEKAR

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 463 826 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos inhibidores de HDAC de cicloalquilcarbamato benzamida anilina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a compuestos con actividad inhibidora de enzimas, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a métodos útiles para el tratamiento de enfermedades.

10 **Antecedentes**

Las histonas son componentes de las proteínas que forman la cromatina junto con el ADN. Están sujetas a modificaciones covalentes por parte de diversas enzimas, tales como la histona desacetilasa (HDAC), la histona metiltransferasa (HMT) y la histona acetiltransferasa (HAT). Las modificaciones covalentes de las histonas centrales afectan a las interacciones proteína-proteína y al acceso de las proteínas al ADN.

Las HDAC catalizan la desacetilación de los restos de lisina en las histonas y otras proteínas. Es conocido que unos niveles bajos de acetilación de las histonas están asociados a la represión de la expresión génica. Por consiguiente, una actividad anormal de las HDAC podría destruir el delicado equilibrio que se da en la regulación celular. Las HDAC pertenecen a cuatro clases filogenéticas estructural y funcionalmente distintas: los compuestos de clase I (HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3 y HDAC-8) están estrechamente relacionados con la RPD3 de levadura; los de clase IIa (HDAC-4, HDAC-5, HDAC-7 y HDAC-9) y clase IIb (HDAC-6 y HDAC-10) comparten dominios con la HDAC-1 de levadura; los de clase IV, descritos recientemente (y que comprenden la HDAC-11), presentan propiedades de HDAC de clase I y de clase II. Todas las HDAC anteriores son proteasas dependientes de cinc. Las HDAC de clase III han sido identificadas sobre la base de la similitud de secuencia con el Sir2, un represor de la transcripción en levaduras, y requieren el cofactor NAD⁺ para su función desacetilasa. Véase, por ejemplo, Marielle Paris y otros, Histone Deacetylase Inhibitors: From Bench to Clinic, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 51(11): 3330-3330 (2008).

Se ha documentado que las actividades de las HDAC tienen un papel importante en diversos estados patológicos humanos. Por consiguiente, un inhibidor de las HDAC puede proporcionar beneficios terapéuticos a una amplia variedad de pacientes. Debido a su importancia terapéutica, hasta la fecha se han desarrollado diversos tipos de inhibidores de las HDAC. Véase, por ejemplo, Moradei y otros, Histone Deacetylase Inhibitors: Latest Developments, Trends, and Prospects, CURR. MED. CHEM.: ANTI-CANCER AGENTS 5(5):529-560 (2005).

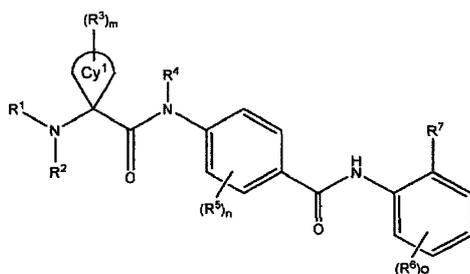
El documento WO 2009/002534 menciona compuestos de imidazopiridinilo unidos a anilida o un resto hidroxamato a través de un conector de tiazolilamino. Se describe el hecho de que estos compuestos presentan actividad inhibidora de enzimas, por ejemplo actividad inhibidora de la histona desacetilasa.

Existe una necesidad continua de desarrollar nuevos inhibidores para proporcionar una terapia apropiada para una variedad de estados patológicos implicados en la actividad de las HDAC.

Características de la invención

En diversas formas de realización se dan a conocer un compuesto con actividad inhibidora de las HDAC, una composición que comprende dicho compuesto y un método útil para el tratamiento de enfermedades derivadas de la proliferación o diferenciación celular anormales.

En una forma de realización, se da a conocer un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Formula (I)

Cy¹ es cicloalquilideno o heterocicloalquilideno;

55

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre el grupo que comprende:

(a) H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo y arilalquilo; y

(b) $R^8-C(O)-X^1-$, $R^8-O-C(O)-X^1-$ y $R^8-S(O)_a-X^1-$,

donde X^1 se selecciona de entre el grupo que comprende un enlace, $-CH_2-$, $-NH-$ alqueno C_{1-6} , $-O-$ alqueno C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{3-6} , cicloalqueno C_{3-6} , arileno y heterocicileno;

R^8 se selecciona de entre el grupo que comprende H, hidroxilo, amino, alquilo, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, cicloalquilo y heterociclilo; y

a es 0, 1 o 2,

donde cada R^1 y cada R^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más A, siendo dicha sustitución opcional químicamente factible;

R^3 se selecciona independientemente de entre el grupo que comprende:

(a) ciano, oxo, halo, nitro, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo; y

(b) $R^9-C(O)-X^2-$, $R^9-O-C(O)-X^2-$ y $R^9-S(O)_a-X^2-$,

donde X^2 se selecciona de entre el grupo que comprende un enlace, $-NH-$ alqueno C_{1-6} , $-O-$ alqueno C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalqueno C_{3-6} , arileno y heterocicileno;

R^9 se selecciona de entre el grupo que comprende H, amino, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, N,N-dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo y arilo; y

a es 0, 1 o 2,

estando R^1 opcionalmente sustituido con uno o más B, siendo dicha sustitución opcional químicamente factible; o

cuando m es 2, los dos grupos R^3 pueden estar sustituidos en el mismo átomo de carbono del anillo de Cy y, junto con el átomo de carbono del anillo de Cy, forman un anillo situado en Cy en una configuración de espiro, siendo el anillo espiro cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es un número entero comprendido entre 0 y el número máximo de posiciones sustituibles de Cy^1 ;

R^4 se selecciona de entre el grupo que comprende $-H$, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino y arilamino, estando R^4 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, oxo, hidroxilo, amino, alquilamino, carbamoilo, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo y arilo, siendo dicha sustitución opcional químicamente factible;

R^5 se selecciona independientemente de entre el grupo que comprende halo, hidroxilo, nitro, ciano, haloalquilo, haloalcoxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} , alcanoilo C_{1-10} , N-(alquilo C_{1-10})amino, N,N-(alquilo C_{1-10})₂amino, alcanoilamino C_{1-10} , N-(alquilo C_{1-10})carbamoilo, N,N-(alquilo C_{1-10})₂carbamoilo, (alquilo C_{1-10})- $S(O)_a$, donde a es 0, 1 o 2, $NH_2-S(O)_2NH-$, N-(alquilo C_{1-10})sulfamoilo, N,N-(alquilo C_{1-10})₂sulfamoilo, cicloalquilo, heterociclilo y arilo;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

R^6 se selecciona independientemente de entre el grupo que comprende $-H$, halo, haloalquilo, arilo y heteroarilo, donde el arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende amino, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

o es 0, 1, 2, 3 o 4;

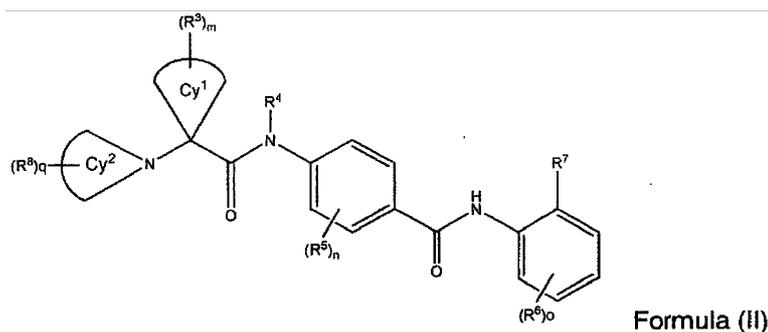
R^7 es NH_2- u $OH-$;

A se selecciona independientemente de entre el grupo que comprende oxo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carbamoilo, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alcanoilamino C_{1-10} , N-(alquilo C_{1-10})amino, N,N-(dialquilo C_{1-10})amino, alcanoilo C_{1-10} , N-(alquilo C_{1-10})carbamoilo, N,N-(dialquilo C_{1-10})carbamoilo, cicloalquilo C_{3-10} , (cicloalquilo C_{3-10})alquilo C_{1-10} , cicloalcoxi C_{3-10} , haloalcoxi C_{1-10} , heterocicloalquilo, (heterocicloalquilo)alquilo C_{1-10} , arilo, (arilo)alquilo C_{1-10} , heteroarilo, (heteroarilo)alquilo C_{1-10} y $R(R')(R'')$ sililo, donde R, R' y R'' son

independientemente alquilo o arilo, o cuando R^1 o R^2 son un grupo cíclico saturado o insaturado, dos grupos A pueden estar sustituidos en posiciones adyacentes de R^1 o R^2 y forman un resto cíclico, saturado o insaturado, de 5 o 6 miembros, dando lugar a un anillo fusionado con R^1 o R^2 , donde el resto cíclico puede contener uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y

B se selecciona independientemente de entre el grupo que comprende halo, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , N-(alquilo C_{1-10})amino, N,N-(dialquilo C_{1-10})amino, N-(alquilo C_{1-10})carbamoilo, N,N-(dialquilo C_{1-10})carbamoilo, haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{3-10} , heteroarilo, (alquilo C_{1-10})cicloalquilo C_{3-10} y $R(R')(R'')$ sililo, donde R, R' y R'' son independientemente alquilo o arilo.

En otra forma de realización, se da a conocer un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

Cy^2 es un heterociclilo que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno de anillo, estando Cy^2 opcionalmente sustituido con uno o más R^8 donde sea químicamente factible;

q es un número entero comprendido entre 0 y el número máximo de posiciones sustituibles de Cy^2 ;

R^8 se selecciona independientemente de entre el grupo que comprende:

(a) ciano, oxo, halo, nitro, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

(b) $R^{10}-C(O)-X^3$ -, $R^{10}-O-C(O)-X^3$ - y $R^{10}-S(O)_a-X^3$ -, donde X^3 se selecciona de entre el grupo que comprende un enlace, -NH-alquilenilo C_{1-6} -, -O-alquilenilo C_{1-6} -, alquilenilo C_{1-6} -, alquilenileno C_{2-6} -, alquilenileno C_{2-6} -, cicloalquilenilo C_{3-6} -, arileno y heterociclileno; y

R^{10} se selecciona de entre el grupo que comprende H, amino, hidroxilo, alquilo, haloalcoxi, alquilamino, N,N-dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y arilo; y

a es 0, 1 o 2,

estando R^8 opcionalmente sustituido con uno o más D, siendo dicha sustitución opcional químicamente factible; o

cuando q es 2, los dos grupos R^8 pueden estar sustituidos en el mismo átomo de carbono del anillo de Cy^2 y, junto con el átomo de carbono del anillo de Cy^2 , forman un anillo situado en Cy^2 en una configuración de espiro, siendo el anillo espiro cicloalquilo o heterocicloalquilo;

D se selecciona independientemente de entre el grupo que comprende halo, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , N-(alquilo C_{1-10})amino, N,N-(dialquilo C_{1-10})amino, N-(alquilo C_{1-10})carbamoilo, N,N-(dialquilo C_{1-10})carbamoilo, haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{3-10} , heteroarilo, (alquilo C_{1-10})cicloalquilo C_{3-10} y $R(R')(R'')$ sililo, donde R, R' y R'' son independientemente alquilo o arilo; y

m, n, o, Cy^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son tal como se han definido anteriormente.

En otra forma de realización, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz para la inhibición de las HDAC de uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, se da a conocer un método para inhibir o tratar enfermedades producidas por la proliferación y diferenciación celular anormales, que comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria. Otros métodos

comprenden coterapias mediante la administración de uno o más de los compuestos, junto con otros agentes anticancerosos.

Los compuestos anteriores se describen con mayor detalle en la siguiente descripción detallada.

5

Descripción detallada

La siguiente descripción tiene una naturaleza meramente ilustrativa y no pretende limitar la descripción, aplicación o usos presentes.

10

Definiciones

“Alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp^2 . En una forma de realización, el grupo alquenilo tiene de 2 a 12 átomos de carbono. En algunas formas de realización, alquenilo es un grupo alquenilo C_2-C_{10} o un grupo alquenilo C_2-C_6 . Entre los ejemplos de grupo alquenilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo ($-C_5H_7$) y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

15

“Alcanoílo” es el grupo $RC(O)-$; “alcanoiloxi” es $RC(O)O-$; y “alcanoilamino” es $RC(O)NR'-$; donde R es un grupo alquilo tal como se define en la presente memoria y R' es hidrógeno o alquilo. En diversas formas de realización, R es un grupo alquilo C_1-C_{30} o un grupo alquilo C_1-C_6 .

20

“Alcanoilalquilo” es el grupo $RC(O)R'-$, donde R y R' son alquilos seleccionados independientemente.

25

“Alcanoiloxialquilo” es el grupo $RC(O)OR'-$, donde R y R' son alquilos seleccionados independientemente .

“Alcoxi” es $RO-$, donde R es alquilo. Entre los ejemplos no limitativos de grupos alcoxi se incluyen metoxi, etoxi y propoxi.

30

“Alcoxialquilo” se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo alcoxi. Entre los ejemplos de grupos alcoxialquilo se incluyen metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo y etoxietilo.

“Alcoxicarbonilo” es $ROC(O)-$, donde R es un grupo alquilo tal como se define en la presente memoria. En diversas formas de realización, R es un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo alquilo C_1-C_6 .

35

“Alcoxicarbonilalquilo” es el grupo $ROC(O)R'-$, donde R y R' son alquilos seleccionados independientemente .

“Alquilo” se refiere a un grupo hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada. En una forma de realización, el grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono. En algunas formas de realización, alquilo es un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo alquilo C_1-C_6 . Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

40

“Alquilamino” se refiere a un grupo amino sustituido con uno o más grupos alquilo. “N-(alquil)amino” es $RHN-$ y “N,N-(alquil)₂amino” es R_2N- , donde los grupos R son grupos alquilo, tal como se definen en la presente memoria, y son iguales o diferentes. En diversas formas de realización, R es un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo alquilo C_1-C_6 . Entre los ejemplos de grupos alquilamino se incluyen metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y metiletilamino.

45

“Alquilaminoalquilo” se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo alquilamino, en el que alquilamino es tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos alquilaminoalquilo se incluyen metilaminometilo y etilaminometilo.

50

“Alquilocicloalquilo” es un grupo alquilo, tal como se define en la presente memoria, sustituido con un grupo cicloalquilo, también tal como se define en la presente memoria.

55

“N-(alquil)carbamoílo” es el grupo $R-NH-C(O)$, donde R es un alquilo tal como se define en la presente memoria. En diversas formas de realización, R es un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo alquilo C_1-C_6 . Entre los ejemplos de grupos alquilcarbamoílo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, N-propilcarbamoílo y N-butilcarbamoílo. “N,N-(alquil)₂-carbamoílo” y “N,N-dialquilcarbamoílo” es el grupo $(R)R'N-C(O)-$, donde R y R' son alquilos seleccionados independientemente, tal como se definen en la presente memoria. En diversas formas de realización, R y R' son grupos alquilo C_1-C_{10} o grupos alquilo C_1-C_6 . Entre los ejemplos de grupos N,N-dialquilcarbamoílo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, N,N-dimetilcarbamoílo, N,N-metiletilcarbamoílo, N,N-dietilcarbamoílo, N, N, -dipropilcarbamoílo y N,N-dibutilcarbamoílo.

60

“Alquilcarbamoíloalquilo” es el grupo $R-NH-C(O)-R'$, donde R y R' son alquilos seleccionados independientemente, tal como se definen en la presente memoria. En diversas formas de realización, R y R' son grupos alquilo C_1-C_{10} o

65

grupos alquilo C_1-C_6 . Entre los ejemplos de grupos alquilcarbamoilalquilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, N-metilcarbamoilmetilo, N-metilcarbamoiletilo, N-etilcarbamoilmetilo, N-etilcarbamoiletilo, N-propilcarbamoiletilo y N-butilcarbamoiletilo.

5 “Alquilsulfinilo” es el grupo $RS(O)-$, donde R es alquilo tal como se define en la presente memoria. En diversas formas de realización, R es un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo alquilo C_1-C_6 . Entre los ejemplos de grupos alquilsulfinilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo y butilsulfinilo.

10 “Alquilsulfonilo” es el grupo $RS(O)_2-$, donde R es alquilo tal como se define en la presente memoria. En diversas formas de realización, R es un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo alquilo C_1-C_6 . Entre los ejemplos de grupos alquilsulfonilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y butilsulfonilo.

15 “Alquiltio” es el grupo $RS-$, donde R es alquilo tal como se define en la presente memoria. En diversas formas de realización, R es un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo alquilo C_1-C_6 . Entre los ejemplos de grupos alquiltio se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, metiltio, etiltio, propiltio y butiltio.

20 “Alquinilo” se refiere a un grupo de cadena de carbono lineal o ramificada con, como mínimo, un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono *sp*. En una forma de realización, el grupo alquinilo tiene de 2 a 12 átomos de carbono. En algunas formas de realización, alquinilo es un grupo alquinilo C_2-C_{10} o un grupo alquinilo C_2-C_6 . Entre los ejemplos de grupos alquinilo se incluyen un grupo acetilénico ($-C\equiv CH$) y un grupo propargílico ($-CH_2C\equiv CH$).

25 “Aminoalquilo” es el grupo H_2NR- , donde R es alquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos aminoalquilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y 3-aminopropilo.

30 “Aminosulfonylalquilo” es el grupo $H_2NS(O)_2R-$, en el que R es alquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos aminosulfonylalquilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, aminosulfonylmetilo, aminosulfonylmetilo, aminosulfonylpropilo y aminosulfonylbutilo.

35 “Ariilo” se refiere a cualquier anillo de carbonos monocíclico o bicíclico con hasta 7 átomos en cada anillo, en el que, como mínimo, un anillo es aromático. Ariilo incluye un sistema de anillo de hasta 14 átomos de carbono, que incluye un grupo aromático carbocíclico condensado con un grupo cicloalquilo de 5 o 6 miembros. Entre los ejemplos de grupos ariilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo e indanilo.

40 “Ariilalquilo” y “aralquilo” se refieren a cualquier grupo alquilo, tal como se define en la presente memoria, sustituido con cualquier grupo ariilo, también tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos aralquilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, tetrahidronaftilmetilo e indanilmetilo.

“Ariilamino” es el grupo $RHN-$, en el que R es ariilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos ariilamino se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, fenilamino, naftilamino, tetrahidronaftilamino e indanilamino.

45 “Ariiloxi” es $RO-$, en el que R es ariilo. “Ariiltio” es $RS-$, en el que R es ariilo.

50 “Ariilsulfonilo” es el grupo $RS(O)_2-$, en el que R es ariilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos ariilsulfonilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, tetrahidronaftilsulfonilo e indanilsulfonilo.

“Ariiltio” es el grupo $RS-$, en el que R es ariilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos ariiltio se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, feniltio, naftiltio, tetrahidronaftiltio e indaniltio.

55 “Ariiltioalquilo” se refiere a cualquier grupo alquilo, tal como se define en la presente memoria, sustituido con cualquier grupo ariiltio, también tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos ariiltioalquilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, feniltiommetilo, naftiltiommetilo, tetrahidronaftiltiommetilo, indaniltiommetilo, feniltioetilo, naftiltioetilo, tetrahidronaftiltioetilo e indaniltioetilo.

60 “Carbonilo” es el grupo $-C(O)-$, que también se puede representar como $-(C=O)-$. El grupo carbonilo se puede encontrar en varios restos químicos, tales como ácidos, aldehídos, amidas, carbamatos, carboxilatos, ésteres y cetonas; y grupos funcionales, tales como carbamoilo, alcanóilo, cicloalcanóilo y heterocicloalcanóilo.

“Carbamoiloxi” se refiere al grupo $H_2NC(O)O-$.

65 “Carbamoilo” es el grupo $NH_2-C(O)-$; el nitrógeno puede estar sustituido con grupos alquilo. N-(alquil)carbamoilo es $RNH-C(O)-$, y N,N-(alquilo)₂carbamoilo es $R_2N-C(O)-$, donde los grupos R son alquilo, tal como se define en la

presente memoria, y son iguales o diferentes. En diversas formas de realización, R es un grupo alquilo C₁-C₁₀ o un grupo alquilo C₁-C₆.

5 "Carbamoilalquilo" se refiere al grupo NH₂C(O)R-, en el que R es alquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos carbamoilalquilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, carbamoilmetilo, carbamoiletilo, carbamoilpropilo y carbamoilbutilo.

"Carboxi" es el grupo HOC(O)-, y también se puede denominar ácido carboxílico.

10 "Cicloalcanoilo" es el grupo RC(O)-, en el que R es cicloalquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, ciclopropanoilo, ciclobutanoilo, ciclopentanoilo y ciclohexanoilo.

15 "Cicloalquilalcanoilo" es el grupo RC(O)-, en el que R es cicloalquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, ciclopropanoilo, ciclobutanoilo, ciclopentanoilo y ciclohexanoilo.

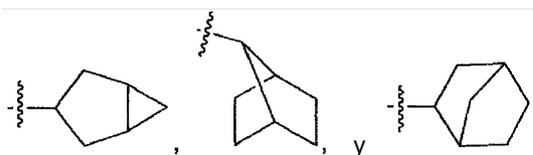
20 "Cicloalquilaminosulfonilo" es el grupo R-NH-S(O)₂-, en el que R es cicloalquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilaminosulfonilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, ciclopropilaminosulfonilo, ciclobutilaminosulfonilo, ciclopentilaminosulfonil y ciclohexilaminosulfonilo.

25 "Cicloalquilaminosulfino" es el grupo R-NH-S(O)-, en el que R es cicloalquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilaminosulfino se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, ciclopropilaminosulfino, ciclobutilaminosulfino, ciclopentilaminosulfino y ciclohexilaminosulfino.

"Cicloalquilcarbonilo" y "cicloalcanoilo" se refieren al grupo RC(O)-, en el que R es cicloalquilo, tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilcarbonilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo.

30 "Cicloalquilo" es un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente insaturado. En varias formas de realización, se refiere a un resto cíclico C₃-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado, entre cuyos ejemplos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

35 En varias formas de realización, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo con puente, entre cuyos ejemplos se incluyen:



40 "Cicloalquilamino" es el grupo R-NH-, en el que R es cicloalquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino.

45 "Cicloalquiloxi" es RO-, donde R es cicloalquilo.

"Cicloalquiloxisulfonilo" y "cicloalcoxisulfonilo" se refieren al grupo ROS(O)₂-, en el que R es cicloalquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos cicloalquiloxisulfonilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, ciclopropiloxisulfonilo, ciclobutiloxisulfonilo, ciclopentiloxisulfonilo y ciclohexiloxisulfonilo.

50 "Cicloalquiloxisulfino" y "cicloalcoxisulfino" se refieren al grupo ROS(O)-, en el que R es cicloalquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos cicloalquiloxisulfino se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, ciclopropiloxisulfino, ciclobutiloxisulfino, ciclopentiloxisulfino y ciclohexiloxisulfino.

55 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo, donde cicloalquilo es tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilalquilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentiletilo y ciclohexilmetilo.

60 "Cicloalquilalquilo-S(O)₂-" y "cicloalquilalquilsulfonilo" se refieren al grupo R-R'-S(O)₂-, en el que R es un cicloalquilo, tal como se define en la presente memoria, y R' es un alquilo, también tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de cicloalquilalquilo-S(O)₂- se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, ciclopropilmetilo-S(O)₂-, ciclobutilmetilo-S(O)₂-, ciclopentilmetilo-S(O)₂-, ciclopentiletilo-S(O)₂- y ciclohexilmetilo-S(O)₂-.

“Cicloalquilsulfonilo” es el grupo $RS(O)_2-$, en el que R es cicloalquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilsulfonilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo y ciclohexilsulfonilo.

5 “Cicloalquilideno” se refiere a un grupo divalente formado a partir de cicloalcano con dos sustituyentes en un único carbono del cicloalcano. Se puede representar de manera ilustrativa mediante la siguiente fórmula:



10 en la que n determina el tamaño del anillo y es uno o mayor. Por ejemplo, $n = 2$ da lugar a ciclobutilideno. En diversas formas de realización, cicloalquilideno es un resto cíclico C_3-C_{12} divalente. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilideno se incluyen ciclopropilideno, ciclobutilideno, ciclopentilideno y ciclohexilideno.

15 “Dialquilamino” se refiere a un grupo $RR'N-$, en el que R y R' son alquilos seleccionados independientemente, tal como se definen en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos dialquilamino se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, metiletilamino y metilpropilamino. En diversas formas de realización, R y R' son independientemente un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo alquilo C_1-C_6 .

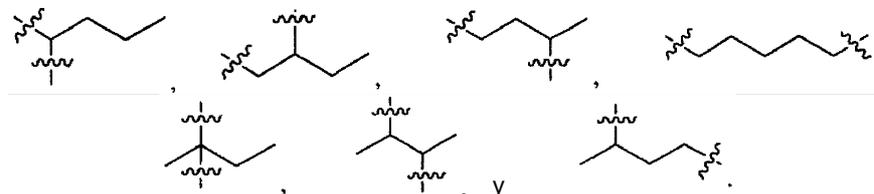
20 “Dialquilaminoalquilo” se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo dialquilamino, en el que dialquilamino es tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos dialquilaminoalquilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, N,N-dimetilaminometilo y N,N-dietilaminometilo.

25 “Dialquilcarbamoilo” es el grupo $RR'N-C(O)-$, en el que R y R' son alquilos seleccionados independientemente, tal como se definen en la presente memoria. En diversas formas de realización, R y R' son grupos alquilo C_1-C_{10} o grupos alquilo C_1-C_6 . Entre los ejemplos de grupos N,N-dialquilcarbamoilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-metiletilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo y N,N-dibutilcarbamoilo.

30 “Dialquilheterocicloalquilo- $S(O)_2-$ ” y “dialquilheterocicloalquilsulfonilo” se refieren al grupo $RS(O)_2-$, en el que R es un heterocicloalquilo, tal como se define en la presente memoria, sustituido con dos grupos alquilo seleccionados independientemente, también tal como se definen en la presente memoria.

35 El sufijo “-eno” en el nombre de un resto químico se refiere a cualquier especie divalente que contiene carbono, incluidos, aunque sin limitarse a los mismos, alquilenos, alquenileno, alquinileno, cicloalquilenos, heterocicloalquilenos, arileno, heteroarileno, ciclileno y heterociclileno. Las dos uniones con el resto divalente pueden encontrarse en el mismo átomo o en átomos diferentes, siempre que sea químicamente factible.

40 En diversas formas de realización, entre los ejemplos de “alquilenos” se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, sec-butileno y terc-butileno. Para alquilenos con una longitud mayor de un carbono, la unión puede tener lugar en el mismo carbono o en átomos de carbono diferentes. Por ejemplo, el butileno puede estar unido como sigue:



45 En diversas formas de realización, “arileno” se refiere a un sustituyente arilo divalente, tal como se define en la presente memoria. Las uniones se pueden dar en una configuración orto, meta o para.

50 “Factible” se refiere a una estructura o proceso susceptible de ser alcanzado, que es posible, adecuado o lógico. Cuando una estructura o proceso es “químicamente factible”, esa estructura o proceso se puede obtener sintéticamente, es químicamente estable en las condiciones ambientales típicas y/o contribuye a propiedades biológicas favorables, tales como eficacia, biodisponibilidad y toxicidad mínima para el uso previsto. Las estructuras químicamente factibles están sujetas a las reglas de los enlaces electrónicos, según las cuales sólo se pueden formar enlaces entre átomos capaces de formar enlaces entre sí. Análogamente, los procesos químicamente factibles sólo pueden producir estructuras a su vez químicamente factibles. Habitualmente, las sustancias explosivas, sensibles al tacto o pirofóricas, que experimentan descomposiciones unimolares exotérmicas en proporciones elevadas, no se consideran químicamente factibles.

“Halo” se refiere a cloro (-Cl), bromo (-Br), fluoro (-F) o yodo (-I).

“Haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos halo, y entre los ejemplos de grupos haloalcoxi se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, -OCF₃, -OCHF₂ y -OCH₂F.

5 “Haloalcoxialquilo” se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo haloalcoxi, en el que haloalcoxi es tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos haloalcoxialquilo se incluyen trifluorometoximetilo, trifluoroetoximetilo y trifluorometoxietilo.

10 “Haloalquilo” se refiere a un resto alquilo sustituido con uno o más grupos halo. Entre los ejemplos de grupos haloalquilo se incluyen -CF₃ y -CHF₂.

“Haloarilo” se refiere a cualquier grupo arilo sustituido con uno o más grupos halo seleccionados independientemente.

15 “Heteroarilo” es un heterociclilo, en el que, como mínimo, un anillo es aromático. En diversas formas de realización, se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico con hasta 7 átomos en cada anillo, en el que, como mínimo, un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, seleccionados de entre el grupo que comprende N, O y S. Entre los ejemplos no limitativos de heteroarilo se incluyen piridilo, tienilo, furanilo, pirimidilo, imidazolilo, piranilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, benzotienilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, isoindolilo, benzotriazolilo, purinilo, tianafenilo y pirazinilo. La unión del heteroarilo puede tener lugar a través de un anillo aromático, o, si el heteroarilo es bicíclico o tricíclico y uno de los anillos no es aromático o no contiene heteroátomos, a través de un anillo no aromático o un anillo que no contiene heteroátomos.

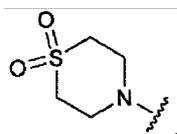
25 Se considera que “heteroarilo” también incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contenga nitrógeno.

30 “Heteroarilalquilo” se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en la presente memoria, sustituido con un grupo heteroarilo, también tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos heteroarilalquilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, piridilmetilo, piridiletilo, tienilpropilo y furanilbutilo.

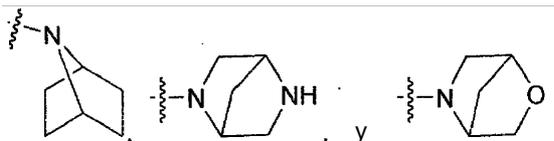
“Heteroariloxi” es RO-, donde R es heteroarilo.

35 “Heteroarilsulfonilo” es el grupo RS(O)₂-, en el que R es heteroarilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos heteroarilsulfonilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo, furanilsulfonilo, pirimidilsulfonilo e imidazolilsulfonilo.

40 “Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente insaturado, de entre 2 y 14 átomos de carbono de anillo que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre P, N, O y S, además de los átomos de carbono del anillo. En diversas formas de realización, el grupo heterocíclico está unido a otro resto a través de carbono o a través de un heteroátomo, y está opcionalmente sustituido en el carbono o en un heteroátomo. Entre los ejemplos de heterocicloalquilo se incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo y



45 En varias formas de realización, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo con puente, entre cuyos ejemplos se incluyen:



50 “Heterocicloalquilalquilo” se refiere a cualquier grupo alquilo, tal como se define en la presente memoria, sustituido con cualquier grupo heterocicloalquilo, también tal como se define en la presente memoria.

55 “Heterocicloalquilamino” es el grupo RHN-, en el que R es un heterocicloalquilo, tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos heterocicloalquilamino se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, azetidilamino, benzoimidazolilamino, benzofuranilamino, benzopirazolilo y benzotriazolilamino.

“Heterocicloalquilo-S(O)₂-” y “heterocicloalquilsulfonilo” se refieren al grupo RS(O)₂, en el que R es un heterocicloalquilo, tal como se define en la presente memoria.

5 “Heterocicloalquilo(C=O)”, “heterocicloalquilcarbonilo” y “heterocicloalcanofilo” se refieren al grupo RC(O)-, en el que R es un heterocicloalquilo, tal como se define en la presente memoria.

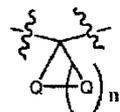
10 “Heterociclilo” incluye los heteroarilos y los heterocicloalquilos definidos en la presente memoria, y se refiere a un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente insaturado, de entre 2 y 14 átomos de carbono de anillo y, además de los átomos de carbono del anillo, entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre P, N, O y S. En diversas formas de realización, el grupo heterocíclico está unido a otro resto a través de carbono o a través de un heteroátomo, y está opcionalmente sustituido en el carbono o en un heteroátomo. Entre los ejemplos de heterociclilo se incluyen azetidino, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazino, pirazolilo, piridazino, piridopiridinilo, piridazino, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalino, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, tetrahidroisoquinolino, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, 1,4-dioxano, hexahidroazepino, piperazino, piperidino, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolino, tiomorfolino, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazino, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolino, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilendioxi-benzoilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotienilo, y N-óxidos de los mismos.

25 “Heterociclilalquilo” es un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo.

“Heterocicloalquiloxi” es RO-, en el que R es heterocicloalquilo.

30 “Heterocicloalquiltio” es RS-, en el que R es heterocicloalquilo.

“Heterocicloalquilideno” se refiere a un grupo divalente formado a partir de un heterociclilo con dos sustituyentes en un único carbono del anillo. Se puede representar de manera ilustrativa mediante la siguiente fórmula:



35 en la que n determina el tamaño del anillo y es uno o mayor. Cada Q es, independientemente, -CH₂- o un heteroátomo seleccionado entre -NH-, -O- y -S-, y cuando Q es metileno (-CH₂-) o imino (-NH-), Q está opcionalmente sustituido con un grupo tal como se define en la presente memoria.

40 “Hidroxi-alcoxi” se refiere a un grupo alcoxi sustituido con un grupo hidroxilo (-OH), en el que alcoxi es tal como se define en la presente memoria. Un ejemplo de hidroxi-alcoxi es hidroxietoxi.

45 “Hidroxi-alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo C₁-C₁₀ monovalente, lineal o ramificado, sustituido, como mínimo, con un grupo hidroxilo, y entre los ejemplos de grupos hidroxi-alquilo se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.

“Mercapto” se refiere al grupo sulfhidrilo HS-.

50 “Sulfamoilo” es NH₂-S(O)₂-; N-(alquil)sulfamoilo” es R-NH-S(O)₂-; y “N,N-(alquil)₂sulfamoilo” es R₂NS(O)₂-, donde los grupos R son grupos alquilo, tal como se definen en la presente memoria, y son iguales o diferentes. En diversas formas de realización, R es un grupo alquilo C₁-C₁₀ o un grupo alquilo C₁-C₆.

55 “Trialkilsililo” es el grupo R(R')(R'')Si-, donde R, R' y R'' son cada uno un alquilo seleccionado independientemente. Entre los ejemplos se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo y t-butildimetilsililo.

60 “Farmacéuticamente aceptable” se refiere a adecuado para su utilización en preparaciones farmacéuticas, generalmente considerado como seguro para tal uso, aprobado oficialmente por una agencia reguladora de un gobierno nacional o de un estado para tal uso, o que figure en la Farmacopea de los EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su utilización en animales, y más particularmente en seres humanos.

“Vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo, o a otro ingrediente que sea farmacéuticamente aceptable y con el que se administra un compuesto según la presente

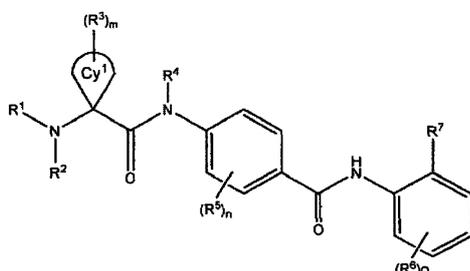
invención.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal que puede potenciar la actividad farmacológica deseada. Entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, sales metálicas y sales de amina. Entre los ejemplos de sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos se incluyen sales formadas con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; entre los ejemplos de sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos se incluyen sales formadas con ácidos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido o-(4-hidroxi-benzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metil-biciclo[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metileno-bis(3-hidroxi-2-naftoico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácidos hidroxinaftoicos, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico. Entre los ejemplos de sales metálicas se incluyen sales con iones de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, hierro y zinc. Entre los ejemplos de sales de amina se incluyen sales con amoníaco y bases orgánicas nitrogenadas suficientemente fuertes para formar sales con ácidos carboxílicos.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, resulta suficiente para efectuar el tratamiento para dicha enfermedad. Dicha “cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar según el compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso, etc. del sujeto que se pretende tratar.

En la presente memoria están comprendidos, donde sea aplicable, los isómeros permisibles, tales como tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros, isómeros de configuración de dobles enlaces (E y/o Z), configuraciones cis y trans en patrones de sustitución de anillo, y variantes isotópicas.

En una forma de realización, se da a conocer un compuesto seleccionado entre los de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



Formula (I)

en la que Cy^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m , n y o son tal como se han definido anteriormente.

En una forma de realización, Cy^1 es cicloalquilideno C_{3-7} , en el que R^1R^2N - y el grupo que contiene amido están sustituidos en una configuración 1,1 en el anillo C_{3-7} . El anillo de cicloalquilideno está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^3 , tal como se define adicionalmente en la presente memoria. En diversas formas de realización, el anillo está completamente saturado con hidrógeno, de modo que la variable m de la fórmula I es cero. En algunas formas de realización, Cy^1 es ciclopropilideno, ciclobutilideno, ciclopentilideno o hexilideno.

En una forma de realización, Cy^1 es un anillo heterocíclico con una disustitución 1,1 por R^1R^2N - y el grupo que contiene amido. Entre los ejemplos se incluyen anillos con entre 5 y 7 miembros que contienen, como mínimo, un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. En algunas formas de realización, no hay sustitución de heteroátomo en el Cy^1 adyacente a la unión 1,1 de R^1R^2N - y el grupo que contiene amido. Los átomos de carbono del anillo heterocíclico disustituido en 1,1 están opcionalmente sustituidos con grupos oxo, y las posiciones sustituibles del anillo están opcionalmente sustituidas con 1 o más grupos R^3 . En diversas formas de realización, el único sustituyente R^3 es un grupo oxo sobre un átomo de carbono. En otras formas de realización, todas las posiciones sustituibles contienen hidrógeno, de modo que la variable n en la fórmula (I) es cero. Un ejemplo no limitativo de Cy^1 es el tetrahidropiran-4-ilo, en el que Ar y Cy^2 están unidos a la posición 4 del tetrahidropirano, tomando la posición del átomo de oxígeno como posición 1.

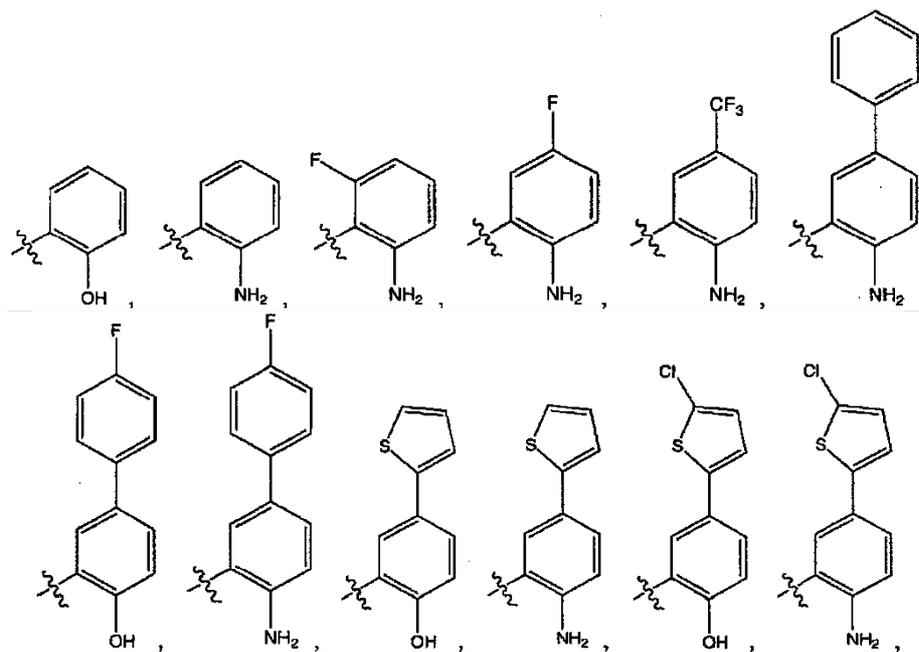
En diversas formas de realización, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre el grupo que comprende H, alquilo, carboxi, haloalquilo, alquinilo, carbamoilo, alcanilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, alquilsufonilo, arilsufonilo, cicloalquilsufonilo, heteroarilsufonilo, heterocicloalquilsulfonilo y sulfamoilo, donde cada R^1 y cada R^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más A, siendo dicha sustitución opcional químicamente factible, en la que A se selecciona entre cloro, hidroxilo, oxo, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi,

metoximetilo, etoxietilo, propoxietilo, metoxietoxi, trifluorometilo, hidroxietoxi, dimetilamino, dietilamino, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dimetilaminoetoxi, trifluorometoximetilo, trifluoroetoximetilo, bencilo, feniletilo, trifluorometilfeniletilo, fenoximetilo, fluorofenoximetilo, feniletilaminometilo, bencilaminometilo, triazinilmetilo, piperidinilmetilo, piperidiniloxi, trifluorometilpiperidinilmetilo, piridiniloximetilo, piridinilmetoxi, tetrahidropiraziniloxi, metilpiperazinilmetilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-1-ilmetilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, pirrolidin-1-iletoxi, pirrolidin-2-iletoxi, pirrolidin-3-iletoxi, imidazol-1-ilmetilo, imidazol-2-ilmetilo, imidazol-4-ilmetilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo, imidazolidin-4-ilo, imidazolidin-1-ilmetilo, imidazolidin-2-ilmetilo, imidazolidin-4-ilmetilo, imidazolin-1-ilo, imidazolin-2-ilo, imidazolin-4-ilo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo, pirazolidin-4-ilo, pirazolin-1-ilo, pirazolin-3-ilo, pirazolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-1-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-2-ilmetilo, morfolin-3-ilmetilo, morfolin-4-ilmetilo, morfolin-2-iletoxi, morfolin-3-iletoxi y morfolin-4-iletoxi, o

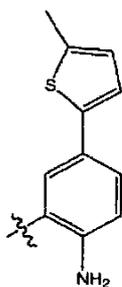
cuando R^1 o R^2 son un grupo cíclico saturado o insaturado, dos grupos A pueden estar sustituidos en posiciones adyacentes de R^1 o R^2 y formar un resto cíclico, saturado o insaturado, de 5 o 6 miembros, dando lugar a un anillo fusionado con R^1 o R^2 , donde el resto cíclico puede contener uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

en diversas formas de realización, R^4 se selecciona entre metilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, trifluoroetilo, dimetilaminoetilo, pirrolidinilmetilo, bencilo, piridinilmetilo, etilpiridinilmetilo, acetilpiperazinilmetilo, metilsulfonamidoetilo, metoxietilo, metoxycarbonilaminoetilo, pirazinilaminoetilo, clorofluorobencilo, trifluorometilpiridinilmetilo, imidazolilmetilo, imidazolilmetilo, metildioxopiperidinilmetilo, dioxopirrolidinilmetilo, dimetilcarbamoilmetilo, morfolinocarbonilmetilo, hidroximetilpropilo, fluorofenilo y tetrahidropirranilo.

En diversas formas de realización, R^6 y R^7 son sustituciones en el anillo de fenilo unido al conector -fenil-C(O)-NH-; y R^6 y R^7 se seleccionan a fin de realizar cualquiera de las siguientes sustituciones:

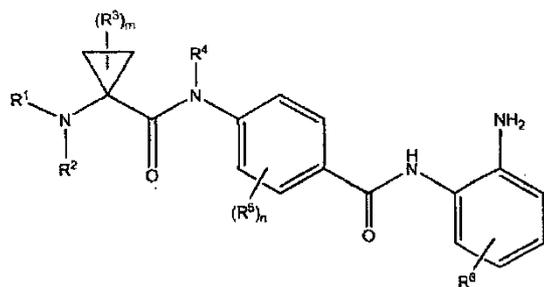


y

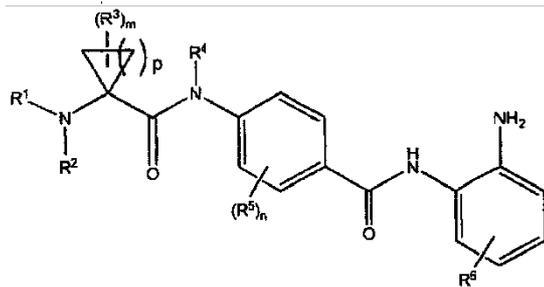


donde la línea ondulada muestra una posición de unión al conector -fenil-C(O)-NH-.

En algunas formas de realización, los compuestos se seleccionan entre los de fórmula (I-a) y fórmula (I-b), definiéndose los sustituyentes tal como en la fórmula (I):

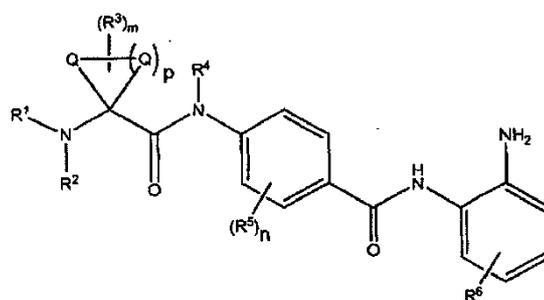


Formula (I-a),



Formula (I-b),

y



Formula (I-c)

5

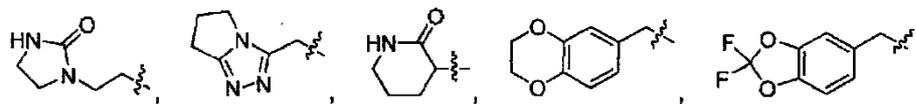
donde m, n, p, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente; y cada Q es un átomo de anillo que se selecciona independientemente entre C, N, O y S.

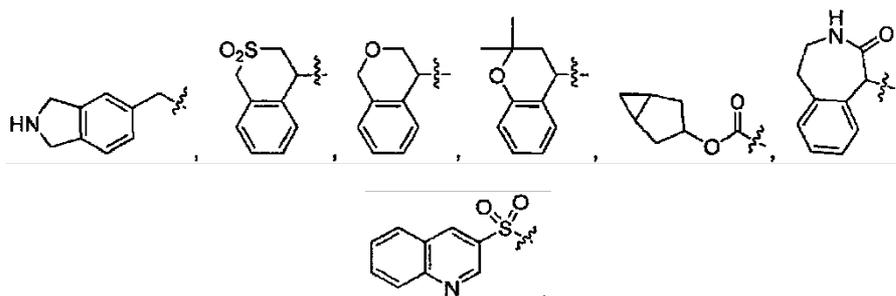
10 Los compuestos definidos anteriormente son útiles para inhibir las HDAC. Por consiguiente, en una forma de realización, se utiliza un compuesto según la presente invención para la inhibición de las enzimas HDAC, tales como, por ejemplo, las HDAC de mamífero. Más específicamente, un compuesto según la presente invención se puede utilizar para tratar o inhibir enfermedades o alteraciones mediadas por las HDAC.

15 En una forma de realización de los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-b) y (I-c), uno o más de entre los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ (pudiendo ser todos) están limitados además de la siguiente manera:

R¹ y R², que están opcionalmente sustituidos con uno o más A, se seleccionan independientemente de entre el grupo que comprende H, metilo, butilo, tetrahidrofuranilmetilo, alquilazetidino, alquimpiperidino, alquilpirrolidino, 20 ciclopentilo, oxoimidazolidiniletilo, alquioxopiperidino, trifluorofeniletilo, trifluoropiridiniletilo, alquilfenilciclopropilo, hidroxilo, trifluorometilpentinilo, ciclopropilpropinilo, hidroxibutinilo, metilciclopropoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, trifluorometilpropoxycarbonilo, benzoxycarbonilo, piridinilmetoxycarbonilo, trifluorometilpiridinilmetoxycarbonilo, ciclopropilpiridinilmetoxycarbonilo, feniletoxycarbonilo, quinolinilmetoxycarbonilo, morfolinoetoxycarbonilo, N,N-dimetilcarbamoilo, morfolinilcarbamoilo, N-t-butilcarbamoilo, bencenoilo, nicotinoilo, quinolinoilo, ciclopropanoilo, 25 propanoilo, isobutanoilo, metoxipropanoilo, dimetilaminopropanoilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo, trifluorometilciclopropilo, metilsulfonilo, trifluoroetilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo, fenilsulfonilo, piridinilsulfonilo, trifluorometilpiridinilsulfonilo, quinolinilsulfonilo, sulfalmoilo, dimetilsulfamoilo, morfolinilsulfonilo, aminotiadiazoliletilo, tetrahidropiraniletilo, tieniletilo,

30





y

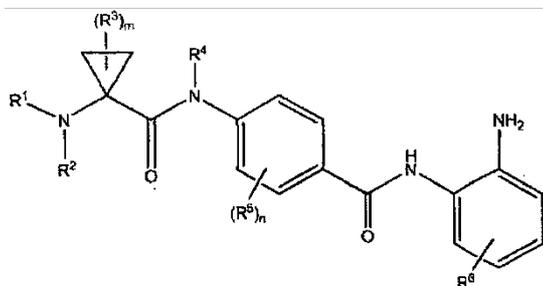
5 m es 0, 1, 2, 3 o 4; y R^3 se selecciona entre oxo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, hidroalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, azido, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-10} , alquenoilo C_{2-10} , alquinoilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} , alcanilo C_{1-10} , cicloalcanoilo C_{3-8} , alcaniloilo C_{1-10} , N-(alquilo C_{1-10})amino, N,N-(alquilo C_{1-10})₂amino, alcanilamino C_{1-10} , N-(alquilo C_{1-10})carbamoilo, N,N-(alquilo C_{1-10})₂carbamoilo, (alquilo C_{1-10})-S(O)_a, donde a es 0, 1 o 2, alcocarbonilo C_{1-10} , $NH_2-S(O)_2NH_2$, N-(alquilo C_{1-10})sulfamoilo, N,N-(alquilo C_{1-10})₂sulfamoilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino o arilamino, donde R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más B, siendo dicha sustitución opcional químicamente factible, y en la que cada B se selecciona entre cloro, hidroxilo, oxo, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, etoxietilo, propoxietilo, metoxietoxi, trifluorometilo, hidroxietoxi, dimetilamino, dietilamino, N,N-dimetilaminometilo, dietilaminometilo, N,N-dimetilaminoetoxi, trifluorometoximetilo, trifluoroetoximetilo, bencilo, feniletilo, trifluorometilfeniletilo, fenoximetilo, fluorofenoximetilo, feniltilaminometilo, bencilaminometilo, triazinilmetilo, piperidinilmetilo, piperidinilo, trifluorometilpiperidinilmetilo, piridiniloximetilo, piridinilmetoxi, tetrahidropirazinilo, metilpiperazinilmetilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-1-ilmetilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, pirrolidin-1-iletexi, pirrolidin-2-iletexi, pirrolidin-3-iletexi, imidazol-1-ilmetilo, imidazol-2-ilmetilo, imidazol-4-ilmetilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, imidazolidin-1-ilmetilo, imidazolidin-2-ilmetilo, imidazolidin-4-ilmetilo, imidazolin-1-ilo, imidazolin-2-ilo, imidazolin-4-ilo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo, pirazolidin-4-ilo, pirazolin-1-ilo, pirazolin-3-ilo, pirazolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-1-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-2-ilmetilo, morfolin-3-ilmetilo, morfolin-4-ilmetilo, morfolin-2-iletexi, morfolin-3-iletexi y morfolin-4-iletexi;

25 cuando m es 2 y dos grupos R^3 pueden estar sustituidos en posiciones adyacentes de Cy^1 y formar un resto cíclico de 5 o 6 miembros, dando lugar a un anillo fusionado con Cy^1 , donde el resto cíclico puede contener uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

30 R^4 se selecciona entre metilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, trifluoroetilo, N,N-dimetilaminoetilo, pirrolidiniletilo, bencilo, piridinilmetilo, etilpiridinilmetilo, acetilpiperaziniletilo, metilsulfonamidoetilo, metoxietilo, metoxycarbonilaminoetilo, pirazinilaminoetilo, 2-cloro-4-fluorobencilo, trifluorometilpiridinilmetilo, imidazoliletilo, imidazolilmetilo, (1-metil-2,6-dioxopiperidin-4-il)metilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-iletilo, N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, morfolinocarbonilmetilo, hidroxibutilo, fluorofenilo y tetrahidro-2H-piranilo; y

35 n es 0, 1, 2, 3 o 4; y R^5 es fluoro o haloalquilo.

40 En una forma de realización, la presente memoria da a conocer un compuesto de fórmula (I-a) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



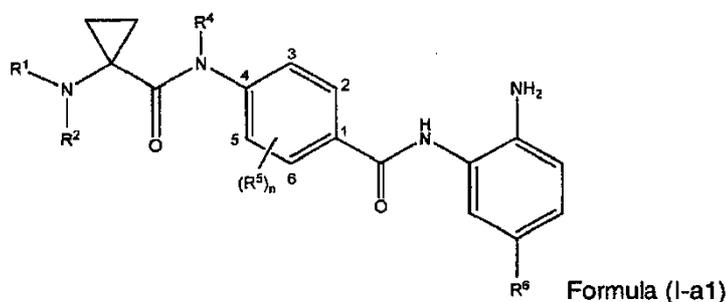
Fórmula (I-a),

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son tal como se han definido anteriormente para diversos aspectos de la fórmula (I).

45 En una forma de realización de la fórmula (I-a), R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre el grupo que comprende H, metilo, terc-butilo, tetrahidrofurano-2-ilmetilo, 2-alquilisoindolin-5-ilmetilo, 1-alquilazetidín-3-ilo, 1-alquilpiperidín-3-ilo, 1-alquilpirrolidín-2-ilo, ciclopentilo, 2-oxoimidazolidín-1-iletilo, isocromano-4-ilo, 2,2-dimetilcroman-4-ilo, 1-alquil-2-oxopiperidín-3-ilo, 2,2,2-trifluoro-1-feniletilo, 2,2,2-trifluoro-1-(piridín-2-il)etilo, 1-alquilfenilciclopropilo, 5,5,5-trifluoro-4-hidroxí-4-(trifluorometil)pent-2-inilo, 3-ciclopropilprop-2-inilo, 4-hidroxí-4-

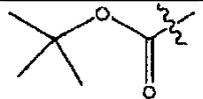
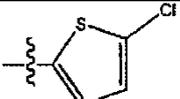
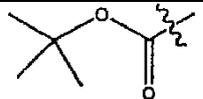
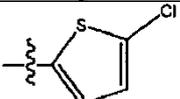
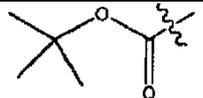
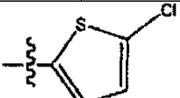
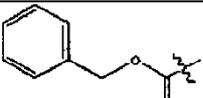
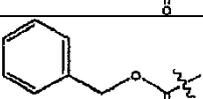
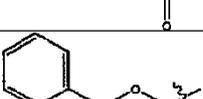
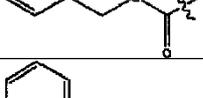
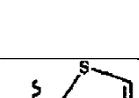
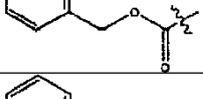
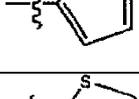
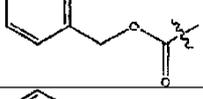
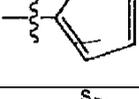
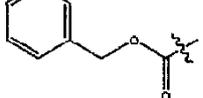
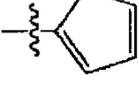
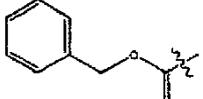
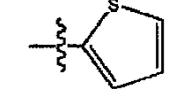
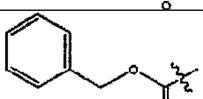
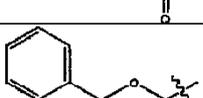
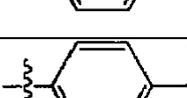
metilpent-2-inilo, 1-metilciclopropoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1,1-trifluoro-2-metilprop-2-oxycarbonilo, benzoxicarbonilo, piridin-3-ilmetoxicarbonilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilmetoxicarbonilo, 5-ciclopropilpiridin-3-ilmetoxicarbonilo, 1-feniletoxicarbonilo, quinolin-3-ilmetoxicarbonilo, 2-morfolinoetoxicarbonilo, N,N-dimetilcarbamoilo, morfolin-4-il-carbonilo, N-t-butilcarbamoilo, bencenoilo, nicotinoilo, quinolinoilo, ciclopropanoilo, propanoilo, isobutanoilo, metoxipropanoilo, N,N-dimetilaminopropanoilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo, 1-trifluorometilciclopropilo, metilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo, fenilsulfonilo, piridin-3-il-sulfonilo, 5-trifluorometilpiridin-3-il-sulfonilo, quinolin-3-sulfonilo, sulfamoilo, dimetilsulfamoilo, morfolin-4-il-sulfonilo, 1-(carboximetil)-2-oxo-piperidin-3-ilo, 2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)etilo y 2-(tiofen-2-il)etilo; m es 0, 1 o 2, y cada R³ se selecciona independientemente entre metilo, etilo, bromo y trifluorometilo; R⁴ se selecciona de entre el grupo que comprende metilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, trifluoroetilo, N,N-dimetilaminoetilo, pirrolidin-1-il-etilo, bencilo, piridin-2-ilmetilo, (1-etilpiridin-4-il)metilo, 4-acetilpiperazin-1-il-etilo, metilsulfonamidoetilo, metoxietilo, metoxicarbonilaminoetilo, pirazin-2-ilaminoetilo, 2-cloro-4-fluoro-bencilo, (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metilo, (1H-imidazol-1-il)etilo, (1H-imidazol-2-il)metilo, (1-metil-2,6-dioxopiperidin-4-il)metilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-il-etilo, N,N-dimetilcarbamoilo, 2-morfolino-2-oxoetilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 4-fluorofenilo y tetrahidro-2H-piran-4-ilo; n es 0, 1, 2, 3 o 4, y cada R⁵ se selecciona independientemente entre halo, hidroxi, alquilo y haloalquilo; y R⁶ se selecciona entre fluoro, trifluorometilo, fenilo, fluorofenilo, tiofenilo, clorotiofenilo y metiltiofenilo.

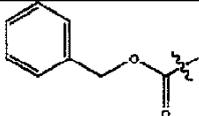
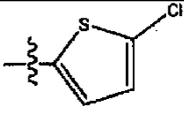
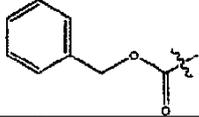
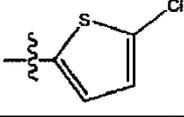
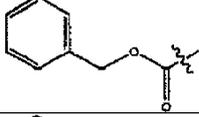
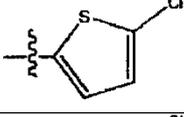
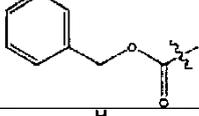
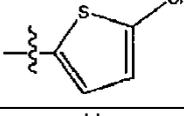
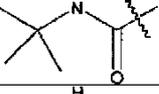
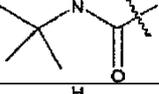
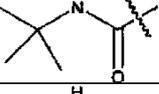
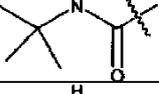
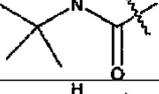
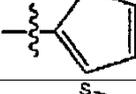
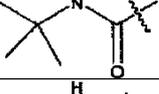
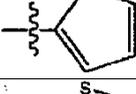
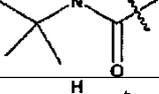
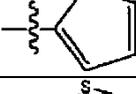
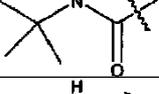
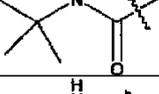
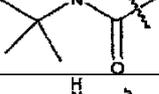
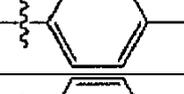
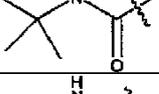
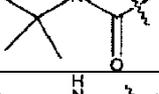
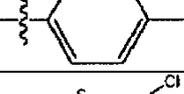
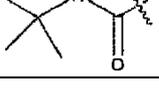
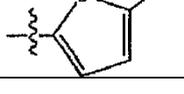
Entre los ejemplos no limitativos de dichos compuestos se incluyen compuestos de fórmula (I-a1) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
a1-1	H	H	H	H	H
a1-2	H	H	-CH ₃	H	H
a1-3	H	H	H	-F (posición 3)	H
a1-4	H	H	-CH ₃	-F (posición 3)	H
a1-5	H	H	H	H	
a1-6	H	H	-CH ₃	H	
a1-7	H	H	H	-F (posición 3)	
a1-8	H	H	-CH ₃	-F (posición 3)	
a1-9	H	H	H	H	
a1-10	H	H	-CH ₃	H	
a1-11	H	H	H	-F (posición 3)	
a1-12	H	H	-CH ₃	-F (posición 3)	

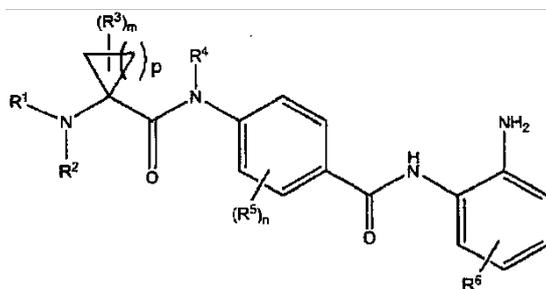
Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
a1-13	H	H	H	H	
a1-14	H	H	-CH ₃	H	
a1-15	H	H	H	-F (posición 3)	
a1-16	H	H	-CH ₃	-F (posición 3)	
a1-17	H		H	H	H
a1-18	H		-CH ₃	H	H
a1-19	H		H	-F (posición 3)	H
a1-20	H		-CH ₃	-F (posición 3)	H
a1-21	H		H	H	
a1-22	H		-CH ₃	H	
a1-23	H		H	-F (posición 3)	
a1-24	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
a1-25	H		H	H	
a1-26	H		-CH ₃	H	
a1-27	H		H	-F (posición 3)	
a1-28	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
a1-29	H		H	H	

Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
a1-30	H		-CH ₃	H	
a1-31	H		H	-F (posición 3)	
a1-32	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
a1-33	H		H	H	H
a1-34	H		-CH ₃	H	H
a1-35	H		H	-F (posición 3)	H
a1-36	H		-CH ₃	-F (posición 3)	H
a1-37	H		H	H	
a1-38	H		-CH ₃	H	
a1-39	H		H	-F (posición 3)	
a1-40	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
a1-41	H		H	H	
a1-42	H		-CH ₃	H	
a1-43	H		H	-F (posición 3)	
a1-44	H		-CH ₃	-F (posición 3)	

Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
a1-45	H		H	H	
a1-46	H		-CH ₃	H	
a1-47	H		H	-F (posición 3)	
a1-48	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
a1-49	H		H	H	H
a1-50	H		-CH ₃	H	H
a1-51	H		H	-F (posición 3)	H
a1-52	H		-CH ₃	-F (posición 3)	H
a1-53	H		H	H	
a1-54	H		-CH ₃	H	
a1-55	H		H	-F (posición 3)	
a1-56	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
a1-57	H		H	H	
a1-58	H		-CH ₃	H	
a1-59	H		H	-F (posición 3)	
a1-60	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
a1-61	H		H	H	

Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
a1-62	H		-CH ₃	H	
a1-63	H		H	-F (posición 3)	
a1-64	H		-CH ₃	-F (posición 3)	

En una forma de realización, la presente invención da a conocer un compuesto de fórmula (I-b) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Formula (I-b)

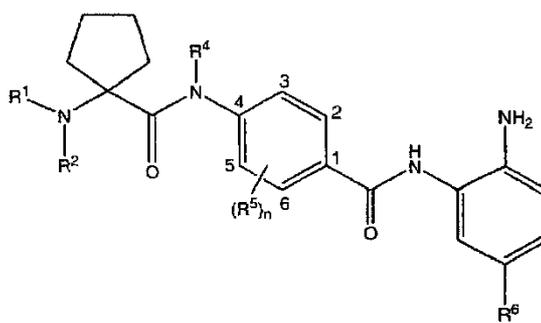
5

en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente para diversos aspectos de la fórmula (I); p es 2, 3, 4, 5 o 6. Por consiguiente, entre los Cy¹ de la fórmula (I-b) se incluyen ciclobutilideno, ciclopentilideno, ciclohexilideno, cicloheptilideno y ciclooctilideno.

10

En una forma de realización de la fórmula (I-b), p es 3; y R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente para diversos aspectos de la fórmula (I-a). Entre los ejemplos no limitativos de dichos compuestos se incluyen compuestos de fórmula (I-b1) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

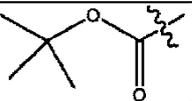
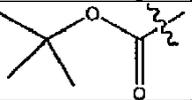
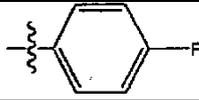
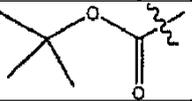
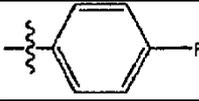
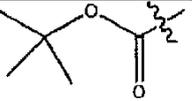
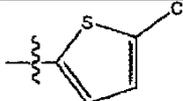
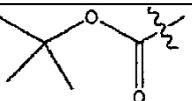
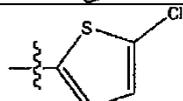
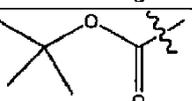
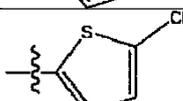
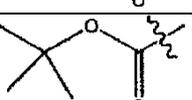
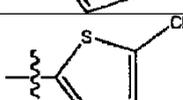
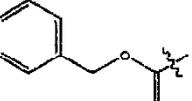
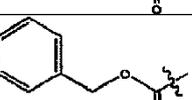
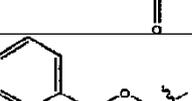
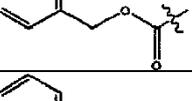
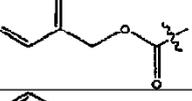
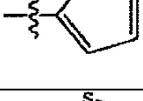
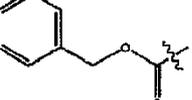
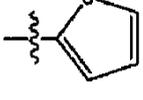
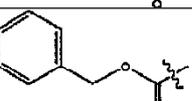
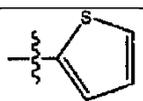
15

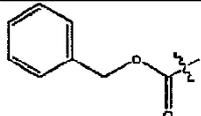
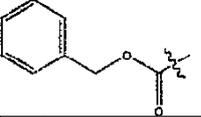
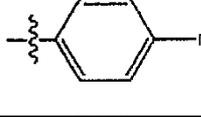
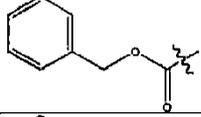
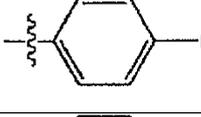
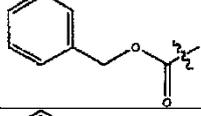
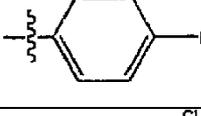
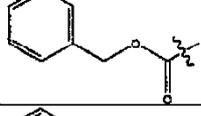
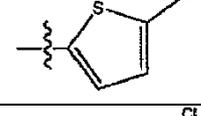
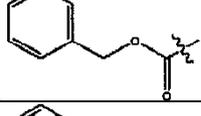
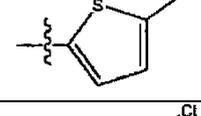
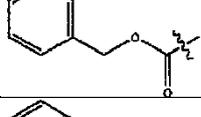
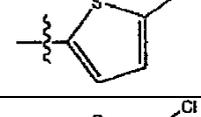
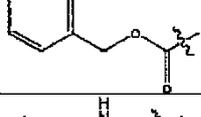
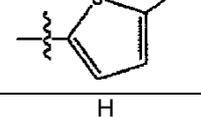
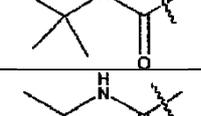
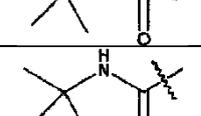
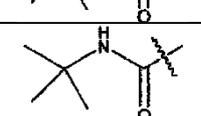
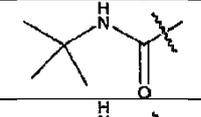
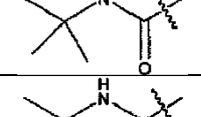
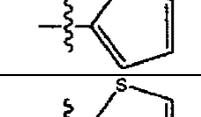
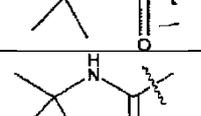
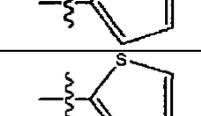
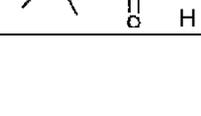
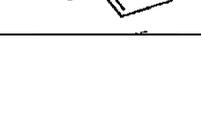


Formula (I-b1)

Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
b1-1	H	H	H	H	H
b1-2	H	H	-CH ₃	H	H
b1-3	H	H	H	-F (posición 3)	H
b1-4	H	H	-CH ₃	-F (posición 3)	H
b1-5	H	H	H	H	
b1-6	H	H	-CH ₃	H	
b1-7	H	H	H	-F (posición 3)	

Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
b1-8	H	H	-CH ₃	-F (posición 3)	
b1-9	H	H	H	H	
b1-10	H	H	-CH ₃	H	
b1-11	H	H	H	-F (posición 3)	
b1-12	H	H	-CH ₃	-F (posición 3)	
b1-13	H	H	H	H	
b1-14	H	H	-CH ₃	H	
b1-15	H	H	H	-F (posición 3)	
b1-16	H	H	-CH ₃	-F (posición 3)	
b1-17	H		H	H	H
b1-18	H		-CH ₃	H	H
b1-19	H		H	-F (posición 3)	H
b1-20	H		-CH ₃	-F (posición 3)	H
b1-21	H		H	H	
b1-22	H		-CH ₃	H	
b1-23	H		H	-F (posición 3)	
b1-24	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
b1-25	H		H	H	

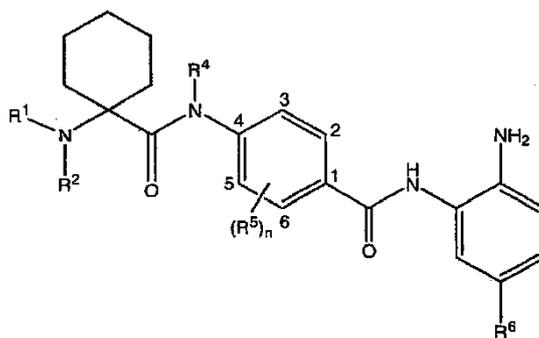
Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
b1-26	H		-CH ₃	H	
b1-27	H		H	-F (posición 3)	
b1-28	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
b1-29	H		H	H	
b1-30	H		-CH ₃	H	
b1-31	H		H	-F (posición 3)	
b1-32	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
b1-33	H		H	H	H
b1-34	H		-CH ₃	H	H
b1-35	H		H	-F (posición 3)	H
b1-36	H		-CH ₃	-F (posición 3)	H
b1-37	H		H	H	
b1-38	H		-CH ₃	H	
b1-39	H		H	-F (posición 3)	
b1-40	H		-CH ₃	-F (posición 3)	

Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
b1-41	H		H	H	
b1-42	H		-CH ₃	H	
b1-43	H		H	-F (posición 3)	
b1-44	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
b1-45	H		H	H	
b1-46	H		-CH ₃	H	
b1-47	H		H	-F (posición 3)	
b1-48	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
b1-49	H		H	H	H
b1-50	H		-CH ₃	H	H
b1-51	H		H	-F (posición 3)	H
b1-52	H		-CH ₃	-F (posición 3)	H
b1-53	H		H	H	
b1-54	H		-CH ₃	H	
b1-55	H		H	-F (posición 3)	
b1-56	H		-CH ₃	-F (posición 3)	

Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
b1-57	H		H	H	
b1-58	H		-CH ₃	H	
b1-59	H		H	-F (posición 3)	
b1-60	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
b1-61	H		H	H	
b1-62	H		-CH ₃	H	
b1-63	H		H	-F (posición 3)	
b1-64	H		-CH ₃	-F (posición 3)	

En una forma de realización de la fórmula (I-b), p es 4; y R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente para diversos aspectos de la fórmula (I-a). Entre los ejemplos no limitativos de dichos compuestos se incluyen compuestos de fórmula (I-b2) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

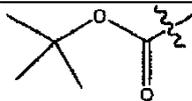
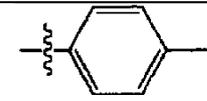
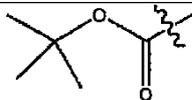
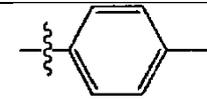
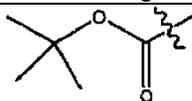
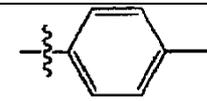
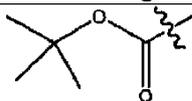
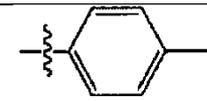
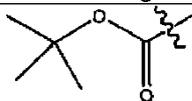
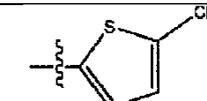
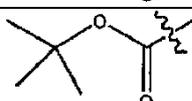
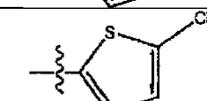
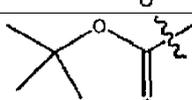
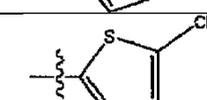
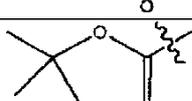
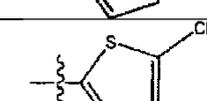
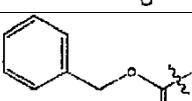
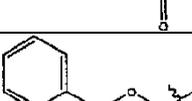
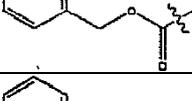
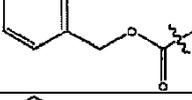
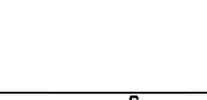
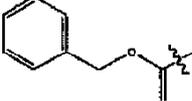
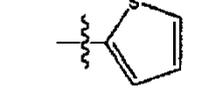
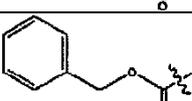
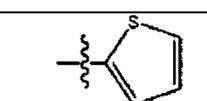
5



Formula (I-b2)

Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
b2-1.	H	H	H	H	H
b2-2	H	H	-CH ₃	H	H
b2-3	H	H	H	-F (posición 3)	H
b2-4	H	H	-CH ₃	-F (posición 3)	H
b2-5	H	H	H	H	
b2-6	H	H	-CH ₃	H	
b2-7	H	H	H	-F (posición 3)	

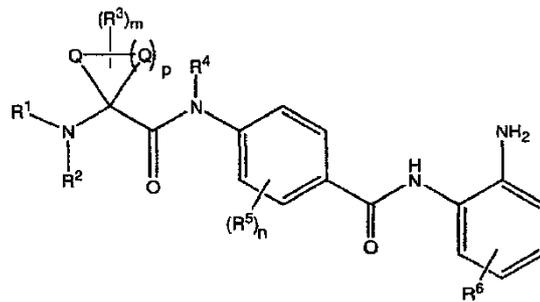
Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
b2-8	H	H	-CH ₃	-F (posición 3)	
b2-9	H	H	H	H	
b2-10	H	H	-CH ₃	H	
b2-11	H	H	H	-F (posición 3)	
b2-12	H	H	-CH ₃	-F (posición 3)	
b2-13	H	H	H	H	
b2-14	H	H	-CH ₃	H	
b2-15	H	H	H	-F (posición 3)	
b2-16	H	H	-CH ₃	-F (posición 3)	
b2-17	H		H	H	H
b2-18	H		-CH ₃	H	H
b2-19	H		H	-F (posición 3)	H
b2-20	H		-CH ₃	-F (posición 3)	H
b2-21	H		H	H	
b2-22	H		-CH ₃	H	
b2-23	H		H	-F (posición 3)	
b2-24	H		-CH ₃	-F (posición 3)	

Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
b2-25	H		H	H	
b2-26	H		-CH ₃	H	
b2-27	H		H	-F (posición 3)	
b2-28	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
b2-29	H		H	H	
b2-30	H		-CH ₃	H	
b2-31	H		H	-F (posición 3)	
b2-32	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
b2-33	H		H	H	H
b2-34	H		-CH ₃	H	H
b2-35	H		H	-F (posición 3)	H
b2-36	H		-CH ₃	-F (posición 3)	H
b2-37	H		H	H	
b2-38	H		-CH ₃	H	
b2-39	H		H	-F (posición 3)	

Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
b2-40	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
b2-41	H		H	H	
b2-42	H		-CH ₃	H	
b2-43	H		H	-F (posición 3)	
b2-44	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
b2-45	H		H	H	
b2-46	H		-CH ₃	H	
b2-47	H		H	-F (posición 3)	
b2-48	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
b2-49	H		H	H	H
b2-50	H		-CH ₃	H	H
b2-51	H		H	-F (posición 3)	H
b2-52	H		-CH ₃	-F (posición 3)	H
b2-53	H		H	H	
b2-54	H		-CH ₃	H	
b2-55	H		H	-F (posición 3)	

Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
b2-56	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
b2-57	H		H	H	
b2-58	H		-CH ₃	H	
b2-59	H		H	-F (posición 3)	
b2-60	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
b2-61	H		H	H	
b2-62	H		-CH ₃	H	
b2-63	H		H	-F (posición 3)	
b2-64	H		-CH ₃	-F (posición 3)	

En una forma de realización, la presente invención da a conocer un compuesto de fórmula (I-c) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Formula (I-c)

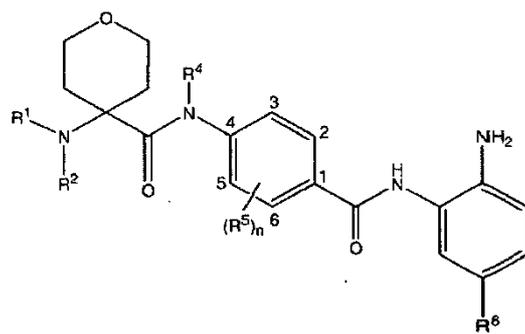
5

en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente para diversos aspectos de la fórmula (I); p es 1, 2, 3, 4 o 5; y cada átomo de anillo Q se selecciona independientemente entre C, N, O y S, y siendo, como mínimo, un Q un átomo de anillo distinto de carbono. Por consiguiente, entre los Cy¹ de la fórmula (I-c) se incluyen heterocicloalquilidenos con entre 3 y 7 miembros.

10

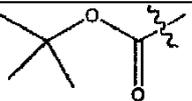
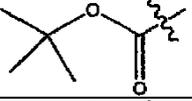
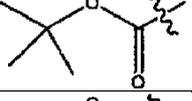
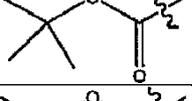
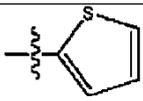
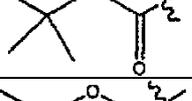
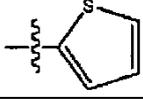
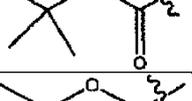
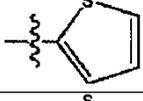
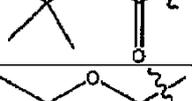
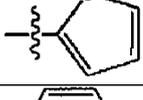
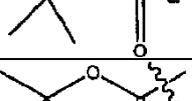
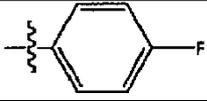
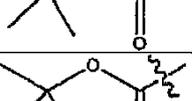
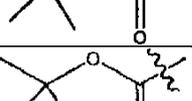
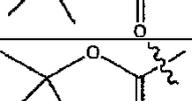
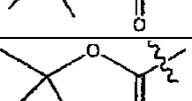
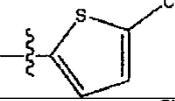
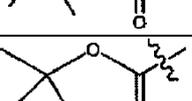
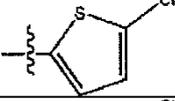
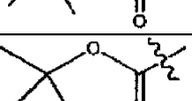
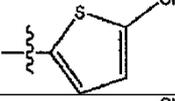
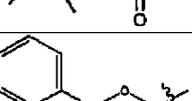
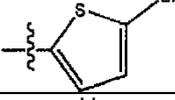
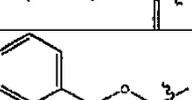
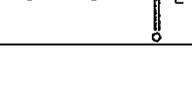
En una forma de realización de la fórmula (I-c), p es 5; y R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente para diversos aspectos de la fórmula (I-a). Entre los ejemplos no limitativos de dichos compuestos se incluyen compuestos de fórmula (I-c1) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

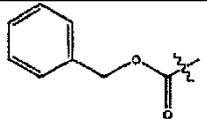
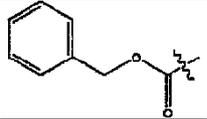
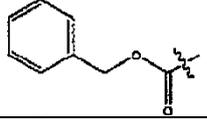
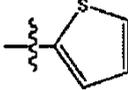
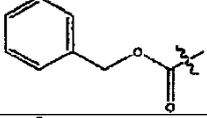
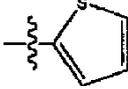
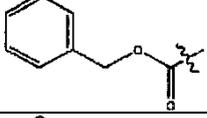
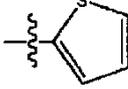
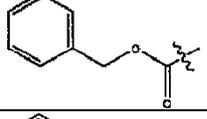
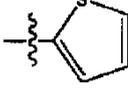
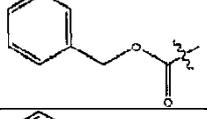
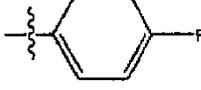
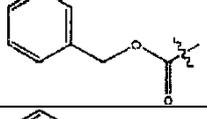
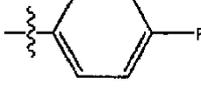
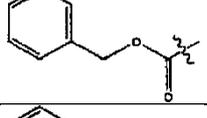
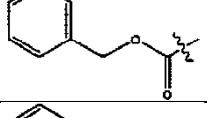
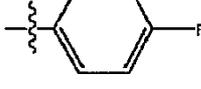
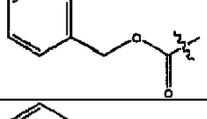
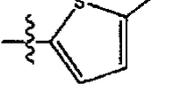
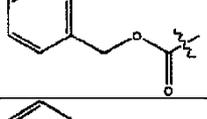
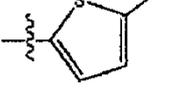
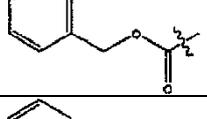
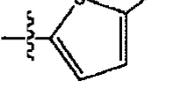
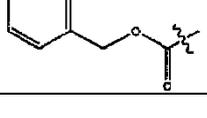
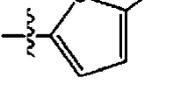
15

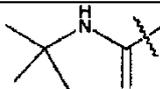
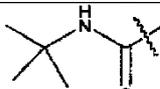
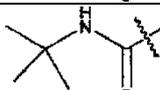
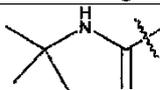
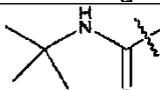
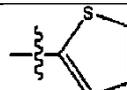
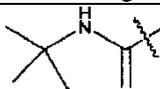
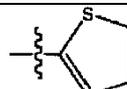
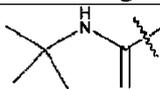
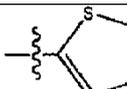
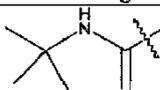
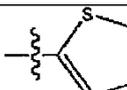
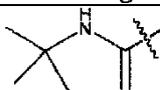
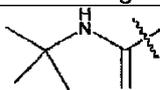
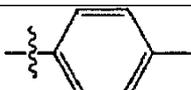
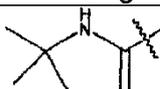
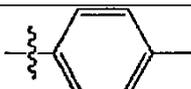
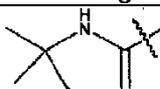
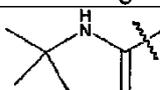
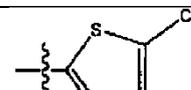
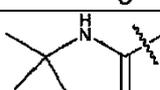
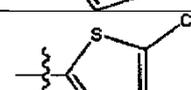
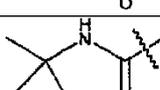
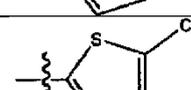
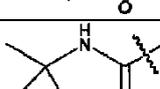
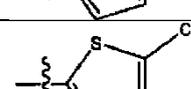


Formula (I-c1)

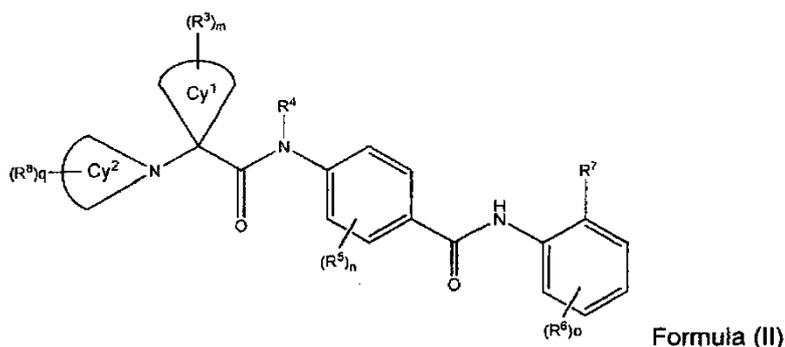
Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
c1-1	H	H	H	H	H
c1-2	H	H	-CH ₃	H	H
c1-3	H	H	H	-F (posición 3)	H
c1-4	H	H	-CH ₃	-F (posición 3)	H
c1-5	H	H	H	H	
c1-6	H	H	-CH ₃	H	
c1-7	H	H	H	-F (posición 3)	
c1-8	H	H	-CH ₃	-F (posición 3)	
c1-9	H	H	H	H	
c1-10	H	H	-CH ₃	H	
c1-11	H	H	H	-F (posición 3)	
c1-12	H	H	-CH ₃	-F (posición 3)	
c1-13	H	H	H	H	
c1-14	H	H	-CH ₃	H	
c1-15	H	H	H	-F (posición 3)	
c1-16	H	H	-CH ₃	-F (posición 3)	
c1-17	H		H	H	H

Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
c1-18	H		-CH ₃	H	H
c1-19	H		H	-F (posición 3)	H
c1-20	H		-CH ₃	-F (posición 3)	H
c1-21	H		H	H	
c1-22	H		-CH ₃	H	
c1-23	H		H	-F (posición 3)	
c1-24	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
c1-25	H		H	H	
c1-26	H		-CH ₃	H	
c1-27	H		H	-F (posición 3)	
c1-28	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
c1-29	H		H	H	
c1-30	H		-CH ₃	H	
c1-31	H		H	-F (posición 3)	
c1-32	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
c1-33	H		H	H	H
c1-34	H		-CH ₃	H	H

Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
c1-35	H		H	-F (posición 3)	H
c1-36	H		-CH ₃	-F (posición 3)	H
c1-37	H		H	H	
c1-38	H		-CH ₃	H	
c1-39	H		H	-F (posición 3)	
c1-40	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
c1-41	H		H	H	
c1-42	H		-CH ₃	H	
c1-43	H		H	-F (posición 3)	
c1-44	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
c1-45	H		H	H	
c1-46	H		-CH ₃	H	
c1-47	H		H	-F (posición 3)	
c1-48	H		-CH ₃	-F (posición 3)	

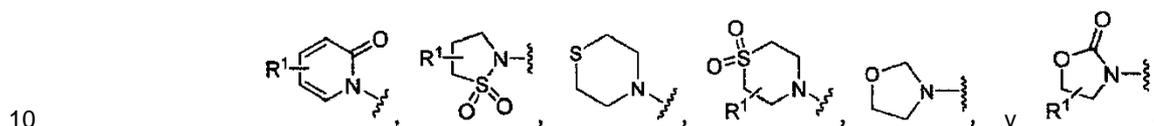
Comp. nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
c1-49	H		H	H	H
c1-50	H		-CH ₃	H	H
c1-51	H		H	-F (posición 3)	H
c1-52	H		-CH ₃	-F (posición 3)	H
c1-53	H		H	H	
c1-54	H		-CH ₃	H	
c1-55	H		H	-F (posición 3)	
c1-56	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
c1-57	H		H	H	
c1-58	H		-CH ₃	H	
c1-59	H		H	-F (posición 3)	
c1-60	H		-CH ₃	-F (posición 3)	
c1-61	H		H	H	
c1-62	H		-CH ₃	H	
c1-63	H		H	-F (posición 3)	
c1-64	H		-CH ₃	-F (posición 3)	

En otra forma de realización, se da a conocer un compuesto seleccionado entre los de fórmula (II) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



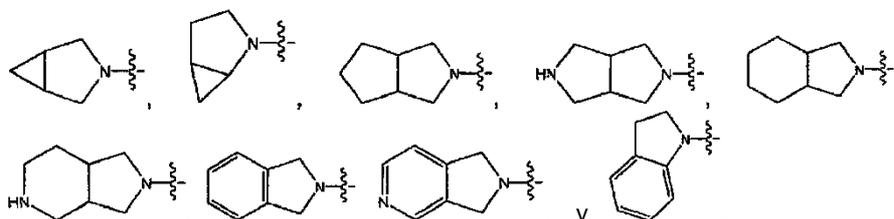
en la que m , n , o , q , Cy^1 , Cy^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son tal como se han definido anteriormente.

- 5 En una forma de realización, Cy^2 es heterociclilo que contiene 4, 5 o 6 átomos de anillo, uno de los cuales es un átomo de anillo de nitrógeno unido a la molécula restante, estando opcionalmente sustituido el heterociclilo con uno o más R^7 . Entre los ejemplos no limitativos de dichos heterociclilos se incluyen pirrolidinilo, oxopirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, azetidínilo,



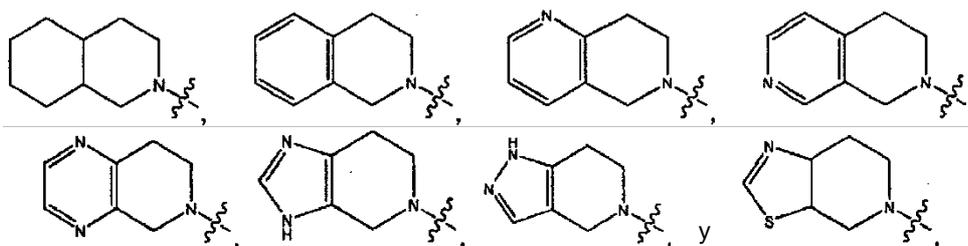
En una forma de realización particular, Cy^2 es pirrolidinilo o pirrolidinilo fusionado con una estructura de anillo saturada o insaturada, estando Cy opcionalmente sustituido con uno o más R^7 . En una forma de realización, Cy es pirrolidinilo fusionado con una estructura de anillo saturada o insaturada con 5 o 6 miembros en el anillo, en el que el resto cíclico puede contener uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Entre los ejemplos no limitativos de dichos anillos condensados se incluyen:

15



- 20 En una forma de realización, el pirrolidinilo sustituido o no sustituido que se describe en la presente memoria está opcionalmente sustituido con R^7 , que se selecciona entre 2-oxo, 2-hidroxi, 2-metilo, 2,5-dioxo, 4-hidroxi-2-oxo, 2-dialquilamino, 2-carboxi, 2-(N,N-dialquil)carbamoilo, 5-oxo-2-(N,N-dialquil)carbamoilo, 2-hidroxi metilo, 2-(1-hidrox ciclopropilo), 3-fluoro, 2-metil-2-carboxi, 3-trifluorometilo y 4-trifluorometil-2-carboxi.

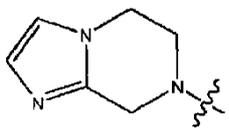
- 25 En otra forma de realización particular, Cy^2 es piperidinilo o piperidinilo fusionado con una estructura de anillo saturada o insaturada, estando Cy opcionalmente sustituido con uno o más R^7 . En una forma de realización, Cy es piperidinilo fusionado con una estructura de anillo saturada o insaturada con 5 o 6 miembros en el anillo, en el que el resto cíclico puede contener uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Entre los ejemplos no limitativos de dichos anillos condensados se incluyen:
- 30



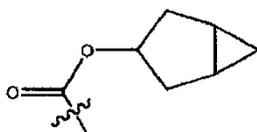
En una forma de realización, el piperidinilo sustituido o no sustituido que se describe en la presente memoria está sustituido con R^7 , que se selecciona entre 4-hidroxi-4-metilo, 4-hidroxi-4-trifluorometilo, 4-hidroxi-4-ciclopropilo, 4-(2,2,2-trifluoroetilamino), 4-(5-oxo-1,4-diazepan-1-ilo), 4-acetamido, 4-(1-metilciclopropilamino), 4-ciano, 4-carboximetilo, 4-(N,N-dimetilcarbamoil)metilo, 4-oxo, 4-fenilo, 4-piridin-3-ilo, 4-(5-trifluorometilpiridin-3-ilo), 2-(N,N-

dimetilcarbamóilo), 2-aminometilo, 3-hidroxi, 2-ciclobutilo, 2-carboxi, 4-(1-alkilpiperidin-4-ilo) y 3-ciclobutilamino.

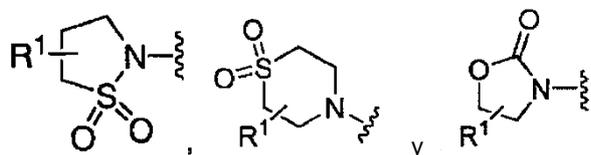
En otra forma de realización particular, Cy^2 es piperazinilo o piperazinilo fusionado con una estructura de anillo saturada o insaturada, estando Cy opcionalmente sustituido con uno o más R^7 . En una forma de realización, Cy es piperazinilo fusionado con una estructura de anillo saturada o insaturada con 5 o 6 miembros en el anillo, en el que el resto cíclico puede contener uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Entre los ejemplos no limitativos de dichos anillos condensados se incluyen:



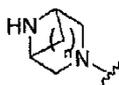
En una forma de realización, el piperazinilo sustituido o no sustituido que se describe en la presente memoria está opcionalmente sustituido con R^7 , que se selecciona entre metilo, 1-metilciclopropilo, trifluoroetilo, metoxipropilo, N,N-dimetilaminopropilo, 1-(carboxi)ciclopropilo, N,N-dimetilcarbamoilciclopropilo, piridin-2-ilmetilo, 5-trifluorometilpiridin-2-ilmetilo, N,N-dimetilcarbamóilo, morfolin-4-il-carbonilo, t-butilcarbamóilo, morfolinoetoxicarbonilo, benzoílo, picolinoílo, quinoxalin-6-il-carbonilo, ciclopropilcarbonilo, propionilo, metoxipropanoílo, N,N-dimetilaminopropanoílo, 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-ciclopropilpiridin-2-ilo, 5-cloropirimidin-2-ilo, 2-metoxifenilo, 4-carboxifenilo, 4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilo, 2-clorofenilo, 1-metilciclopropoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, 2-trifluorometilprop-2-oxycarbonilo, metilsulfonilo, trifluoroetilsulfonilo, 5-trifluorometilpiridin-3-il-sulfonilo, piridin-3-il-sulfonilo, fenilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo, piridin-2-ilo, 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, fenilo, ciclopropilo, etilo y



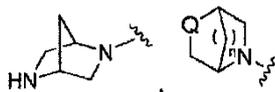
En otra forma de realización, Cy^2 es heterociclilo que contiene 4, 5 o 6 átomos de anillo, que contiene un átomo de anillo de nitrógeno unido a la molécula restante y un heteroátomo adicional, estando opcionalmente sustituido el heterociclilo con uno o más R^7 . Entre los ejemplos no limitativos de dichos heterociclilos se incluyen:



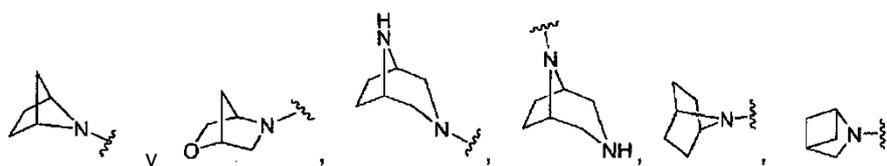
En otra forma de realización, Cy^2 es heterociclilo que contiene un puente que conecta dos átomos de carbono del anillo del heterociclilo, siendo dicho puente un enlace directo o una cadena divalente que contiene uno o más átomos de carbono o heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y en el que el heterociclilo que contiene un puente está opcionalmente sustituido con uno o más R^7 . Entre los ejemplos no limitativos de dichos restos de anillo con puente se incluyen:

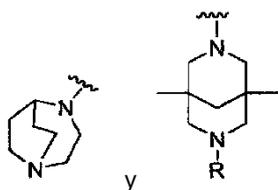


tal como, por ejemplo,



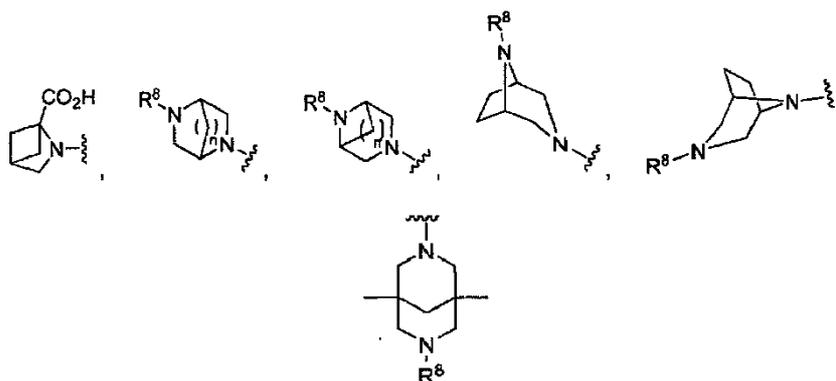
tal como, por ejemplo,





donde n es 0, 1, 2 o 3; y Q es -NH-, -CH₂- u -O-.

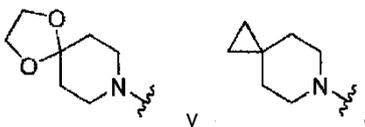
- 5 En diversas formas de realización, un anillo con puente, tal como se describe en la presente memoria, está opcionalmente sustituido con uno o más R⁸, y entre los ejemplos no limitativos de dichos anillos con puente sustituidos se incluyen:



10 y

donde n y R⁸ son tal como se han definido anteriormente.

- 15 En otra forma de realización, dos grupos R⁷ están sustituidos en el mismo átomo de carbono del anillo de Cy² y, junto con el átomo de carbono del anillo de Cy², forman un anillo situado en Cy², en una configuración de espiro, siendo el anillo espiro cicloalquilo o heterocicloalquilo. Entre los ejemplos no limitativos de dichos anillos espiro se incluyen:

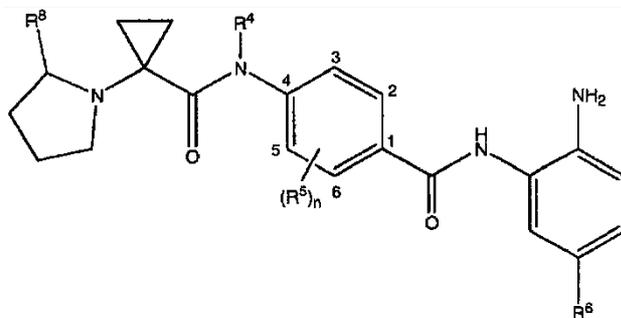


20

En una forma de realización particular de la fórmula (II), R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente para diversos aspectos de la fórmula (I); Cy¹ es propilideno; Cy² es un grupo heterocíclico de 5 miembros, tal como pirrolidinilo; q es 0, 1, 2, 3 o 4; y R⁷ se selecciona entre oxo, hidroxilo, metilo, hidroxilo, dialquilamino, carboxi, (N,N-dialquil)carbamoilo, hidroximetilo, hidroxiciclopropilo, fluoro, carboxi y trifluorometilo.

25

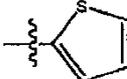
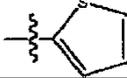
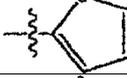
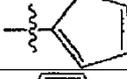
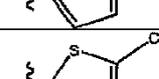
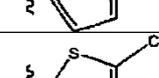
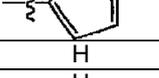
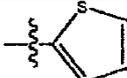
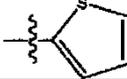
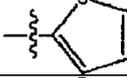
Entre los ejemplos no limitativos de dichos compuestos se incluyen compuestos de fórmula (II-d1) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



30

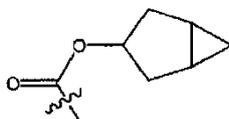
Formula (II-d1)

Comp. nº	R ⁷	R ⁴	R ⁵	R ⁶
d1-1	H	H	H	H
d1-2	H	-CH ₃	H	H
d1-3	H	H	-F (posición 3)	H

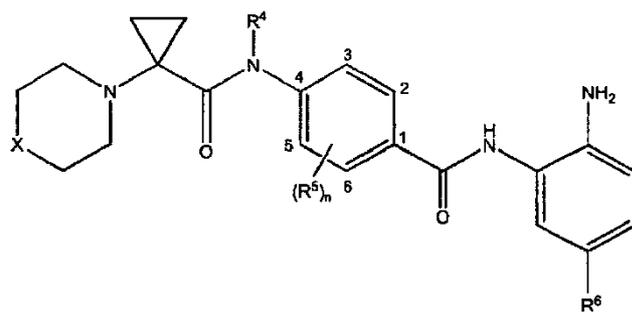
Comp. nº	R'	R ⁴	R ⁵	R ⁶
d1-4	H	-CH ₃	-F (posición 3)	H
d1-5	H	H	H	
d1-6	H	-CH ₃	H	
d1-7	H	H	-F (posición 3)	
d1-8	H	-CH ₃	-F (posición 3)	
d1-9	H	H	H	
d1-10	H	-CH ₃	H	
d1-11	H	H	-F (posición 3)	
d1-12	H	-CH ₃	-F (posición 3)	
d1-13	H	H	H	
d1-14	H	-CH ₃	H	
d1-15	H	H	-F (posición 3)	
d1-16	H	-CH ₃	-F (posición 3)	
d1-17	oxo	H	H	H
d1-18	oxo	-CH ₃	H	H
d1-19	oxo	H	-F (posición 3)	H
d1-20	oxo	-CH ₃	-F (posición 3)	H
d1-21	oxo	H	H	
d1-22	oxo	-CH ₃	H	
d1-23	oxo	H	-F (posición 3)	
d1-24	oxo	-CH ₃	-F (posición 3)	
d1-25	oxo	H	H	
d1-26	oxo	-CH ₃	H	
d1-27	oxo	H	-F (posición 3)	

Comp. nº	R ⁷	R ⁴	R ⁵	R ⁶
d1-28	oxo	-CH ₃	-F (posición 3)	
d1-29	oxo	H	H	
d1-30	oxo	-CH ₃	H	
d1-31	oxo	H	-F (posición 3)	
d1-32	oxo	-CH ₃	-F (posición 3)	

En una forma de realización de la fórmula (II), R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente para diversos aspectos de la fórmula (I); Cy¹ es propilideno; Cy² es un resto heterocíclico de 6 miembros seleccionado entre morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo; q es 0, 1, 2, 3 o 4; y R⁸ se selecciona entre metilo, metilciclopropilo, trifluoroetilo, metoxipropilo, N,N-dimetilaminopropilo, carboxiciclopropilo, N,N-dimetilcarbamoilciclopropilo, piridinilmetilo, trifluorometilpiridinilmetilo, N,N-dimetilcarbamoilo, morfolinocarbonilo, N-t-butylcarbamoilo, morfolinoetoxicarbonilo, benzoilo, picolinoilo, quinoxalinocarbonilo, ciclopropilcarbonilo, propionilo, metoxipropanoilo, N,N-dimetilaminopropanoilo, trifluorometilpiridinilo, cloropiridinilo, ciclopropilpiridinilo, cloropirimidinilo, metoxifenilo, carboxifenilo, N,N-dimetilcarbamoilfenilo, clorofenilo, metilciclopropoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, trifluorometilpropoxicarbonilo, metilsulfonilo, trifluoroetilsulfonilo, trifluorometilpiridinilsulfonilo, piridinilsulfonilo, fenilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo, piridinilo, trifluorometilpiridinilo, fenilo, ciclopropilo, hidroxipropilo, hidroxilo, trifluorometilo, hidroxiciclopropilo, trifluoroetilamino, oxo, diazepanilo, acetamido, metilciclopropilamino, ciano, carboximetilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, piridinilo, trifluorometilpiridinilo, N,N-dimetilcarbamoilo, aminometilo, hidroxilo, ciclobutilo, carboxilo, alquilpiperidinilo, ciclobutilamino y



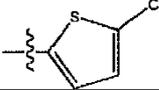
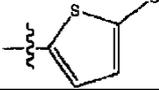
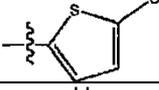
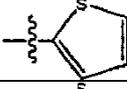
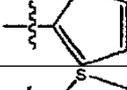
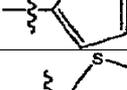
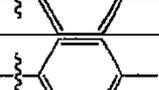
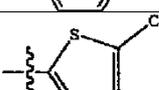
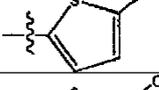
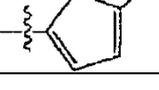
Entre los ejemplos no limitativos de dichos compuestos se incluyen compuestos de fórmula (II-d2) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Formula (II-d2)

Comp. nº	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶
d2-1	-O-	H	H	H
d2-2	-O-	-CH ₃	H	H
d2-3	-O-	H	-F (posición 3)	H
d2-4	-O-	-CH ₃	-F (posición 3)	H
d2-5	-O-	H	H	
d2-6	-O-	-CH ₃	H	

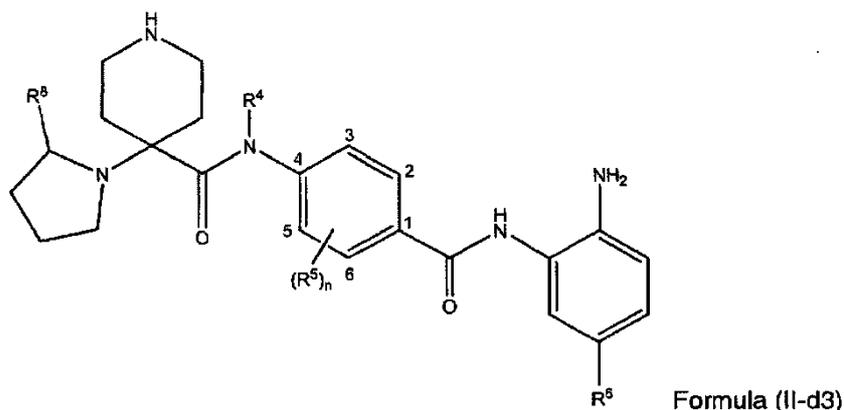
Comp. nº	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶
d2-7	-O-	H	-F (posición 3)	
d2-8	-O-	-CH ₃	-F (posición 3)	
d2-9	-O-	H	H	
d2-10	-O-	-CH ₃	H	
d2-11	-O-	H	-F (posición 3)	
d2-12	-O-	-CH ₃	-F (posición 3)	
d2-13	-O-	H	H	
d2-14	-O-	-CH ₃	H	
d2-15	-O-	H	-F (posición 3)	
d2-16	-O-	-CH ₃	-F (posición 3)	
d2-17	-CH ₂ -	H	H	H
d2-18	-CH ₂ -	-CH ₃	H	H
d2-19	-CH ₂ -	H	-F (posición 3)	H
d2-20	-CH ₂ -	-CH ₃	-F (posición 3)	H
d2-21	-CH ₂ -	H	H	
d2-22	-CH ₂ -	-CH ₃	H	
d2-23	-CH ₂ -	H	-F (posición 3)	
d2-24	-CH ₂ -	-CH ₃	-F (posición 3)	
d2-25	-CH ₂ -	H	H	
d2-26	-CH ₂ -	-CH ₃	H	
d2-27	-CH ₂ -	H	-F (posición 3)	
d2-28	-CH ₂ -	-CH ₃	-F (posición 3)	
d2-29	-CH ₂ -	H	H	

Comp. nº	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶
d2-30	-CH ₂ -	-CH ₃	H	
d2-31	-CH ₂ -	H	-F (posición 3)	
d2-32	-CH ₂ -	-CH ₃	-F (posición 3)	
d2-33	-NH-	H	H	H
d2-34	-NH-	-CH ₃	H	H
d2-35	-NH-	H	-F (posición 3)	H
d2-36	-NH-	-CH ₃	-F (posición 3)	H
d2-37	-NH-	H	H	
d2-38	-NH-	-CH ₃	H	
d2-39	-NH-	H	-F (posición 3)	
d2-40	-NH-	-CH ₃	-F (posición 3)	
d2-41	-NH-	H	H	
d2-42	-NH-	-CH ₃	H	
d2-43	-NH-	H	-F (posición 3)	
d2-44	-NH-	-CH ₃	-F (posición 3)	
d2-45	-NH-	H	H	
d2-46	-NH-	-CH ₃	H	
d2-47	-NH-	H	-F (posición 3)	
d2-48	-NH-	-CH ₃	-F (posición 3)	

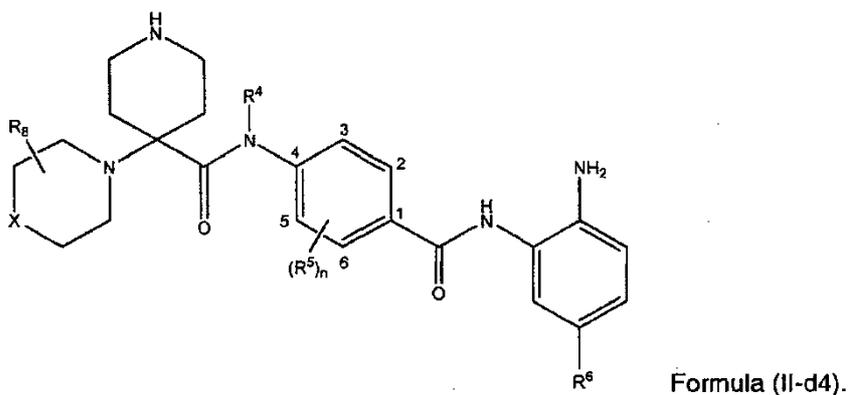
En una forma de realización de la fórmula (II), R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son tal como se han definido anteriormente para diversos aspectos de la fórmula (I); Cy¹ es un grupo heterocíclico de 6 miembros; Cy² es un resto heterocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo; q es 0, 1, 2, 3 o 4.

5

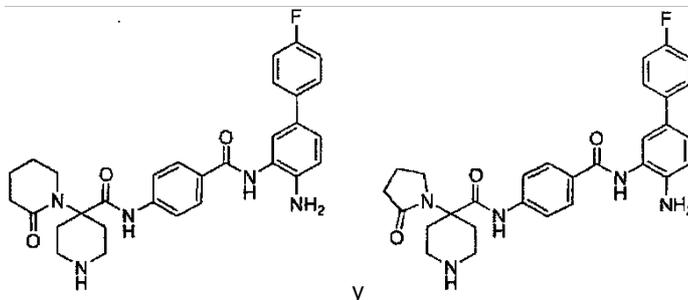
Entre los ejemplos no limitativos de dichos compuestos se incluyen compuestos de fórmulas (II-d3) y (II-d4), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



y

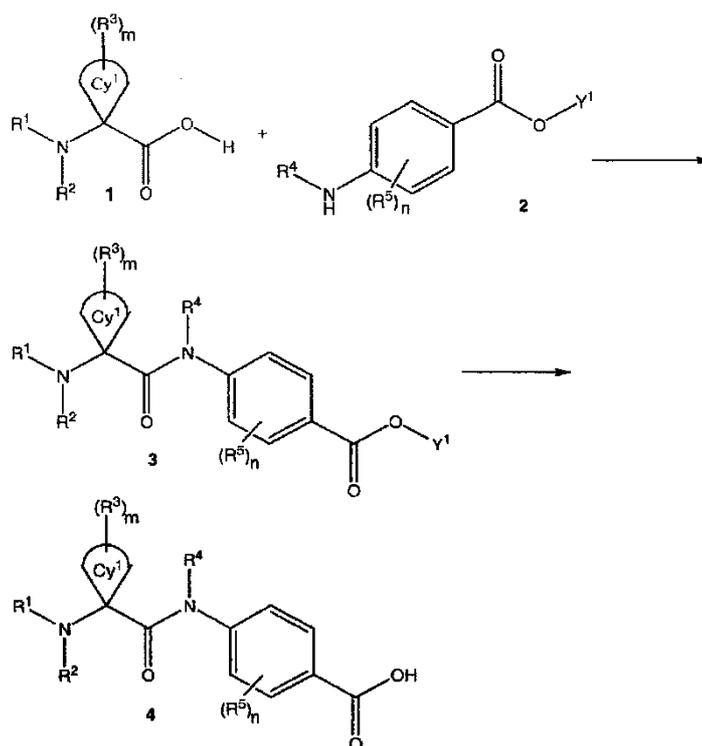


- 5 Entre los ejemplos no limitativos de las Fórmulas (II-d3) y (II-d4) se incluyen:



Preparación del compuesto

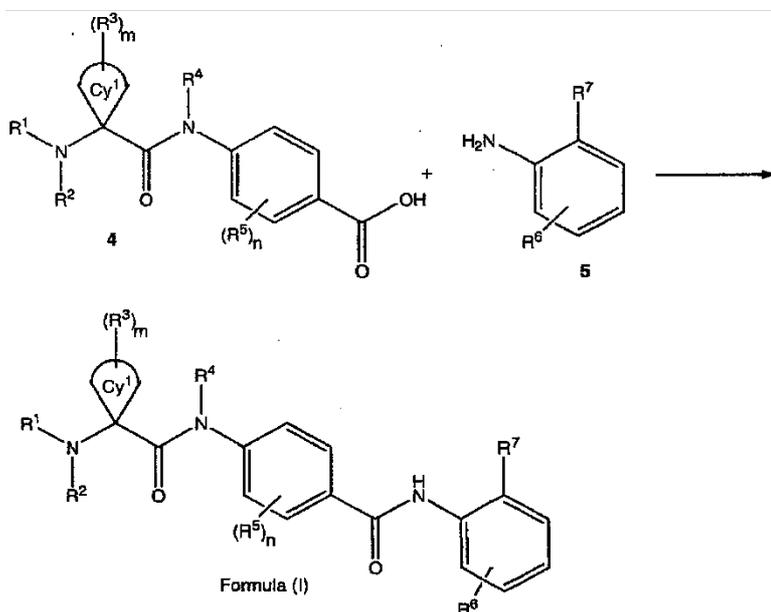
- 10 Un compuesto según la presente invención, tal como los de las fórmulas (I), (I-a), (I-b) y (I-c), se puede preparar según las estrategias que se describen a continuación, aunque debe señalarse que también se pueden utilizar modificaciones del procedimiento ilustrado u otros procedimientos.
- 15 A menos que se especifique lo contrario, los materiales de partida y los compuestos intermedios según la presente invención, tal como los compuestos 1, 2 y 5, están disponibles comercialmente o bien se preparan fácilmente por modificación sintética de los compuestos comercialmente disponibles mediante métodos conocidos por los expertos en la materia y presentes en la bibliografía.



donde Cy^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son tal como se han definido anteriormente, y Y^1 es alquilo o H.

5 Al compuesto 1, disuelto en cloroformo ($CHCl_3$), se añade N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), el compuesto 2, y trietilamina (TEA). La mezcla de reacción se agita, se diluye en acetato de etilo (EtOAc), se lava con solución acuosa de ácido cítrico, agua y solución saturada de cloruro sódico, y se seca sobre sulfato de magnesio ($MgSO_4$). La filtración y concentración dieron lugar al compuesto 3, que se pudo utilizar en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

10 El sustituyente Y^1 se elimina del compuesto 3 por hidrólisis básica o ácida. En algunos casos, el sustituyente Y^1 se elimina por hidrólisis básica, en la que el compuesto 3 se disuelve en una mezcla de metanol (MeOH), tetrahidrofurano (THF) y dioxano, se agita con hidróxido de sodio (NaOH), se diluye con agua y éter dietílico, se neutraliza con ácido clorhídrico (HCl), se precipita, se filtra, se lava con agua y se seca. En otros casos, el sustituyente Y^1 se elimina por hidrólisis ácida, en la que el compuesto 3 se disuelve en diclorometano (DCM), se hace reaccionar con ácido trifluoroacético (TFA), se agita y se concentra. En los dos casos se obtiene el compuesto 4, que se puede utilizar en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.



donde R⁶ y R⁷ son tal como se han definido anteriormente;

Al compuesto 4, disuelto en N-metilpirrolidona (NMP), se le añade hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), el compuesto 5, y N-metilmorfolina (NMM). La mezcla de reacción se agita, se diluye con agua y acetonitrilo, se purifica directamente por cromatografía líquida de alta presión preparativa (HPLC) y se liofiliza, obteniéndose un compuesto de fórmula (I). En términos generales, la determinación de la idoneidad del método (y cualquier adaptación de rutina que resulte necesaria) o la obtención de un determinado producto intermedio resulta evidente para el experto en la materia a partir de la presente memoria.

Los compuestos según la presente invención inhiben las HDAC y son útiles para tratar o paliar enfermedades mediadas directa o indirectamente por las mismas. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención consiste en dar a conocer una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos del tipo descrito anteriormente.

En una forma de realización de la presente invención, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende, además de uno o más compuestos de los descritos en la presente memoria por lo menos un diluyente, un adyuvante, un excipiente o un vehículo farmacéuticamente aceptables. La composición puede adoptar cualquier forma adecuada para la vía de administración deseada. Si la composición se va a administrar por vía oral, se puede utilizar cualquier forma farmacéutica oralmente administrable adecuada, incluyéndose, sin limitación, comprimidos, cápsulas (llenas de líquido o sólido), polvos, gránulos, jarabes y otros líquidos, elixires, inhalantes, pastillas, grageas y soluciones. También se dan a conocer composiciones inyectables o infusiones intravenosas en forma de soluciones, suspensiones y emulsiones.

Una composición farmacéutica según la presente invención puede contener uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, para aumentar la eficacia o disminuir los efectos secundarios. Por consiguiente, en algunas formas de realización, una composición farmacéutica contiene, además, uno o más agentes terapéuticos adicionales, seleccionados entre las sustancias activas útiles para tratar o inhibir enfermedades mediadas directa o indirectamente por las HDAC. Son ejemplos de dichas sustancias activas, sin limitación, los agentes para tratar o inhibir el cáncer, la enfermedad de Huntington, la fibrosis quística, la fibrosis hepática, la fibrosis renal, la fibrosis pulmonar, la fibrosis de la piel, la artritis reumatoide, la diabetes, los accidentes cerebrovasculares, la esclerosis lateral amiotrófica, la hipertrofia cardíaca, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad de Alzheimer.

En una forma de realización, un agente terapéutico adicional que se puede incluir es un agente anticanceroso. Entre los ejemplos de agentes anticancerosos se incluyen, aunque no se limitan a los mismos, agentes alquilantes tales como ciclofosfamida, dacarbazina y cisplatino; antimetabolitos tales como metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, fluorouracilo y citarabina; alcaloides de origen vegetal, tales como vinblastina y paclitaxel; antibióticos antitumorales, tales como doxorubicina, bleomicina y mitomicina; hormonas/antihormonas, tales como prednisona, tamoxifeno y flutamida; otros tipos de agentes anticancerosos, tales como asparaginasa, rituximab, trastuzumab, imatinib, ácido retinoico y derivados, factores estimulantes de colonias, amifostina, camptotecina, topotecán, análogos de la talidomida, tales como lenalidomida, inhibidor de CDK y otros inhibidores de las HDAC, tales como inhibidores de la histona desacetilasa 1, inhibidores de la histona desacetilasa 2, inhibidores de la histona desacetilasa 3, inhibidores de la histona desacetilasa 4, inhibidores de la histona desacetilasa 5, inhibidores de la histona desacetilasa 6, inhibidores de la histona desacetilasa 7, inhibidores de la histona desacetilasa 8, inhibidores de la histona desacetilasa 9, inhibidores de la histona desacetilasa 10 e inhibidores de la histona desacetilasa 11.

Otro aspecto de la presente invención consiste en dar a conocer un compuesto para su utilización en un método para inhibir o tratar enfermedades derivadas de la proliferación y/o la diferenciación celulares anormales en animales, lo que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la presente invención. En una forma de realización, el método de inhibición o tratamiento de la enfermedad comprende administrar a un animal una composición que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos según la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición destinada a ser administrada puede contener, además, un agente terapéutico, tal como un agente anticanceroso.

Un método según la presente invención resulta particularmente adecuado para su utilización en seres humanos, pero se puede utilizar en otros animales, particularmente mamíferos, tales como, por ejemplo, primates no humanos, animales de compañía, animales de granja, animales de laboratorio y animales salvajes y de zoológico.

Un método según la presente invención resulta particularmente útil para tratar enfermedades mediadas directa o indirectamente por las HDAC, ya que los compuestos según la presente invención presentan actividad inhibidora de dichas moléculas. Por consiguiente, en algunas formas de realización, se utiliza un método según la presente invención para inhibir o tratar enfermedades mediadas por las HDAC. Son ejemplos de estas enfermedades, sin limitarse las mismas, enfermedades relacionadas con la proliferación celular tales como el cáncer, trastornos autosómicos dominantes tales como la enfermedad de Huntington, trastornos metabólicos de origen genético tales como la fibrosis quística, fibrosis tales como la fibrosis hepática, la fibrosis renal, la fibrosis pulmonar y la fibrosis de la piel, enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide, la diabetes, enfermedades neurológicas

agudas y crónicas tales como el accidente cerebrovascular, hipertrofias tales como la hipertrofia cardíaca, la insuficiencia cardíaca, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Alzheimer.

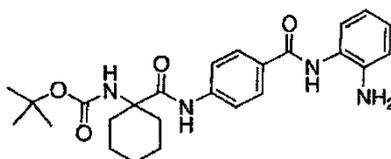
- 5 En una forma de realización, se aplica un método según la presente invención a un paciente con cáncer, fibrosis quística o fibrosis pulmonar. En algunas formas de realización, se aplica un procedimiento que utiliza un compuesto según la presente invención para tratar un cáncer seleccionado entre cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon y rectal, cáncer de endometrio, cáncer de riñón (células renales), leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no hodgkiniano, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de piel (no melanómico) y cáncer de tiroides.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no limitan la presente memoria en ningún sentido.

Ejemplo 1

Carbamato de terc-butil-1-((4-((2-aminofenil)carbamoil)fenil)carbamoil)ciclohexilo



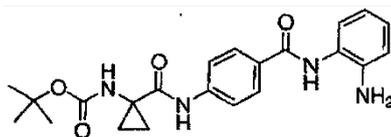
- 20 Al ácido 1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (516 mg, 2,12 mmol) en cloroformo (10 ml), se le añadió EEDQ (629 mg, 2,54 mmol), éster metílico del ácido 4-aminobenzoico (320 mg, 2,12 mmol) y TEA (0,4 ml, 3,18 mmol), y se agitó a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó dos veces con solución acuosa al 10% de ácido cítrico, dos veces con NaOH 1 N, agua y solución saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, obteniéndose el éster, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

- 30 Al éster anterior (2,1 mmol) en metanol/tetrahidrofurano/dioxano (6:2:5, 13 ml) se le añadió NaOH 1 N (10 ml, 10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 12 horas, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se lavó dos veces con éter dietílico. A continuación, la fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N (10 mmol) y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, obteniéndose el ácido, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

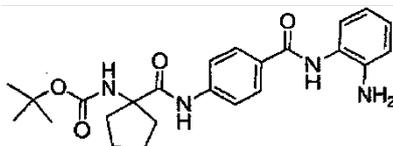
- 35 Al ácido anterior (100 mg, 0,27 mmol) en NMP (3 ml), se le añadió HATU (157 mg, 0,41 mmol), 1,2-fenilendiamina (60 mg, 0,54 mmol) y NMM (0,1 ml, 0,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetonitrilo, se purificó directamente por HPLC preparativa y se liofilizó, obteniéndose el compuesto del título. $C_{25}H_{32}N_4O_4$ 453,2 (M + 1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,55 (s, 1H); 9,50 (s, 1H); 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,94 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 6,75 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 6,58 (t, J = 8 Hz, 1H); 4,83 (brs 1H); 2,13-1,74 (m, 7H); 1,49-1,22 (m, 14H).

Ejemplo 2

45 Carbamato de terc-butil-1-((4-((2-aminofenil)carbamoil)fenil)carbamoil)ciclopropilo



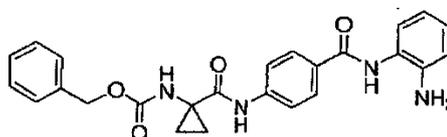
- 50 Se siguió un procedimiento parecido al del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título utilizando ácido 1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxílico. $C_{22}H_{26}N_4O_4$ 411,2 (M + 1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,61 (s, 1H); 9,49 (s, 1H); 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,31 (brs, 1H); 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,91 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 6,54 (t, J = 8 Hz, 1H); 4,83 (brs 2H); 1,34-1,308 (m, 11H); 0,97 (m, 2H).

Ejemplo 3Carbamato de terc-butil-1-((4-((2-aminofenil)carbamoyl)fenil)carbamoyl)ciclopentilo

5

Se siguió un procedimiento parecido al del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título utilizando ácido 1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico. $C_{24}H_{30}N_4O_4$ 439,2 (M + 1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,58 (s, 1H); 9,47 (s, 1H); 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,99 (brs, 1H); 6,91 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,54 (t, J = 8 Hz, 1H); 4,80 (brs, 2H); 2,07 (m, 2H); 1,79-1,55 (m, 6H); 1,30 (s, 9H).

10

Ejemplo 415 Carbamato de bencil-1-((4-((2-aminofenil)carbamoyl)fenil)carbamoyl)ciclopropilo

Al ácido 1-(benciloxicarbonilamino)ciclopropanocarboxílico (500 mg, 2,12 mmol) en $CHCl_3$ (8 ml) se le añadió EEDQ (629 mg, 2,54 mmol), 4-aminobenzoato de terc-butilo (411 mg, 2,12 mmol) y TEA (0,4 ml, 3,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 horas y se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó dos veces con solución acuosa al 10% de ácido cítrico, dos veces con NaOH 1 N, con agua y con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, obteniéndose el éster, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

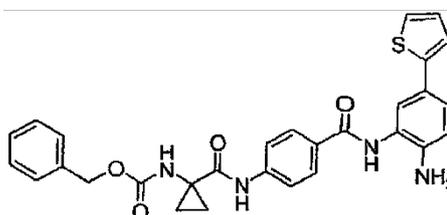
20

Al éster anterior (2,1 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió TFA (1,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 12 horas, la mezcla de reacción se concentró y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Al ácido anterior (50 mg, 0,14 mmol) en NMP (2 ml), se le añadió HATU (80 mg, 0,41 mmol), 1,2-fenilendiamina (31 mg, 0,28 mmol) y NMM (0,05 ml, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas, se diluyó con agua y acetonitrilo, se purificó directamente por HPLC preparativa y se liofilizó, obteniéndose el compuesto del título. $C_{25}H_{24}N_4O_4$ 445,1 (M + 1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,76 (s, 1H); 9,54 (s, 1H); 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,36-7,29 (m, 5H); 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 6,95 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,54 (t, J = 8 Hz, 1H); 5,05 (s, 2H); 1,14 (m, 2H); 1,04 (m, 2H).

30

35

Ejemplo 5Carbamato de bencil-1-((4-((2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)carbamoyl)fenil)carbamoyl)ciclopropilo

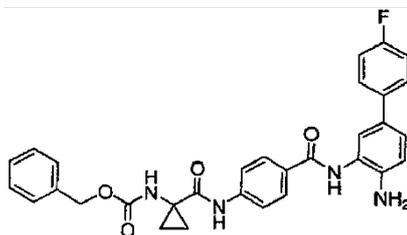
40

Se siguió un procedimiento parecido al del ejemplo 4 para obtener el compuesto del título utilizando el éster terc-butílico del ácido (2-amino-4-tiofen-2-ilfenil)-carbámico. $C_{29}H_{26}N_4O_4S$ 527,1 (M + 1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,74 (s, 1H); 9,60 (s, 1H); 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,40-7,17 (m, 8H); 6,92 (m, 1H); 6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 5,05 (brs, 2H); 5,02 (s, 2H); 1,36 (m, 2H); 1,01 (m, 2H).

45

Ejemplo 6

Carbamato de bencil-1-((4-((2-amino-5-(4-fluorofenil)fenil)carbamoil)fenil)carbamoil)ciclopropilo

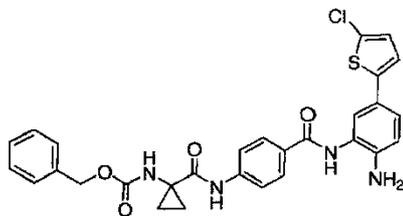


5 Se siguió un procedimiento parecido al del ejemplo 4 para obtener el compuesto del título utilizando el éster terc-butílico del ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico. $C_{31}H_{27}N_4O_4F$ 539,1 (M + 1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,74 (s, 1H); 9,60 (s, 1H); 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,53-7,14 (m, 10H); 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 5,05 (brs, 2H); 5,02 (s, 2H); 1,36 (m, 2H); 1,01 (m, 2H).

10

Ejemplo 7

Carbamato de bencil-1-((4-((2-amino-5-(5-clorotiofen-2-il)fenil)carbamoil)fenil)carbamoil)ciclopropilo



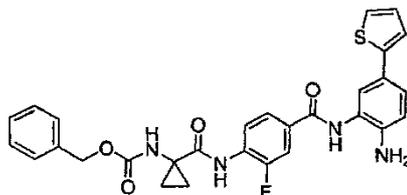
15 Se siguió un procedimiento parecido al del ejemplo 4 para obtener el compuesto del título utilizando el éster terc-butílico del ácido 2-amino-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-fenil]-carbámico. $C_{29}H_{25}N_4O_4Cl$ 560,7 (M + 1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,76 (s, 1H); 9,61 (s, 1H); 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,380-7,02 (m, 9H); 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 5,19 (s, 2H); 5,05 (s, 2H); 1,41 (m, 2H); 1,04 (m, 2H).

20

Ejemplo 8

Carbamato de bencil-1-((4-((2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)carbamoil)-2-fluorofenil)carbamoil)ciclopropilo

25

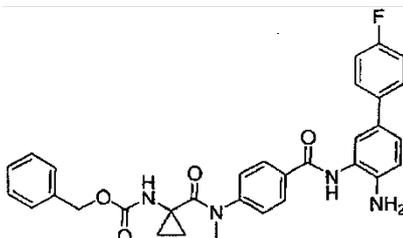


30 Se siguió un procedimiento parecido al del ejemplo 4 para obtener el compuesto del título utilizando 4-amino-3-fluorobenzoato de etilo y éster terc-butílico del ácido (2-amino-4-tiofen-2-il-fenil)carbámico. $C_{29}H_{26}N_4O_4SF$ 544,8 (M + 1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,73 (s, 1H); 9,39 (s, 1H); 8,1 (9s, 1H); 7,89-7,81 (m, 3H); 7,43-7,21 (m, 8H); 7,02 (m, 1H); 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 5,2 (brs, 1H); 5,07 (s, 2H); 1,40 (m, 2H); 1,08 (m, 2H).

30

Ejemplo 9

35 Carbamato de bencil-1-((4-((2-amino-5-(4-fluorofenil)fenil)carbamoil)fenil)(metil)carbamoil)ciclopropilo

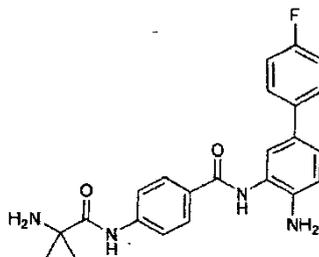


Se siguió un procedimiento parecido al del ejemplo 4 para obtener el compuesto del título utilizando 4-(metilamino)benzoato de metilo y éster terc-butílico del ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)carbámico. $C_{32}H_{29}N_4O_4F$ 552,8 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,74 (s, 1H); 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,55-7,1,7 (m, 13H); 6,94-6,84 (m, 2H); 5,03 (brs, 2H); 4,83 (s, 2H); 3,16 (s, 3H); 1,41 (m, 2H); 0,81 (m, 2H).

5

Ejemplo 10

N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(1-aminociclopropanocarboxamido)benzamida



10

Al ácido 1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxílico (955 mg, 4,74 mmol) en DMF (12 ml), se le añadió HATU (2,2 g, 5,7 mmol), éster etílico del ácido 4-aminobenzoico (861 mg, 5,22 mmol) y NMM (1,6 ml, 14,22 mmol), y se agitó a 50°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó dos veces con HCl 1 N, dos veces con NaOH 1 N, una vez con agua y solución saturada de cloruro sódico respectivamente, y se secó sobre $MgSO_4$. Mediante filtración y concentración se obtuvo el éster, que se utilizó en la siguiente etapa.

15

Al éster anterior (1,62 g, 4,65 mmol) en etanol/THF (2:1, 15 ml) se le añadió NaOH 1 N (10 ml, 10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 16 horas, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se lavó dos veces con éter. A continuación, la fase acuosa se neutralizó con HCl 6 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre $MgSO_4$. Se filtró y se concentró, obteniéndose el ácido, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

20

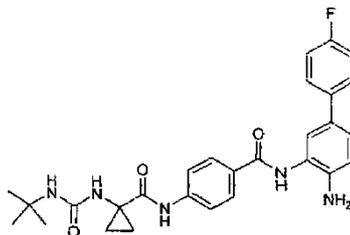
Al ácido anterior (320 mg, 1,0 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió HATU (570 mg, 1,52 mmol), éster terc-butílico del ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico (302 mg, 1,0 mmol) y NMM (0,22 ml, 2,0 mmol), y se agitó a 50°C durante 18 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetonitrilo, y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua, y se secó, obteniéndose éster terc-butílico del ácido (3-{4-[(1-terc-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarbonil]-amino]-benzoilamino}-4'-fluoro-bifenil-4-il)carbámico. Al compuesto anterior protegido con bis-Boc se le añadió HCl 4,0 M en dioxano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se agitó. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter y se secó, obteniéndose el compuesto del título. $C_{23}H_{21}N_4O_2F$ 404,84 (M + 1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,38 (s, 1H); 9,99 (s, 1H); 8,91 (brs, 3H); 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,76 (s, 1H); 7,66 (m, 2H); 7,51-7,24 (m, 4H); 1,66 (M, 2H); 1,40 (m, 2H).

25

30

Ejemplo 11

N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(1-(3-terc-butilureido)ciclopropanocarboxamido)benzamida



40

Al ácido 1-(benciloxicarbonilamino)ciclopropanocarboxílico (500 mg, 2,12 mmol) en $CHCl_3$ (8 ml) se le añadió EEDQ (629 mg, 2,54 mmol), 4-aminobenzoato de terc-butilo (411 mg, 2,12 mmol) y TEA (0,4 ml, 3,18 mmol), y se agitó a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó dos veces con solución acuosa de ácido cítrico al 10%, dos veces con NaOH 1 N, una vez con agua y solución saturada de cloruro sódico respectivamente, y se secó sobre $MgSO_4$. Mediante filtración y concentración se obtuvo el éster, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

45

Al éster anterior en DCM se le añadió TFA y se agitó a temperatura ambiente. Tras 12 horas, la mezcla de reacción se concentró y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. Al ácido anterior en DMF se le añadió HATU, éster terc-butílico del ácido 3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-ilcarbámico y NMM. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante

50

16 horas y se diluyó con agua y acetonitrilo. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó, obteniéndose el éster terc-butílico del ácido (3-{4-[(1-benciloxicarbonilamino-ciclopropanocarbonil)-amino]-benzoilamino}-4'-fluoro-bifenil-4-il)carbámico.

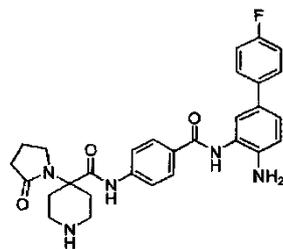
5 A una solución de éster terc-butílico del ácido 3-{4-[(1-benciloxicarbonilamino-ciclopropanocarbonil)-amino]-benzoilamino}-4'-fluoro-bifenil-4-il)carbámico (200 mg, 0,313 mmol) en acetato de etilo (3 ml) se le añadió 1,4-ciclohexadieno (0,35 ml) y Pd al 10% sobre carbono (40 mg). La mezcla de reacción se calentó por microondas (Biotage) a 100°C durante 30 minutos, se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró, obteniéndose el éster terc-butílico del ácido (3-{4-[(1-amino-ciclopropanocarbonil)-amino]-benzoilamino}-4'-fluorobifenil-4-il)carbámico, que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

15 El compuesto bruto anterior se disolvió en DCM (4 ml), se trató consecutivamente con trietilamina (0,06 ml, 0,46 mmol) e isocianato de terc-butilo (0,04 ml, 0,34 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró, se trató con HCl 4,0 M en dioxano (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró de nuevo, se diluyó con agua y acetonitrilo, se purificó directamente por HPLC preparativa y se liofilizó, obteniéndose el compuesto del título. C₂₈H₃₀N₅O₃F 503,9 (M + 1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,72 (s, 1H); 9,60 (s, 1H); 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,56 (m, 2H); 7,45 (s, 1H); 7,27-7,15 (m, 3H); 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,41 (s, 1H); 5,05 (brs, 2H); 1,34 (m, 2H); 1,22 (s, 9H); 0,89 (m, 2H).

20

Ejemplo 12

N-(4-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-4-carboxamida



25

25 A una solución de 4-amino-1-BOC-piperidin-4-carboxilato de metilo (2,0 g, 6,78 mmol) en DCM (15 ml) y piridina (2,10 ml, 20,35 mmol), se le añadió lentamente cloruro de 4-clorobutirilo (0,84 ml, 7,5 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se enfrió con NaHCO₃ saturado (30 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. A continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado acuoso y solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, obteniéndose el éster 1-terc-butílico 3-metílico del ácido 4-(4-cloro-butirilamino)-piperidin-1,4-dicarboxílico, que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

35

35 Se añadió el compuesto éster en THF seco (15 ml) a una suspensión de NaH (352 mg, 8,81 mmol) en THF seco (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió con agua (4 ml), se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se purificó por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice con elución por etapas utilizando acetato de etilo/hexanos a entre el 50% y el 100%, obteniéndose el éster 1-terc-butílico 4-metílico del ácido 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1,4-dicarboxílico (1,28 g, rendimiento del 58,0%).

40

40 Al éster (1,28 g, 3,92 mmol) en metanol (12 ml) se le añadió NaOH 3 N (10 ml, 31,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 12 horas, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se neutralizó con HCl 6 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, obteniéndose un ácido que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

45

45 Al ácido anterior (312 mg, 1,0 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió HATU (570 mg, 1,52 mmol), éster terc-butílico del ácido 3-(4-aminobenzoilamino)-4'-fluoro-bifenil-4-ilcarbámico (421 mg, 1,00 mmol) y NMM (0,33 ml, 3,0 mmol), y se agitó a 50°C durante 18 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetonitrilo y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. A continuación, el sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con elución mediante acetato de etilo/hexanos al 80%, obteniéndose el terc-butílico del ácido 4-[4-(4-terc-butoxicarbonilamino-4'-fluoro-bifenil-3-ilcarbamoil)-fenilcarbamoil]-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carboxílico.

55

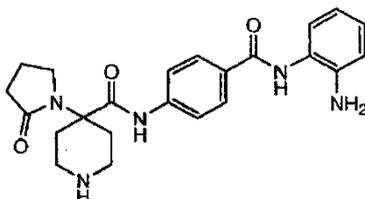
55 Al compuesto anterior protegido con bis-Boc, se le añadió HCl 4,0 M en dioxano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se agitó. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter y se secó, obteniéndose el compuesto del título. C₂₉H₃₀N₅O₃F 515,8 (M + 1). ¹H-RMN (400

MHz, DMSO-d₆): δ 10,12 (brs, 1H); 9,83 (s, 1H); 8,88 (brs, 2H); 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,64-7,61 (m, 3H); 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,26 (m, 3H); 3,53 (m, 2H); 3,51-3,10 (m, 4H); 2,39-1,99 (m, 6H).

Ejemplo 13

5

N-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-4-carboxamida

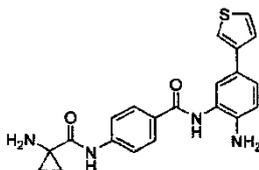


10 Se siguió un procedimiento parecido al del ejemplo 12 para obtener el compuesto del título utilizando N-Boc-1,2-fenilendiamina en lugar del éster terc-butílico del ácido 3-(4-amino-benzoilamino)-4'-fluoro-bifenil-4-ilcarbámico. C₂₃H₂₇N₅O₃ 422,0 (M + 1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,28 (s, 1H); 9,88 (s, 1H); 9,01 (brs, 1H); 8,89 (brs, 1H); 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,47-7,24 (m, 4H); 3,69 (m, 2H); 3,51-2,46 (m, 4H); 2,36-2,24 (m, 2H); 2,22-2,15 (m, 4H); 2,04-1,95 (m, 2H).

15

Ejemplo 14

N-(2-amino-5-(tiofen-3-il)fenil)-4-(1-aminociclopropano-carboxamido)benzamida



20

Al ácido 1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxílico (955 mg, 4,74 mmol) en DMF (12 ml), se le añadió HATU (2,2 g, 5,7 mmol), éster etílico del ácido 4-aminobenzoico (861 mg, 5,22 mmol) y NMM (1,6 ml, 14,22 mmol), y se agitó a 50°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con HCl 1 N (2x), NaOH 1 N (2x), agua y solución saturada de cloruro sódico, y se secó (MgSO₄). Mediante filtración y concentración se obtuvo el éster, que se utilizó en la siguiente etapa.

25

Al éster anterior (1,62 g, 4,65 mmol) en EtOH/THF (2:1, 15 ml) se le añadió NaOH 1 N (10 ml, 10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 16 horas, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se lavó con éter (2x). A continuación, la fase acuosa se neutralizó con HCl 6 N y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se secaron (MgSO₄). Se filtró y se concentró, obteniéndose el ácido, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

30

Al ácido anterior (480 mg, 1,5 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió HATU (855 mg, 2,25 mmol), éster terc-butílico del ácido [2-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-carbámico (500 mg, 1,5 mmol) y NMM (0,33 ml, 3,0 mmol) y se agitó a 50°C durante 50 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetonitrilo y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. A continuación, el sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con elución mediante acetato de etilo/hexanos al 60%, obteniéndose el éster terc-butílico del ácido [2-{4-[(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarbonil)-amino]-benzoilamino}-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-carbámico.

35

Al boronato anterior (288 mg, 0,45 mmol), se le añadió 3-bromotiofeno (74 mg, 0,45 mmol), PdCl₂ (dppf) (66 mg, 0,09 mmol), K₂CO₃ (125 mg, 0,91 mmol) en tolueno/EtOH/agua (2:1:1,4 ml) y se calentó en microondas (Emry's Optimizer) a 110°C. Tras 20 min, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con elución mediante acetato de etilo/hexanos al 70%, obteniéndose el éster terc-butílico del ácido [2-{4-[(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarbonil)-amino]-benzoilamino}-4-tiofen-3-il-fenil]-carbámico.

40

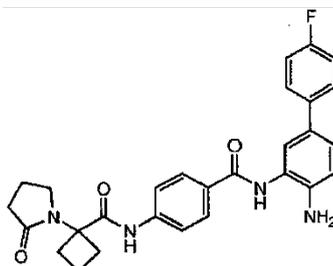
Al compuesto anterior protegido con bis-Boc, se le añadió HCl 4,0 M en dioxano (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetonitrilo y se purificó directamente por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto del título tras la liofilización. C₂₁H₂₀N₄O₂S 392,8 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,61 (s, 1H); 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,53-7,30 (m, 5H); 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,97 (s, 2H); 1,19 (m, 2H); 0,89 (m, 2H).

45

50

Ejemplo 15

N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(1-(2-oxopirrolidin-1-il)ciclobutanocarboxamido)benzamida



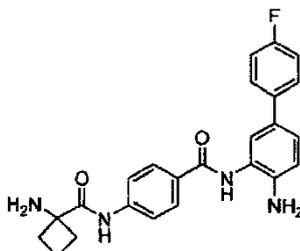
5

Se siguió un procedimiento parecido al del ejemplo 12 para obtener el compuesto del título utilizando 1-amino-1-ciclobutanocarboxilato de etilo monoclorhidrato en lugar de 4-amino-1-Boc-piperidin-4-carboxilato de metilo. $C_{28}H_{27}FN_4O_3$ 486,9 (M + 1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,64 (s, 1H); 9,48 (s, 1H); 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,56-7,45 (m, 3H); 7,27-7,17 (m, 3H); 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 5,04 (brs, 2H); 3,54 (m, 2H); 2,60-2,57 (m, 2H); 2,41-2,33 (m, 2H); 2,27 (m, 2H); 2,02-1,96 (m, 2H); 1,84-1,78 (m, 2H).

10

Ejemplo 16

15 N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(1-aminociclobutanocarboxamido)benzamida

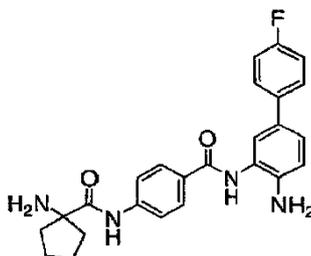


20

Se siguió un procedimiento parecido al del ejemplo 10 para obtener el compuesto del título utilizando ácido 1-terc-butoxicarbonilaminociclobutanocarboxílico y éster terc-butílico del ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)carbámico. $C_{24}H_{23}N_4O_2F$ 418,8 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,74 (brs, 1H); 10,24 (brs, 1H); 8,87 (brs, 2H); 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,88-7,62 (m, 3H); 7,48-7,47 (m, 1H); 7,27 (m, 3H); 2,82-2,75 (m, 2H); 2,31-1,95 (m, 4H).

Ejemplo 17

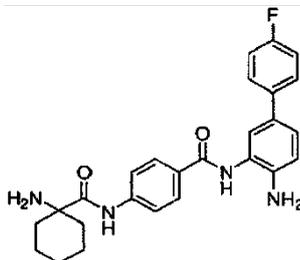
N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(1-aminociclopentanocarboxamido)benzamida



30

Se siguió un procedimiento parecido al del ejemplo 10 para obtener el compuesto del título utilizando ácido 1-terc-butoxicarbonilaminociclopentanocarboxílico y éster terc-butílico del ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)carbámico. $C_{25}H_{25}N_4O_2F$ 432,9 (M+1). 1H -RMN (400- MHz, DMSO- d_6): δ 9,59 (s, 1H); 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,52-7,42 (m, 3H); 7,24-7,14 (m, 3H); 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,97 (brs, 2H); 2,43-1,97 (m, 2H); 1,75-1,50 (m, 6H).

35

Ejemplo 184-[(1-amino-ciclohexanocarboxil)-amino]-N-4-amino-4'-fluoro-bifenil-3-il-benzamida

5 Se siguió un procedimiento parecido al del ejemplo 10 para obtener el compuesto del título utilizando ácido 1-terc-butoxicarbonilaminociclohexanocarboxílico y éster terc-butílico del ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)carbámico. $C_{26}H_{27}N_4O_2F$ 446,8 (M + 1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,61 (s, 1H); 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,56-7,52 (m, 2H); 7,45 (s, 1H); 7,27-7,17 (m, 3H); 6,83 (d, J= 8,4 Hz, 1H); 5,04 (s, 2H); 1,83-1,77 (m, 2H); 1,57-1,45 (m, 7H); 1,21 (m, 1H).

Ejemplo 19Ensayos biológicos

15 La actividad inhibitora de las HDAC del compuesto del ejemplo 1 se midió mediante un ensayo en el que se utilizó HDAC-1 o HDAC-3 como molécula diana. El compuesto de ensayo se suspendió en DMSO y se valoró en el mismo DMSO. A continuación se fijó en una placa de ensayo de 384 pocillos. La enzima, HDAC-1 o HDAC-3, se diluyó en el tampón de ensayo, que contenía Tris-HCl 25 mM (pH 8,0), NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM y Tween-20 al 0,01%, y se añadió al compuesto fijado previamente. La mezcla de enzima/compuesto se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sustrato peptídico que contenía un par fluoróforo/silenciador se diluyó en el mismo tampón de ensayo y se añadió a la mezcla de compuesto/enzima, iniciándose la reacción. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante aproximadamente 45 minutos. Se diluyó una solución concentrada de revelador en el tampón de ensayo y se añadió a la reacción. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos y se leyó la fluorescencia relativa en un instrumento lector.

La siguiente tabla muestra datos de IC_{50} para el compuesto de ensayo con los protocolos descritos anteriormente.

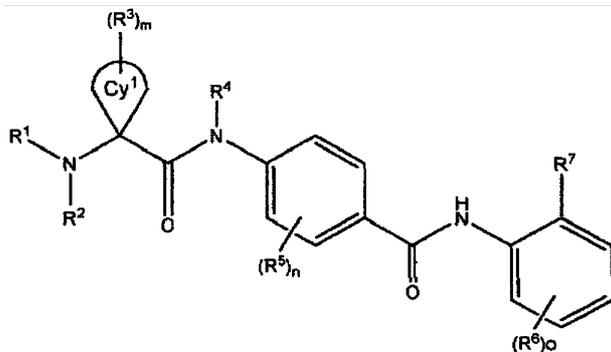
Tabla 1. IC_{50} del compuesto inhibidor de HDAC

Compuesto	Actividad inhibitora de HDAC-1 (IC_{50} [μ M])	Actividad inhibitora de HDAC-3 (IC_{50} [μ M])
Ejemplo 1	0,0447	0,3780
Ejemplo 2	0,0628	0,3780
Ejemplo 3	0,0609	0,4820
Ejemplo 4	0,0250	0,1710
Ejemplo 5	0,0034	>10,0
Ejemplo 6	0,0074	>10,0
Ejemplo 7	0,0267	>10,0
Ejemplo 8	0,0056	>10,0
Ejemplo 9	0,0082	7,515
Ejemplo 10	0,0052	>10,0
Ejemplo 11	0,0090	>10,0

Los resultados del ensayo con sustratos de HDAC-1 y HDAC-3 indican que los compuestos tienen actividad inhibitora frente a las enzimas HDAC y, por consiguiente, pueden ser útiles para tratar o inhibir enfermedades causadas por una actividad anormal de las HDAC.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de entre los de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



Formula (I)

5

en la que

10

Cy^1 es cicloalquilideno o heterocicloalquilideno;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:

15

(a) H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo y arilalquilo; y

(b) $R^8-C(O)-X^1-$, $R^8-O-C(O)-X^1-$ y $R^8-S(O)_a-X^1-$,

20

en el que X^1 se selecciona de entre el grupo que consiste en un enlace, -NH-alquileno C_{1-6} , -O-alquileno C_{1-6} , alquileno C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} , alquinileno C_{2-6} , cicloalquileno C_{3-6} , arileno y heterocicileno;

25

R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, hidroxilo, amino, alquilo, alcoxi, *N*-alquilamino, *N,N*-dialquilamino, cicloalquilo y heterociclilo; y

a es 0, 1 o 2;

30

en la que cada R^1 y cada R^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más A cuando dicha sustitución opcional es químicamente factible;

R^3 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

(a) ciano, oxo, halo, nitro, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

(b) $R^9-C(O)-X^2-$, $R^9-O-C(O)-X^2-$ y $R^9-S(O)_a-X^2-$,

35

en el que X^2 se selecciona de entre el grupo que consiste en un enlace, -NH-alquileno C_{1-6} , -O-alquileno C_{1-6} , alquileno C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} , alquinileno C_{2-6} , cicloalquileno C_{3-6} , arileno y heterocicileno; y

a es 0, 1 o 2,

40

en la que cada R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más B cuando dicha sustitución opcional es químicamente factible; o

45

cuando m es 2, los dos grupos R^3 están sustituidos en el mismo átomo de carbono de anillo de Cy^1 y, junto con el átomo de carbono de anillo de Cy^1 , forman un anillo situado en Cy^1 en una configuración de espiro, en el que el anillo espiro es cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es un número entero de 0 al número máximo de posiciones sustituibles en Cy^1 ;

50

R^4 se selecciona de entre el grupo que consiste en -H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino y arilamino, en la que R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados de entre halo, oxo, hidroxilo, amino, alquilamino, carbamoiloxi, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, cuando dicha sustitución opcional es químicamente factible;

5 R^5 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, nitro, ciano, haloalquilo, haloalcoxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, alquilo C_{1-10} , alquenoilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} , alcanoililo C_{1-10} , N-(alquilo C_{1-10})amino, N,N-(alquilo C_{1-10})₂amino, alcanoilamino C_{1-10} , N-(alquilo C_{1-10})carbamoilo, N,N-(alquilo C_{1-10})₂carbamoilo, (alquilo C_{1-10})-S(O)_a, en el que a es 0, 1 o 2, NH₂-S(O)₂NH-, N-(alquilo C_{1-10})sulfamoilo, N,N-(alquilo C_{1-10})₂sulfamoilo, cicloalquilo, heterociclico y arilo;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

10 R^6 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en -H, halo, haloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en amino, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

o es 0, 1, 2, 3 o 4;

15 R^7 es NH₂- u OH-;

20 A se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en oxo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carbamoilo, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alcanoilamino C_{1-10} , N-(alquilo C_{1-10})amino, N,N-(dialquilo C_{1-10})amino, alcanoililo C_{1-10} , N-(alquilo C_{1-10})carbamoilo, N,N-(dialquilo C_{1-10})carbamoilo, cicloalquilo C_{3-10} , (cicloalquilo C_{3-10})alquilo C_{1-10} , cicloalcoxi C_{3-10} , haloalcoxi C_{1-10} , heterocicloalquilo, (heterocicloalquilo)alquilo C_{1-10} , arilo, (arilo)alquilo C_{1-10} , heteroarilo, (heteroarilo)alquilo C_{1-10} y R(R')(R'')sililo, en el que R, R' y R'' son independientemente alquilo o arilo, o

25 cuando R^1 o R^2 son un grupo cíclico saturado o insaturado, dos grupos A pueden estar sustituidos en posiciones adyacentes de R^1 o R^2 y forman un resto cíclico, saturado o insaturado, de 5 o 6 miembros para realizar un anillo fusionado con R^1 o R^2 , en el que el resto cíclico puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; y

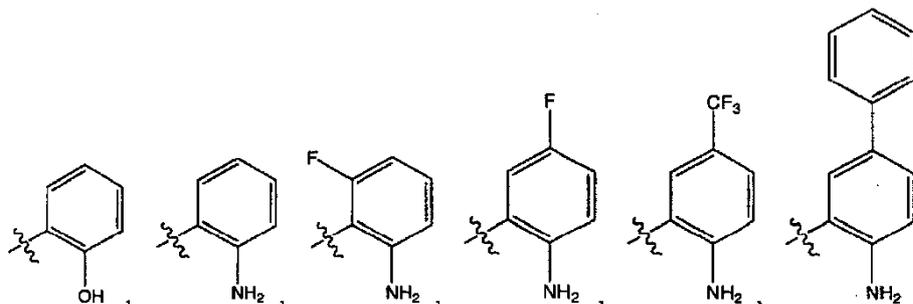
30 B se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halo, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , N-(alquilo C_{1-10})amino, N,N-(dialquilo C_{1-10})amino, N-(alquilo C_{1-10})carbamoilo, N,N-(dialquilo C_{1-10})carbamoilo, haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{3-10} , heteroarilo, (alquilo C_{1-10})cicloalquilo C_{3-10} y R(R')(R'')sililo, en el que R, R' y R'' son independientemente alquilo o arilo.

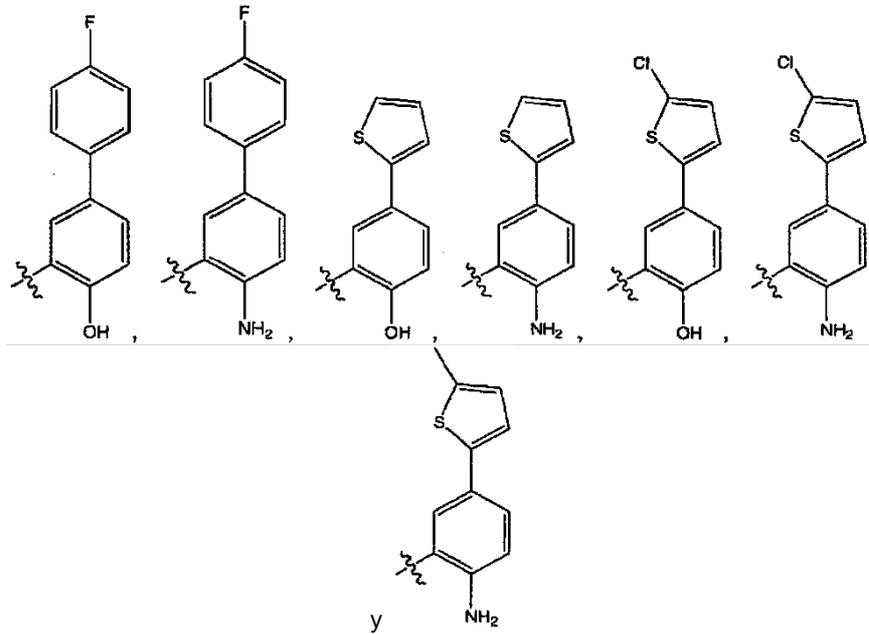
35 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Cy¹ es cicloalquilideno C_{3-7} o heterocicloalquilideno que presenta de 3 a 7 miembros de anillo.

40 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en -H, alquilo y carboxi, en el que cada R^1 y R^2 están opcionalmente sustituidos por uno o más A seleccionados de entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, aralquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo y heteroarilalquilo.

45 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 se selecciona de entre el grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, trifluoroetilo, N,N-dimetilaminoetilo, pirrolidiniletilo, bencilo, piridinilmetilo, etilpiridinilmetilo, acetilpiperaziniletilo, metilsulfonamidoetilo, metoxietilo, metoxicarbonilaminoetilo, pirazinilaminoetilo, clorofluorobencilo, trifluorometilpiridinilmetilo, imidazoliletilo, imidazolilmetilo, metildioxopiperidinilmetilo, dioxopirrolidiniletilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, morfolinocarboniletilo, hidroximetilpropilo, fluorofenilo y tetrahidropirano.

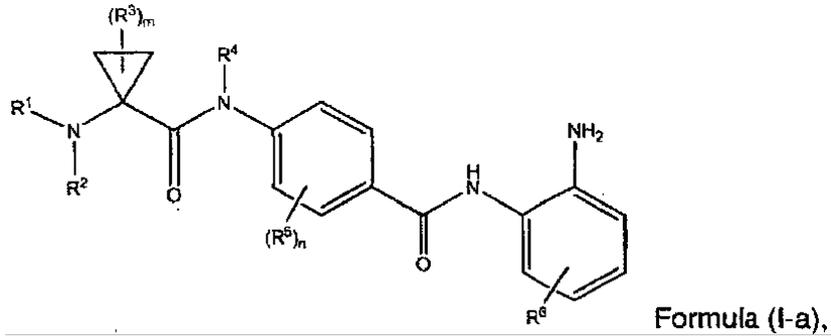
50 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 y R^7 se seleccionan para realizar cualquiera de las sustituciones siguientes en el anillo de fenilo unido al conector -fenil-C(O)-NH-:





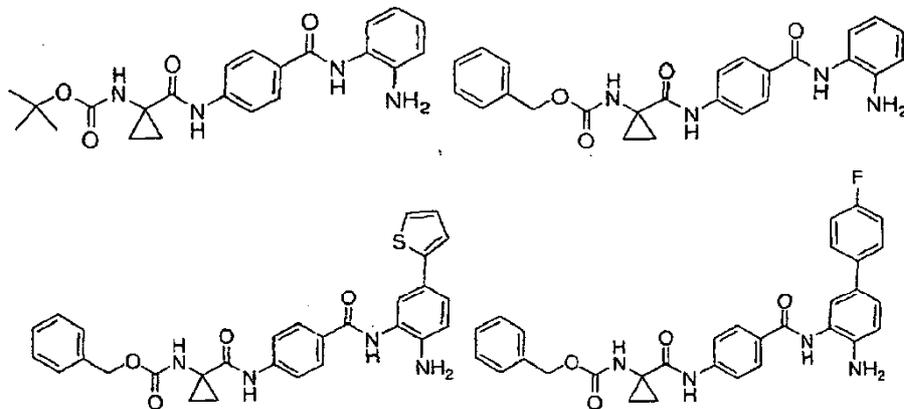
en el que la línea ondulada es una posición de unión al conector -fenil-C(O)-NH-

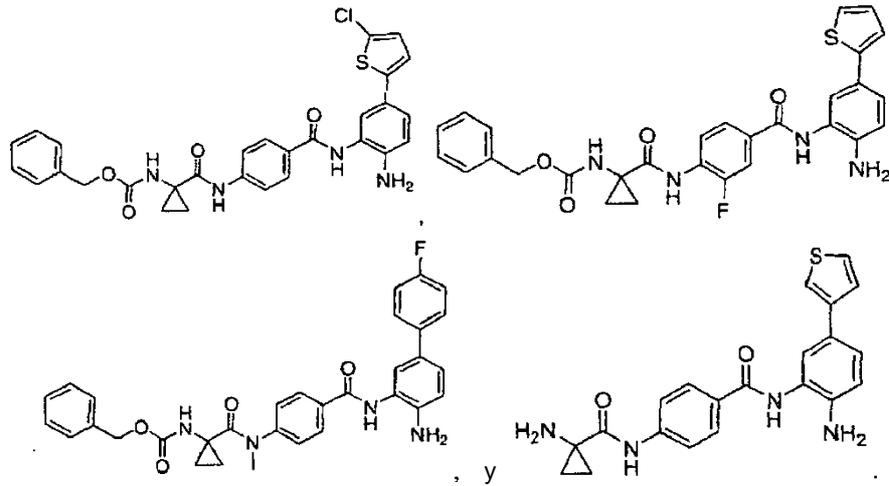
- 5
6. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre los de fórmula (I-a) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



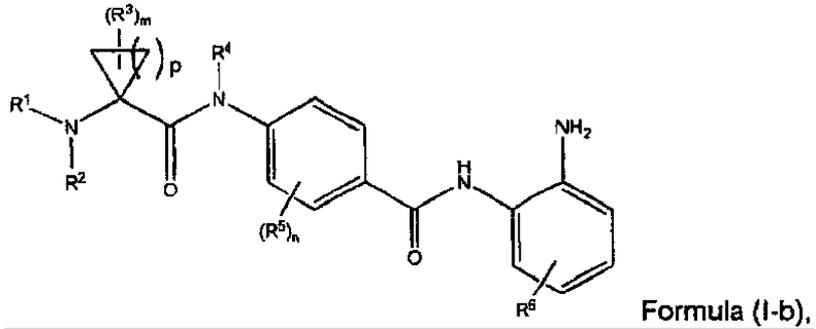
10 en la que R^3 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo y arilo; y m es 0, 1 o 2;

- 15 7. Compuesto según la reivindicación 6, que es seleccionado de entre el grupo que consiste en:



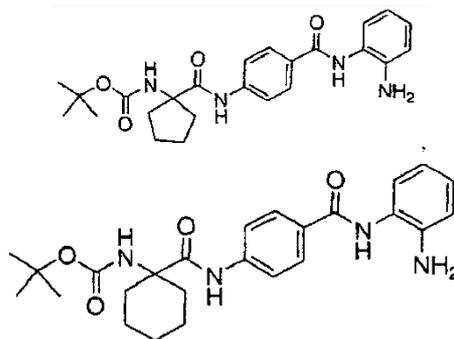


5 8. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre los de fórmula (I-b) y sus sales farmacéuticamente aceptables:

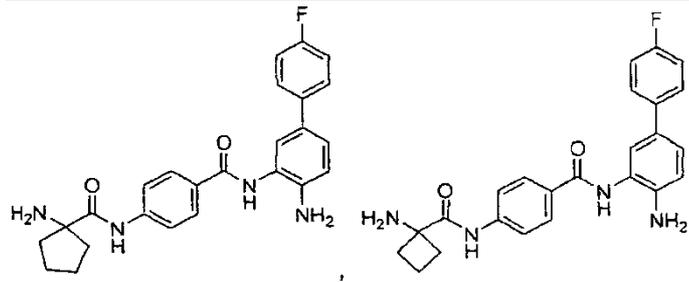


10 en la que R³ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halo, hidroxi, alquilo y arilo; y p es 2, 3, 4 o 5.

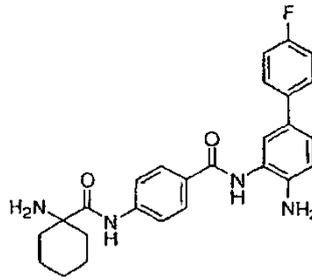
9. Compuesto según la reivindicación 8, que es seleccionado de entre el grupo que consiste en:



15

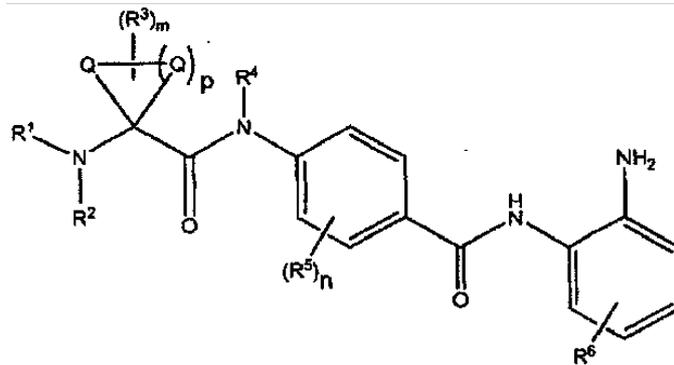


y



10. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre los de fórmula (I-c) y sus sales farmacéuticamente aceptables:

5



Formula (I-c)

en la que

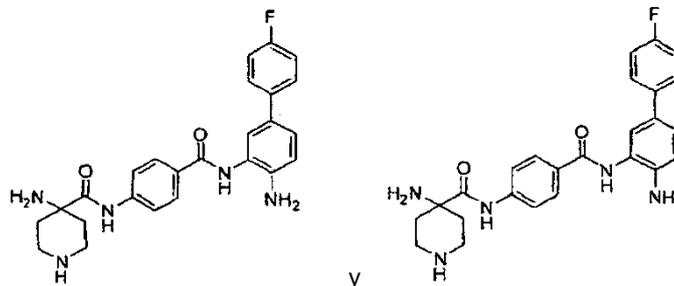
10 p es 2, 3, 4 o 5, y Q se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en -CH₂-, -NH-, -O- y -S-, en el que por lo menos un Q es un átomo de anillo distinto de carbono.

R³ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo y arilo;

15 R⁵ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, carboxi, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alcanoilo C₁₋₁₀, N-(alquilo C₁₋₁₀)amino y N,N-(alquilo C₁₋₁₀)₂amino; y

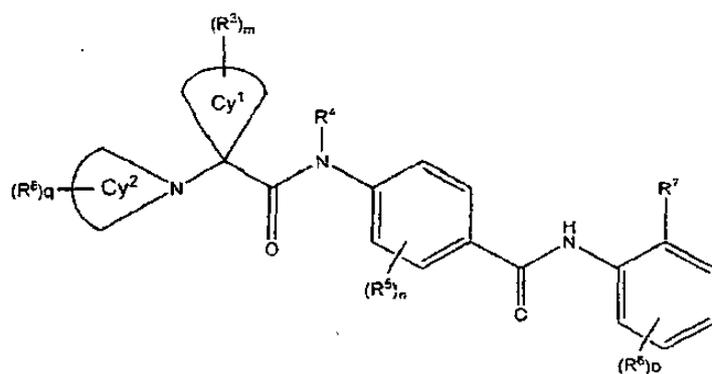
p es 1, 2, 3, 4 o 5.

20 11. Compuesto según la reivindicación 10, que es seleccionado de entre el grupo que consiste en:



12. Compuesto seleccionado de entre los de fórmula (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables:

25



Formula (II)

en la que

5 Cy^2 es un heterociclilo que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno de anillo, en el que Cy^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^8 donde sea químicamente factible;

q es un número entero de 0 al número máximo de posiciones sustituibles en Cy^2 ;

10 R^8 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

(a) ciano, oxo, halo, nitro, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; y

15 (b) $R^{10}-C(O)-X^3$, $R^{10}-O-C(O)-X^3$ y $R^{10}-S(O)_a-X^3$,

en el que X^3 es un enlace, -NH-alquileo C_{1-6} , -O-alquileo C_{1-6} , alquileo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenilo C_{2-6} , cicloalquileo C_{3-6} , arileno y heterociclileno;

20 R^{10} se selecciona de entre el grupo que consiste en H, amino, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, *N,N*-dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y arilo; y

a es 0, 1 o 2,

25 en la que R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más D, cuando dicha sustitución opcional resulte químicamente factible; o

cuando q es 2, los dos grupos R^8 pueden estar sustituidos en el mismo átomo de carbono de anillo de Cy^2 y junto con el átomo de carbono de anillo de Cy^2 forman un anillo situado en Cy^2 en una configuración de espiro, en el que el anillo espiro es cicloalquilo o heterocicloalquilo;

30 Cy^1 es cicloalquilideno o heterocicloalquilideno y está opcionalmente sustituido con uno o más R^3 donde sea químicamente factible;

35 R^3 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

(a) ciano, oxo, halo, nitro, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; y

40 (b) $R^9-C(O)-X^2$, $R^9-O-C(O)-X^2$ y $R^9-S(O)_a-X^2$,

en el que X^2 se selecciona de entre el grupo que consiste en un enlace, -NH-alquileo C_{1-6} , -O-alquileo C_{1-6} , alquileo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenilo C_{2-6} , cicloalquileo C_{3-6} , arileno y heterociclileno;

45 R^9 se selecciona de entre el grupo que consiste en amino, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, *N,N*-dialquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, y arilo; y

a es 0, 1 o 2,

50 en la que R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más B, cuando dicha sustitución opcional resulta químicamente factible; o

dos grupos R^3 están sustituidos en el mismo átomo de carbono de anillo de Cy^1 y, junto con el átomo de carbono de anillo de Cy^1 , forman un anillo situado en Cy^1 en una configuración de espiro, en el que el anillo espiro es

cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es un número entero de 0 al número máximo de posiciones sustituibles en Cy¹;

5 R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en -H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, arilamino y haloalquilo;

10 R⁵ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, nitro, ciano, haloalquilo, haloalcoxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, alquilo C₁₋₁₀, alquenoilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alcanóilo C₁₋₁₀, N-(alquilo C₁₋₁₀)amino, N,N-(alquilo C₁₋₁₀)₂amino, alcanoilamino C₁₋₁₀, N-(alquilo C₁₋₁₀)carbamoilo, N,N-(alquilo C₁₋₁₀)₂carbamoilo, (alquilo C₁₋₁₀)-S(O)_a, en el que a es 0, 1 o 2, NH₂-S(O)₂NH-, N-(alquilo C₁₋₁₀)sulfamoilo, N,N-(alquilo C₁₋₁₀)₂sulfamoilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

15 n es 0, 1, 2, 3 o 4;

15 R⁶ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en -H, halo, haloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en amino, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; y

20 o es 0, 1, 2, 3 o 4;

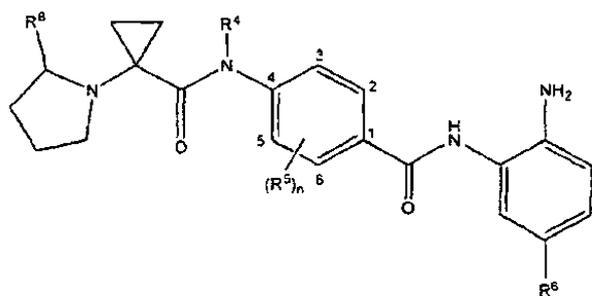
R⁷ es NH₂- u OH-;

25 B y D se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en halo, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, N-(alquilo C₁₋₁₀)amino, N,N-(dialquilo C₁₋₁₀)amino, N-(alquilo C₁₋₁₀)carbamoilo, N,N-(dialquilo C₁₋₁₀)carbamoilo, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₃₋₁₀, heteroarilo, (alquilo C₁₋₁₀)cicloalquilo C₃₋₁₀ y R(R')(R'')sililo, en el que R, R' y R'' son independientemente alquilo o arilo.

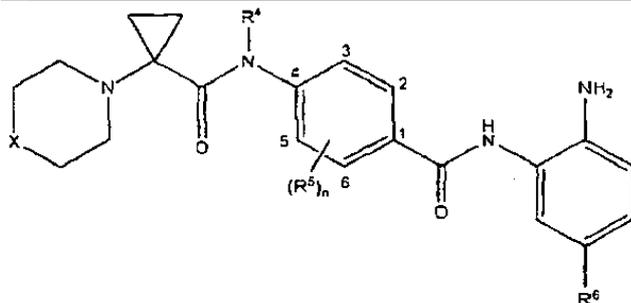
30 13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que Cy² se selecciona de entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo.

35 14. Compuesto según la reivindicación 12, en el que Cy¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en ciclopropilideno, ciclobutilideno, ciclopentilideno, ciclohexilideno, cicloheptilideno y dihidropiranilideno.

15. Compuesto según la reivindicación 12, seleccionado de entre los de fórmulas (II-d1), (II-d2), (II-d3) y (II-d4), y sus sales farmacéuticamente aceptables:

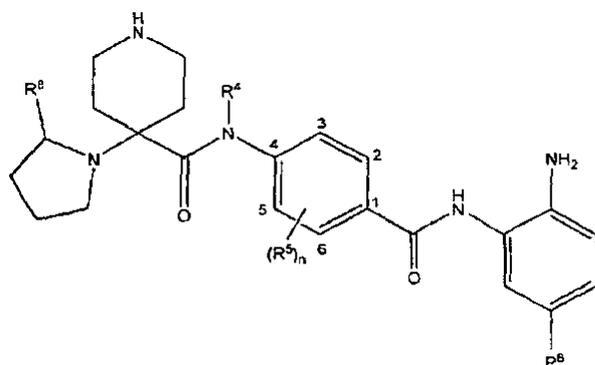


Formula (II-d1),



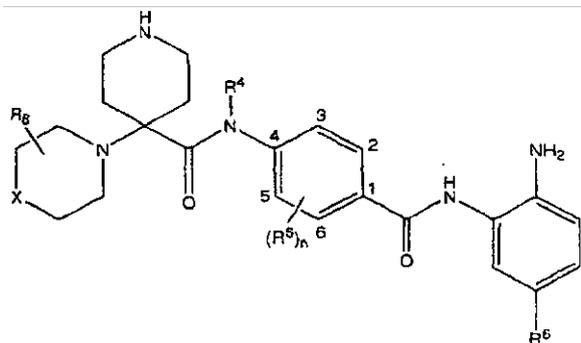
Formula (II-d2),

40



Formula (II-d3),

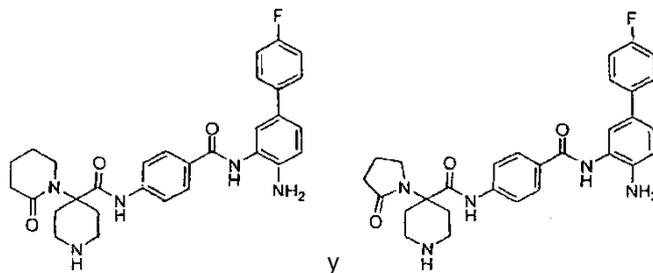
y



Formula (II-d4)

5 en las que R⁶ se selecciona entre oxo, hidroxí, metilo, hidroxí, dialquilamino, carboxi, (N,N-dialquil)carbamoilo, hidroximetilo, hidroxíciclopropilo, fluoro, carboxi y trifluorometilo; y X se selecciona entre átomos de anillo de C, N, O y S.

10 16. Compuesto según la reivindicación 12, que se selecciona de entre el grupo que consiste en



y

15 17. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Composición farmacéutica según la reivindicación 17, que comprende además uno o más agentes anticancerosos.

20 19. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, en la que dichos uno o más agentes anticancerosos se seleccionan de entre el grupo que consiste en ciclofosfamida, dacarbazina, cisplatino, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, fluorouracilo, citarabina, vinblastina, paclitaxel, doxorubicina, bleomicina, mitomicina; prednisona, tamoxifeno, flutamida, asparaginasa, rituximab, trastuzumab, imatinib, ácido retinoico, factor estimulante de colonias, amifostina, lenalidomida, inhibidor de HDAC, inhibidor de CDK, camptotecina y topotecán.

25 20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su utilización en un procedimiento para el tratamiento de un cáncer seleccionado de entre el grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no hodgkiniano, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de piel y cáncer de tiroides.

30 21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su utilización en un procedimiento para el tratamiento de la fibrosis pulmonar o la fibrosis renal.