

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 243**

51 Int. Cl.:

C07D 207/14 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2008 E 08733559 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2134680**

54 Título: **Inhibidores de histona desacetilasa**

30 Prioridad:

13.03.2007 US 906733 P

06.03.2008 US 43450

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

01.04.2016

73 Titular/es:

METHYLGENE INC. (100.0%)

7220, rue Frederick-Banting

Montreal, QC H4S 2A1, CA

72 Inventor/es:

FRECHETTE, SYLVIE;

ISAKOVIC, LUBO;

PAQUIN, ISABELLE;

ROY, SIMON;

MORADEI, OSCAR y

VAISBURG, ARKADII

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 565 243 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de histona desacetilasa

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, a inhibidores de histona desacetilasa. La presente invención se refiere, más en concreto, a compuestos de *N*-(2-amino- e hidroxifenil)amida y a composiciones farmacéuticas de los mismos, y a su uso en la inhibición de la histona desacetilasa.

10

Antecedentes de la técnica

En células eucariotas, el ADN nuclear se asocia con histonas para formar un complejo compacto denominado cromatina. Las histonas constituyen una familia de proteínas básicas que, en general, están altamente conservadas en todas las especies eucariotas. Las histonas centrales, denominadas H2A, H2B, H3 y H4, se asocian para formar un núcleo proteico. El ADN se enrolla alrededor de este núcleo proteico, con los aminoácidos básicos de las histonas interaccionando con los grupos fosfato cargados negativamente del ADN. Aproximadamente 146 pares de bases de ADN envuelven un núcleo de histonas para constituir una partícula de nucleosoma, el motivo estructural de repetición de la cromatina.

20

Csordas, *Biochem. J.*, 265: 23 - 38 (1990) enseña que las histonas se someten a acetilación postraduccional de los grupos ϵ -amino de residuos de lisina N-terminales, una reacción que está catalizada por la histona acetil transferasa (HAT1). La acetilación neutraliza la carga positiva de la cadena lateral de la lisina, y se piensa que tiene un impacto sobre la estructura de la cromatina. De hecho, Taunton y col., *Science*, 272: 408 - 411 (1996), enseñan que el acceso de factores de transcripción a moldes de cromatina se potencia mediante la hiperacetilación de histonas. Taunton y col. enseñan además que se ha encontrado un enriquecimiento en la histona H4 infra-acetilada en regiones transcripcionalmente silenciosas del genoma.

25

La acetilación de histonas es una modificación reversible, estando catalizada la desacetilación por una familia de enzimas denominada histona desacetilasas (HDAC). La clonación molecular de secuencias de genes que codifican para proteínas con actividad de HDAC ha establecido la existencia de un conjunto de isoformas de enzimas HDAC diferenciadas. Grozinger y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.*, 96: 4868 - 4873 (1999), enseñan que las HDAC se pueden dividir en dos clases, la primera representada por proteínas similares a Rpd3 de levaduras, y la segunda representada por proteínas similares a Hd-1 de levaduras. Grozinger y col. también enseñan que las proteínas humanas HDAC-1, HDAC-2 y HDAC-3 son miembros de la primera clase de HDAC, y divulgan nuevas proteínas, denominadas HDAC-4, HDAC-5 y HDAC-6, que son miembros de la segunda clase de HDAC. Kao y col., *Gene & Development*, 14: 55 - 66 (2000), divulgan un miembro adicional de esta segunda clase de HDAC, denominado HDAC-7. Más recientemente, Hu, E. y col. *J. Bio. Chem.* 275: 15254 - 13264 (2000) divulga el miembro más nuevo de la primera clase de histona desacetilasas, HDAC-8, un nuevo miembro de la primera clase de HDAC. Zhou y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.*, 98: 10572 - 10577 (2001) enseñan la clonación y la caracterización de una nueva histona desacetilasa, HDAC-9. Kao y col., *J. Biol. Chem.*, 277: 187 - 93 (2002) enseñan el aislamiento y la caracterización de HDAC-10 de mamífero, una histona desacetilasa novedosa. Gao y col., *J. Biol. Chem.* 277 (28): 25748 - 55 (2002) enseñan la clonación y la caracterización funcional de HDAC-11, un miembro novedoso de la familia de histona desacetilasas humanas. Shore, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.*, 97: 14030 - 2 (2000) divulga otra clase de actividad de desacetilasa, la familia de proteínas Sir2. No ha estado claro qué papeles desempeñan estas enzimas HDAC individuales.

35

40

45

Se ha establecido un vínculo entre la acetilación y la expresión de genes por medio de estudios que utilizan inhibidores de HDAC conocidos. Taunton y col., *Science*, 272: 408 - 411 (1996), divulga una HDAC humana que está relacionada con un regulador transcripcional de levaduras. Cress y col., *J. Cell. Phys.*, 184: 1 - 16 (2000), divulga que, en el contexto del cáncer en humanos, el papel de HDAC es como un correpresor de la transcripción. Ng y col., *TIBS*, 25 (Marzo): 121 - 26 (2000), divulga HDAC como una característica ubicua de los sistemas represores transcripcionales. Magnaghi-Jaulin y col., *Prog. Cell Cycle Res.*, 4: 41 - 47 (2000), divulgan HDAC como un corregulador transcripcional importante para la progresión del ciclo celular.

50

55

Richon y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.*, 95: 3003 - 3007 (1998), divulgan que la actividad de HDAC es inhibida por la tricostatina A (TSA), un producto natural aislado de *Streptomyces hygroscopicus*, que se ha mostrado que inhibe la actividad de la histona desacetilasa y detiene la progresión del ciclo celular en células en las fases G₁ y G₂ (Yoshida y col., *J. Biol. Chem.*, 265: 17174 - 17179 (1990); Yoshida y col., *Exp. Cell Res.*, 177: 122 - 131 (1988), y por un compuesto sintético, el ácido suberoilaniida hidroxámico (SAHA). Yoshida y Beppu, *Exper. Cell Res.*, 177: 122 - 131 (1988), enseñan que TSA da lugar a la detención de fibroblastos de rata en las fases G₁ y G₂ del ciclo celular, lo que implica a HDAC en la regulación del ciclo celular. De hecho, Finnin y col., *Nature*, 401: 188 - 193 (1999), enseñan que TSA y SAHA inhiben el crecimiento celular, inducen la diferenciación terminal y previenen la formación de tumores en ratones. Suzuki y col., patente de EE. UU. con n.º 6.174.905, documento EP 0847992 y documento JP 258863 / 96, divulgan derivados de benzamida que inducen la diferenciación celular e inhiben HDAC. Los documentos WO 03/087057, WO 03/092686, WO 03/024448, WO 2004/069823, WO 00/71703, WO 01/38322,

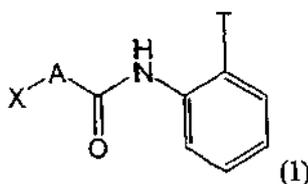
65

WO 01170675, WO 2004/035525, WO 2005/030705 y WO 2005/092899, de entre otros, divulgan compuestos adicionales que sirven como inhibidores de HDAC. Se ha hallado que otros inhibidores de la actividad de la histona desacetilasa, incluyendo trapoxina, depudecina, FR901228 (Fujisawa Pharmaceuticals) y butirato, inhiben de forma similar la progresión del ciclo celular en células (Taunton y col., *Science* 272: 408 - 411, (1996); Kijima y col., *J. Biol. Chem.*, 268 (30): 22429 - 22435 (1993); Kwon y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 95 (7): 3356 - 61 (1998)).

Estos hallazgos sugieren que la inhibición de la actividad de HDAC representa un enfoque novedoso para intervenir en la regulación del ciclo celular y que los inhibidores de HDAC tienen un gran potencial terapéutico en el tratamiento de estados o enfermedades proliferativas celulares. Por lo tanto, existe una necesidad de identificar inhibidores de HDAC adicionales y de identificar las características estructurales requeridas para una potente actividad inhibitoria de HDAC.

Breve resumen de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (1):

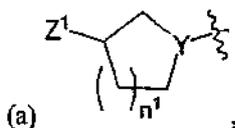


o un N-óxido, hidrato, solvato, sal, complejo o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, así como una mezcla racémica o escalémica, diastereómero, enantiómero o tautómero del mismo, en el que

T es NH₂ u OH;

A es arileno, que está opcionalmente sustituido; y

X es



en el que

Y = N

n¹ = 1 y

Z¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en

R¹²-O-C(O)-N(R²), (hidrocarbilo C₁-C₆)-O-(hidrocarbilo C₁-C₆)-O-C(O)-N(R²)-, (hidrocarbilo C₁-C₆)-O-C(O)NR²- o R¹⁶-O-C(O)-N(R²)-, en el que R¹⁶ se selecciona de entre el grupo que consiste en (hidrocarbilo C₁-C₆)-, Ar- (hidrocarbilo C₁-C₂)-, Het-(hidrocarbilo C₁-C₂)-, Hca-(hidrocarbilo C₀-C₂)- o Cak-(hidrocarbilo C₀-C₂)-;

en donde

cada R² se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, (alquilo C₁-C₅)-, Hca- (alquilo C₀-C₄)-, Cak-(alquilo C₀-C₄)-, R¹⁴-CO-, R¹⁴-SO₂-, R¹⁴-CO-NH- y R¹⁴-CO-O-, en donde cada alquilo está opcionalmente sustituido;

cada R¹² se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en (hidrocarbilo C₁-C₆)-, Ar-(hidrocarbilo C₁-C₆)-, Het-(hidrocarbilo C₁-C₆)-, Hca-(hidrocarbilo C₀-C₆)-, Cak-(hidrocarbilo C₀-C₆)- opcionalmente sustituido; y

cada R¹⁴ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en Ar- e (hidrocarbilo C₁-C₆)- opcionalmente sustituido;

en donde cualquier resto (hidrocarbilo C₁-C₆)- está opcionalmente sustituido, y cada Ar es independientemente un arilo opcionalmente sustituido, cada Het es independientemente un heteroarilo opcionalmente sustituido, cada Hca es independientemente un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y cada Cak es independientemente un cicloalquilo opcionalmente sustituido.

Una referencia a un compuesto de la fórmula (I) (o de forma equivalente, un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o un compuesto de acuerdo con la presente invención, se entiende en el presente documento que incluye una referencia a N-óxidos, hidratos, solvatos, sales, profármacos y complejos farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros, enantiómeros y tautómeros del mismo, a menos que se indique lo contrario.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con la presente invención, hidrocarbilo es alquilo.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con la presente invención, hidrocarbilo C₀-C₆ está sustituido con un resto seleccionado de entre el grupo que consiste en amino, alquilamino, di-alquilamino, alcoxi y halo.

Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la fórmula (1) o un N-óxido, hidrato, solvato, sal, complejo o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla racémica, diastereómero, enantiómero o tautómero del mismo, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de uno o más compuestos de la fórmula (1) o N-óxidos, hidratos, solvatos, sales, complejos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas racémicas, diastereómeros, enantiómeros o tautómeros de los mismos en la fabricación de un medicamento para inhibir la histona desacetilasa en una célula.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de uno o más compuestos de la fórmula (1) o N-óxidos, hidratos, solvatos, sales, complejos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas racémicas, diastereómeros, enantiómeros o tautómeros de los mismos en la fabricación de un medicamento para tratar un estado o enfermedad proliferativa celular en un animal que necesite tal tratamiento.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (1) tal como se ha descrito en lo que antecede en el presente documento para su uso en la inhibición de la histona desacetilasa en una célula, o para su uso en el tratamiento de un estado o enfermedad proliferativa celular en un animal que necesite tal tratamiento.

Lo anterior meramente resume determinados aspectos de la invención y no tiene por objeto ser limitante en su naturaleza. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen más completamente en lo sucesivo.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La invención proporciona compuestos, composiciones y usos para inhibir la actividad enzimática de la histona desacetilasa. La invención también proporciona compuestos, composiciones y usos para tratar estados y enfermedades proliferativas celulares. La literatura de patentes y científica a la que se hace referencia en el presente documento establece un conocimiento que se encuentra a disposición de los expertos en la materia.

En el caso de inconsistencias, prevalecerá la presente divulgación.

Para los fines de la presente invención, se usarán las siguientes definiciones (a menos que se exponga de forma expresa lo contrario):

Tal como se usan en el presente documento, las expresiones "histona desacetilasa" y "HDAC" tienen por objeto hacer referencia a una cualquiera de una familia de enzimas que retiran grupos acetilo de los grupos ϵ -amino de residuos de lisina en el extremo N de una histona. A menos que se indique lo contrario por el contexto, la expresión "histona" tiene por objeto referirse a cualquier proteína histona, incluyendo H1, H2A, H2B, H3, H4, y H5, a partir de cualquier especie. Las histona desacetilasas preferidas incluyen enzimas de clase I y de clase II. Los ejemplos de las HDAC humanas preferidas, incluyen, pero no se limitan a, HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9, HDAC-10, HDAC-11, SirT1, SirT2, SirT3, SirT4, SirT5, SirT6 y SirT7. En algunas otras realizaciones preferidas de la invención, la histona desacetilasa se deriva de una fuente vegetal, protozoaria o fúngica.

Las expresiones "inhibidor de la histona desacetilasa" y "inhibidor de histona desacetilasa" se usan para identificar un compuesto que es capaz de interactuar con una histona desacetilasa y de inhibir su actividad enzimática.

La expresión "inhibir la actividad enzimática de la histona desacetilasa" se usa para indicar una reducción de la capacidad de una histona desacetilasa para retirar un grupo acetilo de una histona. Por ejemplo, la inhibición de la actividad de la histona desacetilasa puede ser por lo menos aproximadamente un 10 %. En algunas realizaciones preferidas de la invención, tal reducción de la actividad de la histona desacetilasa es por lo menos aproximadamente un 50 %, más preferiblemente por lo menos aproximadamente un 75 %, y aún más preferiblemente por lo menos aproximadamente un 90 %. En otras realizaciones preferidas, la actividad de la histona desacetilasa se reduce en por lo menos 95 % e incluso más preferiblemente en por lo menos un 99 %. El valor de CI_{50} es la concentración de inhibidor de la histona desacetilasa que reduce la actividad de una histona desacetilasa a un 50 % de la enzima no inhibida.

La expresión "cantidad efectiva de inhibición" tiene por objeto indicar una dosificación suficiente para dar lugar a la inhibición de la actividad de la histona desacetilasa. La histona desacetilasa se puede encontrar en una célula, que a su vez se puede encontrar en un organismo multicelular. El organismo multicelular puede ser, por ejemplo, una planta, un hongo o un animal, preferiblemente un mamífero y más preferiblemente un ser humano. El hongo puede estar infectando una planta o un mamífero, preferiblemente un ser humano, y por lo tanto se podría encontrar en y / o sobre la planta o el mamífero. Si la histona desacetilasa se encuentra en un organismo multicelular, el uso de acuerdo con el presente aspecto de la invención comprende la etapa de administrar al organismo un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención. La administración puede ser por cualquier vía, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o intrarrectal. En determinadas realizaciones particularmente preferidas, unos compuestos de la invención se administran por vía intravenosa en un

entorno hospitalario. En determinadas otras realizaciones preferidas, la administración preferiblemente puede ser por la vía oral.

Preferiblemente, tal inhibición es específica, es decir, el inhibidor de la histona desacetilasa reduce la capacidad de una histona desacetilasa para retirar un grupo acetilo de una histona a una concentración que es menor que la concentración del inhibidor que se requiere para producir otro efecto biológico no relacionado. Preferiblemente, la concentración del inhibidor que se requiere para una actividad inhibidora de histona desacetilasa es por lo menos 2 veces menor, más preferiblemente por lo menos 5 veces menor, incluso más preferiblemente por lo menos 10 veces menor, y lo más preferiblemente por lo menos 20 veces menor que la concentración que se requiere para producir un efecto biológico no relacionado.

Una referencia a “un compuesto de la fórmula (I)” (o de forma equivalente, “un compuesto de acuerdo con el primer aspecto” o “un compuesto de la presente invención”, se entiende en el presente documento que incluye una referencia a N-óxidos, hidratos, solvatos, sales, profármacos y complejos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas racémicas, diastereómeros, enantiómeros y tautómeros de los mismos y a menos que se indique lo contrario.

Por simplicidad, los restos químicos se definen y se hace referencia a los mismos por todo el presente documento principalmente como restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, acril.). Sin embargo, tales expresiones también se usan para portar restos multivalentes correspondientes bajo las circunstancias estructurales apropiadas evidentes para los expertos en la materia. Por ejemplo, mientras que un resto “alquilo” en general se refiere a un radical monovalente (por ejemplo, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), en determinadas circunstancias un resto de unión bivalente puede ser “alquilo”, caso en el cual los expertos en la materia entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), lo que es equivalente a la expresión “alquilenilo” (de forma similar, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se indica como que es “arilo”, los expertos en la materia entenderán que la expresión “arilo” se refiere al resto divalente correspondiente, arileno.) Se entiende que todos los átomos tienen su número normal de valencias para la formación de enlaces (es decir, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O, y 2, 4, o 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del S). En ocasiones, un resto se puede definir, por ejemplo, como $(\text{A})_a\text{-B-}$, en el que a es 0 o 1. En tales casos, cuando a es 0 el resto es B- y cuando a es 1 el resto es A-B-.

Por simplicidad, una referencia a un heterociclilo “ $\text{C}_n\text{-C}_m$ ” o heteroarilo “ $\text{C}_n\text{-C}_m$ ” significa un heterociclilo o heteroarilo que tiene de “n” a “m” átomos de anillo, en donde “n” y “m” son números enteros. Por lo tanto, por ejemplo, un heterociclilo $\text{C}_5\text{-C}_6$ es un anillo de 5 o de 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo, e incluye pirrolidinilo (C_5) y piperazinilo y piperidinilo (C_6); heteroarilo C_6 incluye, por ejemplo, piridilo y pirimidilo.

La expresión “hidrocarbilo” se refiere a un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico, cada uno tal como se define en el presente documento. Un hidrocarbilo “ C_0 ” se usa para referirse a un enlace covalente. Por lo tanto, “hidrocarbilo $\text{C}_0\text{-C}_3$ ” incluye un enlace covalente, metilo, etilo, etenilo, etinilo, propilo, propenilo, propinilo y ciclopropilo.

La expresión “alquilo” tiene por objeto significar un grupo alifático de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 - 8 átomos de carbono, y más preferiblemente 1 - 6 átomos de carbono. Otros grupos alquilo preferidos tienen de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 2 - 8 átomos de carbono y más preferiblemente 2 - 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo preferidos incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. Un alquilo “ C_0 ” (como en “alquilo $\text{C}_0\text{-C}_3$ ”) es un enlace covalente.

La expresión “alquenilo” tiene por objeto significar un grupo alifático de cadena lineal o ramificado insaturado con uno o más dobles enlaces carbono - carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 2 - 8 átomos de carbono, y más preferiblemente 2 - 6 átomos de carbono. Los grupos alquenilo preferidos incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

La expresión “alquinilo” tiene por objeto significar un grupo alifático de cadena lineal o ramificado insaturado con uno o más triples enlaces carbono - carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 2 - 8 átomos de carbono, y más preferiblemente 2 - 6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo preferidos incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Las expresiones “alquilenilo”, “alquenilenilo” o “alquinilenilo” tal como se usan en el presente documento tienen por objeto significar un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, respectivamente, tal como se ha definido en lo que antecede en el presente documento, que está situado entre y sirve para conectar otros dos grupos químicos. Los grupos alquilenilo preferidos incluyen, sin limitación, metileno, etileno, propileno, y butileno. Los grupos alquenilenilo preferidos incluyen, sin limitación, etenileno, propenileno y butenileno. Los grupos alquinilenilo preferidos incluyen, sin limitación, etinileno, propinileno y butinileno.

La expresión “cicloalquilo” tiene por objeto significar un grupo hidrocarburo mono-, bi-, tri- o poli-cíclico saturado o insaturado que tiene de aproximadamente 3 a 15 carbonos, preferiblemente que tiene de 3 a 12 carbonos,

preferiblemente de 3 a 8 carbonos, más preferiblemente de 3 a 6 carbonos, y más preferiblemente aún 5 o 6 carbonos. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo está condensado con un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen, sin limitación, ciclopenten-2-enona, ciclopenten-2-enol, ciclohex-2-enona, ciclohex-2-enol, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo.

La expresión "heteroalquilo" tiene por objeto significar a, un grupo alifático de cadena lineal o ramificado saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de carbono en el grupo están independientemente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de entre el grupo que consiste en O, S, y N.

La expresión "arilo" tiene por objeto significar un resto aromático mono-, bi-, tri- o policíclico, preferiblemente un resto aromático C₆-C₁₄, preferiblemente que comprende de uno a tres anillos aromáticos. Preferiblemente, el grupo arilo es un grupo arilo C₆-C₁₀, más preferiblemente un grupo arilo C₆. Los grupos arilo preferidos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno y fluorenilo.

Las expresiones "aralquilo" o "arilalquilo" tiene por objeto significar un grupo que comprende un grupo arilo que está unido de forma covalente a un grupo alquilo. Si un grupo aralquilo se describe como "opcionalmente sustituido", se tiene por objeto que uno cualquiera o ambos de los restos arilo y alquilo independientemente puedan estar opcionalmente sustituidos o no sustituidos. Preferiblemente, el grupo aralquilo es alc(C₁-C₆)aril(C₆-C₁₀), incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo. Por simplicidad, cuando se escribe como "arilalquilo" esta expresión, y expresiones relacionadas con la misma, tienen por objeto indicar el orden de los grupos en un compuesto como "arilalquilo". De forma similar, "alquil-arilo" tiene por objeto indicar el orden de los grupos en un compuesto como "alquil-arilo".

Las expresiones "heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" tienen por objeto significar un grupo que es una estructura mono-, bi-, o policíclica que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 14 átomos, en la que uno o más átomos están independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en N, O, y S. La estructura de anillo puede ser saturada, insaturada o parcialmente insaturada. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico es no aromático, caso en el cual el grupo también se conoce como un heterocicloalquilo. En una estructura bicíclica o policíclica, uno o más anillos pueden ser aromáticos; por ejemplo, un anillo de un heterociclo bicíclico o uno o dos anillos de un heterociclo tricíclico pueden ser aromáticos, como en indano y 9,10-dihidro antraceno. Los grupos heterocíclicos preferidos incluyen, sin limitación, epoxi, aziridinilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo y morfolino. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico está condensado con un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo. Los ejemplos de tales heterociclos condensados incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolina y dihidrobenzofurano. Se encuentran específicamente excluidos del alcance de esta expresión los compuestos en los que un átomo de O o de S de anillo es adyacente a otro átomo de O o de S.

En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico es un grupo heteroarilo. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "heteroarilo" tiene por objeto significar un grupo mono-, bi-, tri- o policíclico que tiene de 5 a 14 átomos de anillo, preferiblemente 5, 6, 9, o 10 átomos de anillo; que tiene 6, 10, o 14 electrones pi compartidos en una distribución cíclica; y que tiene, además de átomos de carbono, entre uno o más heteroátomos que están independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en N, O, y S. Por ejemplo, un grupo heteroarilo puede ser pirimidinilo, piridinilo, bencimidazolilo, tienilo, benzotiazolilo, benzofuranilo e indolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen, sin limitación, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo e isoxazolilo.

Las expresiones "arileno", "heteroarileno" o "heterocicileno" tienen por objeto significar un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, respectivamente, tal como se ha definido en lo que antecede en el presente documento, que está situado entre y sirve para conectar otros dos grupos químicos.

Los heterocicilos y heteroarilos preferidos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, azetidino, acridinilo, azocinilo, bencidolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzofurilo, benzotiofurano, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzopirano, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromanilo, cinnolinilo, coumarinilo, decahidroquinolinilo, 1,3-dioxolano, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofur[2,3-b]tetrahydrofurano, dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), furanilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), furilo, furazanilo, hexahidroazepinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, metilendioxiifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxetanilo, 2-oxoazepinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, pirano, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo,

pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolopiridilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydro-1,1-dioxotienilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrofurilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidropirano, tetrazolilo, tiazolidinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo), tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfoluil sulfona, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, triazinilazepinilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo) y xantenilo.

Tal como se emplea en el presente documento, y a menos que se exponga lo contrario, cuando un resto (por ejemplo, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo) se describe como "opcionalmente sustituido" se pretende indicar que el grupo opcionalmente tiene de uno a cuatro, preferiblemente de uno a tres, más preferiblemente uno o dos, sustituyentes no de hidrógeno independientemente seleccionados. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, halo, hidroxilo, oxo (por ejemplo, un -CH- de anillo sustituido con oxo es -C(O)-) nitro, halohidrocarbilo, hidrocarbilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, amino; acilamino, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, aminoalquilo, acilo, carboxi, hidroxialquilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonilo, aciloxi, ciano y ureido. Son sustituyentes preferidos, que están, ellos mismos, no sustituidos adicionalmente (a menos que se exponga de forma expresa lo contrario):

(a) halo, ciano, oxo, carboxi, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino,
 (b) alquilo o alquenoilo o arilalquilo C₁-C₅-imino, carbamoilo, azido, carboxamido, mercapto, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₁-C₈, C₁-C₈ alcoxi, alquilo C₁-C₈-amino, alcoxycarbonilo C₁-C₈, ariloxycarbonilo, acilo C₂-C₈, acilo C₂-C₈-amino, alquilo C₁-C₈-tio, arilalquiltio, ariltio, alquilo C₁-C₈-sulfonilo, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilo C₁-C₈-sulfonilo, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, N-alquilo C₀-C₆ carbamoilo, C₂-C₁₅ N,N-dialquilcarbamoilo, cicloalquilo C₃-C₇, aroilo, ariloxi, arilalquil éter, arilo, arilo condensado con un cicloalquilo o heterociclo u otro anillo de arilo, heterociclo C₃-C₇, heteroarilo C₅-C₁₅ o cualquiera de estos anillos condensados o espiro-condensados con un cicloalquilo, heterociclilo, o arilo, en donde cada uno de los anteriores está, adicionalmente, opcionalmente sustituido con uno o más restos que se han enumerado en (a), en lo que antecede; y
 (c) -(CR³²R³³)_s-NR³⁰R³¹, en donde s es de 0 (caso en el cual, el nitrógeno está enlazado directamente al resto que está sustituido) a 6, R³² y R³³ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo o alquilo C₁-C₄, y R³⁰ y R³¹ son cada uno independientemente hidrógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₁-C₈, alquenoilo C₁-C₈, carboxamido, alquilo C₁-C₃-carboxamido, carboxamido-alquilo C₁-C₃, amidino, hidroxialquilo C₂-C₈, alquilo C₁-C₃-arilo, aril-alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃-heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃-heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁-C₃, C₂-C₈ alcoxi, C₂-C₈ alcoxi-alquilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₈, ariloxycarbonilo, aril-C₁-C₃ alcoxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, heteroaril-C₁-C₃ alcoxycarbonilo, acilo C₁-C₈, alquilo C₀-C₈-carbonilo, aril-alquilo C₀-C₈-carbonilo, heteroaril-alquilo C₀-C₈-carbonilo, cicloalquil-alquilo C₀-C₈-carbonilo, alquilo C₀-C₈-NH-carbonilo, aril-alquilo C₀-C₈-NH-carbonilo, heteroaril-alquilo C₀-C₈-NH-carbonilo, cicloalquil-alquilo C₀-C₈-NH-carbonilo, alquilo C₀-C₈-O-carbonilo, aril-alquilo C₀-C₈-O-carbonilo, heteroaril-alquilo C₀-C₈-O-carbonilo, cicloalquil-alquilo C₀-C₈-O-carbonilo, alquilo C₁-C₈-sulfonilo, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilo C₁-C₈-NH-sulfonilo, arilalquil-NH-sulfonilo, aril-NH-sulfonilo, heteroarilalquil-NH-sulfonilo, heteroaril-NH-sulfonil aroilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₃, cicloalquil-alquilo C₁-C₃, heterociclil-alquilo C₁-C₃, heteroaril-alquilo C₁-C₃, o un grupo de protección, en donde cada uno de los anteriores está, adicionalmente, opcionalmente sustituido con uno o más restos que se han enumerado en (a), en lo que antecede; o R³⁰ y R³¹ tomados junto con el N al que estos están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en (a) en lo que antecede, un grupo de protección, y (X³⁰-Y³¹-), en donde dicho heterociclilo también se puede unir con puente (formando un resto bicíclico con un puente de metileno, etileno o propileno); en donde X³⁰ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, alquenoilo C₂-C₈, alquinoilo C₂-C₈, -alquilo C₀-C₃-alquenoilo C₂-C₈-alquilo C₀-C₃, alquilo C₀-C₃-alquinoilo C₂-C₈-alquilo C₀-C₃, alquilo C₀-C₃-O-alquilo C₀-C₃, HO-alquilo C₀-C₃, alquilo C₀-C₄-N(R³⁰)-alquilo C₀-C₃, N(R³⁰)(R³¹)-alquilo C₀-C₃, N(R³⁰)(R³¹)-alquenoilo C₀-C₃, N(R³⁰)(R³¹)-alquinoilo C₀-C₃, (N(R³⁰)(R³¹))₂-C=N-, alquilo C₀-C₃-S(O)₀₋₂-alquilo C₀-C₃, CF₃-alquilo C₀-C₃, heteroalquilo C₁-C₈, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₃, cicloalquil-alquilo C₁-C₃, heterociclil-alquilo C₁-C₃, heteroaril-alquilo C₁-C₃, N(R³⁰)(R³¹)-heterociclil-alquilo C₁-C₃, en donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes de entre (a); e Y³¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en un enlace directo, -O-, -ON(R³⁰)-, -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -N(R³⁰)-C(O)-, -C(O)-N(R³⁰)-, -N(R³⁰)-C(S)-, -C(S)-N(R³⁰)-, -N(R³⁰)-C(O)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(NR³⁰)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(NR³¹)-, -C(NR³¹)-N(R³⁰)-, -N(R³⁰)-C(S)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(O)-O-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(S)-O-, -O-C(S)-N(R³¹)-, -S(O)₀₋₂-, -SO₂N(R³¹)-, -N(R³¹)-SO₂-y -N(R³⁰)-SO₂N(R³¹)-.

Un resto que está sustituido es uno en el que uno o más (preferiblemente de uno a cuatro, preferiblemente de uno a tres y más preferiblemente uno o dos), hidrógenos se han sustituidos independientemente con otro sustituyente químico. Como un ejemplo no limitante, los fenilos sustituidos incluyen 2-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-fluoro-3-propilfenilo. Como otro ejemplo no limitante, los n-octilos sustituidos incluyen 2,4-dimetil-5-etil-octilo y 3-ciclopentil-octilo. Dentro de esta definición están incluidos los metilenos (-CH₂-) sustituidos con oxígeno para formar carbonil-CO-.

Quando hay dos sustituyentes opcionales que están enlazados a átomos adyacentes de una estructura de anillo, tal como por ejemplo, un fenilo, tiofenilo, o piridinilo, los sustituyentes, junto con los átomos a los que estos están enlazados, opcionalmente forman un cicloalquilo o heterociclo de 5 o de 6 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo.

5 En una realización preferida, un grupo hidrocarbilo, heteroalquilo, heterocíclico y / o arilo está no sustituido.

En otras realizaciones preferidas, un grupo hidrocarbilo, heteroalquilo, heterocíclico y / o arilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados.

10 Los sustituyentes preferidos en los grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, halógeno (por ejemplo, un único sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo; en este último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que porta Cl_3), oxo, ciano, nitro, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, arilo, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^e$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}^e$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{NR}^b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ o $-\text{NR}^b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^e$, en donde R^a es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo o arilo; R^b , R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo o arilo, o dichos R^b y R^c junto con el N al que estos están enlazados opcionalmente forman un heterociclo; y R^e es alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo o arilo. En los sustituyentes a modo de ejemplo que se han mencionado en lo que antecede, grupos tales como alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclo y arilo pueden estar, ellos mismos, opcionalmente sustituidos.

20 Los sustituyentes preferidos en los grupos alqueno y alquino incluyen, pero no se limitan a, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos que se han enunciado como sustituyentes alquilo preferidos.

25 Los sustituyentes preferidos en los grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos que se han enunciado en lo que antecede como sustituyentes alquilo preferidos. Otros sustituyentes preferidos incluyen, pero no se limitan a, sustituyentes cíclicos espiro-unidos o condensados, preferiblemente cicloalquilo espiro-unido, cicloalqueno espiro-unido, heterociclo espiro-unido (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado o arilo condensado, en donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo que se han mencionado en lo que antecede pueden estar, ellos mismos, opcionalmente sustituidos.

30 Los sustituyentes preferidos en los grupos cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos que se han enunciado como sustituyentes alquilo preferidos. Otros sustituyentes preferidos incluyen, pero no se limitan a, sustituyentes cíclicos espiro-unidos o condensados, en especial cicloalquilo espiro-unido, cicloalqueno espiro-unido, heterociclo espiro-unido (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado o arilo condensado, en donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo que se han mencionado en lo que antecede pueden estar, ellos mismos, opcionalmente sustituidos.

35 Los sustituyentes preferidos en los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, nitro, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos que se han enunciado en lo que antecede como sustituyentes alquilo preferidos. Otros sustituyentes preferidos incluyen, pero no se limitan a, grupos cíclicos condensados, en especial cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado o arilo condensado, en donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo que se han mencionado en lo que antecede pueden estar, ellos mismos, opcionalmente sustituidos. Aún otros sustituyentes preferidos en los grupos arilo (fenilo, como un ejemplo no limitante) incluyen, pero no se limitan a, haloalquilo y aquellos grupos que se han enunciado como sustituyentes alquilo preferidos.

40 Los sustituyentes preferidos en los grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, nitro, oxo (es decir, $=\text{O}$), ciano, alquilo, alquilo sustituido, así como aquellos grupos que se han enunciado como sustituyentes alquilo preferidos. Otros sustituyentes preferidos en los grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, sustituyentes cíclicos espiro-unidos o condensados en cualquier punto o puntos disponibles de unión, más preferiblemente cicloalquilo espiro-unido, cicloalqueno espiro-unido, heterociclo espiro-unido (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado y arilo condensado, en donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo que se han mencionado en lo que antecede pueden estar, ellos mismos, opcionalmente sustituidos.

45 En determinadas realizaciones preferidas, un grupo heterocíclico está sustituido en carbono, nitrógeno y / o azufre en una o más posiciones. Los sustituyentes preferidos en el nitrógeno incluyen, pero no se limitan a alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo. Los sustituyentes preferidos en el azufre incluyen, pero no se limitan a, oxo y alquilo C_{1-6} . En determinadas realizaciones preferidas, se pueden oxidar heteroátomos de nitrógeno y de azufre independientemente de forma opcional y, se pueden cuaternizar heteroátomos de nitrógeno independientemente de forma opcional.

Los sustituyentes especialmente preferidos en los grupos de anillo, tal como arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, incluyen halógeno, alcoxi y alquilo.

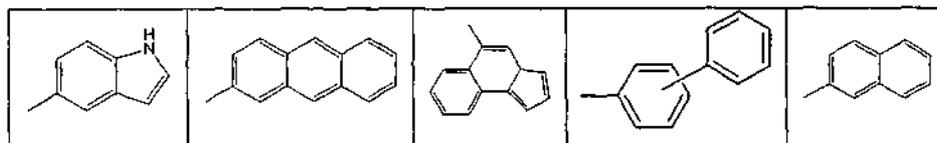
Los sustituyentes especialmente preferidos en los grupos alquilo incluyen halógeno e hidróxi.

La expresión "halógeno" o "halo" tal como se emplea en el presente documento se refiere un cloro, bromo, flúor o yodo. Tal como se emplea en el presente documento, la expresión "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo o arilcarbonilo. La expresión "acilamino" se refiere a un grupo amida que está unido en el átomo de nitrógeno (es decir, R-CO-NH-). La expresión "carbamoilo" se refiere a un grupo amida que está unido en el átomo de carbono de carbonilo (es decir, NH₂-CO-). El átomo de nitrógeno de un sustituyente acilamino o carbamoilo está, de forma adicional, opcionalmente sustituido. La expresión "sulfonamido" se refiere a un sustituyente sulfonamida que está unido mediante el átomo o bien de azufre o bien de nitrógeno. La expresión "amino" tiene por objeto incluir NH₂, alquilamino, arilamino, y grupos amino cíclicos. La expresión "ureido" tal como se emplea en el presente documento se refiere a un resto de urea sustituido o no sustituido.

La expresión "radical" tal como se usa en el presente documento significa un resto químico que comprende uno o más electrones desaparejados.

Cuando se elijan sustituyentes opcionales de entre "uno o más" grupos, ha de entenderse que esta definición incluye todos los sustituyentes que se están eligiendo de entre uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se están eligiendo de entre dos o más de los grupos especificados.

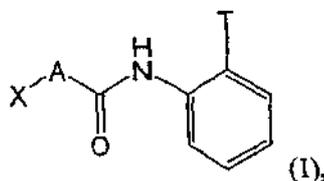
Además, los sustituyentes en restos cíclicos (es decir, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo) incluyen restos bicíclicos de 5 a 6 miembros y de 9 a 14 miembros que están condensados con el resto cíclico precursor para formar un sistema de anillo condensado bi- o tricíclico. Los sustituyentes en restos cíclicos también incluyen restos bicíclicos de 5 a 6 miembros y de 9 a 14 miembros que están unidos al resto cíclico precursor mediante un enlace covalente para formar un sistema de bi-anillo bi- o tri-cíclico. Por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido incluye, pero no se limita a, lo siguiente:



Un resto "no sustituido" tal como se ha definido en lo que antecede (por ejemplo, cicloalquilo no sustituido, heteroarilo no sustituido) significa que ese resto tal como se ha definido en lo que antecede que no tiene ninguno de los sustituyentes opcionales que por lo demás prevé la definición del resto (en lo que antecede). Por lo tanto, por ejemplo, "arilo no sustituido" no incluye fenilo sustituido con ninguno de los sustituyentes opcionales que por lo demás prevé la definición del resto (en lo que antecede).

Compuestos

Un aspecto de la invención proporciona compuestos de la fórmula (1):

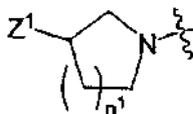


o N-óxidos, hidratos, solvatos, sales, complejos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas racémicas o escalémicas, diastereómeros, enantiómeros o tautómeros de los mismos.

En compuestos de la fórmula (1), T puede ser NH₂ u OH. En determinadas realizaciones preferidas de la invención, T es NH₂. En otras realizaciones preferidas de la invención, T es OH.

En compuestos de la fórmula (1), A es arileno, que está opcionalmente sustituido. De acuerdo con un aspecto de la invención, A es arileno no sustituido u opcionalmente sustituido. Por ejemplo, A puede ser fenileno o nafileno opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones deseables de la invención, A es fenileno no sustituido. En determinadas realizaciones deseables de la invención, A es fenileno no sustituido u opcionalmente sustituido. Cuando A es fenilo, los restos X- y carbonilo están dispuestos preferiblemente de una forma 1,4 uno en relación con otro en el anillo.

De acuerdo con un aspecto de la invención, en compuestos de la fórmula (1) X tiene la estructura



5 En el presente aspecto de la invención, $n^1 = 1$.

10 El compuesto tiene de forma deseable una configuración estereoquímica (S) en el carbono al que está conectado Z^1 . Tal como se muestra con más detalle en los ejemplos, en lo sucesivo, los inventores de la presente invención han hallado que unos compuestos que tienen $n^1 = 1$ y una unión estereoquímica (S) de Z^1 proporcionan unos resultados muy buenos con respecto a la inhibición de la HDAC. No obstante, en otras realizaciones de la invención el compuesto tiene una configuración estereoquímica (R) en el carbono al que está conectado Z^1 , o existe como una mezcla racémica o escalémica.

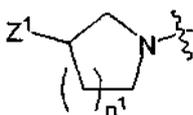
15 En el presente aspecto de la invención, Z^1 se selecciona de entre el grupo que consiste en , R^{12} -O-C(O)N(R^2)-, (hidrocarbilo C_1 - C_6)-O-(hidrocarbilo C_1 - C_6)-O-C(O)-N(R^2)-, (hidrocarbilo C_1 - C_6)-O-C(O)-N(R^2)-, o R^{16} -O-C(O)-N(R^2)-, en donde R^{16} es (hidrocarbilo C_1 - C_6)- opcionalmente sustituido, Ar-(hidrocarbilo C_1 - C_2)- opcionalmente sustituido, Het-(hidrocarbilo C_1 - C_2)- opcionalmente sustituido, Hca-(hidrocarbilo C_0 - C_2)- opcionalmente sustituido o Cak-(C_0 - C_2 hidrocarbilo) opcionalmente sustituido.

20 En los compuestos de la fórmula (1), cada R^2 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, (alquilo C_1 - C_5)-, Hca-(alquilo C_0 - C_4)-, Cak-(alquilo C_0 - C_4)-, R^{14} -CO-, R^{14} -SO₂-, R^{14} -CO-NH y R^{14} -CO-O-, en donde cada alquilo, Ar, Het, Hca y Cak está opcionalmente sustituido.

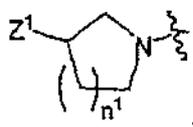
25 En los compuestos de la fórmula (1), cada R^{12} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en (hidrocarbilo C_1 - C_6)-, Ar-(hidrocarbilo C_1 - C_6)-, Het-(hidrocarbilo C_1 - C_6)-, Hca-(hidrocarbilo C_0 - C_6)-, Cak-(hidrocarbilo C_0 - C_6)-, en donde cualquier resto (hidrocarbilo C_1 - C_6)-, Ar, Het, Hca y Cak está opcionalmente sustituido.

30 En los compuestos de la fórmula (1), cada R^{14} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en Ar- opcionalmente sustituido e (hidrocarbilo C_1 - C_6)- opcionalmente sustituido.

35 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con la presente invención, T es NH₂;
A es fenilo; y
X es



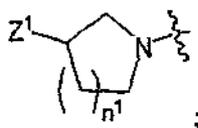
40 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con la presente invención,
T es NH₂;
A es fenilo; y
X es



45 en donde
 $n^1 = 1$ y
 Z^1 es R^{12} -O-C(O)-N(R^2)-; en donde
 R^2 es H; y
 R^{12} es (hidrocarbilo C_1 - C_6)-, Ar-(hidrocarbilo C_1 - C_6)-, Het-(hidrocarbilo C_1 - C_6)-, Hca-(hidrocarbilo C_0 - C_6)- o Cak-(hidrocarbilo C_0 - C_6)-, preferiblemente (hidrocarbilo C_1 - C_6)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

50 En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con la presente invención,
T es -NH₂;
A es fenilo; y
X es

55



en donde

$n^1 = 1$ y

5 Z^1 es R^{12} -O-C(O)-N(R^2)-; en donde

R^2 es H; y

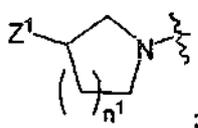
R^{12} es (hidrocarbilo C_1 - C_6)-, Ar-(hidrocarbilo C_1 - C_6)-, Het-(hidrocarbilo C_1 - C_6)-, Hca-(hidrocarbilo C_0 - C_6)- o Cak-(hidrocarbilo C_0 - C_6)-, preferiblemente (hidrocarbilo C_1 - C_6)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo, amino, alquilamino, di-alquilamino, alcoxi, - CF_3 y halo.

En una realización preferida de los compuestos de acuerdo con la presente invención,

T es $-NH_2$;

A es fenil; y

15 X es



en donde

$n^1 = 1$ y

20 Z^1 es R^{12} -O-C(O)-N(R^2)-; en donde

R^2 es H y

R^{12} es (hidrocarbilo C_1 - C_6)- opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo, amino, alquilamino, di-alquilamino, alcoxi, - CF_3 y halo.

25 En las definiciones de R^3 , R^{12} , R^{14} y R^{16} en lo que antecede, cada Ar es independientemente un anillo opcionalmente sustituido, cada Het es independientemente un heteroanillo opcionalmente sustituido, cada Hca es independientemente un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y cada Cak es independientemente un cicloalquilo opcionalmente sustituido.

30 En una realización preferida de la presente invención el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en

1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-2-(dimetilamino)etilo;

1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-metilo;

35 1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-etilo;

1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo;

1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-isobutilo;

1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-2-metoxietilo;

1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-3-(dimetilamino)propilo;

40 1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-furan-3-ilmetilo;

(S)-1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-1-metilpirrolidin-3-ilo;

1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-2-morfolinoetilo;

1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-isopropilo;

1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-ciclopropilmetilo; y

45 1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en:

1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-etilo; y

50 1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-2-metoxietilo.

Algunos compuestos de la invención pueden tener centros quirales y / o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), y ha de entenderse que la invención engloba la totalidad de tales isómeros ópticos, enantioméricos, diastereoisoméricos y geométricos. La invención también comprende todas las formas tautoméricas de los compuestos que se divulgan en el presente documento. Cuando los compuestos de la invención incluyan centros quirales, la invención engloba los isómeros enantiomérica y / o diastereoméricamente puros de tales compuestos, las mezclas enantiomérica y / o diastereoméricamente enriquecidas de tales compuestos, y las mezclas racémicas y escalémicas de tales compuestos. Por ejemplo, una composición puede incluir una mezcla de enantiómeros o diastereómeros de un compuesto de la fórmula (1) en por lo menos aproximadamente un 30 % de exceso

diastereomérico o enantiomérico. En determinadas realizaciones de la invención, el compuesto se encuentra presente en por lo menos aproximadamente un 50 % de exceso enantiomérico o diastereomérico, en por lo menos aproximadamente un 80 % de exceso enantiomérico o diastereomérico, o incluso en por lo menos aproximadamente un 90 % de exceso enantiomérico o diastereomérico. En determinadas realizaciones más preferidas de la invención, el compuesto se encuentra presente en por lo menos aproximadamente un 95 %, incluso más preferiblemente en por lo menos aproximadamente un 98 % de exceso enantiomérico o diastereomérico, y lo más preferiblemente en por lo menos aproximadamente un 99 % de exceso enantiomérico o diastereomérico.

Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R. Las formas racémicas se pueden resolver por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener o bien partiendo de precursores / productos intermedios quirales o bien partiendo de los racematos mediante cualquier método adecuado, incluyendo, sin limitación, métodos convencionales, tales como, por ejemplo, la formación de sales con un ácido ópticamente activo seguida por cristalización.

Otro aspecto de la invención proporciona N-óxidos, hidratos, solvatos, sales, complejos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos de los compuestos de la fórmula (1) que se han descrito en lo que antecede.

Los compuestos de la presente invención forman sales que también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Una referencia a un compuesto de la fórmula (I) se entiende en el presente documento que incluye una referencia a sales del mismo, a menos que se indique lo contrario.

La expresión "sal o sales", tal como se emplea en el presente documento, denota sales ácidas y / o básicas que se forman con bases y ácidos inorgánicos y / u orgánicos. Además, cuando un compuesto de la presente invención contiene tanto un resto básico, tal como pero sin limitarse a, una piridina o imidazol, como un resto ácido tal como pero sin limitarse a, un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") y están incluidos dentro de la expresión "sal o sales" tal como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas (que muestran ningún efecto toxicológico no deseado, o uno mínimo), fisiológicamente aceptables), a pesar de que también son útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o de purificación que se pueden emplear durante la preparación. Se pueden formar sales de los compuestos de la invención, por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto de la presente invención con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que las sales precipitan o en un medio acuoso seguido por liofilización. En determinados casos se podría usar más de un equivalente de un ácido (base), proporcionando de este modo, por ejemplo, di- o tri-sales.

Los compuestos de la presente invención que contienen un resto básico, tal como pero sin limitarse a, una amina o un anillo de piridina o de imidazol, pueden formar sales con una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácido a modo de ejemplo incluyen acetatos (tales como aquellos que se forman con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, hidroxietanosulfonatos (por ejemplo, 2-hidroxietanosulfonatos), lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos (por ejemplo, 2-naftalenosulfonatos), nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (por ejemplo, 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como aquellos que se forman con ácido sulfúrico), sulfonatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, y undecanoatos.

Los compuestos de la presente invención que contienen un resto ácido, tal como pero sin limitarse a, un ácido carboxílico, pueden formar sales con una diversidad de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como sales de sodio, de litio y de potasio, sales de metal alcalinotérreo tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dicitohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietil)etilenodiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glicamidas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina. Los grupos que contienen nitrógeno básicos se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, de etilo, de propilo y de butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, de dietilo, de dibutilo y de diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y de fenetilo), y otros.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada de los compuestos que se han identificado en lo que antecede y muestran ningún efecto toxicológico no deseado, o uno mínimo. Los ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan a sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico), y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido

acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poligalacturónico. Los compuestos también se pueden administrar como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables que son conocidas por los expertos en la materia, que específicamente incluyen la sal de amonio cuaternario de la fórmula $(-NR)^+ + Z^-$ en donde R es hidrógeno, alquilo, o bencilo, y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinnamoato, mandeloato, benciloato o difenilacetato).

La presente invención también incluye profármacos de compuestos de la invención. La expresión "profármaco" tiene por objeto representar un compuesto que está enlazado de forma covalente a un vehículo, profármacos que son capaces de liberar el principio activo del profármaco cuando el profármaco se administra a un sujeto mamífero. La liberación del principio activo tiene lugar *in vivo*. Los profármacos se pueden preparar mediante técnicas conocidas por un experto en la materia. Estas técnicas en general modifican unos grupos funcionales apropiados en un compuesto dado. No obstante, estos grupos funcionales modificados regeneran grupos funcionales originales por manipulación rutinaria o *in vivo*. Los profármacos de compuestos de la presente invención incluyen compuestos en los que se modifica a hidroxilo, amino, carboxílico, o un grupo similar. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, de formiato y de benzoato), carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo o amino en compuestos de la invención, y amidas (por ejemplo, trifluoroacetilamino, acetilamino).

Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo*. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxilo o hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol precursor. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxilo incluyen ésteres de alcoximetilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoximetilo), ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆ (por ejemplo, pivaloiloximetilo), ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxycarbonilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo); ésteres de 1,3-dioxoleno-2-onilmetilo (por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxoleno-2-onilmetilo); y ésteres de alcóxicarboniloxietilo C₁₋₆ (por ejemplo, 1-metoxycarboniloxietilo) y se pueden formar en cualquier grupo carboxilo en los compuestos de la presente invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y α -aciloxialquilo éteres y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* de la descomposición del éster para dar el grupo hidroxilo precursor. Los ejemplos de α -aciloxialquilo éteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos de formación de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanóilo, benzoílo, fenilacetilo y benzoílo y fenilacetilo sustituidos, alcóxicarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoílo y N-(N,N-dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoílo (para dar carbamatos), N,N-dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en benzoílo incluyen morfolino y piperazino unidos a partir de un átomo de nitrógeno de anillo por medio de un grupo metileno a la posición 3 o 4 del anillo de benzoílo. Un valor adecuado para una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxilo es, por ejemplo, una N-alquilo C_{1-C6} o N,N-di-alquilo C_{1-C6} amida tal como N-metilo, N-etilo, N-propilo, N,N-dimetilo, N-etilo-N-metilo o N,N-dietilo amida.

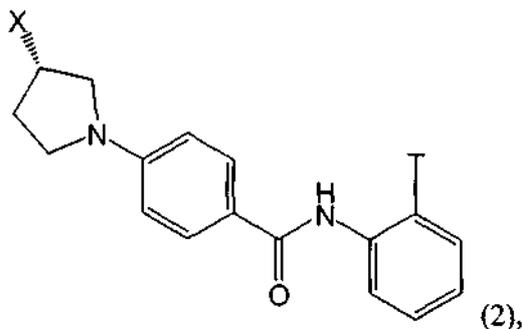
Tras la administración a un sujeto, el profármaco experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para dar un compuesto de la presente invención, o una sal y / o solvato del mismo. Los solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, hidratos.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando los métodos de síntesis que se describen en los ejemplos, en lo sucesivo. Determinados compuestos también se pueden realizar usando métodos familiares al experto en la materia, tales como aquellos que se describen en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. con n.º 2005/0245518, la publicación de solicitud de patente internacional con n.º WO 03/092686 y la publicación de solicitud de patente internacional con n.º WO 03/087057.

Otro aspecto de la invención proporciona composiciones que incluyen un compuesto, N-óxido, hidrato, solvato, sal, complejo o profármaco farmacéuticamente aceptable de la fórmula (1) tal como se ha descrito en lo que antecede, o una mezcla racémica, diastereómero, enantiómero o tautómero del mismo. Por ejemplo, en una realización de la invención, una composición comprende un compuesto, N-óxido, hidrato, solvato, sal, complejo o profármaco farmacéuticamente aceptable de la fórmula (1) presente en por lo menos aproximadamente un 30 % de exceso enantiomérico o diastereomérico. En determinadas realizaciones deseables de la invención, el compuesto, N-óxido, hidrato, solvato, sal, complejo o profármaco farmacéuticamente aceptable de la fórmula (1) se encuentra presente en por lo menos aproximadamente un 50 %, por lo menos aproximadamente un 80 %, o incluso por lo menos aproximadamente un 90 % de exceso enantiomérico o diastereomérico. En determinadas otras realizaciones deseables de la invención, el compuesto, N-óxido, hidrato, solvato, sal, complejo o profármaco farmacéuticamente aceptable de la fórmula (1) se encuentra presente en por lo menos aproximadamente un 95 %, más preferiblemente por lo menos aproximadamente un 98 % e incluso más preferiblemente por lo menos aproximadamente un 99 % de exceso enantiomérico o diastereomérico. En otras realizaciones de la invención, un compuesto, N-óxido, hidrato,

solvato, sal, complejo o profármaco farmacéuticamente aceptable de la fórmula (1) se encuentra presente como una mezcla sustancialmente racémica.

- 5 Otro aspecto de la invención proporciona composiciones que incluyen un compuesto, N-óxido, hidrato, solvato, sal, complejo o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla racémica, diastereómero, enantiómero o tautómero del mismo, que tiene la fórmula (2),



- 10 en el que T es NH₂ u OH, y X es tal como se ha descrito en lo que antecede con respecto a la fórmula (1). Unos compuestos de la fórmula (2) tienen una configuración estereoquímica (S) en el carbono al que está unido el resto X. Por ejemplo, en una realización de la invención, una composición comprende un compuesto, N-óxido, hidrato, solvato, sal, complejo o profármaco farmacéuticamente aceptable de la fórmula (2) presente en por lo menos aproximadamente un 30 % de exceso enantiomérico o diastereomérico. En determinadas realizaciones deseables de la invención, el compuesto, N-óxido, hidrato, solvato, sal, complejo o profármaco farmacéuticamente aceptable de la fórmula (2) se encuentra presente en por lo menos aproximadamente un 50 %, por lo menos aproximadamente un 80 %, o incluso por lo menos aproximadamente un 90 % de exceso enantiomérico o diastereomérico. En determinadas otras realizaciones deseables de la invención, el compuesto, N-óxido, hidrato, solvato, sal, complejo o profármaco farmacéuticamente aceptable de la fórmula (2) se encuentra presente en por lo menos aproximadamente un 95 %, más preferiblemente por lo menos aproximadamente un 98 % e incluso más preferiblemente por lo menos aproximadamente un 99 % de exceso enantiomérico o diastereomérico.

Composiciones farmacéuticas

- 25 Otro aspecto de la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, N-óxido, hidrato, solvato, sal, complejo o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla racémica, diastereómero, enantiómero o tautómero del mismo, o composición de la invención tal como se ha descrito en lo que antecede y en los ejemplos en lo sucesivo, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular mediante cualquier método bien conocido en la técnica y se pueden preparar para la administración por cualquier vía, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o intrarrectal. En determinadas realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas de la invención se administran por vía intravenosa en un entorno hospitalario. En determinadas otras realizaciones preferidas, la administración preferiblemente puede ser por la vía oral. Las composiciones farmacéuticas se pueden encontrar en cualquier forma, incluyendo pero sin limitarse a, soluciones líquidas o suspensiones. Para la administración oral, las formulaciones se pueden encontrar en forma de comprimidos o cápsulas. Para la administración intranasal, la composición farmacéutica se puede encontrar en forma de polvos, gotas para la nariz o aerosoles. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de forma local o sistémica.
- 40 Las características del vehículo dependerán de la vía de administración. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa a un material no tóxico que es compatible con un sistema biológico tal como una célula, un cultivo celular, un tejido, o un organismo, y que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del principio o principios activos. Por lo tanto, unas composiciones de acuerdo con la invención pueden contener, además del inhibidor, diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizantes, solubilizantes y otros materiales bien conocidos en la técnica. La preparación de formulaciones farmacéuticamente aceptables se describe en, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a Edición, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990.

- 50 El compuesto, N-óxido, hidrato, solvato, sal, complejo, profármaco o mezcla farmacéuticamente aceptable, o mezcla racémica, diastereómero, enantiómero o tautómero del mismo, está incluido en el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para su entrega a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva sin dar lugar a efectos tóxicos graves en el paciente tratado. Una dosis preferida del compuesto activo para la totalidad de los estados que se han mencionado en lo que antecede se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 300 mg / kg, preferiblemente de 0,1 a 100 mg / kg por día, más en general de 55 0,5 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. Una dosificación tópica típica

variará de un 0,01 a un 3 % peso / peso en un vehículo adecuado. El intervalo de dosificación eficaz de los derivados farmacéuticamente aceptables se puede calcular basándose en el peso del compuesto precursor que se va a entregar. Si el derivado muestra actividad en sí mismo, la dosificación eficaz se puede estimar tal como en lo que antecede usando el peso del derivado, o por otros medios conocidos por los expertos en la materia.

5 Dependiendo del estado, o la enfermedad, particular, que se va a tratar, los agentes terapéuticos adicionales, que se podrían administrar normalmente para tratar ese estado, o enfermedad, también se puede encontrar presente en las composiciones de la presente invención. Como alternativa, la administración de tales agentes se puede realizar de forma secuencial o concurrente con la administración de una composición de acuerdo con la presente invención.

10 Dicho de otra forma, unos compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con otros uno o más agentes (farmacéuticos) terapéuticos adicionales en donde la combinación no da lugar a efecto adverso inaceptable alguno. Esto puede ser de una relevancia particular para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer. En el presente caso, el compuesto de la presente invención se puede combinar con un agente o agentes anti-cáncer conocidos, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Tal como se usan en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad, o un estado, particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad, o el estado, particular, que se esté tratando". Tal como se usa en el presente documento, "agentes terapéuticos adicionales" tiene por objeto incluir, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos y otros agentes anti-proliferativos. En determinadas realizaciones preferidas de la presente invención la composición comprende uno o más compuesto o compuestos de acuerdo con la presente invención. En determinadas realizaciones preferidas de la presente invención la composición comprende uno o más compuesto o compuestos de acuerdo con la presente invención y / u otro inhibidor de HDAC conocido en la técnica o que será descubierto. Los principios activos de tales composiciones preferiblemente actúan de forma sinérgica para producir un efecto terapéutico.

25 En determinadas realizaciones, el inhibidor de HDAC conocido se selecciona de entre el grupo que consiste en, pero sin limitarse a, tricostatina A, depudecina, trapoxina, ácido suberoilánilida hidroxámico, FR901228, MS-27-275, CI-994 butirato de sodio, MGCD0103, y aquellos compuestos hallados en los documentos WO 2003/024448, WO 2004/069823, WO 2001/038322, US 6.541.661, WO 01/70675, WO 2004/035525 y WO 2005/030705.

30 En determinadas realizaciones preferidas del segundo aspecto de la invención, el agente adicional es un oligonucleótido antisentido que inhibe la expresión de un gen de histona desacetilasa. El uso combinado de un inhibidor al nivel del ácido nucleico (por ejemplo, oligonucleótido antisentido) y un inhibidor al nivel de proteínas (es decir, un inhibidor de la actividad de la encima histona desacetilasa) da como resultado un efecto inhibitorio mejorado, reduciendo de ese modo las cantidades de los inhibidores que se requieren para obtener un efecto inhibitorio dado en comparación con las cantidades necesarias cuando uno cualquiera de los mismos se usa de forma individual. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con el presente aspecto de la invención es complementario a regiones de ARN o ADN bicatenario que codifican para una o más de HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9, HDAC-10, HDAC-11, SirT1, SirT2, SirT3, SirT4, SirT5, SirT6 y SirT7 (véanse por ejemplo, número de registro de GenBank U50079 para HDAC-1, número de registro de GenBank U31814 para HDAC-2, y número de registro de GenBank U75697 para HDAC-3).

Inhibición de la histona desacetilasa

45 Otro aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1) tal como se ha descrito en lo que antecede, o una composición del mismo en la fabricación de un medicamento para inhibir la histona desacetilasa en una célula, o el compuesto de la fórmula (1) tal como se ha descrito en lo que antecede para su uso en la inhibición de la histona desacetilasa en una célula. Debido a que unos compuestos de la invención inhiben la histona desacetilasa, estos son unas herramientas de investigación útiles para un estudio *in vitro* del papel de la histona desacetilasa en los procesos biológicos. Por consiguiente, en un aspecto de la invención, la etapa de poner en contacto la célula se realiza *in vitro*.

55 La expresión "cantidad efectiva de inhibición" tiene por objeto indicar una dosificación suficiente para dar lugar a la inhibición de la actividad de una o más histona desacetilasa en una célula, célula que se puede encontrar en un organismo multicelular. El organismo multicelular puede ser una planta, un hongo, o un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano. El hongo puede estar infectando una planta o un mamífero, preferiblemente un ser humano, y por lo tanto se podría encontrar en y / o sobre la planta o el mamífero. Si la histona desacetilasa se encuentra en un organismo multicelular, el uso de acuerdo con el presente aspecto de la invención comprende administrar al organismo un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención. Si, por ejemplo, la histona desacetilasa es una histona desacetilasa fúngica, y el hongo está infectando una planta o un mamífero, preferiblemente un ser humano, el uso comprende administrar a la planta o el mamífero un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención. La administración puede ser por cualquier vía apropiada, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o intrarrectal. En determinadas realizaciones particularmente preferidas, unos compuestos de la invención se administran por vía intravenosa en un entorno hospitalario. En determinadas otras realizaciones preferidas, la administración preferiblemente puede ser por la vía oral.

- 5 En determinadas realizaciones preferidas de estos aspectos de la invención, el uso comprende adicionalmente poner en contacto una enzima de histona desacetilasa o una célula que expresa actividad de la histona desacetilasa con un agente inhibitorio adicional, o administrar al organismo un agente inhibitorio adicional. El uso combinado de agentes separados da como resultado un efecto inhibitorio mejorado, reduciendo de ese modo las cantidades de inhibidores individuales que se requieren para obtener un efecto inhibitorio dado en comparación con las cantidades necesarias cuando uno cualquiera de los mismos se usa solo. La administración de tales agentes separados se puede realizar de forma secuencial o concurrente. Cuando se administran de forma conjunta, los agentes separados preferiblemente actúan de forma sinérgica para producir un efecto terapéutico.
- 10 La medición de la actividad enzimática de una histona desacetilasa se puede lograr usando unas metodologías conocidas. Por ejemplo, Yoshida y col., *J. Biol. Chem.*, 265: 17174 - 17179 (1990), describe la evaluación de la actividad enzimática de la histona desacetilasa mediante la detección de histonas acetiladas en células tratadas con tricostatina. A. Taunton y col., *Science*, 272: 408 - 411 (1996), describe de forma similar unos métodos para medir la actividad enzimática de la histona desacetilasa usando HDAC-1 endógena y recombinante. Otros métodos incluyen, por ejemplo, aquellos que se describen en el documento US 2006/0063210.
- 15 En algunas realizaciones preferidas, el compuesto de acuerdo con la fórmula (1) interactúa con y reduce la actividad de todas las histona desacetilasas en la célula. En algunas otras realizaciones preferidas de acuerdo con el presente aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula (1) interactúa con y reduce la actividad de menos que todas las histona desacetilasas en la célula. En determinadas realizaciones preferidas, el compuesto interactúa con y reduce la actividad de una histona desacetilasa (por ejemplo, HDAC-1) o un sub-grupo de histona desacetilasas (por ejemplo, HDAC-1, HDAC-2, y HDAC-3) en un grado mayor que otras histona desacetilasas. Cuando el compuesto reduce de forma preferente la actividad de un sub-grupo de histona desacetilasas, la reducción en la actividad de cada miembro del sub-grupo puede ser la misma o diferente. Tal como se analiza en lo sucesivo, determinados compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la fórmula (1) son aquellos que interactúan con, y reducen la actividad enzimática de, histona desacetilasas que están implicadas en la tumorigénesis. Determinados otros compuestos de acuerdo con la fórmula (1) interactúan con y reducen la actividad enzimática de una histona desacetilasa fúngica.
- 20 Preferiblemente, el uso de acuerdo con el presente aspecto de la invención da lugar a una inhibición de la proliferación celular de las células puestas en contacto. La expresión "inhibición de la proliferación celular" se usa para denotar una capacidad de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1) para retardar el crecimiento de las células puestas en contacto con el inhibidor en comparación con las células no puestas en contacto. Una evaluación de la proliferación celular se puede realizar mediante el recuento de las células puestas en contacto y no puestas en contacto usando un aparato Coulter Cell Counter (Coulter, Miami, FL) o un hemacitómetro. Cuando las células se encuentran en un crecimiento sólido (por ejemplo, un órgano o tumor sólido), una evaluación de este tipo de la proliferación celular se puede realizar mediante la medición del crecimiento con calibradores y la comparación del tamaño del crecimiento de las células puestas en contacto con las células no puestas en contacto.
- 25 Preferiblemente, el crecimiento de las células puestas en contacto con el compuesto se retarda en por lo menos 50 % en comparación con el crecimiento de las células no puestas en contacto. Más preferiblemente, la proliferación celular se inhibe en un 100 % (es decir, no aumenta el número de las células puestas en contacto). Lo más preferiblemente, la expresión "inhibir la proliferación celular" incluye una reducción en el número o tamaño de las células puestas en contacto, en comparación con las células no puestas en contacto. Por lo tanto, un compuesto de acuerdo con la fórmula (1) que inhibe la proliferación celular en una célula puesta en contacto puede inducir que la célula puesta en contacto experimente un retardo del crecimiento, que experimente una detención del crecimiento, que experimente una muerte celular programada (es decir, se someta a apoptosis), o que experimente una muerte celular necrótica.
- 30 La capacidad de inhibición de la proliferación celular de los compuestos de acuerdo con la fórmula (1) permite la sincronización de una población de células que crecen de forma asincrónica. Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la fórmula (1) de la invención se pueden usar para detener una población de células no neoplásicas cultivadas *in vitro* en la fase G1 o G2 del ciclo celular. Tal sincronización permite, por ejemplo, la identificación de genes y / o de productos génicos que se expresan durante la fase G1 o G2 del ciclo celular. Tal sincronización de células cultivadas también puede ser útil para someter a prueba la eficacia de un nuevo protocolo de transfección, en donde la eficiencia de la transfección varía y depende de la fase del ciclo celular particular de la célula que se va a transfectar. El uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula (1) permite la sincronización de una población de células, ayudando de ese modo a la detección de una eficiencia de la transfección potenciada.
- 35 En algunas realizaciones preferidas, la célula puesta en contacto es una célula neoplásica. La expresión "célula neoplásica" se usa para denotar una célula que muestra un crecimiento celular aberrante. Preferiblemente, el crecimiento celular aberrante de una célula neoplásica es un crecimiento celular aumentado. Una célula neoplásica puede ser una célula hiperplásica, una célula que muestra una falta de inhibición por contacto del crecimiento *in vitro*, una célula de tumor benigno que es incapaz de metástasis *in vivo*, o una célula cancerosa que es capaz de metástasis *in vivo* y que sufrir recidiva tras el intento de eliminación. La expresión "tumorigénesis" se usa para denotar la inducción de la proliferación celular que conduce al desarrollo de un crecimiento neoplásico. En algunas

realizaciones, el compuesto de acuerdo con la fórmula (1) induce la diferenciación celular en la célula puesta en contacto. Por lo tanto, se puede inducir que una célula neoplásica, cuando se pone en contacto con un inhibidor de histona desacetilasa, se diferencie, dando como resultado la producción de una célula hija no neoplásica que es filogenéticamente más avanzada que la célula puesta en contacto.

En algunas realizaciones preferidas, la célula puesta en contacto se encuentra en un animal. Por lo tanto, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1) o una composición del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar un estado o enfermedad proliferativa celular en un animal que necesite tal tratamiento. Preferiblemente, el animal es un mamífero, más preferiblemente un mamífero domesticado. Lo más preferiblemente, el animal es un ser humano. También se proporciona el compuesto de la fórmula (1) tal como se ha descrito en lo que antecede para su uso en el tratamiento de un estado o enfermedad proliferativa celular en un animal que necesite tal tratamiento.

La expresión "estado o enfermedad proliferativa celular" tiene por objeto referirse a cualquier estado caracterizado por un crecimiento celular aberrante, preferiblemente una proliferación celular aumentada de forma anómala. Los ejemplos de tales estados o enfermedades proliferativas celulares incluyen, pero no se limitan a, cáncer, restenosis y psoriasis. En unas realizaciones particularmente preferidas, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una composición del mismo en la fabricación de un medicamento para inhibir la proliferación de células neoplásicas en un animal que tiene por lo menos una célula neoplásica presente en su cuerpo, o un compuesto de la fórmula (1) para su uso en la inhibición de una célula neoplásica proliferativa en un animal que tiene por lo menos una célula neoplásica presente en su cuerpo.

Se contempla que algunos compuestos de la invención tengan una actividad inhibitoria frente a una histona desacetilasa a partir de una fuente protozoaria. Por lo tanto, la invención también proporciona, el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una composición del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección o enfermedad protozoaria en un animal que necesite tal tratamiento. Preferiblemente el animal es un mamífero, más preferiblemente un ser humano. Preferiblemente, el compuesto usado de acuerdo con la presente realización de la invención inhibe una histona desacetilasa protozoaria en un grado mayor que aquél al que este inhibe histona desacetilasas de mamífero, en particular histona desacetilasas humanas. También se proporciona un compuesto de la fórmula (1) para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección o enfermedad protozoaria en un animal que necesite tal tratamiento.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una composición del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar una infección o enfermedad fúngica en un animal que necesite tal tratamiento. También se proporciona un compuesto de la fórmula (1) para su uso en el tratamiento de una infección o enfermedad fúngica en un animal que necesite tal tratamiento. Preferiblemente el animal es un mamífero, más preferiblemente un ser humano. Preferiblemente, el compuesto usado de acuerdo con la presente realización de la invención inhibe una histona desacetilasa fúngica en un grado mayor que aquél al que este inhibe histona desacetilasas de mamífero, en particular histona desacetilasas humanas.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa esa expresión en el presente documento se refiere a una cantidad que causa el efecto terapéutico deseado. El efecto terapéutico depende de la enfermedad que se esté tratando y los resultados que se deseen. En este sentido, el efecto terapéutico puede ser una disminución en la gravedad de los síntomas asociados con la enfermedad y / o la inhibición (parcial o completa) de la progresión de la enfermedad, o la inversión o regresión de la enfermedad - estado, preferiblemente la eliminación o curación de la enfermedad. En otras realizaciones, el efecto terapéutico puede ser la prevención de que tenga lugar la enfermedad - estado, en particular, cuando un animal está predispuesto a la enfermedad - estado pero todavía no se ha diagnosticado como que la padece. Además, el efecto terapéutico puede ser la inhibición de la actividad de la histona desacetilasa en una célula, célula que preferiblemente se encuentra en un organismo multicelular. El organismo multicelular puede ser una planta, un hongo o un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano. La cantidad necesarias para causar el efecto terapéutico se puede determinar basándose en la edad, la salud, el tamaño y sexo del paciente. Las cantidades óptimas también se pueden determinar basándose en la supervisión de la respuesta del paciente al tratamiento. La administración puede ser por cualquier vía, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o intrarrectal. En determinadas realizaciones particularmente preferidas, unos compuestos de la invención se administran por vía intravenosa en un entorno hospitalario. En determinadas otras realizaciones preferidas, la administración preferiblemente puede ser por la vía oral.

Cuando se administra de forma sistémica, el compuesto preferiblemente se administra en una dosificación suficiente para alcanzar un nivel en sangre del inhibidor de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 100 μM , más preferiblemente de aproximadamente 0,05 μM a aproximadamente 50 μM , aún más preferiblemente de aproximadamente 0,1 μM a aproximadamente 25 μM , y todavía más preferiblemente aún de aproximadamente 0,5 μM a aproximadamente 25 μM . Para una administración localizada, pueden ser eficaces unas concentraciones mucho más bajas que esta, y se pueden tolerar unas concentraciones mucho más elevadas. Un experto en la materia apreciará que la dosificación de inhibidor de la histona desacetilasa necesaria para producir un efecto

terapéutico puede variar de forma considerable dependiendo de la enfermedad, el tejido, el órgano, o el animal o paciente particular que se va a tratar.

En determinadas realizaciones preferidas de los usos para tratar una enfermedad o estado particular, el uso comprende adicionalmente administrar al organismo que necesite tratamiento un agente terapéutico adicional. El uso combinado de agentes separados da como resultado un efecto terapéutico mejorado, reduciendo de ese modo las cantidades de agentes terapéuticos individuales que se requieren para obtener un efecto terapéutico dado en comparación con las cantidades necesarias cuando uno cualquiera de los mismos se usa solo. La administración de tales agentes separados se puede realizar de forma secuencial o concurrente. Cuando se administran de forma conjunta, los agentes separados preferiblemente actúan de forma sinérgica para producir un efecto terapéutico.

En determinadas realizaciones preferidas del presente aspecto de la invención, el agente terapéutico adicional es un oligonucleótido antisentido que inhibe la expresión de una histona desacetilasa. El uso combinado de un inhibidor al nivel del ácido nucleico (por ejemplo, oligonucleótido antisentido) y un inhibidor al nivel de proteínas (es decir, un inhibidor de la actividad de la encima histona desacetilasa) da como resultado un efecto terapéutico mejorado, reduciendo de ese modo las cantidades de los inhibidores que se requieren para obtener un efecto terapéutico dado en comparación con las cantidades necesarias cuando uno cualquiera de los mismos se usa de forma individual. Los oligonucleótidos antisentido de acuerdo con el presente aspecto de la invención son complementarios a regiones de ARN o ADN bicatenario que codifican para HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9, HDAC-10, HDAC-11, SirT1, SirT2, SirT3, SirT4, SirT5, SirT6 y / o SirT7 (véanse por ejemplo, número de registro de GenBank U50079 para HDAC-1, número de registro de GenBank U31814 para HDAC-2, y número de registro de GenBank U75697 para HDAC-3).

Para los fines de la invención, la expresión "oligonucleótido" incluye polímeros de dos o más desoxirribonucleósidos, ribonucleósidos, o residuos de ribonucleósido 2'-sustituido, o cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, tales oligonucleótidos tienen de aproximadamente 6 a aproximadamente 100 residuos de nucleósido, más preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 50 residuos de nucleósido, y lo más preferiblemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 30 residuos de nucleósido. Los residuos de nucleósido se pueden acoplar uno con otro mediante cualquiera de los numerosos enlaces entre nucleósidos conocidos. Tales enlaces entre nucleósidos incluyen sin limitación enlaces entre nucleósidos de fosforotioato, de fosforoditioato, de alquilfosfonato, de alquilfosfonotioato, de fosfotriéster, de fosforamidato, de siloxano, de carbonato, de carboximetiléster, de acetamidato, de carbamato, de tioeter, de fosforamidato con puente, de metileno fosfonato con puente, de fosforotioato con puente y de sulfona. En determinadas realizaciones preferidas, estos enlaces entre nucleósidos pueden ser enlaces de fosfodiéster, de fosfotriéster, de fosforotioato o de fosforamidato, o combinaciones de los mismos. La expresión oligonucleótido también engloba tales polímeros que tienen azúcares o bases químicamente modificadas y/o que tienen sustituyentes adicionales, incluyendo sin limitación grupos lipófilos, agentes de intercalación, diaminas y adamantano.

Para los fines de la invención la expresión "ribonucleósido 2'-sustituido" incluye ribonucleósidos en los que el grupo hidroxilo en la posición 2' del resto pentosa está sustituido para producir un ribonucleósido 2'-O-sustituido. Preferiblemente, tal sustitución es con un grupo alquilo inferior que contiene 1 - 6 átomos de carbono saturados o insaturados, o con un grupo arilo o alilo que tiene 2 - 6 átomos de carbono, en donde tal grupo alquilo, arilo o alilo puede estar no sustituido o puede estar sustituido, por ejemplo, con grupos halo, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, acilo, aciloxi, alcoxi, carboxilo, carbalcoxilo o amino. La expresión "ribonucleósido 2'-sustituido" también incluye ribonucleósidos en los que el grupo 2'-hidroxilo está sustituido con un grupo amino o con un grupo halo, preferiblemente fluoro.

Los oligonucleótidos antisentido particularmente preferidos que se utilizan en el presente aspecto de la invención incluyen oligonucleótidos quiméricos y oligonucleótidos híbridos.

Para los fines de la invención, un "oligonucleótido quimérico" se refiere a un oligonucleótido que tiene más de un tipo de enlace entre nucleósidos. Un ejemplo preferido de un oligonucleótido quimérico de este tipo es un oligonucleótido quimérico que comprende una región de fosforotioato, de fosfodiéster o de fosforoditioato, preferiblemente que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 nucleótidos, y una región de alquilfosfonato o de alquilfosfonotioato (véanse por ejemplo, Pederson y col., patentes de EE. UU. con n.º 5.635.377 y 5.366.878). Preferiblemente, tales oligonucleótidos quiméricos contienen por lo menos tres enlaces entre nucleósidos consecutivos seleccionados de entre enlaces de fosfodiéster y de fosforotioato, o combinaciones de los mismos.

Para los fines de la invención, un "oligonucleótido híbrido" se refiere a un oligonucleótido que tiene más de un tipo de nucleósido. Un ejemplo preferido de un oligonucleótido híbrido de este tipo comprende una región de ribonucleótidos o de ribonucleótidos 2'-sustituidos, preferiblemente que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 nucleótidos 2'-sustituidos, y una región de desoxirribonucleótidos. Preferiblemente, un oligonucleótido híbrido de este tipo contiene por lo menos tres desoxirribonucleósidos consecutivos y también contiene ribonucleósidos, ribonucleósidos 2'-sustituidos, preferiblemente ribonucleósidos 2'-O-sustituidos, o combinaciones de los mismos (véase por ejemplo, Metelev y Agrawal, patente de EE. UU. con n.º 5.652.355).

La secuencia de nucleótidos y la estructura química exactas de un oligonucleótido antisentido utilizado en el presente documento se pueden variar, siempre que el oligonucleótido conserve su capacidad de inhibir la expresión del gen de interés. Esto se determina fácilmente sometiendo a prueba si el oligonucleótido antisentido particular es activo. Los ensayos útiles para este fin incluyen cuantificar el ARNm que codifica para un producto del gen, un ensayo de análisis de inmunotransferencia de tipo Western para el producto del gen, un ensayo de actividad para un producto génico enzimáticamente activo, o un ensayo de crecimiento en agar blando, o un ensayo de constructo de gen indicador, o un ensayo de crecimiento tumoral *in vivo*, la totalidad de los cuales se describen con detalle en la presente memoria descriptiva o en Ramchandani y col. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 94: 684 - 689.

5 Los oligonucleótidos antisentido que se utilizan en la invención se pueden sintetizar de modo conveniente sobre un soporte sólido adecuado usando enfoques químicos bien conocidos, incluyendo química de H-fosfonato, química de fosforamidita, o una combinación de química de H-fosfonato y química de fosforamidita (es decir, química de H-fosfonato para algunos ciclos y química de fosforamidita para otros ciclos). Los soportes sólidos adecuados incluyen cualquiera de los soportes sólidos convencionales que se usan para la síntesis de oligonucleótidos de fase sólida, tal como vidrio de poro controlado (CPG, *controlled pore glass*) (véase, por ejemplo, Pon, R. T. (1993) *Methods in Molec. Biol.* 20: 465 - 496).

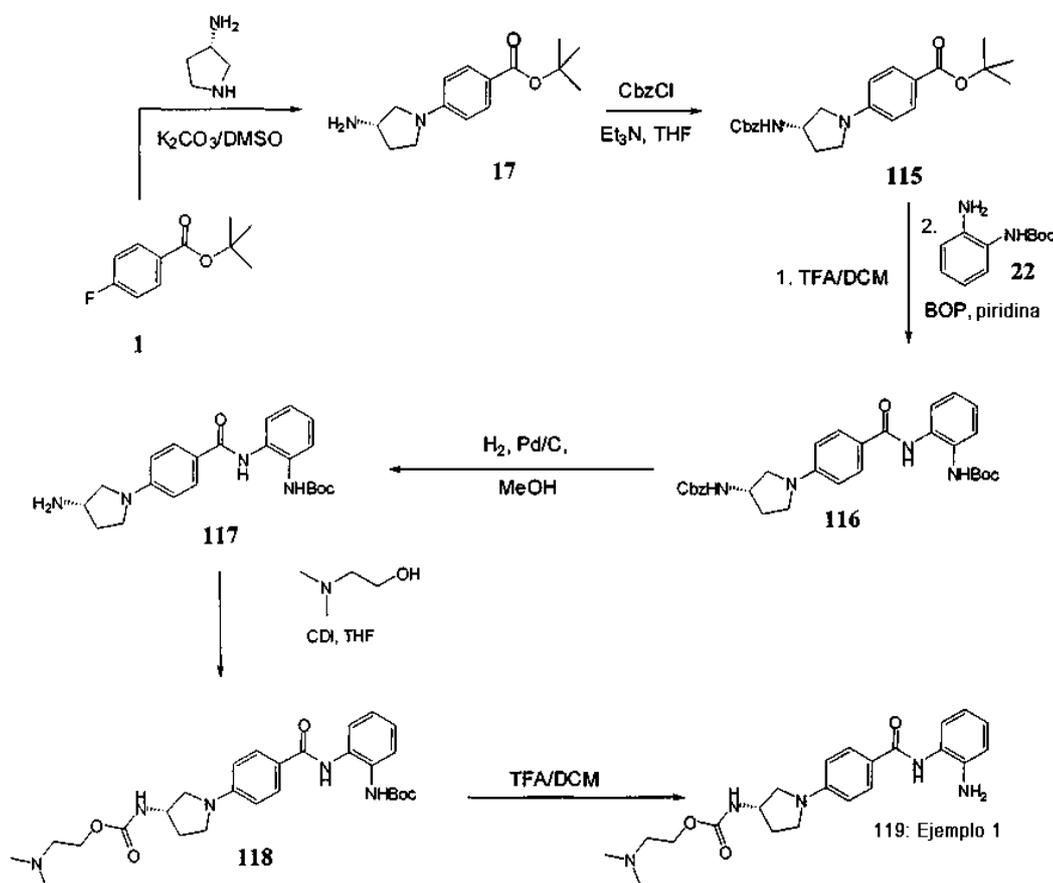
10 Los oligonucleótidos particularmente preferidos tienen unas secuencias de nucleótidos de aproximadamente 13 a aproximadamente 35 nucleótidos que incluyen las secuencias de nucleótidos que se describen en, por ejemplo, los documentos US 2003/0078216 y US 2002/0061860, ambos de los cuales se incorporan por referencia en el presente documento. Todavía más oligonucleótidos particularmente preferidos tienen unas secuencias de nucleótidos de aproximadamente 15 a aproximadamente 26 nucleótidos.

20 Lo anterior meramente resume diversos aspectos, y ejemplos de los mismos, de la invención, y no tiene por objeto ser limitante en su naturaleza. Determinados aspectos y realizaciones de la invención se describen con más detalle en los ejemplos, en lo sucesivo.

Ejemplos

30 Ejemplos de síntesis

Esquema 1



Ejemplo 1

1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-2-(dimetilamino)etilo (119)

5 Material de partida: 4-(3-aminopirrolidin-1-il)benzoato de (S)-*terc*-butilo (17)

Una mezcla de 4-fluorobenzoato de *terc*-butilo (1, 1,00 g, 5,1 mmol), (S)-3-aminopirrolidina (1,5 eq) y K₂CO₃ (0,84 g, 6,1 mmol, 1,2 eq.) se suspende en 4 ml de DMSO anhidro. La suspensión se agita a 135 °C bajo N₂ durante 16 h en un matraz sellado, se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con diclorometano (300 ml) y se lavó de forma sucesiva con NaHCO₃ acuoso saturado y agua, se seca sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título **17** (1,22 g, 91 % de rendimiento). RMN de ¹H: (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,47 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 3,65 (quint, J = 5,3 Hz, 1 H), 3,40 (t, J = 9,8 Hz, 1 H), 3,38 (t, J = 9,8 Hz, 1 H), 3,29 - 3,23 (m, 1 H), 2,91 (dd, J = 9,8, 4,7 Hz, 1 H), 2,03 (sext, J = 5,9 Hz, 1 H), 1,74 - 1,63 (m, 3 H), 1,48 (s, 9 H). m / z: 263,1 (MH⁺).

15 Etapa 1: 4-(3-(benciloxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)benzoato (S)-*terc*-butilo (115)

Una solución del compuesto **17** (4,37 g, 16,72 mmol) en THF (30 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató de forma sucesiva con Et₃N (4,6 ml, 3,38 g, 33 mmol) y bencilcloroformiato (2,8 ml, 3,42 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 h a 0 °C, se inactivó mediante la adición de una solución de NH₄Cl saturada acuosa (30 ml) y se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 30 % en hexanos como un eluyente para proporcionar el compuesto del título **115** (3 g, 45 % de rendimiento). LRMS (ESI): (calc) 396,20 (hallado) 397,2 (MH)⁺.

25 Etapa 2: 2-(2-(4-(3-(benciloxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)benzamido)fenil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (116)

A una suspensión del compuesto **115** (3 g, 7,57 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió ácido trifluoroacético (30 ml). La solución se agitó a t. a. durante 1,5 h y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en piridina (20 ml) y se añadió BOP (3,67 g, 8,32 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min, se trató con éster *terc*-butílico del ácido (2-amino-fenil)-carbámico (**22**) (Seto, C. T.; Matias, J. P.; Whitesides, G. M.; *J. Amer. Chem. Soc.*, (1993), 115, 1321 - 1329.) (1,73 g, 8,38 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La piridina se retiró bajo presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 50 - 100 % de EtOAc en hexanos como un eluyente, para dar el compuesto del título **116** (2,2 g, 55 % de rendimiento). LRMS (ESI): (calc) 530,25 (hallado) 531,4 (MH)⁺.

35 Etapa 3: 2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)benzamido)fenilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (117)

Una solución de **116** (2,2 g, 4,15 mmol) y Pd / C (300 mg, 10 % sobre carbón) en MeOH (10 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite® y se concentró para proporcionar el compuesto del título **117** (1,5 g, 91 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ¹H (MeOH-d₄) δ (ppm): 7,82 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,55 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 6,56 (d, 2 H, J = 9,0 Hz), 3,63 (m, 1 H), 3,50 (m, 2 H), 3,08 (dd, 1 H, J = 4,8 Hz, J = 10,0 Hz), 2,21 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H), (falta una señal que se corresponde con 1 H debido al solapamiento con las señales del disolvente). LRMS (ESI) (calc) 396,22 (hallado) 397,2 (MH)⁺.

45 Etapa 4: 2-(2-(4-(3-((2-(dimetilamino)etoxi)carbonilamino)pirrolidin-1-il)benzamido)fenil)carbamato de S-*terc*-butilo (118)

Una solución de 2-(dimetilamino)etanol (57 µl, 55 mg, 0,52 mmol) en THF (1,5 ml) se enfrió hasta 0 °C, se trató con carbonil diimidazol (84 mg, 0,52 mmol) y se agitó durante 1 h a 0 °C. A la mezcla de reacción se añadió a continuación el compuesto **117** (50 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 - 10 % MeOH en diclorometano), para proporcionar el compuesto del título **118** (52 mg, 76 % de rendimiento). LRMS (ESI): (calc) 511,28 (hallado) 512,3 (MH)⁺.

55 Como alternativa, se usaron cloroformiatos o tiocarbonil diimidazoles comercialmente disponibles en la síntesis de análogos del compuesto **118**, lo que condujo en última instancia a las moléculas objetivo que se muestran en la tabla 2.

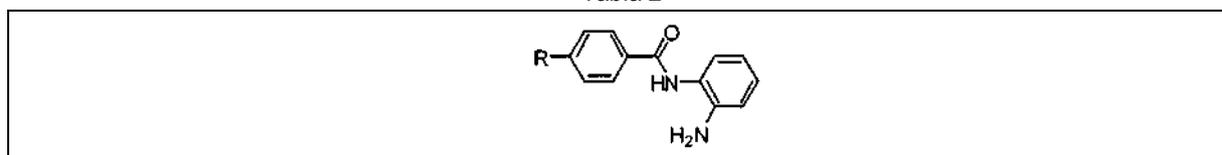
60 Etapa 5: 1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-2-(dimetilamino)etilo (119)

Una solución del compuesto **118** (92 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (5 ml) y TFA (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 30 % MeOH en diclorometano como un eluyente para proporcionar el compuesto del título **119** (44 mg, 59 % de rendimiento). RMN de ¹H (MeOH-d₄) δ (ppm): 7,86 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,68 (s, 1 H), 7,15 (d, 1 H,

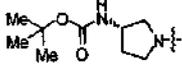
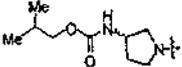
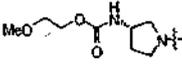
J = 7,8 Hz), 7,05 (m, 2 H), 6,89 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,75 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,60 (d, 2 H, J = 9,0 Hz), 4,29 (m, 1 H), 4,17 (m, 2 H), 3,61 (m, 1 H), 3,41 (m, 1 H), 3,23 (dd, 1 H, J = 4,3 Hz, J = 10,2 Hz), 2,62 (m, 2 H), 2,32 (m, 7 H), 2,01 (m, 1 H), (falta una señal que se corresponde con 1 H debido al solapamiento con las señales del disolvente). LRMS (ESI): (calc) 411,23 (hallado) 412,2 (MH)+.

5 Compuestos en la tabla 2 se prepararon usando unos procedimientos análogos a los que se han descrito en lo que antecede para el compuesto 119.

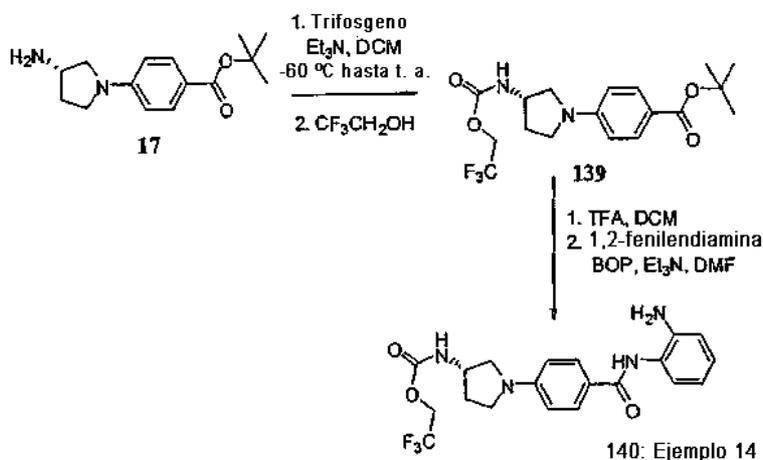
Tabla 2



Ej.	Comp.	R	Nombre	Caracterización
2	120		1-(4-(2-aminofenilcarbamoyl)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-metilo	RMN de ^1H : (MeOH- <i>d</i> 4) δ (ppm): 8,08 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,41 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,29 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,10 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,02 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,79 (d, 2 H, J = 9,0 Hz), 4,55 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,6 - 3,8 (m, 3 H), 3,46 (m, 1 H), 2,53 (m, 1 H), 2,26 (m, 1 H), m / z: 355,1 (MH $^+$).
3	121		1-(4-(2-aminofenilcarbamoyl)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-etilo	RMN de ^1H : (DMSO) δ (ppm): 9,35 (s, 1 H), 8,85 (d, J = 8,8 2H), 7,51 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 6,94 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 6,59 (td, J = 7,4, 12 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 4,20 (q, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,0 (q, J = 7,0, 2 H), 3,54 (q, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,44 (q, J = 7,9 Hz, 1 H), 3,36 - 3,30 (m, 1 H, solapamiento con agua), 3,15 (q, J = 5,0, Hz 1H), 2,22 - 2,14 (m, 1 H), 1,97 - 1,89 (m, 1 H). MS: 468,2 (calc), 469,3 (obs) (MH $^+$).

Ej.	Comp.	R	Nombre	Caracterización
4	122		1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)- <i>tert</i> -butilo	RMN de ^1H : (CDCl_3) δ (ppm): 7,87 (s, 1 H), 7,76 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,24 (d, 1 H, J = 10,5 Hz), 7,03 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,79 (m, 2 H), 6,48 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 4,93 (d, 1 H, J = 7,4 Hz), 4,34 (s. a. 1 H), 3,59 (m, 1 H), 3,3 - 3,5 (m, 3 H), 3,18 (m, 1 H), 2,26 (m, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), m / z: 397,2 (MH^+).
5	123		1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-isobutilo	RMN de ^1H : (CDCl_3) δ (ppm): 7,79 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,74 (s, 1 H), 7,26 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,05 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,82 (m, 2 H), 6,53 (d, 2 H, J = 9,0 Hz), 4,96 (m, 1 H), 4,40 (s. a. 1 H), 3,88 (m, 3 H), 3,63 (m, 1 H), 3,45 (m, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 2,30 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 0,92 (d, 6 H, J = 6,5 Hz), m / z: 397,1 (MH^+).
10	129		1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-2-metoxietilo	RMN de ^1H : (MeOH-d_4) δ (ppm): 7,86 (d, 2 H, J = 9,0 Hz), 7,15 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,05 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,89 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,76 (t, 1 H, J = 7,5 Hz), 6,60 (d, 2 H, J = 9,0 Hz), 4,30 (m, 1 H), 4,16 (m, 2 H), 3,3 - 3,7 (m, 7 H), 3,24 (dd, 1 H, J = 4,7 Hz, J = 10,0 Hz), 2,28 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H), m / z: 399,1 (MH^+).

Esquema 2



Ejemplo 14: 1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-2,2,2-trifluoroetilo (140) (fuera del alcance de la invención)

5

Etapa 1 : 4-(3-((2,2,2-trifluoroetoxi)carbonilamino)pirrolidin-1-il)benzoato de (S)-*terc*-butilo (139)

10

El compuesto 17 (400 mg, 1,52 mmol) y Et₃N (850 ml, 6,10 mmol) se añadieron a una solución en agitación de trifosgeno (181 mg, 0,61 mmol) en diclorometano (8 ml) a -60 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. Se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (133 µl, 1,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se diluyó con diclorometano, se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente 0,5 - 1 % MeOH-diclorometano) para dar el compuesto del título 139 como un sólido de color blanco (375 mg, 64 % de rendimiento). RMN de ¹H: (DMSO) δ (ppm): 8,09 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,52 (d, J = 8,8, 2 H), 4,66 (q, J = 9,1 Hz, 2 H), 4,24 - 4,20 (m, 1 H), 3,57 - 3,53 (m, 1 H), 3,47 - 3,41 (m, 1 H), 3,36 - 3,30 (m, 1 H, solapamiento con agua), 3,19 - 3,16 (m, 1 H), 2,21 - 2,16 (m, 1 H), 1,99 - 1,93 (m, 1 H), 1,50 (s, 9 H). LRMS (ESI): (calc.) 388,2; (obt.) 389,2 (M + H)⁺.

15

Etapas 2 y 3: 1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-2,2,2-trifluoroetilo (140)

20

Una solución de 139 (0,404 g, 0,95 mmol) en una mezcla de diclorometano - ácido trifluoroacético (5 ml por 0,95 mmol de 139) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró para dar el ácido carboxílico intermedio correspondiente como su sal de trifluoroacetato (la estructura no se muestra en el esquema 2), que se almacenó a vacío y se usó sin purificación adicional (se supone un rendimiento cuantitativo).

25

Una solución del ácido carboxílico en piridina (4 ml), 1,2-fenilendiamina (1,7 eq) y reactivo BOP (1,4 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se trató con agua (1 ml) y se agitó durante 20 min más. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: un gradiente de alcohol isopropílico de un 3 % a un 7 %, en diclorometano) seguida por HPLC preparativa de fase inversa (columna Aquasil C 18, elución con un gradiente de MeOH de un 15 % a un 95 %, en agua) para dar el compuesto del título 140 como un sólido de color blanco apagado en un 61 % de rendimiento. RMN de ¹H: (DMSO) δ (ppm): 9,37 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,8, 2 H), 7,14 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1 H), 6,94 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1 H), 6,61 - 6,56 (m, 3 H), 4,83 (s, 2 H), 4,67 (q, J = 9,1 Hz, 2 H), 4,23 (m, 1 H), 3,56 (q, J = 5,4 Hz, 1 H), 3,46 - 3,42 (m, 1 H), 3,39 (m, 1 H, solapamiento con agua), 3,19 (q, J = 5,0 Hz, 1 H), 2,24 - 2,20 (m, 1 H), 1,99 - 1,96 (m, 1 H). LRMS (ESI): (calc.) 422,2; (obt.) 423,0 (M + H)⁺

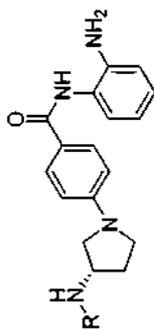
35

El experto en la materia apreciará que se pueden usar otros disolventes, tal como DMF, en lugar de piridina si se añade una base adecuada, tal como trietilamina.

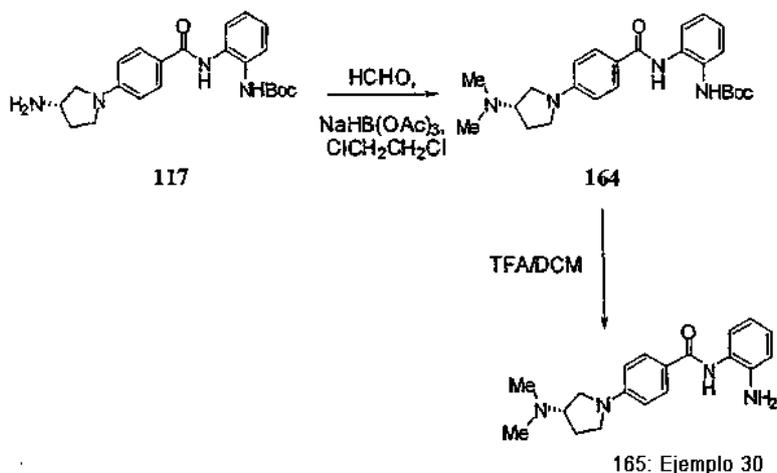
40

Compuestos en la tabla 3 se prepararon usando unos procedimientos análogos a los que se han descrito en lo que antecede para el compuesto 140.

Ej.	Comp.	R	Nombre	Caracterización
19	145		1-(4-(2-amino-3-fenilpirrolidin-3-icarbamato de (S)-furan-3-ilmetilo	RMN de 1H: (DMSO) δ (ppm): 9,36 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 8,8, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,65 - 7,62 (m, 2 H), 7,13 (dd, J = 6,5, 3,5 Hz, 1 H), 6,94 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1 H), 6,61 - 6,51 (m, 4 H), 4,89 (s, 2 H), 4,83 (s, 2 H), 4,24 - 4,20 (m, 1 H), 3,57 - 3,53 (m, 1 H), 3,45 - 3,41 (m, 1 H), 3,3 (m, solapamiento con agua, 1 H), 3,18 - 3,14 (m, 1 H), 2,21 - 2,17 (m, 1 H), 1,95 - 1,91 (m, 1 H). MS: 420,2 (calc), 421,0 (obs) (MH ⁺).
20	146		(S)-1-(4-(2-amino-3-fenilpirrolidin-3-icarbamato de (R)-1-metilpirrolidin-3-ilo	RMN de 1H: (DMSO) δ (ppm): 9,37 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 6,94 (td, J = 7,6, 1,3 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1 H), 6,61 - 6,55 (m, 3 H), 5,02 - 4,98 (m, 1 H), 4,21 - 4,16 (m, 1 H), 3,56 - 3,52 (m, 1 H), 3,47 - 3,41 (m, 1 H), 3,35 - 3,29 (m, 1 H), 3,15 - 3,13 (m, 1 H), 2,71 - 2,65 (m, 2 H), 2,89 - 2,56 (m, 1 H), 2,37 - 2,31 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,27 - 2,12 (m, 2 H), 1,96 - 1,88 (m, 1 H), 1,73 - 1,67 (m, 1 H). MS: 424,2 (calc), 424,1 (obs) (MH ⁺).



Esquema 6



Ejemplo 30: (S)-N-(2-Aminofenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzamida (165) (fuera del alcance de la invención)

5

Etapa 1: 2-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzamido)fenilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (164):

Una solución de 117 (esquema 1) (50 mg, 0,13 mmol) y formaldehído (40 μ l de solución de agua al 37 %, 0,50 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se trató con NaBH(OAc)₃ (82 mg, 0,39 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de NaHCO₃ saturada (5 ml) y a continuación se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 5 % MeOH en diclorometano como un eluyente, para proporcionar el compuesto del título 164 (40 mg, 75 % de rendimiento). LRMS (ESI): (calc) 424,25 (hallado) 425,2 (MH⁺).

10

15

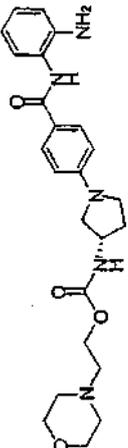
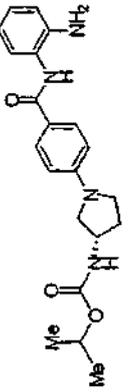
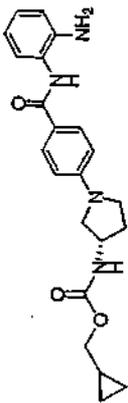
Etapa 2: (S)-N-(2-Aminofenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzamida (165)

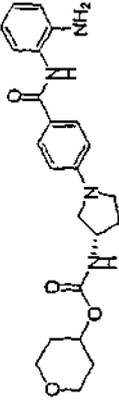
El compuesto del título 165 se obtuvo en un 46 % de rendimiento al seguir el mismo procedimiento que se ha descrito en lo que antecede para la síntesis del compuesto 119 (Esquema 1, Ejemplo 1, etapa 5). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 5 % MeOH en diclorometano como un eluyente. RMN de ¹H: (MeOH-d₄) δ (ppm): 7,87 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,15 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,05 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,89 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,76 (t, 1 H, J = 7,4 Hz), 6,63 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 3,62 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 3,54 (t, 1 H, J = 7,4 Hz), 3,36 (m, 1 H), 3,20 (t, 1 H, J = 8,4 Hz), 2,96 (m, 1 H), 2,35 (m, 7 H), 2,17 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H). LRMS (ESI): (calc) 324,2 (hallado): 325,1 (MH⁺).

20

25

Usando unos procedimientos análogos a los que se han bosquejado en lo que antecede, también se prepararon los compuestos en la tabla 7.

32	195	1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-2-morfolinoetilo		1	<p>RMN de ¹H: (MeOH-d4) δ (ppm): 7,86 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,15 (dd, 1 H, J = 1,4 Hz, J = 7,9 Hz), 7,05 (m, 1 H), 6,89 (dd, 1 H, J = 1,4 Hz, J = 8,0 Hz), 6,76 (dt, 1 H, 1,4 Hz, J = 7,8 Hz), 6,61 (d, 2 H, J = 9,0 Hz), 4,29 (m, 1 H), 4,18 (m, 2 H), 3,2 - 3,7 (m, 10 H), 2,63 (m, 2 H), 2,52 (s. a. 4 H), 2,30 (m, 1 H), 2,03 (m, 1 H). MS 453,2 (calc), 454,1 (hallado) (MH⁺)</p>
35	198	1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-isopropilo		1	<p>RMN de ¹H: (DMSO-d6) δ (ppm): 9,36 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 6,94 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1 H), 6,59 (td, J = 7,5, 1,6 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,82 (s. a., 2 H), 4,77 (pent, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,19 (q, J = 5,9 Hz, 1 H), 3,54 (dd, J = 10,0, 6,4 Hz, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 3,13 (dd, J = 10,0, 4,8 Hz, 1 H), 2,18 (sext, J = 6,6 Hz, 1 H), 1,92 (sext, J = 6,5 Hz, 1 H), 1,17 (dd, J = 6,2, 3,4 Hz, 6 H). (calc.) MS. (calc) 382,20, (hallado) 383,3 (MH)⁺</p>
36	199	1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-ciclopropilmetilo		1	<p>RMN de ¹H: (DMSO-d6) δ (ppm): 9,36 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 6,94 (td, J = 7,6, 1,3 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 4,20 (sext, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,79 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,45 (dd, J = 10,0, 6,4 Hz, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,30 (m, 1 H), 3,16 (dd, J = 10,0, 5,2 Hz, 1 H), 2,19 (sext, J = 6,5 Hz, 1 H), 1,93 (sext, J = 6,4 Hz, 1 H), 1,05 (m, 1 H), 0,49 (m, 2 H), 0,25 (m, 2 H). MS. (calc.) 394,20 (hallado) 395,3 (MH)⁺</p>

37	200	1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)-pirrolidin-3- ilcarbamato de (S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo		1	<p>RMN de ^1H: (DMSO-d6) δ (ppm): 9,36 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 6,94 (td, J = 7,4, 1,6 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1 H), 6,59 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 4,71 (sept, J = 4,4 Hz, 1 H), 4,20 (sext, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,80 (m, 2 H), 3,55 (dd, J = 10,0, 6,4 Hz, 1 H), 3,44 (m, 3 H), 3,30 (m, 1 H), 3,15 (dd, 10,0, 4,8 Hz, 1 H), 2,19 (sext, 6,6 Hz, 1 H), 1,93 (sext, J = 6,5 Hz, 1 H), 1,86 (m, 2 H), 1,53 - 1,45 (m, 2 H). MS (calc.) 424,21, (hallado) 425,2 (MH)⁺</p>
----	-----	--	--	---	--

Ejemplos de ensayo

Ejemplo de ensayo I

5 Inhibición de la actividad enzimática de la histona desacetilasa

Inhibición de la actividad enzimática de la histona desacetilasa (HDAC-1)

10 El siguiente protocolo se usa para someter a ensayo los compuestos de la invención. En el ensayo, el tampón usado es HEPES 25 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1 mM y el sustrato es Boc-Lys(Ac)-AMC en una solución de reserva 50 mM en DMSO. La solución de reserva de enzima es 4,08 mg / ml en tampón.

15 Los compuestos se pre-incuban (2 µl en DMSO diluido hasta 13 µl en tampón para la transferencia a una placa de ensayo) con enzima (20 µl de 4,08 µg / ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente (volumen de pre-incubación de 35 µl). La mezcla se pre-incuba durante 5 minutos a temperatura ambiente. La reacción se comienza al llevar la temperatura hasta 37 °C y la adición de 15 µl de sustrato. El volumen de reacción total es de 50 µl. La reacción se detiene después de 20 minutos mediante la adición de 50 µl de agente de revelado, preparado según es indicado por Biomol (agente de revelado Fluor-de-Lys, n.º de cat. KI-105). Una placa se incuba en la oscuridad durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de la lectura (λ_{Ex} = 360 nm, λ_{Em} = 470 nm, filtro de punto de corte a 435 nm).
20 Se realizan unos ensayos similares para medir la actividad inhibitoria de HDAC-2

Ejemplo de ensayo II

Ensayo de MTT

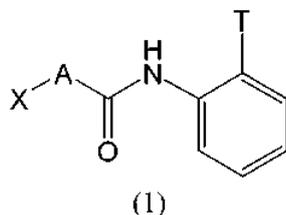
25 Unas células HCT116 (2000 / pocillo) se colocan en placas en unas placas de cultivo de tejido de 96 pocillos un día antes del tratamiento con compuesto. Unos compuestos representativos a diversas concentraciones se añadieron a las células. Las células se incuban durante 72 horas a 37 °C en un incubador de 5 % al CO₂. MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5 difenil tetrazolio, Sigma) se añade en una concentración final de 0,5 mg / ml y se incuban con las células durante 4 horas antes de que se añada un volumen de tampón de solubilización (50 % N,N-dimetilformamida, SDS al 20 %, pH 4,7) sobre las células cultivadas. Después de la incubación durante la noche, el colorante solubilizado se cuantifica mediante una lectura colorimétrica a 570 nM usando una referencia a 630 nM. Los valores de DO se convierten en números de células de acuerdo con una curva de crecimiento convencional de la línea celular relevante. La concentración que reduce los números de células a un 50 % de la de las células tratadas con disolvente se determina como CI₅₀ de MTT. Se realiza un ensayo similar en células HMEC.
35

Los valores de CI₅₀ para estos ensayos se presentan en la tabla 8. En la tabla 8, "a" indica una actividad de ≤ 0,1 µM, "b" indica una actividad de ≤ 0,5 µM, "c" indica una actividad de ≤ 1 µM, "d" indica una actividad de ≤ 5 µM, "e" indica una actividad de ≤ 10 µM, "f" indica una actividad de ≤ 50 µM, y "g" indica una actividad de > 50 µM.
40

Ejemplo n.º	Compuesto n.º	CI ₅₀ de HDAC-1	CI ₅₀ de HDAC-2	CI ₅₀ de MTT HCT116	CI ₅₀ de MTT HMEC
1	119	b	b	c	g
2	120	b	b	-	g
3	121	b	b	c	f
4	122	b	b	c	f
5	123	b	d	b	f
10	129	-	-	c	f
15	141	b	d	d	g
16	142	a	b	c	f
17	143	b	b	c	f
18	144	b	b	c	-
19	145	a	b	b	f
20	146	b	b	d	-
32	195	b	c	d	-
35	198	b	b	c	f
36	199	a	b	b	f
37	200	b	b	b	g

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (1):



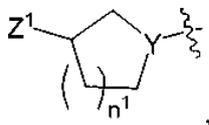
5

o un N-óxido, hidrato, solvato, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla racémica o escalémica, diastereómero, enantiómero o tautómero del mismo, en el que

T es NH_2 u OH;

10 A es arileno, que está opcionalmente sustituido; y

X es



15 en el que

Y = N,

$n^1 = 1$ y

Z^1 se selecciona de entre el grupo que consiste en $\text{R}^{12}\text{-O-C(O)-N(R}^2\text{)}$, (hidrocarbilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-O-(hidrocarbilo } \text{C}_1\text{-C}_6\text{)-O-C(O)-N(R}^2\text{)-}$, (hidrocarbilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-O-C(O)NR}^2\text{-}$ o $\text{R}^{16}\text{-O-C(O)-N(R}^2\text{)-}$,

20 en el que R^{16} se selecciona de entre el grupo que consiste en (hidrocarbilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-}$, Ar-(hidrocarbilo $\text{C}_1\text{-C}_2\text{)-}$, Het-(hidrocarbilo $\text{C}_1\text{-C}_2\text{)-}$, Hca-(hidrocarbilo $\text{C}_0\text{-C}_2\text{)-}$ o Cak-(hidrocarbilo $\text{C}_0\text{-C}_2\text{)-}$;

en donde

25 cada R^2 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5\text{)-}$, Hca-(alquilo $\text{C}_0\text{-C}_4\text{)-}$, Cak-(alquilo $\text{C}_0\text{-C}_4\text{)-}$, $\text{R}^{14}\text{-CO-}$, $\text{R}^{14}\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{R}^{14}\text{-CO-NH-}$ y $\text{R}^{14}\text{-CO-O-}$, en donde cada alquilo está opcionalmente sustituido;

30 cada R^{12} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en (hidrocarbilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-}$, Ar-(hidrocarbilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-}$, Het-(hidrocarbilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-}$, Hca-(hidrocarbilo $\text{C}_0\text{-C}_6\text{)-}$, Cak-(hidrocarbilo $\text{C}_0\text{-C}_6\text{)-}$ opcionalmente sustituido; y

35 cada R^{14} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en Ar- e (hidrocarbilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-}$ opcionalmente sustituido;

en donde cualquier resto (hidrocarbilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-}$ está opcionalmente sustituido, y cada Ar es independientemente un arilo opcionalmente sustituido, cada Het es independientemente un heteroarilo opcionalmente sustituido, cada Hca es independientemente un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y cada Cak es independientemente un cicloalquilo opcionalmente sustituido.

35

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que T es NH_2 .

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es fenileno no sustituido u opcionalmente sustituido.

40 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es fenilo y los restos X- y carbonilo están dispuestos de una forma 1,4 uno en relación con otro en el anillo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es fenileno no sustituido.

45 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los grupos hidrocarbilo están sustituidos con un resto seleccionado de entre el grupo que consiste en amino, alquilamino, di-alquilamino, alcoxi y halo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene una unión estereoquímica (S) de Z^1 .

50

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que,

T es -NH_2 ;

A es fenilo; y

R^2 es H; y

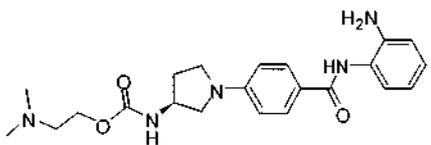
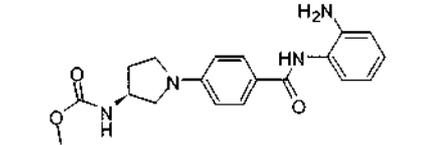
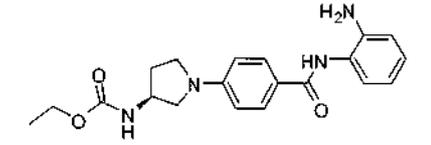
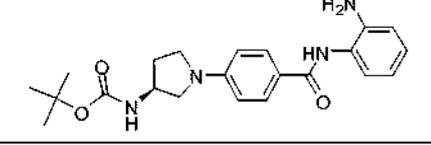
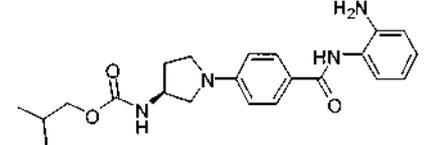
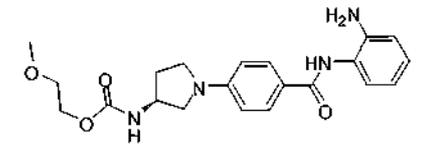
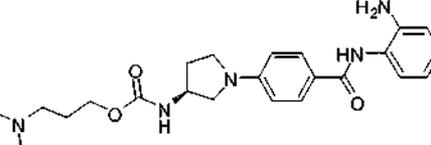
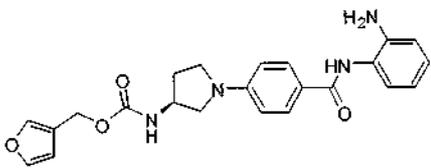
R¹² es (hidrocarbilo C₁-C₆)-, Ar-(hidrocarbilo C₁-C₆)-, Het-(hidrocarbilo C₁-C₆)-, Hca-(hidrocarbilo C₀-C₆)- o Cak-(hidrocarbilo C₀-C₆)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

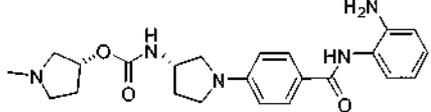
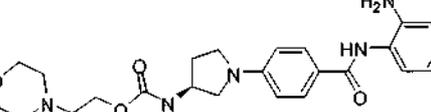
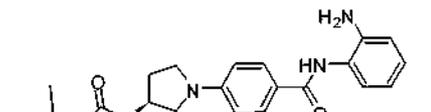
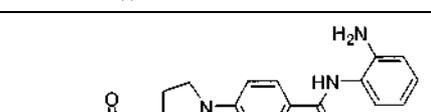
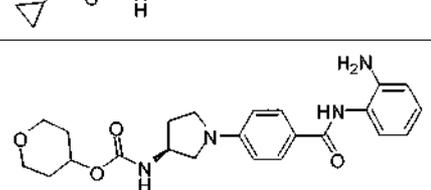
5 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el sustituyente se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo, amino, alquilamino, di-alquilamino, alcoxi, -CF₃ y halo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² es H; y

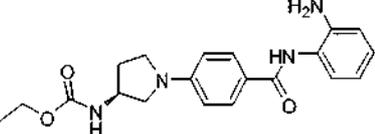
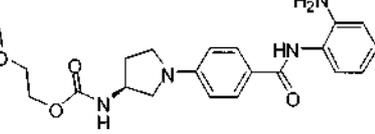
10 R¹² es (hidrocarbilo C₁-C₆)-, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo, amino, alquilamino, di-alquilamino, alcoxi, -CF₃ y halo.

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

1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-2-(dimetilamino)etilo;	
1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-metilo	
1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-etilo	
1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo	
1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-isobutilo	
1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)-pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-2-metoxietilo	
1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-3-(dimetilamino)propilo	
1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-furan-3-ilmetilo	

<p>(S)-1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-1-metilpirrolidin-3-ilo</p>	
<p>1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-2-morfolinoetilo</p>	
<p>1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-isopropilo</p>	
<p>1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-ciclopropilmetilo</p>	
<p>1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo</p>	

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en:

<p>1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-etilo</p>	
<p>1-(4-(2-aminofenilcarbamoil)fenil)-pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-2-metoxietilo</p>	

- 5 13. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, presente en por lo menos aproximadamente un 30 % de exceso enantiomérico o diastereomérico.
14. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, presente como una mezcla sustancialmente racémica.
- 10 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. Uso de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para inhibir la histona desacetilasa en una célula.
- 15 17. Uso de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para tratar un estado o enfermedad proliferativa celular en un animal que necesite tal tratamiento.
- 20 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en la inhibición de la histona desacetilasa en una célula.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de un estado o enfermedad proliferativa celular en un animal que necesite tal tratamiento.