

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 027**

51 Int. Cl.:

C07C 235/16	(2006.01)	C07D 277/56	(2006.01)
C07C 237/22	(2006.01)	C07D 295/14	(2006.01)
C07C 255/57	(2006.01)	C07D 307/84	(2006.01)
C07C 311/16	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
C07C 311/19	(2006.01)	A01N 37/18	(2006.01)
C07C 317/44	(2006.01)	A61K 31/00	(2006.01)
C07C 323/62	(2006.01)	A61K 31/16	(2006.01)
C07D 209/48	(2006.01)		
C07D 213/30	(2006.01)		
C07D 231/56	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2009 PCT/US2009/055952**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.03.2010 WO2010028192**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2009 E 09812248 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2330894**

54 Título: **Composiciones que incluyen derivados del ácido 6-aminohexanoico como inhibidores de HDAC**

30 Prioridad:

03.09.2008 US 93927 P
07.11.2008 US 112556 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2017

73 Titular/es:

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC. (100.0%)
105 Digital Drive
Novato, CA 94949, US

72 Inventor/es:

RUSCHE, JAMES, R.;
PEET, NORTON, P. y
HOPPER, ALLEN, T.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 620 027 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

Composiciones que incluyen derivados del ácido 6-aminohexanoico como inhibidores de HDAC

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos n.º 61/093.927, presentada el 3 de septiembre de 2008 y de la Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 61/112.556, presentada el 7 de noviembre de 2008.

10 Campo técnico

Esta invención se refiere a nuevos compuestos para el tratamiento de cánceres, trastornos inflamatorios y afecciones neurológicas.

15 Antecedentes

La alteración de la expresión génica mediante la modificación de la cromatina puede realizarse inhibiendo las enzimas histona desacetilasas (HDAC). Existen pruebas de que la acetilación y la desacetilación de las histonas son mecanismos mediante los cuales se logra la regulación transcripcional en una célula, un evento importante en la diferenciación, proliferación y apoptosis celular. Se ha planteado la hipótesis de que estos efectos se producen a través de cambios en la estructura de la cromatina mediante la alteración de la afinidad de las proteínas histonas por el ADN enrollado en el nucleosoma. Se cree que la hipoacetilación de las proteínas histonas aumenta la interacción de la histona con el armazón de fosfato de ADN. Una unión más estrecha entre la proteína histona y el ADN puede hacer que el ADN sea inaccesible a los elementos y la maquinaria reguladores transcripcionales. Se ha demostrado que las HDAC catalizan la eliminación de grupos acetilo de los grupos épsilon-amino de los restos de lisina presentes dentro de la extensión N-terminal de las histonas centrales, lo que conduce a la hipoacetilación de las histonas y al bloqueo de la maquinaria transcripcional y de los elementos reguladores.

30 Por lo tanto, la inhibición de HDAC puede dar lugar a la desrepresión de la transcripción mediada por histona desacetilasa de genes supresores de tumores. Por ejemplo, las células tratadas en cultivo con inhibidores de HDAC han mostrado una inducción consistente del inhibidor de cinasa p21, que desempeña un papel importante en la detención del ciclo celular. Se piensa que los inhibidores de HDAC aumentan la velocidad de transcripción de p21 propagando el estado hiperacetilado de las histonas en la región del gen p21, haciendo que el gen sea accesible a la maquinaria transcripcional. Además, Las proteínas no histonas implicadas en la regulación de la muerte celular y del ciclo celular también experimentan acetilación y desacetilación de lisina por las HDAC e histona acetil transferasas (HAT).

40 Esta prueba apoya el uso de inhibidores de HDAC en el tratamiento de diversos tipos de cánceres. Por ejemplo, el vorinostat (ácido hidroxámico suberoilánilida (AHSAs)) ha sido aprobado por la FDA para tratar el linfoma cutáneo de células T y está siendo investigado para el tratamiento de tumores sólidos y hematológicos. Además, otros inhibidores HDAC están en desarrollo para el tratamiento de la leucemia mielógena aguda, la enfermedad de Hodgkin, síndromes mielodisplásicos y cánceres de tumores sólidos.

45 También se ha demostrado que los inhibidores de HDAC inhiben citocinas pro-inflamatorias, tales como aquellas implicadas en trastornos autoinmunitarios y trastornos inflamatorios debido a su capacidad para inhibir la expresión de citocinas pro-inflamatorias tales como TNF-alfa. Por ejemplo, se demostró que el inhibidor de HDAC, MS275, retarda la progresión de la enfermedad y la destrucción de las articulaciones en la artritis inducida por colágeno en modelos de rata y ratón. Se ha demostrado que otros inhibidores de HDAC tienen eficacia en el tratamiento o el alivio de trastornos o afecciones inflamatorias en modelos o ensayos *in vivo* para trastornos tales como la enfermedad de Crohn, colitis y la inflamación e hiperreactividad de las vías respiratorias. También se ha demostrado que los inhibidores HDAC alivian la inflamación de la médula espinal, la desmielinización y la pérdida neuronal y axonal en la encefalomiелitis autoinmune experimental.

55 Las HDAC se dividen en cuatro clases. La clase I está representada por proteínas de levadura de tipo RPD3 (HDAC-1, -2, -3 y -8). La clase IIa (HDAC-4, -5, -7 y -9) y la clase IIb (HDAC-6 y -10) comparten dominios con la HDAC-1 de levadura. La clase IV (por ejemplo, HDAC-11) comparte propiedades de las clases I y II de las HDAC. Las HDACs son desacetilasas dependientes de cinc. En general, Los inhibidores de HDAC normalmente incluyen un grupo de unión a Zn, así como un dominio de reconocimiento superficial. Sigue existiendo la necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de HDAC, que serán útiles en el tratamiento de diversas afecciones neurológicas o inflamatorias.

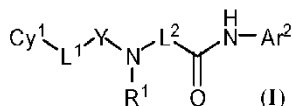
60 Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de HDAC, que serán útiles en el tratamiento de diversas afecciones neurológicas o inflamatorias.

65 También se hace referencia a Paris et al., (J. Med. Chem.", 51(6), 2008, páginas 1505-1529.

Sumario

La invención está basada, entre otras cosas, en el descubrimiento de nuevos compuestos de fórmula I que sirven como inhibidores de las enzimas HDAC de clase I. Los nuevos compuestos pueden usarse, por ejemplo, en métodos de tratamiento de cánceres, trastornos inflamatorios, afecciones neurológicas y malaria.

En un aspecto, esta invención presenta compuestos de Fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que:

Y se selecciona entre C(=O) y S(=O)₂;

Ar² se selecciona entre fenilo; en el que dicho fenilo está sustituido en una posición *orto* con un grupo J y con m grupos R^z seleccionados independientemente;

L² se selecciona entre alquileo C₄ de cadena lineal, alquileo C₅ de cadena lineal y alquileo C₆ de cadena lineal, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^x;

Cy¹ se selecciona entre arilo C₆₋₁₀, que está sustituido con n grupos R^y seleccionados independientemente;

L¹ se selecciona entre un enlace y alquileo C₁₋₄;

R¹ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

J es amino;

cada R^x se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

cada R^y se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^y seleccionados independientemente; y en el que dicho cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^y seleccionados independientemente;

con la condición de que solo un R^y se seleccione entre cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo C₂₋₆;

cada R^z se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^z seleccionados independientemente;

cada R^y y R^z se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

cada R^y se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2; y

m es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2.

También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (II):



y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos; en la que:

Su es un dominio de reconocimiento superficial;

Y se selecciona entre C(=O), S(=O) y S(=O)₂;

R¹ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcocarbonilo C₁₋₄, carbamilo, di-alquil C₁₋₄-carbamilo y alquilcarbamilo C₁₋₄;

L es un grupo enlazador; y

Z es un grupo de unión a Zn.

En un aspecto, se presentan composiciones (por ejemplo, una composición farmacéutica) que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en cualquier parte del presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición puede incluir una cantidad eficaz del compuesto o de la sal. En algunas realizaciones, la composición puede incluir además un agente terapéutico adicional.

La invención se refiere, en general, a la inhibición de HDAC (por ejemplo, HDAC1, HDAC2 y HDAC3) con un compuesto de fórmula (I) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en cualquier parte del presente documento. En algunas realizaciones, los usos pueden incluir, por ejemplo, poner en contacto una HDAC (por ejemplo, HDAC1, HDAC2 o HDAC3) en una muestra (por ejemplo, una célula o tejido) con un compuesto de fórmula (I) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en cualquier parte del presente documento. En otras realizaciones, los usos pueden incluir administrar un

compuesto de fórmula (I) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en cualquier parte del presente documento a un sujeto (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano). Por consiguiente, en otro aspecto más, esta invención incluye métodos para explorar respecto de compuestos que inhiben (por ejemplo, inhiben de manera selectiva) una o más HDAC.

En un aspecto, se presentan compuestos para su uso en la inhibición selectiva de HDAC3, en el que se pone en contacto una HDAC3 en una muestra (por ejemplo, una célula o tejido) con un compuesto de fórmula (I) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en cualquier parte del presente documento; o se administra un compuesto de fórmula (I) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en cualquier parte del presente documento a un sujeto (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano).

En un aspecto, se presenta un compuesto para su uso en la inhibición selectiva de HDAC1 o HDAC2 (por ejemplo, HDAC1), en el que se pone en contacto HDAC1 o HDAC2 (por ejemplo, HDAC1) en una muestra (por ejemplo, una célula o tejido) con un compuesto de fórmula (I) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en cualquier parte del presente documento; o se administra un compuesto de fórmula (I) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en cualquier parte del presente documento a un sujeto (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano).

En un aspecto adicional, esta solicitud presenta un compuesto de tratamiento como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo, linfoma cutáneo de células T, linfomas de células B y cáncer colorrectal), un trastorno inflamatorio (por ejemplo, psoriasis, artritis reumatoide y artrosis), una afección neurológica (por ejemplo, ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, enfermedad de Parkinson, atrofia muscular espinal, síndrome de X frágil, enfermedad de Huntington, una ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular bulbar y espinal o enfermedad de Alzheimer) o una infección por *Plasmodium falciparum* (por ejemplo, malaria), en el que se administra a un paciente un inhibidor de HDAC descrito en el presente documento, por ejemplo, a un paciente que tenga una afección neurológica. En particular, se puede usar un inhibidor de HDAC denominado R03 en la tabla 3 del presente documento para tratar la ataxia de Friedreich.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) descritos en el presente documento tienen estabilidades potenciadas (por ejemplo, aumentadas, por ejemplo, aumentadas por un factor de aproximadamente 2 o más) en ácido. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) tienen resistencias a la degradación mejoradas, por ejemplo, una degradación menor de aproximadamente el 25 % (por ejemplo, una degradación menor de aproximadamente el 20 %, una degradación menor de aproximadamente el 20 % o una degradación menor de aproximadamente el 10 %) cuando se exponen a pH ácido, por ejemplo, condiciones ácidas pensadas para imitar las del estómago, por ejemplo, incubación (por ejemplo, como solución 10 μ M) a 50 °C y a un pH de aproximadamente 2,0 durante aproximadamente cuatro horas. La resistencia a la degradación o al metabolismo de los compuestos a pH ácido puede ser una característica útil para un agente farmacéutico (por ejemplo, un fármaco). Una mayor estabilidad a pH bajo puede permitir, por ejemplo, que se produzcan etapas de preparación del proceso, tales como la formación de sales, sin degradación significativa de la sal deseada. Además, es preferible que los fármacos administrados por vía oral sean estables al pH ácido del estómago.

Las realizaciones pueden incluir una o más de las siguientes características.

Cy^1 se selecciona entre arilo C_{6-10} , que está sustituido con n grupos R^y seleccionados independientemente.

Cy^1 es fenilo, que está opcionalmente sustituido con n grupos R^y seleccionados independientemente. Ar^2 se selecciona entre fenilo; en el que dicho fenilo está sustituido en una posición *orto* con un grupo J y con m grupos R^z seleccionados independientemente.

m es 0.

R^z se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ; en el que dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^z seleccionados independientemente.

m es 1. R^z se selecciona entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} . R^z es halógeno (por ejemplo, flúor).

J es amino.

L^2 se selecciona entre alquileo C_4 de cadena lineal, alquileo C_5 de cadena lineal y alquileo C_6 de cadena lineal; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^x .

R^1 es hidrógeno.

Las realizaciones pueden incluir o incluyen adicionalmente una cualquiera o más de las características expuestas en la descripción detallada.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en el presente documento tienen el mismo significado que el normalmente entendido por un experto habitual en la técnica a la cual pertenece esta invención. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento en práctica o la prueba de la presente invención, los métodos y materiales adecuados se describen a continuación. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un diagrama de barras que representa el múltiplo de la regulación positiva de la expresión de ARNm de frataxina en células humanas después de la administración de las concentraciones indicadas del inhibidor RGFA8 de la desacetilasa de histonas específico de HDAC3.

La FIG. 2 es un diagrama lineal que representa los pesos medios de los ratones modelo FRDA FXN^+ , $fxn^{-/-}$ tratados con el compuesto R03 o con el control de vehículo.

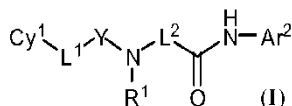
La FIG. 3 es un diagrama lineal que representa la latencia hasta la caída de los ratones modelo FRDA FXN^+ , $fxn^{-/-}$ tratados con el compuesto R03 o con el control de vehículo. Ocho meses, $p < 0,05$.

La FIG. 4 es un diagrama lineal que representa la actividad de los ratones modelo FRDA FXN^+ , $fxn^{-/-}$ tratados con el compuesto R03 o con el control de vehículo. Ocho meses, $p < 0,001$.

Descripción detallada

Esta solicitud presenta compuestos que pueden usarse como inhibidores de HDAC y describe su síntesis. Estos compuestos pueden usarse para inhibir HDAC de clase I para el tratamiento de diversos estados patológicos, por ejemplo, cánceres, trastornos inflamatorios, afecciones neurológicas y malaria.

En un aspecto, la presente invención presenta un compuesto de Fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que:

Y se selecciona entre C(=O) y S(=O)₂;

Ar² se selecciona entre fenilo; en el que dicho fenilo está sustituido en una posición *orto* con un grupo J y con m grupos R^Z seleccionados independientemente;

L² se selecciona entre alquileno C₄ de cadena lineal, alquileno C₅ de cadena lineal y alquileno C₆ de cadena lineal, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^X;

Cy¹ se selecciona entre arilo C₆₋₁₀, que está sustituido con n grupos R^Y seleccionados independientemente;

L¹ se selecciona entre un enlace y alquileno C₁₋₄;

R¹ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

J es amino;

cada R^X se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

cada R^Y se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^Y seleccionados independientemente; y en el que dicho cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^Y seleccionados independientemente;

con la condición de que solo un R^Y se seleccione entre cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo C₂₋₆;

cada R^Z se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^Z seleccionados independientemente;

cada R^Y y R^Z se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

cada R^Y se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2; y

m es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2.

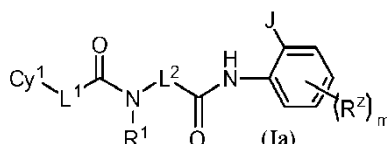
- 5 En algunas realizaciones, cada R^y se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-6} ; en el que dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^y seleccionados independientemente; y en el que dicho cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^y seleccionados independientemente; con la condición de que solo un R^y se seleccione entre cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo C_{2-6} .
- 10 En determinadas realizaciones, cada R^y se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ; en el que dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^y seleccionados independientemente.
- 15 En determinadas realizaciones, cada R^y se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en el que dichos alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^y seleccionados independientemente.
- 20 En algunas realizaciones, cada R^z se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ; en el que dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 o 3 grupos R^z seleccionados independientemente.
- 25 En las realizaciones, cada R^z es halógeno (por ejemplo, flúor).
- 30 En determinadas realizaciones, m es 1. En las realizaciones, R^z se selecciona entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} . En las realizaciones, R^z es halógeno (por ejemplo, flúor).
- 35 En algunas realizaciones, cada grupos R^y y R^z se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} . En algunas realizaciones, cada grupo R^y se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} .
- 40 R^1 también puede seleccionarse entre H, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} o entre H y alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^1 es H.
- 45 En algunas realizaciones, L^1 se selecciona entre un enlace o alquileno C_{1-4} .
- 50 En algunas realizaciones, L^1 se selecciona entre un enlace, alquileno C_{1-3} y alquileno C_{1-2} . En algunas realizaciones, L^1 es un enlace. En algunas realizaciones, L^1 es un enlace, cuando Cy^1 es fenilo opcionalmente sustituido.
- 55 En algunos de los nuevos compuestos, L^2 se selecciona entre alquileno C_4 de cadena lineal, alquileno C_5 de cadena lineal y alquileno C_6 de cadena lineal; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^x seleccionados independientemente. En algunas realizaciones, L^2 se selecciona entre alquileno C_4 de cadena lineal, alquileno C_5 de cadena lineal y alquileno C_6 de cadena lineal; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^x seleccionados independientemente. En algunas realizaciones, L^2 se selecciona entre alquileno C_4 de cadena lineal, alquileno C_5 de cadena lineal y alquileno C_6 de cadena lineal; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo R^x . En algunas realizaciones, L^2 se selecciona entre alquileno C_4 no sustituido de cadena lineal, alquileno C_5 no sustituido de cadena lineal y alquileno C_6 no sustituido de cadena lineal.
- 60 En algunas realizaciones, L^2 es $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$.
- 65 En algunas realizaciones, cada R^x se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} . En algunas realizaciones, cada R^x se selecciona independientemente entre hidroxilo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} . En algunas realizaciones, cada R^x se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} .
- 70 En algunas realizaciones, Y puede seleccionarse entre o es, $C(=O)$ y/o $S(=O)_2$. En algunas realizaciones, J es amino.
- 75 En algunas realizaciones, n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2. En algunas realizaciones, n es un número entero seleccionado entre 0 y 1. En algunas realizaciones, n es un número entero seleccionado entre 1 y 2. En algunas realizaciones, n es 0.
- 80 En algunas realizaciones, m es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2. En algunas realizaciones, m es un número entero seleccionado entre 0 y 1. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1.
- 85 En algunas realizaciones, Cy^1 se selecciona entre arilo C_{6-10} ; que está sustituido con n grupos R^y seleccionados independientemente.
- 90 En las realizaciones, n es 0.
- 95 En otras realizaciones, n es un número entero seleccionado entre 1 y 2. En determinadas realizaciones, cada vez

que aparece R^y se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en el que dichos alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^y seleccionados independientemente.

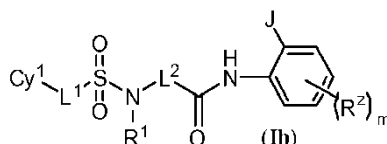
5 En algunas realizaciones, Cy¹ se selecciona entre fenilo; que está opcionalmente sustituido con n grupos R^y seleccionados independientemente.

En algunas realizaciones, Ar² se selecciona entre fenilo; en el que dicho fenilo está sustituido en una posición *orto* con un grupo J y con m grupos R^z seleccionados independientemente.

10 En algunas realizaciones, los nuevos compuestos tienen la Fórmula (Ia):



15 En algunas realizaciones, los compuestos tienen la Fórmula (Ib):



En algunas realizaciones:

- 20 Y se selecciona entre C(=O) y S(=O)₂;
 Cy¹ se selecciona entre arilo C₆₋₁₀; que está sustituido con n grupos R^y seleccionados independientemente;
 Ar² se selecciona entre fenilo; que está sustituido en una posición *orto* con un grupo J y con m grupos R^z seleccionados independientemente;
 L¹ se selecciona entre un enlace y alquileno C₁₋₄;
 25 L² se selecciona entre alquileno C₄ de cadena lineal, alquileno C₅ de cadena lineal y alquileno C₆ de cadena lineal; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^x;
 R¹ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;
 J es amino;
 cada R^x se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;
 30 cada R^y se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^y seleccionados independientemente; y en el que dichos cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^y seleccionados independientemente;
 35 con la condición de que solo un R^y se seleccione entre cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo C₂₋₆;
 cada R^z se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^z seleccionados independientemente;
 40 cada R^y y R^z se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
 cada R^y se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
 n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2.
 m es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2.

45 En algunas realizaciones:

- Y se selecciona entre C(=O) y S(=O)₂;
 50 Cy¹ es fenilo; que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^y seleccionados independientemente;
 Ar² se selecciona entre fenilo; que está sustituido en una posición *orto* con un grupo J y con m grupos R^z seleccionados independientemente;
 L¹ se selecciona entre un enlace y alquileno C₁₋₄;
 L² se selecciona entre alquileno C₄ no sustituido de cadena lineal, alquileno C₅ no sustituido de cadena lineal y alquileno C₆ no sustituido de cadena lineal;
 55 R¹ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;
 J es amino;
 cada R^y se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi

- C₁₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^Y seleccionados independientemente;
 cada R^Z se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^Z seleccionados independientemente;
 cada R^Y y R^Z se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
 cada R^Y se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
 n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2.
 m es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2.

En algunas realizaciones:

- Y es C(=O);
 Cy¹ se selecciona entre fenilo; que está sustituido con n grupos R^Y seleccionados independientemente;
 Ar² se selecciona entre fenilo; en el que dicho fenilo está sustituido en una posición *orto* con un grupo J y con m grupos R^Z seleccionados independientemente;
 L¹ se selecciona entre un enlace;
 L² es -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-;
 R¹ se selecciona entre H;
 J se selecciona entre amino;
 cada R^Y se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₆;
 cada R^Z se selecciona independientemente entre halógeno;
 n es un número entero seleccionado entre 0 y 1; y
 m es un número entero seleccionado entre 0 y 1.

En algunas realizaciones:

- Y es S(=O)₂;
 Cy¹ se selecciona entre fenilo; que está sustituido con n grupos R^Y seleccionados independientemente;
 Ar² se selecciona entre fenilo; en el que dicho fenilo está sustituido en una posición *orto* con un grupo J y con m grupos R^Z seleccionados independientemente;
 L¹ se selecciona entre un enlace;
 L² es -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-;
 R¹ se selecciona entre H;
 J se selecciona entre amino;
 cada R^Y se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₆;
 cada R^Z se selecciona independientemente entre halógeno;
 n es un número entero seleccionado entre 0 y 1; y
 m es un número entero seleccionado entre 0 y 1.

En algunas realizaciones, el compuesto es:

- N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida;
 N-(6-(2-amino-4-fluorofenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida;
 N-(6-(2-amino-5-fluorofenilamino)-6-oxohexil)-4-fluorobenzamida
 N-(6-(2-amino-4-fluorofenilamino)-6-oxohexil)-4-fluorobenzamida;
 N-(2-aminofenil)-6-(4-fluorofenilsulfonamido)hexanamida;
 N-(2-amino-4-fluorofenil)-6-(4-fluorofenilsulfonamido)hexanamida;
 N-(6-(2-amino-5-fluorofenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida;
 N-(6-(2-amino-4-fluorofenilamino)-6-oxohexil)-4-fluoro-N-metilbenzamida;
 N-(5-(2-aminofenilamino)-5-oxopentil)-4-metilbenzamida;
 N-(7-(2-aminofenilamino)-7-oxoheptil)-4-metilbenzamida;
 N-(6-(2-amino-5-metoxifenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-fluorobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-clorobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3,4-diclorobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-metoxibenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-clorobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-terc-butilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3,5-diclorobenzamida;
 N-(6-(2-amino-4,5-dimetilfenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida;
 N-(6-(2-amino-4-clorofenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida;
 N-(6-(2-amino-4-bromofenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida;

- N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-naftamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-metilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-etilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-etilbenzamida;
 5 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3,4-dimetilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-propilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-isopropilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-ciclopropilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2,4-difluorobenzamida;
 10 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-etilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-metilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2,4-dimetilbenzamida;
 15 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-(difluorometil)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-(azetidin-1-il)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-morfolinobenzamida;
 20 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-clorobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3,4-difluorobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-ciclohexilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-(metoximetil)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-etoxibenzamida;
 25 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-propoxibenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-(difluorometoxi)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-(trifluorometil)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-fluorobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-metoxibenzamida;
 30 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-bromobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-(difluorometoxi)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-morfolinobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-etoxibenzamida;
 35 y
 N-(2-aminofenil)-6-(fenilsulfonamido)hexanamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (II):

Su-Y-NR1-L-Z

- 45 y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos; en la que:

- Su es un dominio de reconocimiento superficial;
 Y se selecciona entre C(=O), S(=O) y S(=O)₂;
 R¹ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxicarbonilo C₁₋₄, carbamilo, di-alquil C₁₋₄-carbamilo y
 alquilcarbamilo C₁₋₄;
 50 L es un grupo enlazador; y
 Z es un grupo de unión a Zn.

- El dominio de reconocimiento superficial es una porción de la molécula que hace contacto con el borde de canal de
 sitio activo del HDAC (Chen et al., 2008, Bioorg. Med. Chem., 16:4839-53; Vannini et al., 2004, Proc. Natl. Acad. Sci.
 55 USA), 101:15064-69; Paris et al., 2008, J. Med. Chem., 51:1505-29). Los dominios de reconocimiento superficial
 ejemplares incluyen heterocicloalquilos, arilos y heteroarilos, con sustituciones opcionales.

- La región enlazadora hace contacto con el interior del canal del sitio activo de HDAC (Paris et al., 2008, J. Med.
 Chem., 51:1505-29). Los grupos enlazadores ejemplares incluyen alcanos, alquenos, cíclicos, aromáticos y
 60 heterocíclicos y heteroaromáticos (todos con sustituciones opcionales), de manera que el número de átomos entre el
 N y O es entre 4 y 6, inclusive.

- El grupo de unión a Zn se une a la molécula de cinc en la HDAC (Paris et al., 2008, J. Med. Chem., 51:1505-29). El
 cinc es necesario para la catálisis. Los grupos de unión a Zn más comunes son ácidos hidroxámicos y 2-
 65 aminobenzaniluros y los ejemplos de cada uno están actualmente en fase de ensayos clínicos en humanos.
 Los compuestos en esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos, que pueden por tanto dar lugar

a isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros. Aunque se muestran sin respetar la estereoquímica en la Fórmula I, la presente invención incluye tales isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros (isómeros geométricos); así como los estereoisómeros R y S enantioméricamente puros, racémicos y resueltos; así como otras mezclas de los estereoisómeros R y S y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El uso de estos compuestos está destinado a cubrir la mezcla racémica o también de los enantiómeros quirales.

Pueden obtenerse isómeros ópticos en forma pura mediante procedimientos convencionales conocidos para los expertos en la materia, e incluyen, pero sin limitación, formación de sal diastereomérica, resolución cinética y síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). También se entiende que la presente invención abarca todos los regioisómeros posibles y mezclas de los mismos, que pueden obtenerse en forma pura mediante procedimientos de separación convencionales conocidos para los expertos en la materia, e incluyen, pero sin limitación, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina y cromatografía líquida de alto rendimiento.

Un experto en la técnica también reconocerá que es posible que existan tautómeros para los compuestos descritos en el presente documento. La presente invención incluye todos estos tautómeros incluso aunque no se muestren en las fórmulas en el presente documento.

La presente invención también incluye diversas formas de hidrato y solvato de los compuestos.

Los compuestos descritos en el presente documento también incluyen todos los isótopos de átomos que aparecen en los intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

Los compuestos descritos en el presente documento también incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos desvelados en el presente documento. Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal formada mediante la adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptable a un compuesto desvelado en el presente documento. Como se usa en el presente documento, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es aceptable para su uso en aplicaciones farmacéuticas desde una perspectiva toxicológica y no interactúa adversamente con el ingrediente activo. Las sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo mono- y bi- sales, incluyen, pero sin limitación, las obtenidas a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como, pero sin limitación, acético, láctico, cítrico, cinámico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, salicílico, benzoico y ácidos aceptables conocidos de un modo similar. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418; Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); y en "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use A Handbook; Wermuth, C. G. y Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zúrich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8].

Se usan las siguientes definiciones, a menos que se describa lo contrario. Los valores específicos y generales enumerados a continuación para radicales, sustituyentes, e intervalos, son únicamente a modo de ilustración; estos no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los intervalos definidos para los radicales y sustituyentes. Alquilo, alcoxi, alqueno y similares denotan grupos tanto lineales como ramificados.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificado. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 12, 1 a 8 o de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero sin limitación, grupos químicos, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, sec-butilo; homólogos superiores, tales como 2-metil-1-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, n-heptilo, n-octilo y similares. En algunas realizaciones, el resto alquilo es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo o 2,4,4-trimetilpentilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquileo C_{n-m}", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de unión de alquilo divalente que tiene de n a m átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquileo incluyen, pero sin limitación, etan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, butan-1,4-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,2-diilo, 2-metil-propan-1,3-diilo y similares.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquileo C_{n-m}", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de unión de alquilo divalente que tiene de n a m átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquileo incluyen, pero sin limitación, etan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, butan-1,4-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,2-diilo, 2-metil-propan-1,3-diilo y similares.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquileo C_{n-m} de cadena lineal", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo alquileo no ramificado de n a m átomos de carbono.

Como se hace referencia en el presente documento, el la expresión "grupo alcoxi" se refiere a un grupo de fórmula -O(alquilo). Alcoxi puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi o hexiloxi.

5 Como se usa en el presente documento, el término "arilo", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un resto de hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos condensados o unidos covalentemente), tal como, pero sin limitación, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antraceno, fenantreno y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a 20 átomos de carbono, aproximadamente de 6 a 10 átomos de carbono o aproximadamente de 6 a 8 átomos de carbono.

10 Como se hace referencia en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene uno, dos o tres anillos aromáticos y que contiene al menos un átomo de nitrógeno oxígeno o azufre (típicamente de uno a aproximadamente tres), en un anillo aromático. Los grupos heteroarilo pueden poseer sustituyentes opcionales como se describe en el presente documento.

15 Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4H-quinolizino, acridinilo, benzo[b]tienilo, benzotiazolilo, β -carbolinilo, carbazolilo, cromenilo, cinolinilo, dibenzo[b,d]furanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y xantenilo.

20 Dentro de la definición anterior, el término "heteroarilo" puede incluir un anillo monocíclico aromático que contiene cinco o seis átomos en el anillo, que contiene carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno distinto de peróxido, azufre y N(Z) en el que Z está ausente o es H, O, alquilo, fenilo o bencilo. El término heteroarilo también puede incluir un heterociclo bicíclico orto-condensado de aproximadamente ocho a diez átomos en el anillo derivados del mismo, particularmente un derivado benzo o uno derivado condensando un dirradical propileno, trimetileno o tetrametileno del mismo.

30 Como se hace referencia en el presente documento, grupo "opcionalmente" sustituido se refiere a la sustitución de un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados independientemente por un sustituyente distinto de hidrógeno. Los grupos que están opcionalmente sustituidos, están típicamente sustituidos con uno a cinco sustituyentes. En otras realizaciones, los grupos opcionalmente sustituidos están sustituidos con de uno a tres sustituyentes. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, -X, -R, -O-, =O, -OR, -S⁻, -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂O⁻, -S(=O)₂OH, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -NR₂, -NR₃⁺, =NR, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NC(=O)R, -CX₃, -C(O)O-, -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)X, -C(=O)NRR, -C(S)R, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(S)NRR, -C(NR)NRR, -CN, -OCN, -SCN, -OP(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)₂, -P(=O)(O)₂, -P(=O)(OH)₂, en los que cada X es independientemente un halógeno (F, Cl, Br o I); y cada R es independientemente H, alquilo, arilo, un heterociclo o un grupo protector. Cuando el sustituyente está unido a un grupo mediante dos enlaces (por ejemplo, mediante un "doble enlace"), dos átomos de hidrógeno están reemplazados por el sustituyente.

40 Como se usa en el presente documento, la frase "opcionalmente sustituido" significa sin sustituir (por ejemplo, sustituido con un H) o sustituido. Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se retira y se reemplaza por un sustituyente. Se entiende que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia.

45 Como se usa en el presente documento, cuando un primer anillo está "opcionalmente condensado" a un segundo anillo, el primer anillo puede estar no condensado o puede estar condensado con el segundo anillo. Por ejemplo, un anillo fenilo opcionalmente condensado con un anillo fenilo se refiere tanto a un anillo fenilo no condensado como a un anillo naftaleno. Como se usa en el presente documento, un anillo "sustituido en una posición *orto*" se refiere a un anillo sustituido en la posición del anillo directamente adyacente al punto de unión del anillo al resto del núcleo (por ejemplo, el resto del núcleo de Fórmula (I)).

50 En diversos lugares en la presente memoria descriptiva, se desvelan sustituyentes de compuestos descritos en el presente documento en grupo o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, se pretende que la expresión "alquilo C₁₋₆" divulgue de modo individual metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

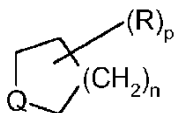
55 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquileno C_{n-m}", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de alquilo divalente que tiene de n a m átomos de carbono.

60 Se apreciará además que determinadas características de la invención, que son, por claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

65

La expresión "n miembros", donde n es un número entero, típicamente describe el número de átomos que forman el anillo en un resto donde el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

Para compuestos descritos en el presente documento en el que una variable aparece más de una vez cada variable puede ser un resto diferente seleccionado independientemente entre el grupo que define la variable. Por ejemplo, donde una estructura se describe como que tiene dos grupos R que están presentes simultáneamente en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar restos diferentes seleccionados independientemente entre el grupo definido para R. En otro ejemplo, cuando un sustituyente opcionalmente múltiple se designa de la forma:



entonces se entiende que el ese sustituyente R puede aparecer *p* número de veces en el anillo y R puede ser un resto diferente cada vez que aparece. Se entiende que cada grupo R puede reemplazar cualquier átomo de hidrógeno unido a un átomo del anillo, incluyendo uno o ambos de los átomos de hidrógeno de (CH₂)_n. Además, en el ejemplo anterior, debe definirse la variable Q para que incluya hidrógenos, tal como cuando se dice que Q es CH₂, NH, etc., cualquier sustituyente flotante, tal como R en el ejemplo anterior, puede reemplazar un hidrógeno de la variable Q, así como un hidrógeno en cualquier otro componente no variable del anillo.

A lo largo de las definiciones, se usa el término "C_{n-m}" (por ejemplo, C₁₋₄, C₁₋₆ y similares), en el que n y m son números enteros e indican el número de carbonos, en el que n-m indica un intervalo que incluye los puntos finales.

A menos que se indique lo contrario, se llega a la nomenclatura de sustituyentes que se definen explícitamente en el presente documento nombrando la porción terminal de la funcionalidad, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. En general, el punto de unión para un sustituyente se indica mediante el último término en el grupo. Por ejemplo, heteroaril C₁₋₆-alquilo C₁₋₄ se refiere a un resto de heteroaril-alquilen-, en el que el grupo heteroarilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, el grupo enlazador de alquilen tiene de 1 a 4 carbonos y el sustituyente está unido a través del grupo enlazador de alquilen.

Como se usa en el presente documento, "alquinilo C_{n-m}", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono con de n a m átomos de carbono. Los ejemplo de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas realizaciones, el resto alquinilo contiene de 2 a 10 o de 2 a 6 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquinileno C_{n-m}", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo alquinilo divalente que tiene de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el resto alquinileno contiene de 2 a 12 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el resto alquinileno contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinileno incluyen, pero sin limitación, etin-1,2-diilo, propin-1,3-diilo, 1-butin-1,4-diilo, 1-butin-1,3-diilo, 2-butin-1,4-diilo y similares.

Como se usa en el presente documento, "alquenilo C_{n-m}", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, con de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el resto alquenilo contiene de 2 a 10 o de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplo de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alquenileno", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un grupo alquenilo divalente. En algunas realizaciones, el esto alquenileno contiene de 2 a 12 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el esto alquenileno contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenileno incluyen, pero sin limitación, eten-1,2-diilo, propen-1,3-diilo, propen-1,2-diilo, buten-1,4-diilo, buten-1,3-diilo, buten-1,2-diilo, 2-metil-propen-1,3-diilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "amino", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula NH₂.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilamino C_{n-m}", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NH(alquilo), en el que el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, la expresión "di-alquilamino C_{n-m}", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -N(alquilo)₂, en el que el grupo alquilen y dos grupos alquilo tienen cada uno, independientemente, de n a m átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "carbamilo", empleado solo o junto con otros términos, se refiere

a un grupo de fórmula $-C(O)NH_2$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilcarbamilo C_{n-m} ", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula $-C(O)-NH(\text{alquilo})$, en el que el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, la expresión "di-alquilcarbamilo C_{n-m} ", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula $-C(O)N(\text{alquilo})_2$, en el que el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxicarbonilo C_{n-m} ", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula $-C(O)O-\text{alquilo}$, en el que el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilcarbonilo C_{n-m} ", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula $-C(O)-\text{alquilo}$, en el que el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilcarbonilamino C_{n-m} ", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula $-NHC(O)-\text{alquilo}$, en el que el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilcarbonil C_{n-m} -(alquil C_{n-m})amino", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula $-N(\text{alquil})C(O)-\text{alquilo}$, en la que cada grupo alquilo, independientemente, tiene de n a m átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxicarbonilamino C_{n-m} ", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula $-NHC(O)O-\text{alquilo}$, en el que el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heteroaril C_{o-p} -alquilo C_{n-m} ", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquilen-heteroarilo, en la que el grupo enlazador de alquilen tiene de n a m átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "carbonilo", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un grupo $-C(O)-$, que es un de un carbono divalente enlazado adicionalmente a un átomo de oxígeno con un doble enlace.

Como se usa en el presente documento, el término "carboxi", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula $-C(O)OH$.

Como se usa en el presente documento, el término "sulfonilo", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula $-S(=O)_2-$.

Como se usa en el presente documento, el término "sulfonamido", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula $-S(=O)_2NH_2$.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un resto de hidrocarburo cíclico no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alquilenilo o alquinilo como parte de la estructura de anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono o policíclicos (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos condensados o unidos covalentemente). También se incluyen en la definición de cicloalquilo, restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo de pentano, penteno, hexano y similares. El término "cicloalquilo" también incluye grupos cicloalquilo de cabeza de puente y grupos espirocicloalquilo. Como se usa en el presente documento, "grupos cicloalquilo de cabeza de puente" se refiere a restos de hidrocarburo cíclico no aromáticos que contienen al menos un átomo de carbono de cabeza de puente, tales como adamantanz-1-ilo. Como se usa en el presente documento, "grupos espirocicloalquilo" se refiere a restos de hidrocarburo no aromático que contienen al menos dos anillos condensados en un solo átomo de carbono, tales como espiro[2.5]octano y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 14 miembros de anillo, de 3 a 10 miembros de anillo o de 3 a 8 miembros de anillo. Uno o más átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden oxidarse para formar uniones de carbonilo. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es admanatan-1-ilo.

Como se usa en el presente documento, el término "ciano", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un

grupo de fórmula -CN, en el que los átomos de carbono y nitrógeno están enlazados entre sí mediante un triple enlace.

5 Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene de un átomo de halógeno a $2n+1$ átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, donde "n" es el número de átomos de carbono en el grupo alquilo. En algunas realizaciones, los átomos de halógeno son átomos de flúor.

10 Como se usa en el presente documento, "haloalcoxi", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo. Un ejemplo de un grupo haloalcoxi es OCF_3 . En algunas realizaciones, los átomos de halógeno son átomos de flúor.

15 Como se usa en el presente documento, los términos "halo" y "halógeno", empleados solos o junto con otros términos, se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "heteroaril C_{o-p} -alquilo C_{n-m} ", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquileo-heteroarilo, el grupo enlazador de alquileo tiene de n a m átomos de carbono y el grupo heteroarilo tiene de o a p átomos de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquileo tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "cicloalquil C_{o-p} -alquilo C_{n-m} ", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquileo-cicloalquilo, el grupo enlazador de alquileo tiene de n a m átomos de carbono y el grupo cicloalquilo tiene de o a p átomos de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquileo tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "aril C_{o-p} -alquilo C_{n-m} ", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquileo-arilo, el grupo enlazador de alquileo tiene de n a m átomos de carbono y el grupo arilo tiene de o a p átomos de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquileo tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "fenil-alquilo C_{n-m} ", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquileo-fenilo, el grupo enlazador de alquileo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquileo tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "heterocicloalquil C_{o-p} -alquilo C_{n-m} ", empleada sola o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquileo-heterocicloalquilo, el grupo enlazador de alquileo tiene de n a m átomos de carbono y el grupo heterocicloalquilo tiene de o a p átomos de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquileo tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

45 Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo", "anillo heterocicloalquilo" o "grupo heterocicloalquilo", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un sistema de anillo no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alquilenilo o alquinileno como parte de la estructura de anillo y que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Cuando los grupos heterocicloalquilo contienen más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos condensados o enlazados covalentemente). También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo, restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tiene un enlace en común con) al anillo no aromático, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina y similares. Los grupos heterocicloalquilo también pueden incluir grupos heterocicloalquilo de cabeza de puente y grupos espiroheterocicloalquilo. Como se usa en el presente documento, "grupo heterocicloalquilo de cabeza de puente" se refiere a un resto de heterocicloalquilo que contiene al menos un átomo de cabeza de puente, tal como azaadamantan-1-ilo y similares. Como se usa en el presente documento, "grupo espiroheterocicloalquilo" se refiere a un resto de heterocicloalquilo que contiene al menos dos anillos condensados en un solo átomo, tal como [1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decan-N-ilo] y similares. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos formadores de anillo, de 3 a 10 átomos formadores de anillo o de aproximadamente 3 a 8 átomos formadores de anillo. Los átomos de carbono o heteroátomos en el(los) anillo(s) del grupo heterocicloalquilo pueden oxidarse para formar un carbonilo o un grupo sulfonilo (u otro grupo enlazador oxidado) o un átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado.

60 Donde un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo particular aparece en las realizaciones, tal como "un anillo pirazol", el término está destinado a referirse a un anillo de pirazol unido en cualquier átomo del anillo, según se permita por las reglas de valencia y pretende incluir diversas formas tautoméricas del anillo. Por el contrario, en algunas realizaciones, el punto de unión se indica mediante el nombre, por ejemplo, pirazol-1-ilo se refiere a un anillo de pirazol unido en la posición 1 del anillo.

65 Como se usa en el presente documento, el término "hidroxilo", empleado solo o junto con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -OH.

Como se usa en el presente documento, el término "grupo enlazador" se refiere a un grupo divalente que conecta dos posiciones en la Fórmula (I).

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "cicloalquileo de n miembros" se refiere a un grupo cicloalquilo monocíclico divalente que tiene n átomos en el anillo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterocicloalquileo de n miembros" se refiere a un grupo enlazador de heterocicloalquilo monocíclico divalente que tiene n átomos en el anillo.

10 Como se usa en el presente documento, el término "fenileno" se refiere a un grupo enlazador de anillo de fenilo divalente.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "heteroarileno de n miembros " se refiere a un grupo enlazador de heteroarilo monocíclico divalente que tiene n átomos en el anillo.

20 Como para cualquiera de los grupos anteriores que contienen uno o más sustituyentes, se entiende, por supuesto, que tales grupos no contienen ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean poco prácticos estéricamente y/o inviábiles sintéticamente. Además, los compuestos de esta invención incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surgen de la sustitución de estos compuestos.

25 Como se usa en el presente documento, una "base" se refiere a cualquier molécula, ion, u otra entidad que actúe como un aceptor de protones. Una base puede ser un compuesto orgánico o un ion con un par de electrones no compartido. Las bases típicas incluyen mono, di y tri-alquil aminas sustituidas. Una base también puede ser un compuesto orgánico o ion, tal como un óxido metálico o hidróxido metálico. Las bases usadas en síntesis orgánicas son bien conocidas para los expertos en la materia. Muchas bases se desvelan en, por ejemplo, the Aldrich Handbook of Fine Chemicals, 2003-2004 (Milwaukee, WI).

30 Como se usa en el presente documento, "disolvente" se refiere a una sustancia, normalmente un líquido, capaz de disolver otra sustancia, por ejemplo, una sustancia sólida, una sustancia semisólida o un líquido. Los disolventes típicos incluyen agua y disolventes orgánicos. Se aprecia por los expertos en la materia que el disolvente no debe reaccionar químicamente con ninguno de los materiales de partida o reactivos presentes en la mezcla de reacción, en cualquier grado significativo, en las condiciones de reacción empleadas. Como se usa en el presente documento, "sistema de disolventes" se refiere a un medio que incluye uno o más disolventes. Un sistema de disolventes puede ser homogéneo (disolventes miscibles) o heterogéneo (por ejemplo, un sistema orgánico/acuoso).

35 Como se usa en el presente documento, "reflujo" se refiere el proceso de ebullición de un sistema de disolventes líquido en un recipiente, por ejemplo, un recipiente unido a un condensador, de manera que los vapores del sistema de disolventes se condensan continuamente para re ebullición.

40 Como se usa en el presente documento, "purificar" se refiere al proceso de deshacerse de un sustrato (por ejemplo, cristales, un sólido amorfo, un líquido o un aceite) de impurezas. Los métodos de purificación adecuados incluyen, por ejemplo, filtrar, lavar, recristalizar y secar, destilar y cromatografía. Como se usa en el presente documento, los términos "aislado" y "purificado" se refiere a sustancias que están al menos aproximadamente un 90 % exentas de otros agentes, por ejemplo, al menos aproximadamente un 95 %, al menos aproximadamente un 98 % o al menos aproximadamente un 99 % puro en peso.

50 Como se usa en el presente documento, "anhidro" se refiere a una sustancia que contiene menos del 10 %p de agua, menos de aproximadamente 1 %p de agua, menos de aproximadamente 0,5 %p de agua, menos de aproximadamente 0,1 %p de agua, por ejemplo o menos de aproximadamente 0,01 %p de agua. "Condiciones anhidras" se refiere a condiciones de reacción que tienen menos del 2 %p de agua, por ejemplo menos de aproximadamente un 1 %p de agua, menos de aproximadamente 0,5 %p de agua, menos de aproximadamente 0,1 %p de agua o menos de aproximadamente 0,01 %p de agua presente.

55 Como se usa en el presente documento, "poner en contacto" se refiere a al acto de tocar, haciendo contacto o de llevar a una proximidad inmediata. Típicamente, los compuestos se ponen en contacto formando una solución en un sistema de disolventes adecuado.

60 Cuando se describen los detalles de compuestos, composiciones y otras limitaciones, los intervalos numéricos dados en el presente documento son aquellas cantidades que proporcionan resultados funcionales en la composición. Por lo tanto, los intervalos se introducen generalmente con el término "aproximadamente" para indicar una cierta flexibilidad en el intervalo. Por ejemplo, el término "aproximadamente" puede referirse a +/- un número entero de un número dado o el límite superior o inferior del intervalo. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" puede referirse a +/- dos números enteros de un número dado o el límite superior o inferior del intervalo. El término "aproximadamente" también puede referirse a +/- un 20 % de un número o intervalo numérico dado. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" puede referirse a +/- un 10 % o +/- un 5 % de un número o intervalo numérico dado. En otras realizaciones más, el término "aproximadamente" se refiere a +/- un 1 %. En

otras realizaciones adicionales, el término "aproximadamente" se refiere a exactamente el número o intervalo numérico dado.

5 Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse de una diversidad de maneras conocidas para un experto en materia de síntesis orgánica. Los compuestos descritos en el presente documento pueden sintetizarse usando los métodos que se describen en lo más adelante en el presente documento, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o variaciones en los mismos según se apreciará por los expertos en la materia.

10 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente de acuerdo con los procedimientos indicados en los esquemas más adelante, a partir de materiales de partida disponibles comercialmente, compuestos conocidos en la bibliografía o intermedios fácilmente preparados, empleando métodos sintéticos convencionales y procedimientos conocidos para los expertos en la materia. A partir de la bibliografía científica pertinente o de libros de texto convencionales en el campo, pueden obtenerse fácilmente métodos sintéticos convencionales y procedimientos para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupo funcional. Se apreciará que donde se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presión, etc.), también pueden usarse otras condiciones a menos que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios. Los expertos en materia de síntesis orgánica reconocerán que la naturaleza y orden de las etapas sintéticas presentadas pueden variarse para el propósito de optimización de la formación de los compuestos desvelados en el presente documento.

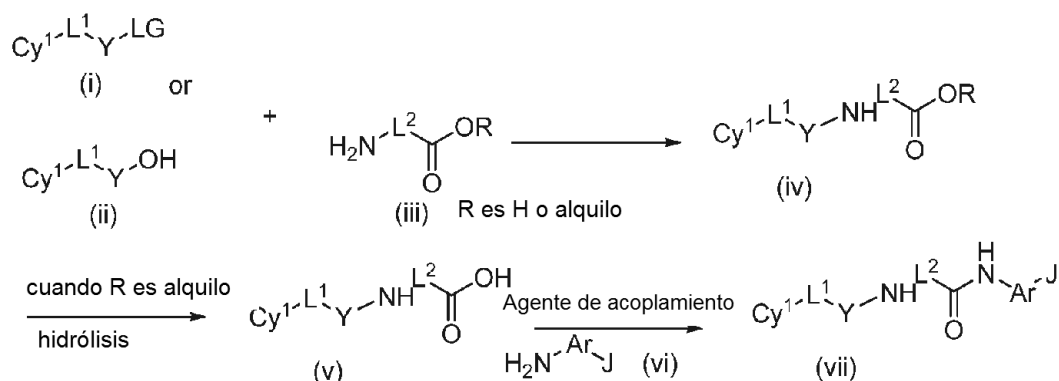
25 Los procesos descritos en el presente documento pueden supervisarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto pueden supervisarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, RMN de ^1H o ^{13}C) espectroscopia de infrarrojos, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible) o espectrometría de masas o por cromatografía, tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de capa fina.

30 La preparación de compuestos puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección y la selección de grupos protectores adecuados pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia. La química de grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4^a Ed., Wiley & Sons, 2007. Los ajustes para los grupos protectores y los métodos de formación y escisión descritos en el presente documento pueden ajustarse según sea necesario a la luz de los diversos sustituyentes.

40 Las reacciones de los procesos descritos en el presente documento pueden realizarse en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en materia de síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o productos a las temperaturas a las que se realizan las reacciones, es decir, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede realizarse en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, pueden seleccionarse disolvente adecuados para una etapa de reacción particular.

45 Por ejemplo, pueden prepararse compuestos de Fórmula (I) por procedimientos análogos a los descritos en el Esquema General I. Un éster de amino o aminoácido de fórmula (iii) (R es H o alquilo) puede hacerse reaccionar en primer lugar con un compuesto de fórmula (i), en la que LG es un grupo saliente, tal como un haluro (por ejemplo, cloro) en presencia de una base, tal como una amina terciaria (por ejemplo, dimetilaminopiridina (DMAP), diisopropiletilamina (DIEA o DIPEA) o trietilamina (TEA)) para formar un compuesto de fórmula (iv). Como alternativa, un ácido carboxílico de fórmula (ii), en la que Y es C(=O), puede hacerse reaccionar con el éster de amino o aminoácido de fórmula (iii) en presencia de un agente de acoplamiento, tal como 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), en presencia de una base, tal como una amina terciaria (por ejemplo, DMAP, DIPEA o TEA) para producir el compuesto de fórmula (iv). Cuando R es alquilo, el éster de fórmula (iv) puede hidrolizarse en la siguiente etapa para producir el ácido carboxílico de fórmula (v). El ácido carboxílico del compuesto de fórmula (v) (o ácido carboxílico de fórmula (iv) en la que R es H) puede después hacerse reaccionar con un compuesto de amina aromática de fórmula (vi) en presencia de un agente de acoplamiento(s), tal como EDCI y HOBt o HBTU, en presencia de una base, tal como una amina terciaria (por ejemplo, DMAP, DIPEA o TEA) para formar un compuesto de fórmula (vii).

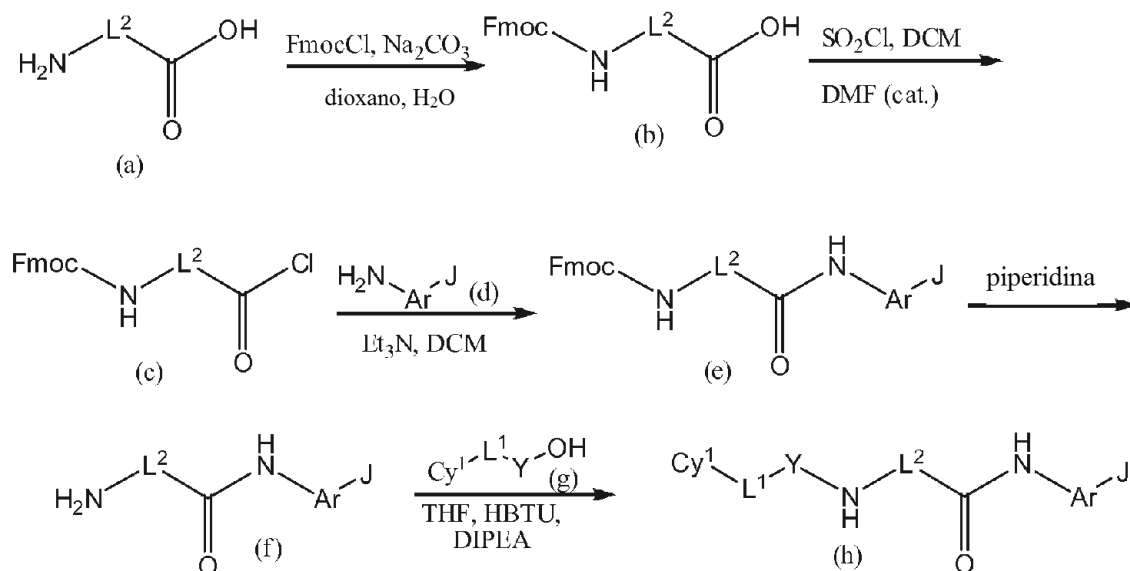
Esquema General I



Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse por procedimientos análogos a los descritos en el Esquema General II. El aminoácido de fórmula (a) puede protegerse en primer lugar usando un grupo protector adecuado, tal como 9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilo (Fmoc) para dar la amina protegida de fórmula (b). El ácido carboxílico de la amina protegida puede después convertirse en un cloruro de ácido de fórmula (c) mediante el uso de un reactivo adecuado, tal como cloruro de tionilo. El cloruro de ácido de fórmula (c) puede después hacerse reaccionar con una aromática de fórmula (d) en presencia de una base, tal como una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina) para formar un compuesto de fórmula (e). Después, el grupo protector puede retirarse por medios adecuados (por ejemplo, piperidina para aminas protegidas con Fmoc) para producir el compuesto amino de fórmula (f). Finalmente, la amina de fórmula (f) puede hacerse reaccionar con un ácido carboxílico de fórmula (g) para formar el compuesto deseado de fórmula (h).

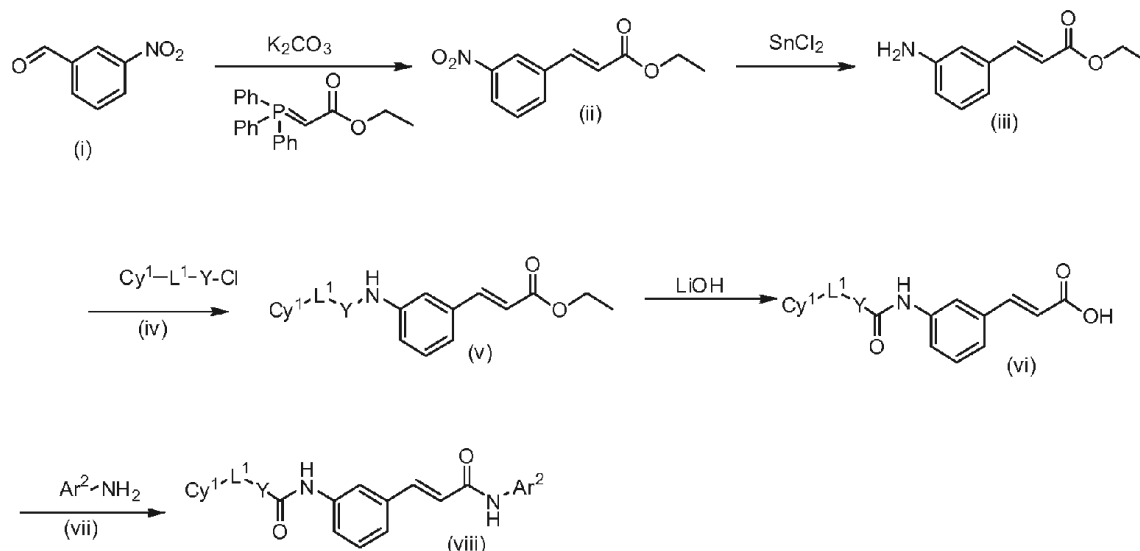
Un experto en la materia reconocerá que existen métodos adicionales de producción de los compuestos de Fórmula I además de los descritos en los Esquemas Generales I y II y el texto circundante.

Esquema General II



Otros compuestos de Fórmula (I) pueden sintetizarse por procesos similares al mostrado en el Esquema General III. En primer lugar, se forma un éster de cinamato por reacción del nitrobenzaldehído (i) con un reactivo de Wittig. Se reconoce que pueden usarse nitrobenzaldehídos con patrones de sustitución diferentes para formar diferentes tipos de ésteres de cinamato. El grupo nitro del éster (ii) puede reducirse a la amina (iii), seguido de reacción con un cloruro de ácido (iv) (o sulfónico o cloruro sulfónico o sulfinato o éster de sulfonato) para formar la amida (v). El grupo éster de (v) puede después hidrolizarse para dar el ácido carboxílico (vi). Después, el ácido carboxílico (vi) puede hacerse reaccionar con una amina aromática para dar el compuesto deseado de Fórmula I. Pueden formarse compuestos con otros grupos enlazadores partiendo de compuestos de amina-éster similares al compuesto (iii) del

Esquema General III.

Esquema General III**Uso**

5 Una histona desacetilasa (HDAC), tal como la que se describe en el presente documento, puede ser cualquier polipéptido que tenga las características típicas de los polipéptidos que catalizan la eliminación del grupo acetilo (desacetilación) de las proteínas diana acetiladas. Las características típicas de las HDACs son conocidas en la técnica, véase, por ejemplo, Finnin et al., 1999, Nature, 401:188. Por lo tanto, una HDAC puede ser un polipéptido que reprime la transcripción génica mediante la desacetilación de los grupos ϵ -amino de restos de lisina conservados localizados en el extremo N-terminal de las histonas, por ejemplo, H3, H4, H2A y H2B, que forman el nucleosoma. Las HDAC también pueden desacetilar otras proteínas tales como p53, E2F, α -tubulina y MyoD. Véase Annemieke et al., 2003, Biochem. J., 370:737. Las HDAC se pueden localizar en el núcleo y ciertas HDAC pueden encontrarse tanto en el núcleo como en el citoplasma.

15 Los inhibidores de HDAC descritos en el presente documento interaccionan con cualquier HDAC. Sin embargo, los inhibidores de HDAC tendrán una actividad al menos aproximadamente 2 veces (por ejemplo, al menos aproximadamente 5 veces, 10 veces, 15 veces o 20 veces) mayor para inhibir una o más HDAC de clase I (por ejemplo, HDAC3) en comparación con una o más HDAC diferentes (por ejemplo, una o más HDAC de clase I o clase II). Las HDAC de clase I son aquellas que se asemejan más al regulador transcripcional de levadura RPD3. Los ejemplos de HDAC de clase I incluyen las HDAC 1, 2, 3 y 8, así como cualquier HDAC que tenga un dominio desacetilasa que muestre una identidad del 45 % al 93 % en la secuencia de aminoácidos con las HDAC 1, 2, 3 y 8. Las HDAC de clase II son aquellas que se asemejan más a la enzima HDAC1 de levadura. Ejemplos de HDAC de clase II incluyen las HDAC 4, 5, 6, 7, 9 y 10.

25 La presente invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un cáncer en un paciente que lo necesite. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido, neoplasia, carcinoma, sarcoma, leucemia o linfoma. En algunas realizaciones, las leucemias incluyen leucemias agudas y leucemias crónicas, tales como la leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML) y tricoleucemia; linfomas tales como linfomas cutáneos de células T (CTCL), linfomas periféricos no cutáneos de células T, linfomas asociados con el virus linfotrófico de células T humanas (HTLV) tales como leucemia/linfoma de células T adultas (ATLL), enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin, linfomas de células grandes, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL); linfoma de Burkitt; linfoma primario del sistema nervioso central (SNC); mieloma múltiple; tumores sólidos infantiles tales como tumores cerebrales, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de Wilm, tumores óseos y sarcomas de tejidos blandos, tumores sólidos comunes de adultos tales como cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, oral, de laringe o de esófago), cánceres genitourinario (por ejemplo, de próstata, vejiga, renal, uterino, de ovario, testicular, rectal y de colon), cáncer de pulmón, cáncer de mama.

40 En algunas realizaciones, el cáncer es (a) cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomioma, liposarcoma), mixoma, rhabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; (b) pulmonar: carcinoma broncogénico (células

escamosas, microcítico no diferenciado, no microcítico no diferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; gastrointestinal: de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), de intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), de intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); del tracto genitourinario: de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), de vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), de próstata (adenocarcinoma, sarcoma), de testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); de hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; óseo: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma maligno del tumor de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; de sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello de útero (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma ovárico (cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de teca-granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); hematológico: sangre (leucemia mielóide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), la enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y glándulas suprarrenales: afecciones de neuroblastoma.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un paciente que lo necesite. En algunas realizaciones, el trastorno inflamatorio es una enfermedad inflamatoria aguda y crónica, una enfermedad autoinmune, una enfermedad alérgica, una enfermedad asociada con el estrés oxidativo y enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación celular. Los ejemplos no limitantes son las afecciones inflamatorias de una articulación, incluyendo artritis reumatoide (AR) y artritis psoriásica; enfermedades inflamatoria del intestino tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; espondiloartropatías; escleroderma; psoriasis (incluyendo la psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, necrosante, cutánea y vasculitis por hipersensibilidad); miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica; cánceres con infiltración leucocitaria de la piel u órganos, lesión isquémica, incluida la isquemia cerebral (por ejemplo, lesión cerebral como resultado de un trauma, epilepsia, hemorragia o apoplejía, cada uno de los cuales puede dar lugar a la neurodegeneración); VIH, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática crónica, aguda o maligna, tiroiditis autoinmune; lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, enfermedades de pulmón (por ejemplo, SDRA); pancreatitis aguda; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); enfermedad de Alzheimer; caquexia/anorexia; asma; aterosclerosis; síndrome de la fatiga crónica, fiebre; diabetes (por ejemplo, diabetes de insulina o diabetes juvenil); glomerulonefritis; rechazo de injerto contra hospedador (por ejemplo, en un trasplante); choque hemorrágico; hiperalgesia: enfermedad inflamatoria del intestino; esclerosis múltiple; miopatías (por ejemplo, metabolismo de las proteínas musculares, esp. en la septicemia); artrosis; osteoporosis; enfermedad de Parkinson; dolor; parto prematuro; psoriasis; lesión por reperfusión; toxicidad inducida por citocinas (por ejemplo, choque séptico, choque endotóxico); efectos secundarios de la radioterapia, enfermedad de la articulación mandibular temporal, metástasis tumoral; o una afección inflamatoria como resultado de un esfuerzo, esguince, lesión del cartílago, traumatismos, tales como quemaduras, cirugía ortopédica, infecciones u otros procesos patológicos.

Las enfermedades y afecciones alérgicas incluyen, pero sin limitación, enfermedades alérgicas respiratorias, tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías eosinofílicas (por ejemplo, síndrome de Loeffler, neumonía eosinofílica crónica), hipersensibilidad retardada, enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática o EPI asociada con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxia sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a medicamentos (por ejemplo, a la penicilina, cefalosporinas), alergia a las picaduras de insectos y similares.

En un aspecto adicional, esta solicitud presenta un compuesto como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección neurológica (por ejemplo, ataxia de Friedreich (FRDA), distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome de X frágil, enfermedad de Huntington, una ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular

bulbar y espinal, enfermedad de Alzheimer o esquizofrenia, trastorno bipolar y enfermedades relacionadas).

En otro aspecto, esta solicitud presenta un inhibidor de HDAC descrito en el presente documento para su uso en un método de tratamiento o prevención de una afección neurológica (por ejemplo, ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome de X frágil, enfermedad de Huntington, una ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular bulbar y espinal o enfermedad de Alzheimer); un cáncer; un trastorno inflamatorio; o una infección por *Plasmodium falciparum* (por ejemplo, malaria).

También se describe en el presente documento un kit para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno seleccionado entre un trastorno neurológico (por ejemplo, ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome de X frágil, enfermedad de Huntington, una ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular bulbar y espinal o enfermedad de Alzheimer), un cáncer, un trastorno inflamatorio o una infección por *Plasmodium falciparum* (por ejemplo, malaria) en un paciente que lo necesite, que comprende (i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones adjuntas o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) instrucciones que comprenden instrucciones para administrar dicho compuesto a dicho paciente.

La invención también se refiere al descubrimiento de que los inhibidores específicos de la histona desacetilasa 3 (HDAC3) también aumentan la expresión de frataxina y pueden por lo tanto ser útiles en el tratamiento de afecciones neurológicas (por ejemplo, afecciones neurológicas asociadas con la expresión reducida de frataxina). Por consiguiente, la invención proporciona inhibidores de HDAC3 para su uso en el tratamiento de diversas afecciones neurológicas agudas y/o crónicas tales como, por ejemplo, ataxia de Friedreich.

La anomalía del ADN encontrada en el 98 % de los pacientes con FRDA es una hiperexpansión inestable de una repetición del triplete GAA en el primer intrón del gen de la frataxina que da como resultado en un defecto en la transcripción del gen de la frataxina (véase Campuzano et al., 1996, Science, 271:1423-27). Los pacientes con FRDA tienen una marcada deficiencia en ARNm de frataxina y cuanto más se repite el triplete GAA, mayor es la deficiencia en frataxina. La FRDA es una de las enfermedades típicas de repetición del triplete: los alelos normales tienen 6-34 repeticiones mientras que los alelos del paciente de FRDA tienen 66 1700 repeticiones. Las repeticiones más largas del triplete GAA se asocian con una aparición más temprana y un aumento de la gravedad de la enfermedad. En el presente documento se describen métodos de identificación de inhibidores específicos de HDAC3 que pueden restaurar la función génica en una enfermedad neurológica que está asociada con expansión de una repetición del triplete, tal como FRDA o la enfermedad de Huntington. Por ejemplo, los inhibidores de HDAC3 identificados mediante los métodos descritos en el presente documento incrementan el ARNm y la proteína frataxina en los linfocitos de pacientes de FRDA. Un "inhibidor de la histona desacetilasa 3 (HDAC3)" es una molécula pequeña que se une a la HDAC3 para modular los niveles de acetilación de histonas, proteínas cromosómicas no histonas y otras proteínas celulares. Un inhibidor de HDAC3 descrito en el presente documento puede interactuar con una HDAC3 para modular el nivel de acetilación de dianas celulares.

En el presente documento se describen métodos para identificar un compuesto candidato para el tratamiento de una afección neurológica obteniendo un compuesto de ensayo; ensayando una primera actividad del compuesto de ensayo para inhibir la actividad de histona desacetilasa de una histona desacetilasa 3 (HDAC3); ensayando una segunda actividad del compuesto de ensayo para inhibir la actividad de histona desacetilasa de una histona desacetilasa de clase I distinta de HDAC3 (por ejemplo, HDAC1, HDAC2 o HDAC8); e identificando el compuesto de ensayo como un compuesto candidato para el tratamiento de afecciones neurológicas asociadas con deficiencias en frataxina si la primera actividad del compuesto de ensayo es mejor que la segunda actividad del compuesto de ensayo.

También se describen en el presente documento métodos para identificar un compuesto candidato para el tratamiento de una afección neurológica obteniendo un compuesto de ensayo; ensayando una primera actividad del compuesto de ensayo para inhibir la actividad de histona desacetilasa de una HDAC3; ensayando una segunda actividad del compuesto de ensayo para inhibir la actividad de histona desacetilasa de una HDAC1; ensayando una tercera actividad del compuesto de ensayo para inhibir la actividad de histona desacetilasa de una HDAC2; ensayando una cuarta actividad del compuesto de ensayo para inhibir la actividad de histona desacetilasa de una HDAC8; e identificando el compuesto de ensayo como un compuesto candidato para el tratamiento de una afección neurológica su la primera actividad del compuesto de ensayo es mejor que cada una de la segunda, tercera y cuarta actividades del compuesto de ensayo.

También se describen en el presente documento métodos para identificar un compuesto candidato para el tratamiento de una afección neurológica obteniendo un compuesto de ensayo; ensayando una primera actividad del compuesto de ensayo para inhibir la actividad de histona desacetilasa de una HDAC3; ensayando una segunda actividad del compuesto de ensayo para inhibir la actividad de histona desacetilasa de una histona desacetilasa de clase I o clase II distinta de la HDAC3 (por ejemplo, HDAC1, HDAC2, HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC8, HDAC9 o HDAC10); e identificando el compuesto de ensayo como un compuesto candidato para el tratamiento de afecciones neurológicas asociadas con deficiencias en frataxina si la primera actividad del compuesto de ensayo es mejor que la segunda actividad del compuesto de ensayo.

También se describen en el presente documento métodos para identificar un compuesto candidato para el tratamiento de una afección neurológica obteniendo un compuesto de ensayo; ensayando una primera actividad del compuesto de ensayo para inhibir la actividad de histona desacetilasa de una HDAC3; ensayando un conjunto de actividades del compuesto de ensayo para inhibir la actividad de histona desacetilasa de cada una de las histona desacetilasas 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; e identificando el compuesto de ensayo como el compuesto candidato para el tratamiento de una afección neurológica si la primera actividad del compuesto de ensayo es mejor que cada actividad del conjunto de actividades del compuesto de ensayo.

En algunos de los métodos anteriores, una o más de las HDAC (por ejemplo, HDAC3) es una HDAC humana (por ejemplo, una HDAC3 humana).

En algunos de los métodos anteriores, el compuesto de ensayo se identifica como un compuesto candidato para el tratamiento de una afección neurológica si la primera actividad es al menos aproximadamente 1,5 veces mejor (por ejemplo, al menos aproximadamente 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 15 veces o 20 veces mejor) que otra actividad (por ejemplo, la segunda, tercera o cuarta actividad o cada actividad del conjunto de actividades).

En algunos de los métodos anteriores, la afección neurológica es la ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome de X frágil, enfermedad de Huntington, una ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular bulbar y espinal o enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones de los métodos anteriores, la afección neurológica se asocia con la expansión de una repetición de tripletes (por ejemplo, ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome de X frágil, enfermedad de Huntington, ataxias espinocerebelosas o enfermedad de Kennedy).

En algunos de los métodos anteriores, los métodos además incluyen ensayar la actividad del compuesto candidato para incrementar la expresión de uno o más genes cuya expresión está disminuida en la afección neurológica (por ejemplo, frataxina, huntingtina, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), receptor-gamma activado por proliferador de peroxisomas, coactivador 1, alfa (PGC1A), ataxina, retraso mental del X frágil (FMR1), proteína cinasa de distrofia miotónica (DMPK) o receptor de andrógenos). En algunas realizaciones, la actividad del compuesto candidato para incrementar la expresión de uno o más genes cuya expresión está disminuida en la afección neurológica se mide en un animal, por ejemplo, un modelo animal de la afección neurológica.

En algunos de los métodos anteriores, el método se repite para una pluralidad de compuestos de ensayo (por ejemplo, al menos 10, 20, 50, 100, 200, 500 o 1000 compuestos de ensayo).

En otro aspecto, esta solicitud presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección neurológica (por ejemplo, ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome de X frágil, enfermedad de Huntington, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular bulbar y espinal o enfermedad de Alzheimer).

Los inhibidores específicos de HDAC3 proporcionan ventajas para el tratamiento de afecciones neurológicas frente al uso de inhibidores de HDAC de amplio espectro mediante la reducción de las toxicidades asociadas con la inhibición de otras HDAC. Dichos inhibidores específicos de HDAC3 proporcionan un índice terapéutico más alto, que da como resultado una mejor tolerancia por los pacientes durante el tratamiento crónico o a largo plazo.

Se ha demostrado que los inhibidores de HDAC tienen actividad antipalúdica (Andrews et al., 2000, Int. J. Parasitol., 30:761-768; Andrews et al., Antimicrob. Agents Chemother., 52:1454-61). La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una infección por *Plasmodium falciparum* (por ejemplo, malaria) en un paciente que lo necesite.

Prueba de los compuestos de ensayo

Tal como se describe en el presente documento, se pueden encontrar inhibidores de HDAC específicos identificando compuestos de ensayo (por ejemplo, de un grupo de compuestos de ensayo) que inhiben la actividad de una HDAC específica (por ejemplo, HDAC3) más de, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 10 o más veces, de lo que inhiben la actividad de una o más HDAC diferentes. La actividad inhibitoria de HDAC de los compuestos de ensayo puede ensayarse por medios estándar. En resumen, un ensayo implica típicamente incubar un sustrato de HDAC acetilado con una enzima HDAC en presencia o ausencia de un compuesto de ensayo y detectar la eliminación de grupos acetilo del sustrato. Los ensayos de inhibición de HDAC pueden realizarse, por ejemplo, en una célula, en un extracto celular o en una mezcla sin células. Los ejemplos de ensayos de inhibición de HDAC se describen en Pérez-Balado et al., 2007, J. Med. Chem., 50:2497-2505; Herman et al., 2006, Nat. Chem. Biol., 2:551-558; y Beckers et al., 2007, Int. J. Cancer, 121:1138-48. Los kits de ensayo de HDAC están disponibles en el mercado a través de BIOMOL (Plymouth Meeting, PA) y Upstate (Charlottesville, VA). Un método de micromatriz de molécula pequeña para la detección de inhibidores de HDAC se describe en Vegas et al., 2007, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 46:7960-64.

Las enzimas HDAC pueden proporcionarse, por ejemplo, como proteínas purificadas, proteínas parcialmente

purificadas, proteínas recombinantes purificadas, en células o en extractos celulares. La purificación o la purificación parcial de HDAC3 y otras enzimas HDAC puede realizarse por medios estándar, que incluyen cromatografía de afinidad e inmunoprecipitación.

5 El sustrato de HDAC puede ser un sustrato disponible en el mercado (por ejemplo, Flúor de Lys3, BIOMOL) o un sustrato celular acetilado de HDAC, por ejemplo, histona H2A, histona H2B, histona H3, histona H4, I-tubulina, NFPB-3 o p53. Los sustratos ejemplares incluyen además péptidos acetilados de las proteínas anteriores, por ejemplo, los restos 2-24 o 1-18 de la histona H4.

10 La desacetilación del sustrato de HDAC puede detectarse por medios estándar. Se proporcionan sustratos disponibles en el mercado con reactivos fluorimétricos o colorimétricos que detectan las lisinas desacetiladas. En otros aspectos, el sustrato puede estar ³H-acetilado y la desacetilación se detecta midiendo la liberación de ³H del sustrato. En aspectos adicionales, los anticuerpos pueden utilizarse para distinguir sustratos acetilados de sustratos desacetilados. Por ejemplo, los anticuerpos específicos para la I-tubulina acetilada están disponibles por Sigma y los anticuerpos específicos para la histona H3 acetilada están disponibles por Upstate.

15 Los compuestos identificados como inhibidores de HDAC3 pueden probarse adicionalmente respecto de la inducción de la expresión de uno o más genes que están subexpresados en un trastorno neurológico, por ejemplo, frataxina (nº. de referencia de GenBank NM_000144.3), huntingtina (nº. de referencia de GenBank NM_002111.6), factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC; nº. de referencia de GenBank NM_170735.4), receptor-gamma activado por proliferador de peroxisomas, coactivador 1, alfa (PGC1A; nº. de referencia de GenBank NM_013261.3), ataxinas (por ejemplo, ataxina 1 (nº. de referencia de GenBank NM_000332.2), retraso mental del X frágil (FMR1; nº. de referencia de GenBank NM_002024.3), proteína cinasa de distrofia miotónica (DMPK; nº. de referencia de GenBank NM_004409.3) o receptor de andrógeno (nº. de referencia de GenBank NM_000044.2). Los números de referencia de GenBank listados indican secuencias de ADNc humano ejemplares y no se pretende que sean limitantes. También se pueden usar secuencias de otros alelos o versiones de corte y empalme.

20 Típicamente, el inhibidor se administra a una célula o extracto sin células que expresa un ácido nucleico o producto proteico del gen y el producto de la expresión del gen se compara con su expresión en ausencia del inhibidor. Se puede usar cualquier célula, incluyendo células primarias obtenidas de un sujeto (por ejemplo, un sujeto que tenga un trastorno neurológico) o células de una línea celular. Las células ejemplares incluyen células neurales, células neuronales y linfocitos. Las células se pueden aislar y almacenar congeladas en alícuotas para facilitar el aumento del ensayo para permitir que se preparen múltiples muestras o se efectúen múltiples ensayos con la misma fuente celular. En una realización, las células son linfocitos (por ejemplo, derivados de pacientes con ataxia de Friedreich), que son células primarias o células de una línea celular linfoblastoide.

25 La determinación de la expresión del ácido nucleico y de los productos génicos de la proteína se puede lograr por cualquiera de varios métodos estándar. La expresión de ácido nucleico puede determinarse, por ejemplo, mediante hibridación (por ejemplo, transferencia de Northern), micromatrices de ácido nucleico, PCR (por ejemplo, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o cuantitativa RT-PCR), extensión de cebador, análisis seriados de expresión génica, ensayos de protección de nucleasa o construcciones de gen indicador. La expresión de proteínas puede determinarse, por ejemplo, mediante inmunotransferencia (por ejemplo, transferencia de Western), inmunoprecipitación, ensayos inmunoabsorbentes (por ejemplo, ELISA o RIA), micromatrices de péptidos o proteínas de fusión (por ejemplo, fusiones de GFP).

30 Los compuestos útiles para el tratamiento crónico incluyen aquellos que inhiben la HDAC3 a concentraciones que no muestran actividad citotóxica significativa. La actividad citotóxica puede medirse mediante la incubación de los compuestos con una línea celular indicadora (por ejemplo, la célula de hígado humana transformada, HepG2). El número de células viables se determina tras un período de incubación, típicamente entre 24-72 horas tras la administración del compuesto. Las células viables se pueden determinar por muchos métodos incluyendo, pero sin limitación, el recuento de células o el uso de un sustrato convertido en un producto coloreado por células vivas tales como MTS. La relación entre la actividad de HDAC3 y la citotoxicidad puede identificar moléculas que aumentan la expresión de productos génicos reducidos por la enfermedad y son tolerables para su administración durante largos períodos de tiempo.

55 Administración de inhibidores de HDAC

Los inhibidores de HDAC, por ejemplo, aquellos inhibidores descritos en el presente documento, se pueden usar como profilácticos o como tratamiento para varias afecciones descritas en el presente documento, incluyendo afecciones neurológicas (por ejemplo, afecciones neurológicas asociadas con la deficiencia en frataxina). Más específicamente, los inhibidores de HDAC (por ejemplo, aquellos identificados mediante los métodos descritos en el presente documento) se pueden utilizar para retrasar o prevenir la aparición de uno o más síntomas de una afección neurodegenerativa o neuromuscular, así como para tratar a un mamífero, tal como el ser humano, que padece una afección neurológica (por ejemplo, una afección neurodegenerativa o neuromuscular). Los ejemplos no limitantes de afecciones neurodegenerativas incluyen, sin limitación, síndrome de X frágil, ataxia de Friedreich, enfermedad de Huntington, ataxias espinocerebelosas, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Kennedy, atrofia muscular

espinal y bulbar y enfermedad de Alzheimer. Los ejemplos no limitantes de afecciones neuromusculares incluyen atrofia muscular espinal y distrofia miotónica.

Los mamíferos, por ejemplo, seres humanos, a los que se puede administrar los inhibidores de HDAC incluyen aquellos que padecen o a los que se ha diagnosticado que tienen, las afecciones descritas en el presente documento, así como aquellos que se encuentran en riesgo de desarrollar las afecciones anteriores. Se puede identificar de muchas formas a un mamífero que está en riesgo de desarrollar una afección neurodegenerativa, incluyendo, por ejemplo, determinando en primer lugar (1) la longitud, extensión, y/o número de repeticiones de secuencias de ácido nucleico particulares (por ejemplo, una secuencia del gen de la frataxina, una secuencia del gen de la huntingtina, una secuencia del gen de la ataxina, una secuencia del gen del síndrome X frágil (*FMR1*), una secuencia del gen de la proteína cinasa de la distrofia miotónica (*DMPK*) o una secuencia del gen del receptor de andrógeno) en el genoma del individuo; el grado de acetilación de las histonas del núcleo; o el nivel de expresión de un ARNm o proteína en particular (por ejemplo, frataxina, huntingtina, factor neurotrófico derivado del cerebro (*FNDC*), receptor-gamma activado por proliferador de peroxisomas, coactivador 1, alfa (*PGC1A*), ataxina, retraso mental del X frágil (*FMR1*), proteína cinasa de distrofia miotónica (*DMPK*) o receptor de andrógenos) y después (2) comparándola con la de un individuo normal (véanse Riley et al., 2006, *Genes Dev.*, 20:2183-92; Tan et al., 2005, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 5:101-109; Everett et al., 2004, *Brain*, 127:2385-2405; Monckton et al., 1995, *Circulation*, 91:513-520; y Caskey et al., 1992, *Science*, 256:784-789). Un individuo en riesgo de desarrollar una afección neurodegenerativa o neuromuscular es aquel que tiene un número aberrante de repeticiones en una secuencia particular de ácido nucleico, un grado de acetilación de histonas del núcleo o expresión de un gen en particular. Por ejemplo, se puede identificar a un animal o persona en riesgo de desarrollar la ataxia de Friedreich determinando la longitud, extensión o número de repeticiones del triplete de GAA en el primer intrón del gen de la frataxina. Una persona podría estar en riesgo de ataxia de Friedreich si el análisis anterior indicase que hay más de 34 repeticiones del triplete GAA, por ejemplo, si la persona tuviera más de 66 repeticiones del triplete GAA. Una persona en riesgo para la ataxia de Friedreich también podría identificarse determinando los niveles de ARNm de frataxina o la expresión de la proteína en la persona. Una persona podría estar en riesgo para la ataxia de Friedreich si los niveles de ARNm de frataxina son más bajos que el nivel que se observa normalmente en un individuo sano tal como, por ejemplo, un hermano no afectado.

Con fines de ensayo, se puede administrar un inhibidor de HDAC a un animal o modelo celular de una afección neurológica. En algunas realizaciones, se administra un inhibidor de HDAC a un modelo animal con una expansión de la repetición del triplete que se da de forma natural o creado mediante ingeniería genética. Los modelos de animales ejemplares se describen en Al-Mahdawi et al., 2006, *Genomics*, 88:580-590; Rai et al., 2008, *PLoS ONE* 3:e1958 doi:10.1371/journal.pone.0001958; Wang et al., 2006, *Acta Pharmacol. Sin.* 27:1287-1302; Butler et al., 2006, *Nat. Rev. Neurosci.*, 7:784-796; Bates y Gonitell, 2006, *Mol. Biotechnol.*, 32:147-158; Puccio, 2007, *Handb. Exp. Pharmacol.*, 178:365-375; Bates y Hay, 2004, *Methods Mol. Biol.*, 277:3-15; Wansink y Wieringa, 2003, *Cytogenet. Genome Res.*, 100:230-421; Merry et al., 2005, *NeuroRx*, 2:471-479; Gu y Nelson, 2003, *Cytogenet. Genome Res.*, 100:129-139; Hoogeveen et al., 2002, *Microsc. Res. Tech.*, 57:148-155; Gardian, 2006, *Ideggyogy Sz.*, 59:396-399; Li et al., 2005, *NeuroRx*, 2:447-464; Levine et al., 2004, *Trends Neurosci.*, 27:691-697; Everett y Wood, 2004, *Brain*, 127:2385-2405; Outeiro y Muchowski, 2004, *J. Mol. Neurosci.*, 23:49-60; Beal y Ferrante, *Nat. Rev. Neurosci.*, 5:373-384; Link, 2001, *Mech. Ageing Dev.*, 122:1639-49; Heintz y Zoghbi, 2000, *Annu. Rev. Physiol.*, 62:779-802; Martin, 2007, *Rev. Neurosci.*, 18:115-136; Cauchi y van den Heuvel, 2006, *Neurodegener. Dis.*, 3:338-356; Grieb, 2004, *Folia Neuropathol.*, 42:239-248; Robertson et al., 2002, *Biochimie*, 84:1151-60; Newman et al., 2007, *Biochim. Biophys. Acta*, 1772:285-297; Van Dam y De Deyn, 2006, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 5:956-970; y Shaughnessy et al., *J. Mol. Neurosci.*, 24:23-32.

Para terapia o profilaxis, la cantidad de inhibidor de HDAC que se va a administrar al individuo puede ser cualquier cantidad adecuada para reestablecer el nivel de acetilación de histonas o el nivel de ARNm o de expresión proteica, en el individuo afectado al típico de un individuo sano tal como un hermano no afectado. La cantidad del inhibidor de HDAC que se va a administrar puede ser una dosis eficaz o una fracción apropiada de la misma, si la administración se realiza de manera seriada. Dichas cantidades dependerán de parámetros individuales del paciente, que incluyen la edad, el estado físico, la estatura, el peso, la afección que se esté tratando, la gravedad de la afección y cualquier tratamiento concurrente. Por ejemplo, el intervalo de dosis eficaz que es necesario para prevenir o retrasar la aparición de afecciones neurodegenerativas, puede ser más bajo que el intervalo de dosis eficaz para inhibir la progresión de la afección que está siendo tratada. Los factores que determinan las dosis adecuadas son de sobra conocidos por los expertos en la técnica y pueden ser abordados mediante experimentación rutinaria. Por ejemplo, la determinación de las propiedades fisicoquímicas, toxicológicas y farmacocinéticas puede hacerse usando ensayos químicos y biológicos estándar y mediante el uso de técnicas de modelado matemático conocidas en las técnicas químicas, farmacológicas y toxicológicas. El uso terapéutico y el régimen de dosis se pueden extrapolar de los resultados de dichas técnicas y mediante el uso de modelos farmacocinéticos y/o farmacodinámicos adecuados. La cantidad exacta de inhibidor de HDAC administrada a un paciente será responsabilidad del médico tratante.

En particular, pueden administrarse los inhibidores HDAC por vía oral o por inyección a una dosis de 0,1 a 30 mg por kg de peso del mamífero, típicamente de 2 a 15 mg/kg de peso del mamífero. El intervalo de dosis para los seres humanos adultos es generalmente de 8 a 2.400 mg/día, por ejemplo, de 35 a 1.050 mg/día. Si se administra una sal del compuesto, entonces la cantidad de sal administrada se calcula en términos de la base.

Los inhibidores HDAC pueden administrarse de varias maneras. Por ejemplo, los inhibidores de HDAC pueden administrarse por vía oral, rectal, tópica o mediante inyección intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa. Preferentemente, los inhibidores se administran por vía oral o mediante inyección. Otras vías incluyen la administración intratecal directamente en el fluido espinal y la introducción directa en o sobre las células diana o en sus proximidades. La vía de administración dependerá de la afección que se esté tratando y de su gravedad.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los inhibidores de HDAC se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales de experimentación, por ejemplo, determinando la DL50 (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la proporción DL50/DE50. Se prefieren compuestos que muestran elevados índices terapéuticos. En otra realización, el índice terapéutico se puede estimar mediante el ensayo de la actividad inhibidora específica de HDAC3 de un inhibidor de HDAC3 (la CI_{50} de HDAC3) en comparación con la actividad inhibidora del crecimiento del inhibidor de HDAC3 en una célula *in vitro*, por ejemplo, una célula HepG2 u otra línea celular (la CI_{50} del crecimiento). La relación entre el efecto inhibidor del crecimiento (por ejemplo, citotóxico o citostático) y el efecto inhibidor específico de HDAC3 proporciona una estimación del índice terapéutico.

Composiciones farmacéuticas

Los inhibidores de HDAC pueden administrarse solos o formulados como una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas incluyen una cantidad apropiada del inhibidor de HDAC combinado con un vehículo apropiado y, de manera opcional, otros ingredientes útiles.

Las sales aceptables de inhibidores de HDAC incluyen, pero sin limitación, aquellas preparadas a partir de los siguientes ácidos: ácidos mono-, di- y tricarbónicos de alquilo, alqueno, arilo, alquilarilo y alquenilarilo de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con 1 a 4 hidroxilos; ácidos mono-, di- y trisulfónicos de alquilo, alqueno, arilo, alquilarilo y alquenilarilo de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con 1 a 4 hidroxilos; ácidos dibásicos y ácidos minerales. Los ejemplos incluyen ácido clorhídrico; bromhídrico; sulfúrico; nítrico; fosfórico; láctico (incluyendo (+)-L-láctico, (+/-)-DL-láctico); fumárico; glutárico; galeico; acético; salicílico; P-toluenosulfónico; tartárico (incluyendo (+)-L-tartárico); cítrico; metanosulfónico; fórmico; malónico; succínico; naftaleno-2-sulfónico; y bencenosulfónico. Asimismo, las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse como sales de amina, sales de amonio o sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio o calcio del grupo ácido carboxílico. Éstas se forman a partir de bases de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o de compuestos de amina.

Las composiciones farmacéuticas de inhibidores de HDAC adecuados para administración oral pueden estar en forma de (1) unidades discretas tales como cápsulas, sobrecillos, comprimidos o pastillas para chupar que contienen, cada una, una cantidad predeterminada del inhibidor de HDAC; (2) un polvo o gránulos; (3) un bolo, electuario o pasta; (4) una solución o una suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o (5) una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Las composiciones adecuadas para su administración tópica en la boca, por ejemplo en vía bucal o sublingual, incluyen pastillas para chupar. Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen suspensiones estériles acuosas y no acuosas o soluciones inyectables. Las composiciones adecuadas para administración rectal pueden presentarse como un supositorio.

Las composiciones farmacéuticas de inhibidores de HDAC pueden formularse utilizando un vehículo sólido o líquido. El vehículo sólido o líquido debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañino para el receptor. Si la composición farmacéutica se encuentra en forma de comprimidos, entonces el inhibidor de HDAC se mezcla con un vehículo que tenga propiedades de compresión necesarias en las proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaños deseados. Si la composición está en forma de polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que se encuentra en una mezcla con el principio activo finamente dividido. Los polvos y comprimidos pueden contener hasta el 99 % del principio activo. Los vehículos sólidos activos incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetil celulosa sódica, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico. Un vehículo sólido puede incluir una o más sustancias que pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes suspensores, cargas, emolientes, adyuvantes de compresión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos. Un vehículo adecuado también puede ser un material encapsulante.

Si la composición es una solución, suspensión, emulsión, jarabe, elixir o composición presurizada, entonces se pueden usar vehículos líquidos. En este caso, el inhibidor de HDAC se disuelve o suspende en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de vehículos líquidos adecuados para administración oral o parenteral incluyen (1) agua; (2) alcoholes, por ejemplo, alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, tales como glicoles y sus derivados; y (3) aceites, por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete. Para administración parenteral, el vehículo también puede ser un éster oleoso, tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los vehículos líquidos para composiciones presurizadas incluyen hidrocarburo halogenado u otro propulsor

farmacéuticamente aceptable. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes; emulsionantes; tampones; conservantes; edulcorantes; agentes aromatizantes; agentes suspensores; agentes espesantes; colorantes; reguladores de viscosidad; estabilizantes; reguladores osmóticos; derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa sódica; antioxidantes; y bacteriostáticos. Otros vehículos incluyen aquellos utilizados en la formulación de pastillas para chupar, tales como sacarosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina y glicerina, así como los utilizados en la formulación de supositorios tales como manteca de cacao o polietilenglicol.

Si la composición se va a administrar por vía intravenosa o intraperitoneal por infusión o inyección, las soluciones del inhibidor de HDAC se pueden preparar en agua, opcionalmente mezcladas con un tensioactivo que no sea tóxico. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetín y mezclas de los mismos y aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. La composición adecuada para inyección o infusión puede incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el principio activo, que están adaptados para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones estériles inyectables o infundibles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El vehículo o excipiente líquido puede ser un disolvente o un medio de dispersión líquido como se ha descrito anteriormente. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de las dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse por medio de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro sódico. Puede lograrse la absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes retardantes de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el inhibidor de HDAC en la cantidad requerida al disolvente adecuado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío y las técnicas de liofilización, que producen un polvo del inhibidor de HDAC, junto con cualquier ingrediente adicional deseado presente en las soluciones previamente esterilizadas por filtración.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosis unitaria o multidosis o en una forma que permita la liberación lenta o controlada del inhibidor de HDAC. Cada dosis unitaria puede estar en forma de comprimido, cápsula o composición envasada tal como, por ejemplo, un polvo envasado, viales, ampollas, jeringuillas precargadas o bolsitas que contienen líquidos. La forma de dosis unitaria también puede ser el número apropiado de cualquiera de tales composiciones en forma de paquete. Las composiciones farmacéuticas en forma multidosis pueden envasarse en recipientes tales como ampollas selladas y viales. En este caso, el inhibidor de HDAC puede almacenarse en estado criodesecado (liofilizado) que requiere solamente la adición de un vehículo líquido estéril inmediatamente antes del uso. Además, se pueden preparar soluciones inyectables extemporáneas y suspensiones a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. RGFA8 incrementa la expresión de frataxina

Para determinar si RGFA8 (diamida del ácido N^1 -(2-aminofenil)- N^7 -*p*-tolilheptanodioico; WO 2007/058927) u otro compuesto pudiera incrementar la expresión de frataxina, se incubaron linfocitos humanos aislados de sangre periférica de donantes normales con 1-30 TM de RGFA8. Los niveles de ARNm de frataxina se midieron con una RT-PCR cuantitativa y se normalizaron a los niveles de expresión del gen constitutivo GAPDH (Herman et al., Nat. Chem. Biol., 2:551-558, 2006).

El RGFA8 incrementó la expresión de frataxina en los linfocitos normales o en los linfocitos de los pacientes a todas las concentraciones probadas, con un aumento máximo observado de aproximadamente 16 veces en comparación con el control de vehículo (FIG. 1, linfocitos normales). Este ejemplo indica que el RGFA8 podría utilizarse para tratar a pacientes con ataxia de Friedreich incrementando la expresión de frataxina.

Ejemplo 2. RGFA8 es un inhibidor específico de HDAC3

Para determinar si el RGFA8 era específico para cualquier HDAC particular o subconjunto de HDAC, se ensayaron las actividades de RGFA8 y el conocido inhibidor de HDAC tricostatina A (TSA) en un panel de enzimas HDAC purificadas individuales y un extracto nuclear, que contenía una mezcla de HDAC. Los ensayos de inhibición de la enzima HDAC se realizaron utilizando las HDAC 1-10 purificadas esencialmente como se describe en Beckers et al., 2007, Int. J. Cancer., 121:1138-48 y Pérez-Balado et al., 2007, J. Med. Chem., 50:2497-2505. Los ensayos de inhibición que usan extracto nuclear se realizaron esencialmente como se describe en Herman et al., 2006, Nat. Chem. Biol., 2:551-558. En resumen, las HDACs purificadas o el extracto nuclear se incubaron con un sustrato acetilado en ausencia del compuesto a ensayar y con concentraciones crecientes del compuesto. La velocidad de

desacetilación del sustrato se midió en cada condición y la concentración inhibitoria semimáxima con respecto a cada HDAC se determinó por medios estándar.

5 El RGFA8 fue más activo en HDAC3, con una concentración inhibitoria semimáxima (CI_{50}) de 0,7 μ M (tabla 1). Se observó una actividad al menos 10 veces menor por RGFA8 en otras HDAC o en extracto nuclear. Aunque se descubrió que el TSA era un inhibidor más potente de HDAC3 que el RGF8, el TSA tuvo una mejor actividad inhibitoria en la HDAC6 (CI_{50} de $0,0014 \pm 0,0006$) y en la HDAC1 (CI_{50} de 0,0067 μ M) en comparación con la HDAC3 (CI_{50} de 0,0096 μ M). Se observó inhibición sub-micromolar por TSA para todas las HDAC ensayadas.

10 Tabla 1. Inhibición de la actividad de la HDAC por RGFA8 y TSA

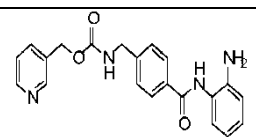
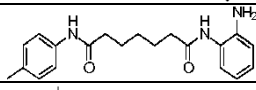
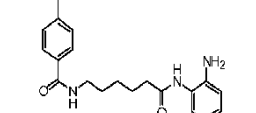
Enzima o Extracto	CI_{50} (μ M)	
	RGFA8	TSA
HDAC1	3,05	0,0067
HDAC2	3,73	0,0148
HDAC3	0,74	0,0096
HDAC4	> 100	0,0348
HDAC5	> 100	0,0125
HDAC6	> 80	0,0014
HDAC7	> 100	0,197
HDAC8	> 100	0,165
HDAC9	> 100	0,0701
HDAC10	> 66,2	0,0228
Extracto Nuclear	6,00	0,0012

15 Este ejemplo demuestra que el RGFA8 inhibe específicamente a la HDAC3 en comparación con otras HDAC humanas. Los inhibidores de HDAC que son específicos para HDAC3 pueden utilizarse para tratar afecciones neurológicas (por ejemplo, la ataxia de Friedreich).

Ejemplo 3. Exploración respecto de inhibidores de HDAC3

20 Se exploró una biblioteca química para identificar compuestos que inhibían específicamente la HDAC3, en relación con otras HDAC. En resumen, se creó una biblioteca química de compuestos de ensayo mediante métodos estándar de química orgánica y se determinó la actividad inhibitoria de los compuestos en las HDAC 1-10 purificadas (véase el ejemplo 2). Se identificaron catorce compuestos que tenían una fuerte actividad inhibitoria de la HDAC3 en comparación con una o más HDAC diferentes. Estos compuestos, sus estructuras y actividades inhibitorias para HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC5, se presentan en la tabla 2, junto con la actividad inhibitoria del crecimiento en células HepG2. Las actividades inhibitorias de las HDAC se midieron esencialmente como se describe en el ejemplo 2. La inhibición del crecimiento de las células HepG2 se midió mediante la adición de diluciones seriadas de los compuestos a las células HepG2 a una densidad de 5×10^4 células/ml, e incubando la mezcla durante 72 horas a 37 °C, con CO₂ al 5 %. Las células viables se midieron usando un ensayo de proliferación celular CellTiter 963 Aqueous One Solution (Promega, Madison, WI). También se presentan las actividades de RGFA8 y el conocido inhibidor de HDAC MS 275.

30 Tabla 2. Actividad de inhibidores de la HDAC3 identificados

Compuesto	Estructura	Crecimiento de HepG2 CI_{50} (TM)			
		HDAC1	HDAC2	HDAC3	
MS-275		3,2	0,72	0,59	4,00
RGFA8		2,0	3,73	0,7	10,00
R01		2,4	1,98	0,3	12,00

35 Ejemplo 4. Inhibidores adicionales de HDAC3

Se identificaron inhibidores adicionales de HDAC3 como en el caso anterior. Las actividades de los compuestos para inhibir a HDAC1 y HDAC3 se enumeran en la tabla 3.

Tabla 3. Actividad de inhibidores adicionales de HDAC3

Compuesto	Estructura	PM	HDAC1 Cl_{50} (TM)	HDAC3 Cl_{50} (TM)
RGFA8		339,4	2,0	0,7
Referencia - R02		350,4	18,0	2,3
R03		357,4	8,2	0,8
Referencia - R04		366,2	>30	14,0
Referencia - R05		389,42	30,0	1,4
R06		361,2	5,7	1,8
R07		361,2	18,0	1,6
R08		379,1	24,0	3,6
R09		397,1	>30	7,3

- 5 Los compuestos adicionales también se ensayaron respecto de su actividad inhibidora del crecimiento como se ha descrito anteriormente usando células tanto HepG2 como HCT116. Los resultados de la inhibición del crecimiento y la actividad inhibidora relativa en la HDAC1 en comparación con la HDAC3 se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Inhibición relativa e inhibición de la proliferación de los inhibidores de HDAC3

Compuesto	Actividad inhibidora relativa de HDAC1/HDAC3	Inhibición de la proliferación Cl_{50} , TM	
		HCT116	HepG2
RGFA8	2,86	8,00	10
R01	8,54	6,50	12
R02	8,00	110,00	150
R03	10,87	40,00	32
R04	>2,14	N.D.	>120
R06	3,22	20,00	16
R07	11,08	70,00	82
R08	6,76	N.D.	>100
R09	>4,17	N.D.	N.D.

N.D.: No determinado.

10 Ejemplo 5. Los inhibidores de HDAC aumentan la expresión de frataxina

- 15 Los compuestos seleccionados se ensayaron mediante RT-PCR cuantitativa respecto de su actividad para incrementar la expresión de ARNm de frataxina (*FXN1*) en linfocitos humanos aislados de sangre periférica de donantes normales (véase el ejemplo 1). En resumen, los compuestos identificados se añadieron a los linfocitos a una concentración de 10 μ M y se determinó un incremento en la expresión de ARNm de *FXN1* en comparación con el control de vehículo. La mayoría de los compuestos identificados incrementaron la expresión del ARNm de frataxina a una concentración de 10 μ M (tabla 5), indicando que estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de la ataxia de Friedrich y otros trastornos neurológicos descritos en el presente documento.

Tabla 5. Actividades relativas de inhibición de HDAC y efecto sobre la expresión de FXN1

Compuesto	CI50 (μM)		Aumento de ARNm a 10 μM en PBMC del paciente (n.º de veces)
	HDAC1	HDAC3	
R01	1,76	0,19	8,5
R03	8,80	0,40	2,5
R07	20,00	0,67	1,9

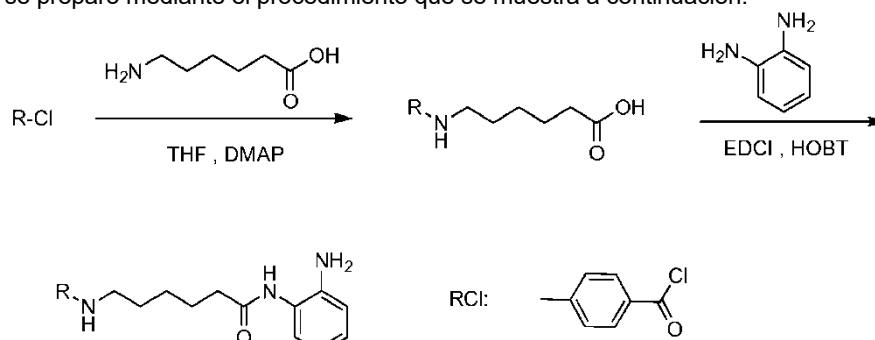
Ejemplo 6. Los inhibidores de HDAC incrementan la expresión de frataxina *in vivo*

5 El compuesto R01 se administra a ratones genosustituidos (knock-in) para una repetición (GAA)₂₃₀ en el primer intrón del gen de frataxina endógeno (Miranda et al., 2002, FEBS Lett., 512:291-297). Los ratones se tratan con inyecciones subcutáneas diarias de 150 mg/kg del compuesto o su equivalente de vehículo, durante 3 días consecutivos. Se recuperan el cerebro, el corazón y el músculo esquelético 24 horas después de la última inyección. Se extrae el ARN total del tallo cerebral, corazón y/o cerebelo. La expresión de ARNm de frataxina se determina mediante una PCR cuantitativa en tiempo real en un paso usando los cebadores 5'-CCTGGCCGAGTTCTTTGAAG-3' (SEQ ID NO: 1) y 5'-GCCAGATTTGCTTGTTGG-3' (SEQ ID NO: 2). El ARNm de la frataxina es significativamente más bajo en el cerebro, cerebelo y corazón de los ratones genosustituidos tratados con el vehículo que en animales de tipo silvestre tratados de forma similar. El tratamiento con el compuesto R01 incrementa el ARNm de frataxina en los ratones genosustituidos hasta niveles que no difieren significativamente de los ratones de tipo silvestre, demostrando por tanto la corrección de las deficiencias en fxn en estos animales. La transferencia de Western confirma que el incremento de ARNm de fxn trae como resultado un mayor nivel de proteína frataxina. El tratamiento con el compuesto R01 no trae como resultado un incremento en los niveles de ARNm de la frataxina en los animales de tipo silvestre, lo que indica que su efecto es debido a la eliminación de la inhibición causada por la expansión GAA.

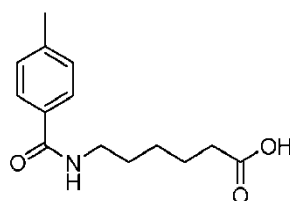
Ejemplo 7. Síntesis de R01

N-[6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil]-4-metilbenzamida

25 Este compuesto se preparó mediante el procedimiento que se muestra a continuación.

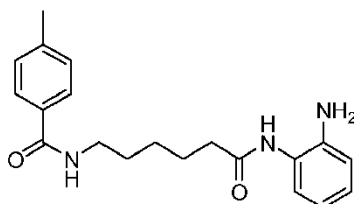


Ácido 6-(4-metilbenzamido)hexanoico



30 Se añadió gota a gota cloruro de 4-metilbenzoílo (1,46 g, 9,5 mmol) a una mezcla de ácido 6-aminohexanoico (1,31 g, 10 mmol) y DMAP (1,22 g, 10 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se evaporó THF y se añadió diclorometano (100 ml). La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,03 g, 41,5 %).

N-[6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil]-4-metilbenzamida (R01)



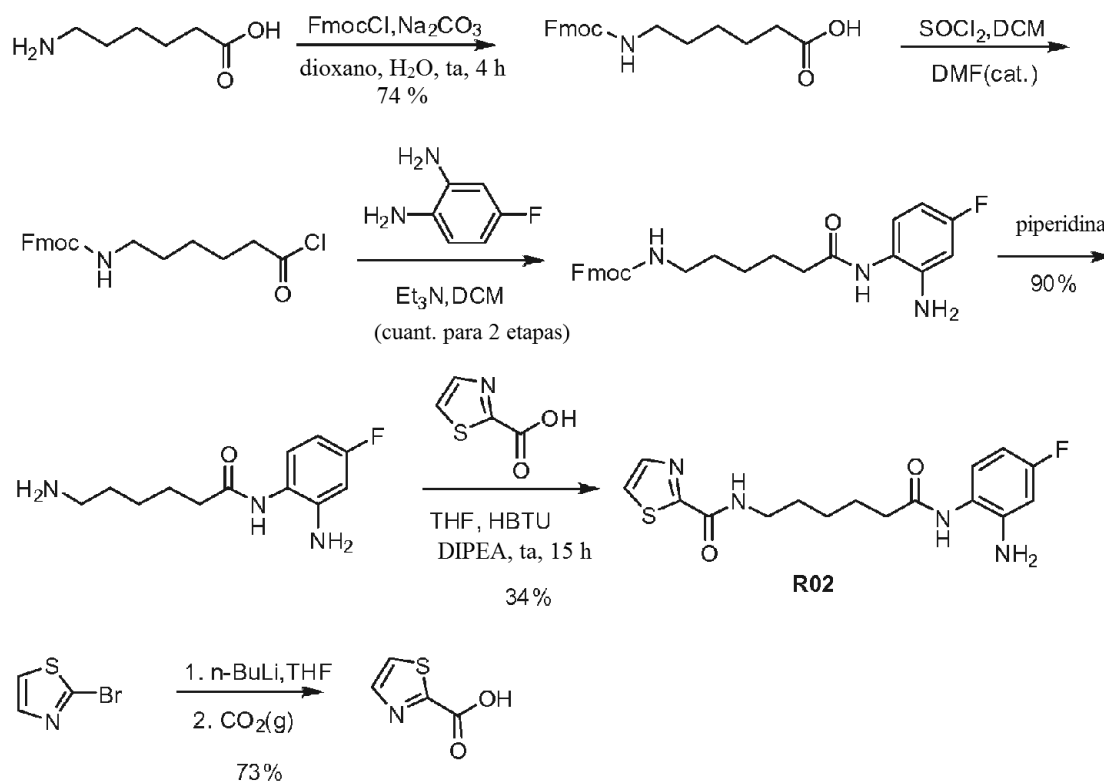
- 5 Una mezcla de ácido 6-(4-metilbenzamido)hexanoico (498 mg, 2 mmol), o-fenilenodiamina (216 mg, 2 mmol), EDCI (383 mg, 2 mmol), HOBt (405 mg, 3 mmol) y trietilamina (404 mg, 4 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (227 mg, 33,9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO): δ 9,06 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 7,14 (1H, $J = 3,0$, d), 6,86-6,89 (m, 1H), 6,70 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,22-3,26 (m, 2H), 2,30-2,35 (m, 5H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,36-1,38 (m, 2H). CL-EM: 340 (MH) $^+$. Pureza >95%.

Ejemplo de Referencia 8. Síntesis de R02

15

N-(2-amino-4-fluorofenil)-6-(tiazol-2-ilcarbonilamino)hexanamida

Este compuesto se preparó mediante el procedimiento que se muestra a continuación.



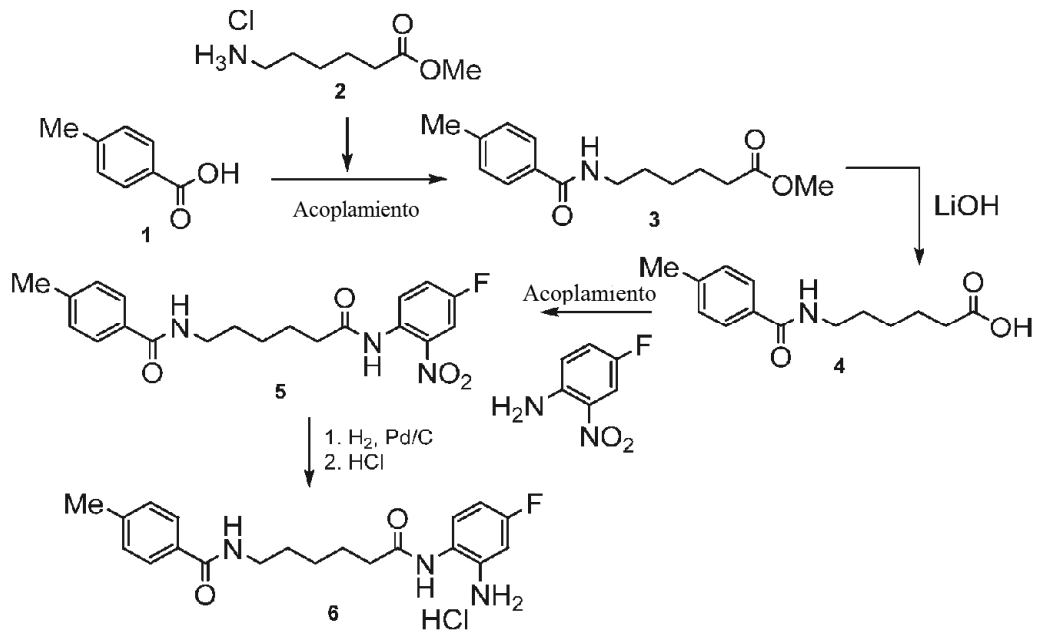
20

Ejemplo 9. Síntesis de R03

25

N-(6-(2-amino-4-fluorofenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida

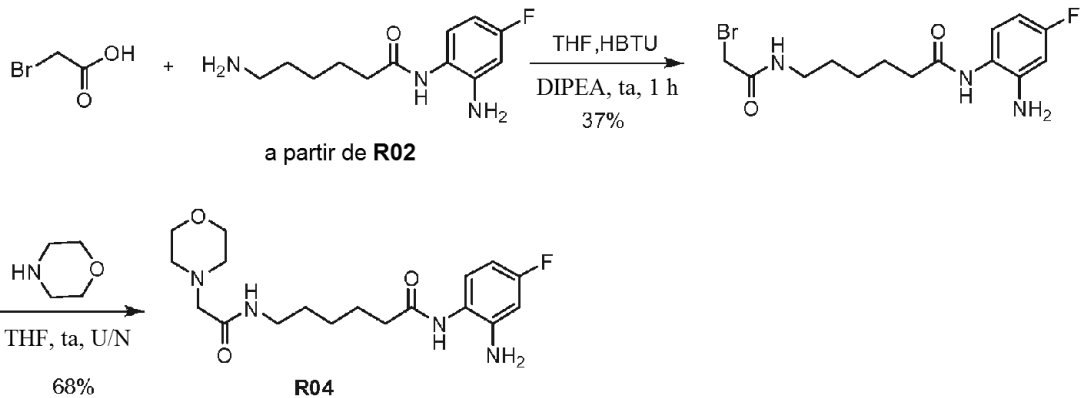
Este compuesto se preparó mediante el procedimiento que se muestra a continuación.



Ejemplo de Referencia 10. Síntesis de R04

5 N-(2-amino-4-fluorofenil)-6-[2-(4-morfolinil)acetamido]hexanamida

Este compuesto se preparó mediante el procedimiento que se muestra a continuación, comenzando, en parte, a partir de un intermedio de la síntesis de R02.

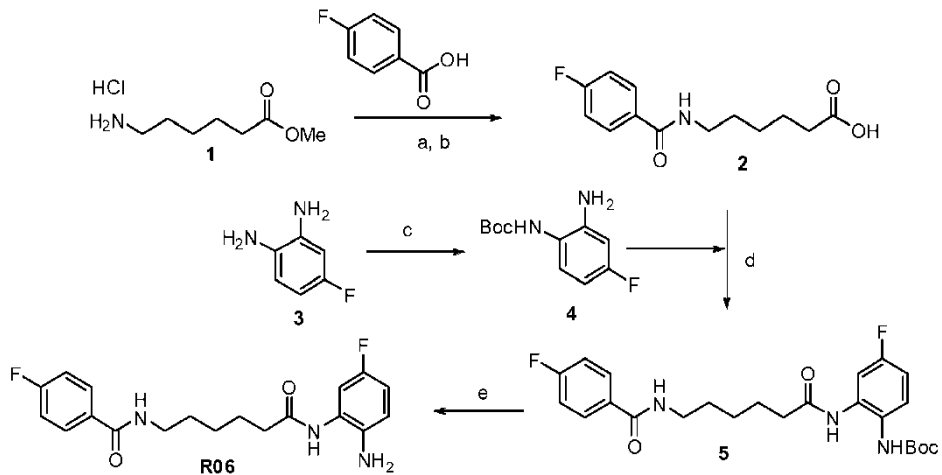


10

Ejemplo 11. Síntesis de R06

15 N-(6-(2-amino-5-fluorofenilamino)-6-oxohexil)-4-fluorobenzamida

Este compuesto se preparó mediante el procedimiento que se muestra a continuación.



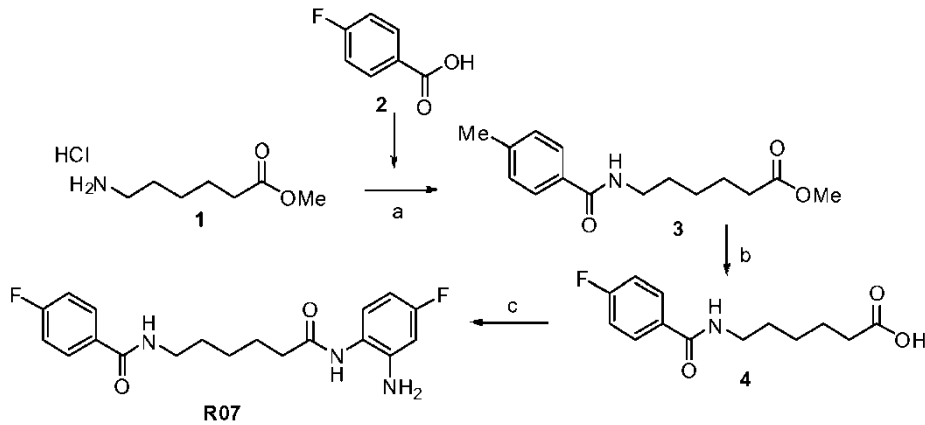
Reactivos y Condiciones: a) EDCI, HOBt, DIEA, DCM. b) LiOH. c) Boc₂O, calor. d) HATU, DIEA, DCM. e) TFA, después NaHCO₃

5

Ejemplo 12. Síntesis de R07

N-(6-(2-amino-4-fluorofenilamino)-6-oxohexil)-4-fluorobenzamida

10 Este compuesto se preparó mediante el procedimiento que se muestra a continuación. La Etapa c) usa 4-fluorofenilendiamina.



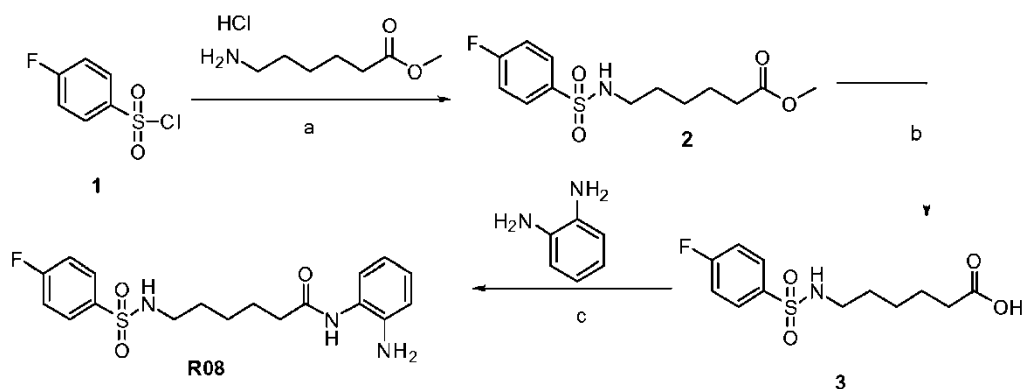
Reactivos y Condiciones: a) EDCI, HOBt, DIEA, ta. b) LiOH. c) HATU, DIEA, DCM, ta

15

Ejemplo 13. Síntesis de R08

20 N-(2-aminofenil)-6-(4-fluorofenilsulfonamido)hexanamida

Este compuesto se preparó mediante el procedimiento que se muestra a continuación.



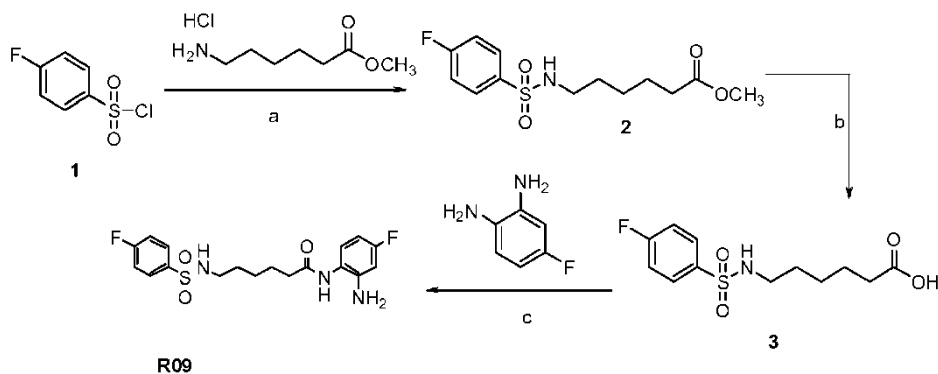
Reactivos y Condiciones: a) DIEA, CH₂Cl₂, ta. b) LiOH, MeOH, ta. c) EDCI, HOBT, DIEA, DCM, ta

5 Ejemplo 14. Síntesis de R09

N-(2-amino-4-fluorofenil)-6-(4-fluorofenilsulfonamido)hexanamida

Este compuesto se preparó mediante el procedimiento que se muestra a continuación.

10

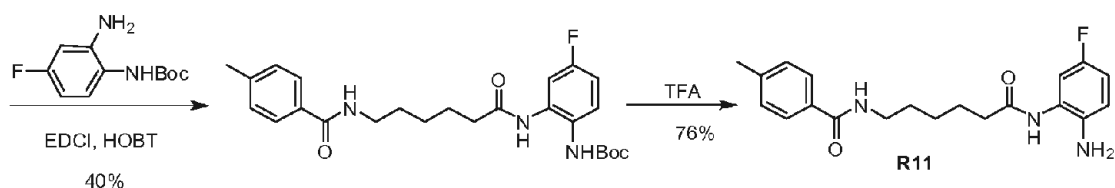
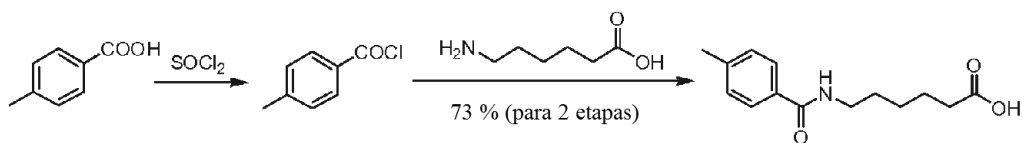


Reactivos y Condiciones: a) DIEA, CH₂Cl₂, ta. b) LiOH, MeOH, ta. c) EDCI, HOBT, DIEA, DCM, ta

15 Ejemplo 16. Síntesis de R11

N-(6-(2-amino-5-fluorofenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida

Este compuesto se sintetizó mediante el siguiente proceso.



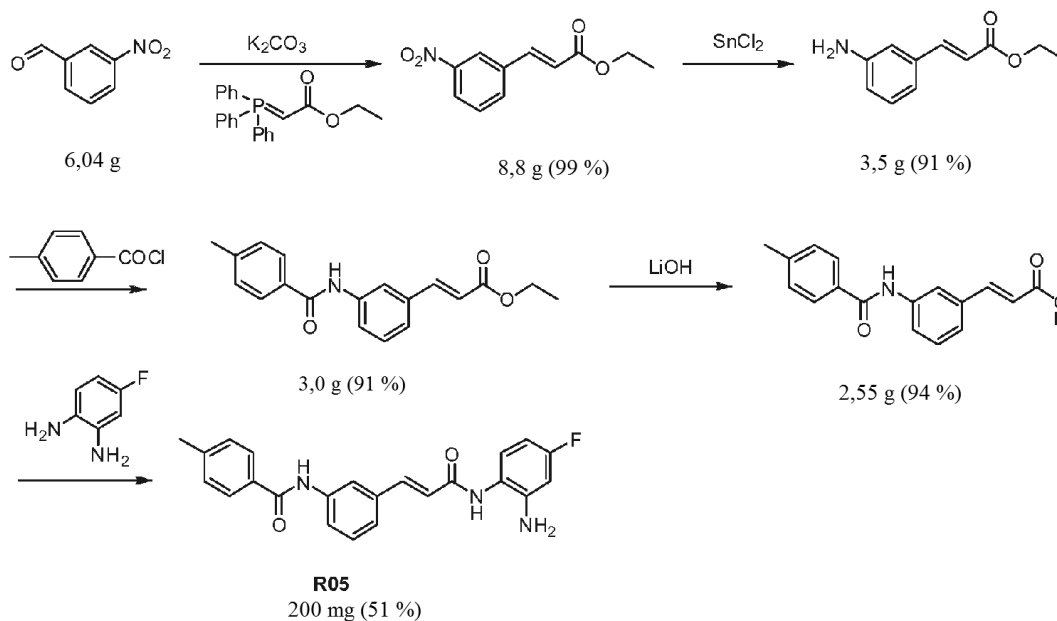
20

Ejemplo de Referencia 17. Síntesis de R05

(E)-N-(3-(3-(2-amino-4-fluorofenilamino)-3-oxoprop-1-enil)fenil)-4-metilbenzamida

25

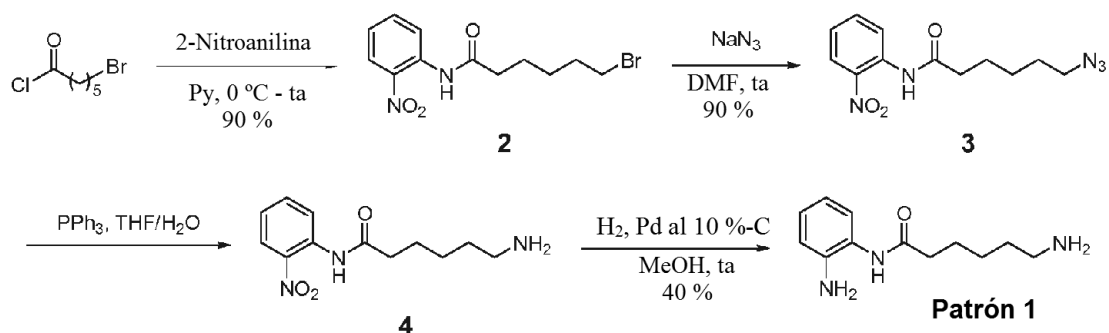
Este compuesto se sintetizó mediante el siguiente proceso.



Ejemplo 21.

5

Síntesis del Patrón (1) con el grupo Enlazador Saturado (L²)



10 Preparación de 6-bromo-N-(2-nitrofenil)hexanamida (2)

A una solución de 2-nitroanilina (13,82 g, 100 mmol) en piridina (120 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de 6-bromohexanoilo (22,6 ml, 32 g, 150 mmol) durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a la misma temperatura, después se vertió en hielo-agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (2 x 100 ml), agua (100 ml) y salmuera (50 ml). Después de la retirada del disolvente, el producto en bruto se pasó a través de un lecho de gel de sílice (100 g) y se lavó con una mezcla 1:1 de hexano y éter dietílico. La concentración de las fracciones apropiadas dio 28,4 g de 2 en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (M⁺+1) 315.

20 Preparación de 6-azido-N-(2-nitrofenil)hexanamida (3)

Una mezcla de 2 (28,4 g, 90 mmol) y azida sódica (12 g, 184 mmol) en DMF (200 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4 x 100 ml) y salmuera (50 ml). Después de la retirada del disolvente, el producto en bruto se pasó a través de un lecho de gel de sílice (100 g) y se lavó con una mezcla 1:2 de hexano y éter dietílico. La concentración de las fracciones apropiadas dio 22,5 g de 3 en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM (M⁺+Na) 300.

30 Preparación de 6-amino-N-(2-nitrofenil)hexanamida (4)

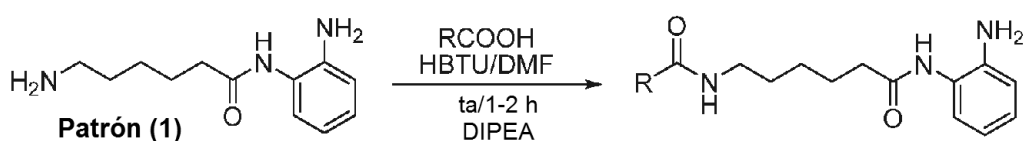
A una mezcla de 3 (13,5 g, 48,7 mmol), THF (100 ml) y agua (50 ml) se le añadió trifenilfosfina (14,05 g, 53,5 mmol).

La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El THF y agua se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en la cantidad mínima de diclorometano y se pasó a través de un lecho de gel de sílice (50 g) y se lavó con diclorometano (500 ml) seguido de una mezcla 4:1 de diclorometano-amoniaco al 5 % en metanol (500 ml). Las fracciones apropiadas se concentraron y se recrystalizaron en acetato de etilo para producir 6,45 g de 4 en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Preparación de 6-amino-N-(2-aminofenil)hexanamida (Patrón 1)

Una mezcla de 4 (6,40 g, 25,7 mmol), Pd al 10 %-C (0,5 g) y metanol (200 ml) se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con más cantidad de metanol. El disolvente se retiró al vacío para dar 5,8 g del Patrón 1 en forma de un sólido de color blanquecino CL-EM ($M^+ + 1$) 222. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,34 (m, 4H), 1,57 (m, 2 H), 2,29 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 2,49 (a, s, 2 H), 2,54 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 4,32 (a, s, 2 H), 6,52 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 9,14 (a, s, 1H).

Ejemplo 22. Síntesis bibliográfica:



Una mezcla de ácido (300 μmol), HBTU (171 mg, 450 μmol), DIPEA (500 μl) y DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El patrón de amina (66 mg, 300 μmol) se añadió después y la mezcla se agitó durante 16 horas más. Se retiró DMF al vacío. Se añadió bicarbonato sódico saturado (2 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). La capa orgánica combinada se concentró al vacío y se sometió a purificación de HPLC de FI.

Las muestras se analizaron antes de la purificación en una columna XBridge C18 3,5 m, 4,6 x 50 mm. Los disolventes A y B fueron agua con NH_4OH al 0,1 % y acetonitrilo con NH_4OH al 0,1 %, respectivamente. El tiempo de método total fue 6 minutos con un gradiente de B al 5 % a B al 95 % durante 4,33 minutos. Se adquirieron datos espectrales de masas de 180-850 uma en modo de electronebulización positivo.

Las muestras se purificaron en una columna XBridge Prep C18 5 μm , OBD 19 x 100 mm. Los disolventes A y B fueron agua con NH_4OH al 0,1 % y acetonitrilo con NH_4OH al 0,1 %, respectivamente. El tiempo de método total fue 10 minutos con un gradiente de B al 10 % a B al 75 % durante 4,63 minutos. Se adquirieron datos espectrales de masas de 180-850 uma en modo de electronebulización positivo. Nótese que para muestras individuales, el gradiente se ajustó para optimizar la separación; el método anterior fue el punto de partida para todas las muestras.

Las muestras se analizaron después de la purificación en una columna Zorbax SB-C18 1,8 m, 2,1 x 30 mm. Los disolventes A y B fueron agua con TFA al 0,1 % y acetonitrilo con TFA al 0,1 %, respectivamente. El tiempo de método total fue 1,70 min con un caudal de 1,00 ml/minuto y un gradiente de B al 5 % a B al 95 % en 1,3 minutos. Se adquirieron datos espectrales de masas de 100-1000 uma en modo de electronebulización positivo.

Instrumentación: EM - Waters SQ; UV - Waters 2487; ELS - Waters 2424 MS - Waters Acquity SQ Detector; UV - Waters PDA Detector

Los siguientes 105 compuestos se prepararon usando el método descrito anteriormente:

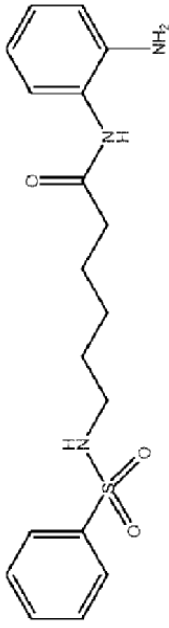
R08 a R106 se prepararon todos usando este método. Los datos de CL/EM para estos compuestos se enumeran en la Tabla 6.

Ejemplo 40. Inhibidores de HDAC3 adicionales

Se identificaron inhibidores de HDAC3 adicionales como en el Ejemplo 4. Las actividades de los compuestos para inhibir HDAC1 y HDAC3 se enumeran en la Tabla 6.

Tabla 6. Actividad de inhibidores de HDAC3 adicionales

Registro 1
Estructura

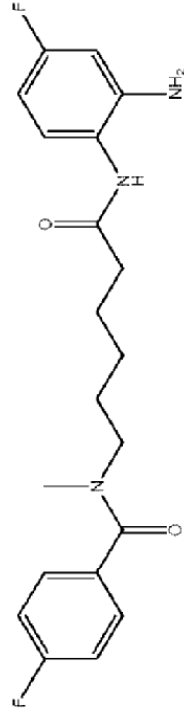


R119
7000
1100

N-(2-aminofenil)-6-(fenilsulfonamido)hexanamida

Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

Registro 2
Estructura

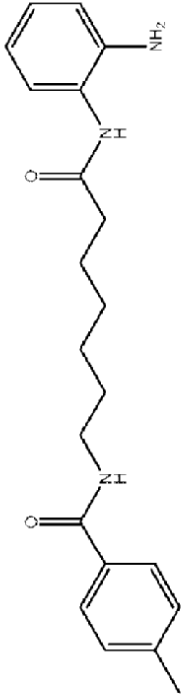


R120
31170
9322

N-(6-(2-amino-4-fluorofenilamino)-6-oxohexil)-4-fluoro-N-metilbenzamidina

Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

Registro 3
Estructura

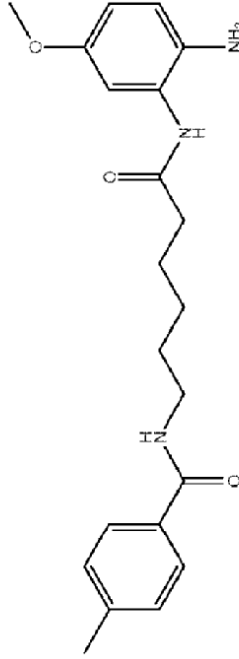


R121
190
653

N-(7-(2-amino-4-metilfenilamino)-7-oxoheptil)-4-metilbenzamidina

354,5
354,1

Id de Comp.
C/50 de HDAC1 (nM)
C/50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Registro 9
Estructura



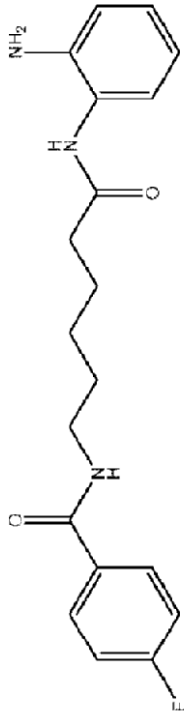
R127
300
1000

N-(6-(2-amino-5-metoxifenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamidina

370,5
370,2

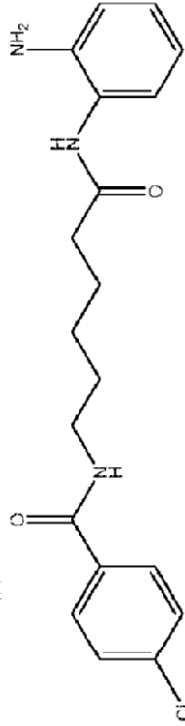
Id de Comp.
C/50 de HDAC1 (nM)
C/50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

Registro 13
Estructura



R131
1800
700
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-fluorobenzamida
344,4
344,1

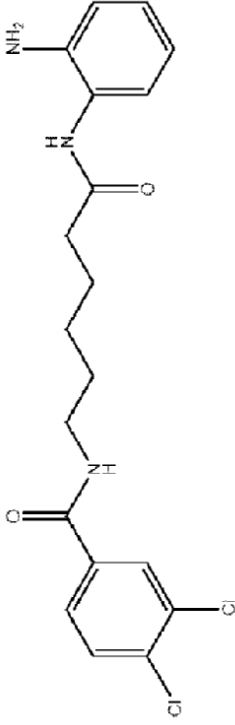
Id de Comp.
Cl50 de HDAC1 (nM)
Cl50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Registro 14
Estructura



R132
700
300
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-clorobenzamida
360,9
360

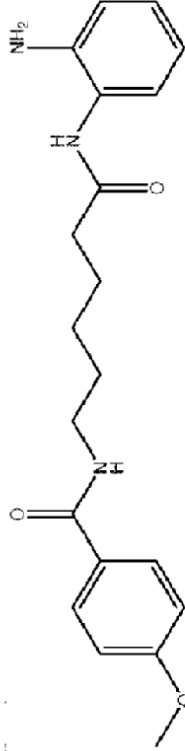
Id de Comp.
Cl50 de HDAC1 (nM)
Cl50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

Registro 15
Estructura



R133
382
200
N-(6-(2-aminoanilamino)-6-oxohexil)-3,4-diclorobenzamida
395,3
395

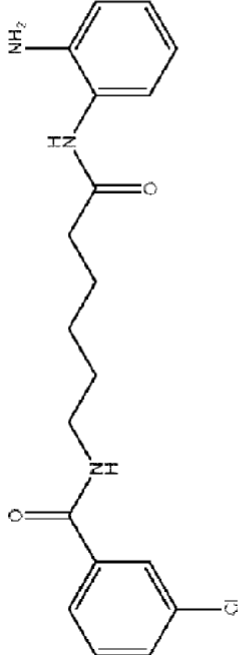
Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Registro 16
Estructura



R134
1700
300
N-(6-(2-aminoanilamino)-6-oxohexil)-4-metoxibenzamida
356,4
356,1

Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

Registro 17
Estructura

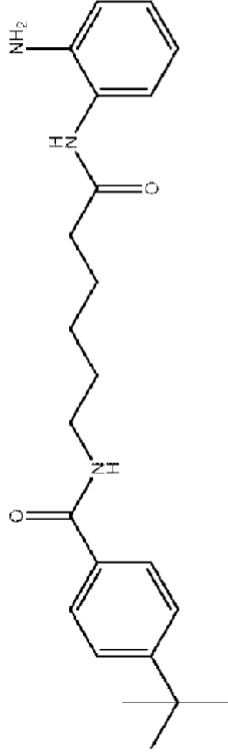


R135
2000
400

N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-clorobenzamida

360,9
360,2

Id de Comp.
Cl50 de HDAC1 (nM)
Cl50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CLiEM Calc. (M+H)
CLiEM Ob. (M+H)
Registro 19
Estructura



Comp. 600

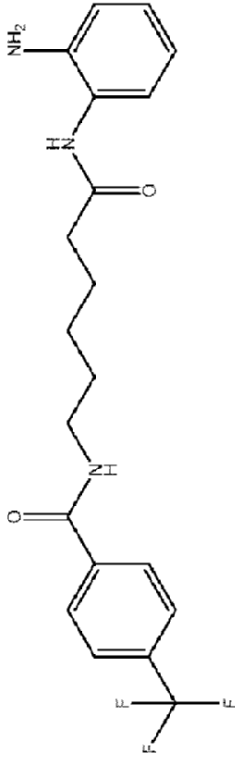
400

N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-terc-butylbenzamida

382,5
382,2

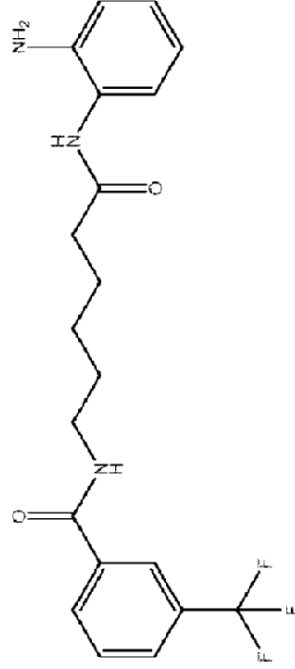
Id de
Cl50 de HDAC1 (nM)
Cl50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CLiEM Calc. (M+H)
CLiEM Ob. (M+H)

Registro 20
Estructura



R138
1100
600
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-(trifluorometil)benzamida
394,4
394

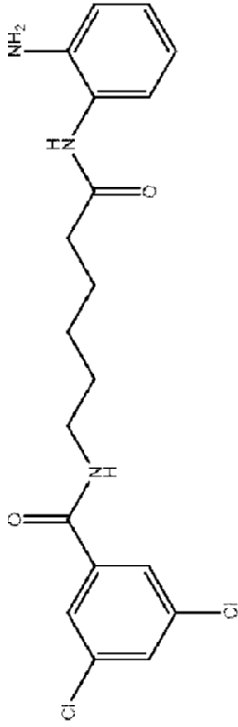
Id de Comp.
Cl50 de HDAC1 (nM)
Cl50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Registro 23
Estructura



R141
700
400
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-(trifluorometil)benzamida
394,4
394,1

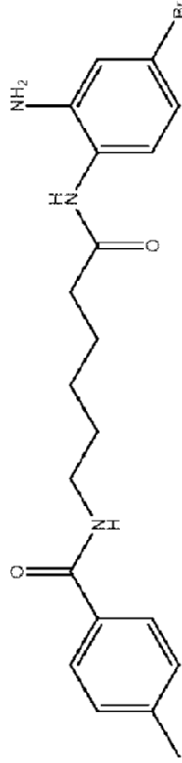
Id de Comp.
Cl50 de HDAC1 (nM)
Cl50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

Registro 25
Estructura



R143
400
300
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3,5-diclorobenzamida
395,3
394,1

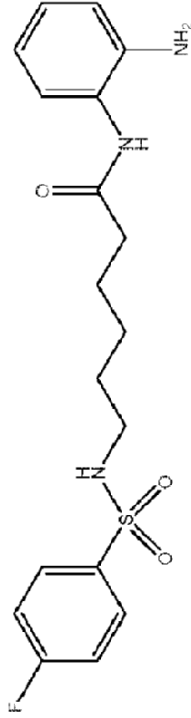
Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Registro 28
Estructura



R146
84000
16000
N-(6-(2-amino-4-bromofenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida
419,3
419,9

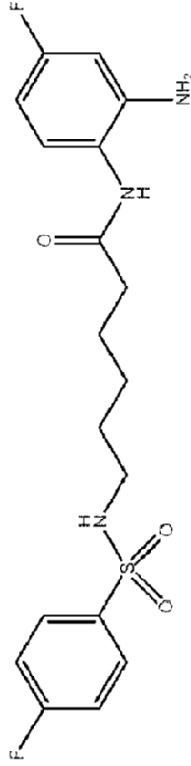
Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

Registro 34
Estructura



R152
4595
4000
N-(2-aminofenil)-6-(4-fluorofenilsulfonamido)hexanamida

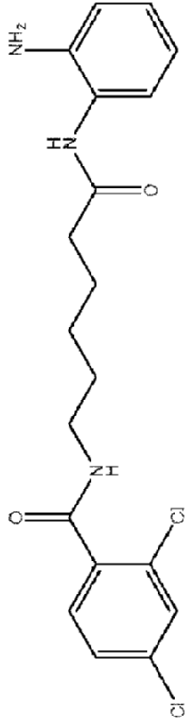
Id de Comp.
C/50 de HDAC1 (nM)
C/50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Registro 35
Estructura



R153
30000
6000
N-(2-amino-4-fluorofenil)-6-(4-fluorofenilsulfonamido)hexanamida

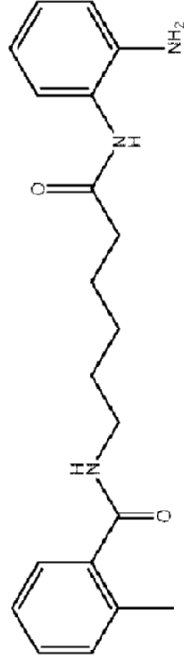
Id de Comp.
C/50 de HDAC1 (nM)
C/50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

Registro 36
Estructura



R154
2270
605
N-(6-(2-amino-2,4-dichlorobenzamido)-6-oxohexil)-2,4-dichlorobenzamida
395,3
394

Id de Comp.
C/50 de HDAC1 (nM)
C/50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
C/LEM Calc. (M+H)
C/LEM Ob. (M+H)
Registro 90
Estructura



Comp. R08
716
N-(6-(2-amino-2-methylbenzamido)-6-oxohexil)-2-methylbenzamida
340,4
340,2

Id de
C/50 de HDAC1 (nM)
C/50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
C/LEM Calc. (M+H)
C/LEM Ob. (M+H)

Registro 91
Estructura



Comp. R09

Id de
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Registro 92
Estructura

121
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-etilbenzamida
354,5
354,2

Id de
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Registro 93
Estructura

Comp. R10



183
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-etilbenzamida
354,5
354,2

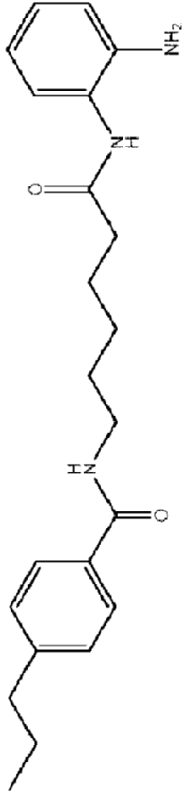
Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

Comp. R11



144
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3,4-dimetilbenzamida
354,5
354,2

Registro 94
Estructura



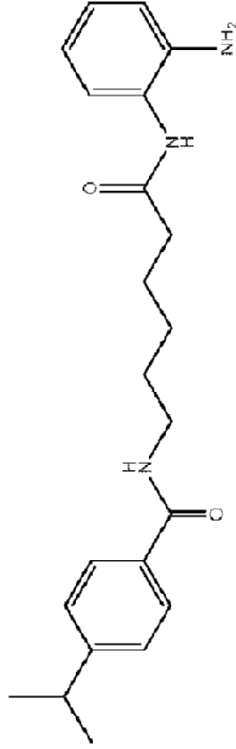
Comp. R12

Id de
Cl50 de HDAC1 (nM)
Cl50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Registro 95
Estructura

127
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-propilbenzamidato
368,5
368,2

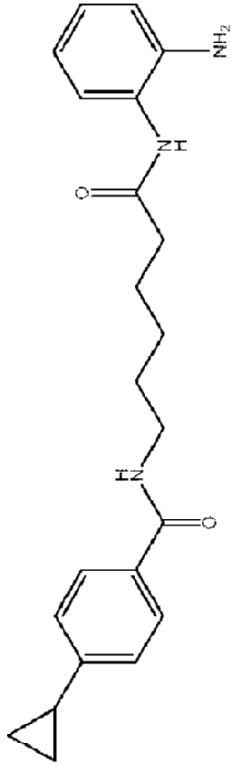
Id de
Cl50 de HDAC1 (nM)
Cl50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

Comp. R13



147
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-isopropilbenzamidato
368,5
368,2

Registro 96
Estructura



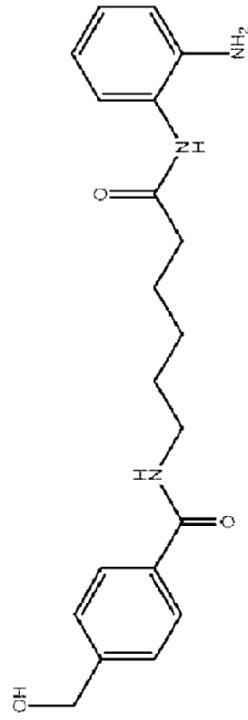
Comp. R14

Id de HDAC1 (nM)
Id de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CLLEM Calc. (M+H)
CLLEM Ob. (M+H)
Registro 97
Estructura

104
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-ciclopropilbenzamida
366,5
366,2

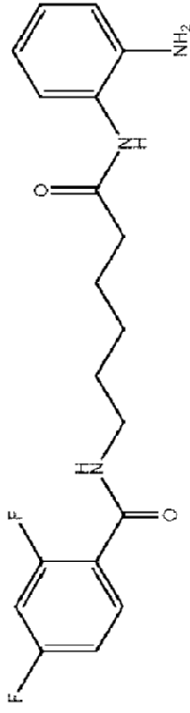
Id de HDAC1 (nM)
Id de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CLLEM Calc. (M+H)
CLLEM Ob. (M+H)

Comp. R15



315
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-(hidroximetil)benzamida
356,4
356,2

Registro 99
Estructura

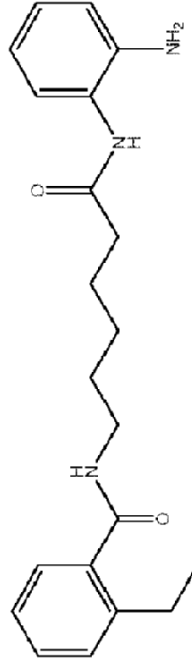


R17

486
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2,4-difluorobenzamida

362,4
362,1

Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CI/EM Calc. (M+H)
CI/EM Ob. (M+H)
Registro 120
Estructura



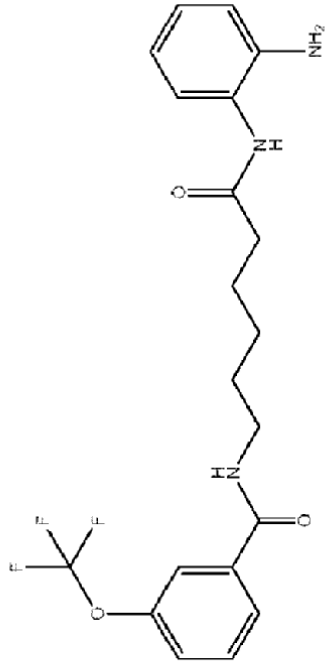
R38

3756
585
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-etilbenzamida

354,5
354,2

Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CI/EM Calc. (M+H)
CI/EM Ob. (M+H)

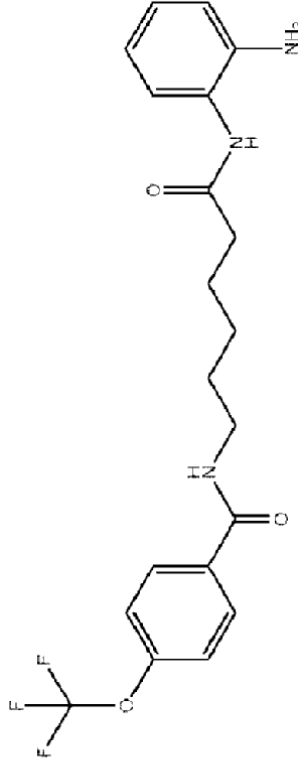
Registro 125
Estructura



R43
468
79

Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Registro 126
Estructura

N-(6-(2-amino-3-(trifluoromethoxy)phenylamino)-6-oxohexyl)-3-(trifluoromethoxy)benzamide
410,4
410,2

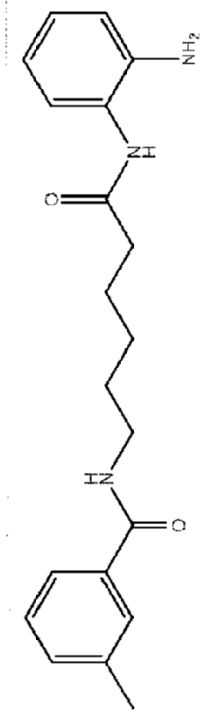


K44
501
133

Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

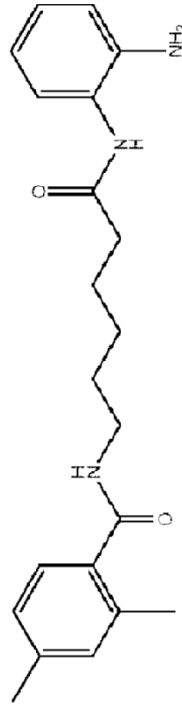
N-(6-(2-amino-4-(trifluoromethoxy)phenylamino)-6-oxohexyl)-4-(trifluoromethoxy)benzamide
410,4
410,2

Registro 133
Estructura



R52
527
58
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-metilbenzamida
340,4
340,3

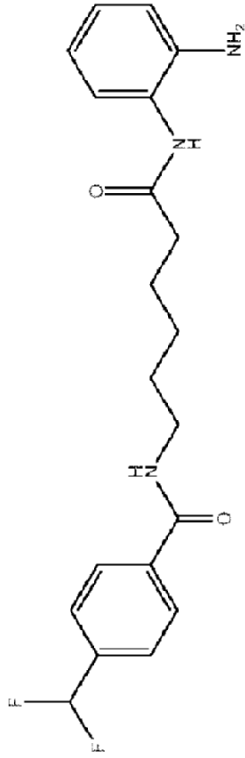
Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Registro 134
Estructura



R53
2143
277
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2,4-dimetilbenzamida
354,4
354,2

Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

Registro 135
Estructura

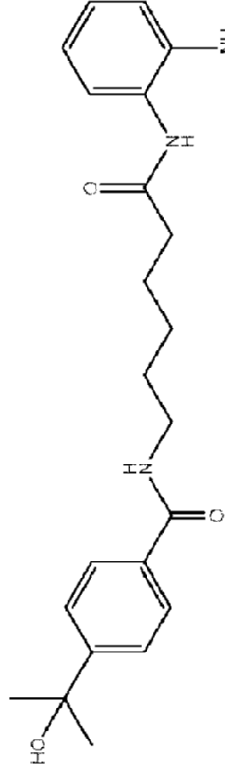


R54
362
158

N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-(difluorometil)benzamida

376,4
376,2

Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Registro 136
Estructura



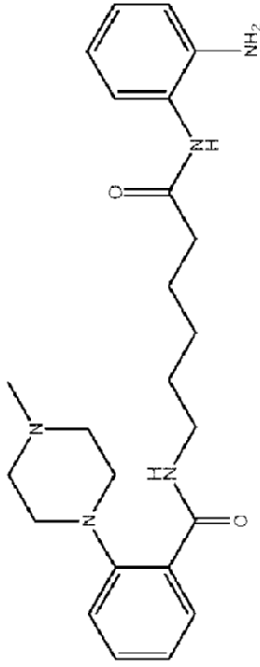
R55
402
254

N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

384,5
384,3

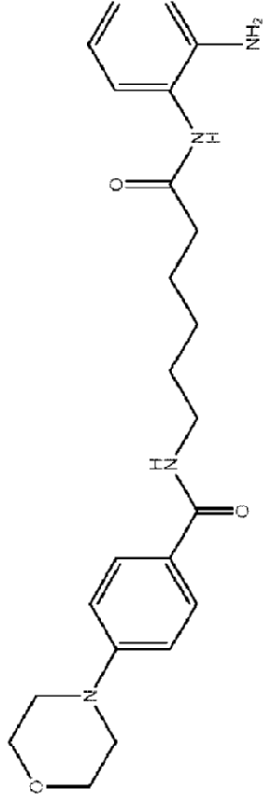
Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

Registro 139
Estructura



R58
3581
636
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida
424,6
424,3

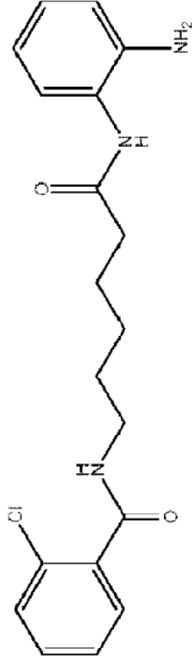
Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Registro 140
Estructura



R59
334
103
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-morfolinobenzamida
411,5
411,3

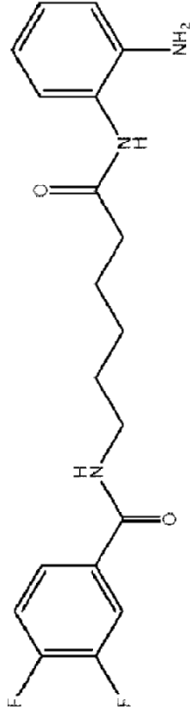
Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

Registro 141
Estructura



R60
2035
442
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-clorobenzamida
360,9
360,2

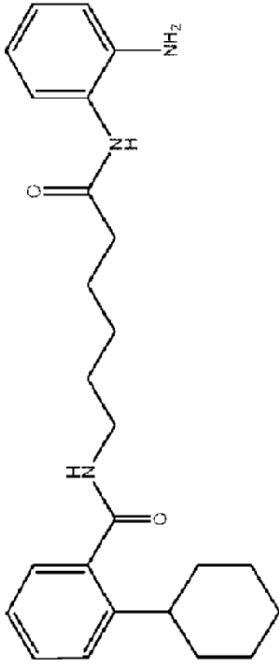
Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CLIEM Calc. (M+H)
CLIEM Ob. (M+H)
Registro 142
Estructura



R61
772
123
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3,4-difluorobenzamida
362,5
362,2

Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CLIEM Calc. (M+H)
CLIEM Ob. (M+H)

Registro 145
Estructura

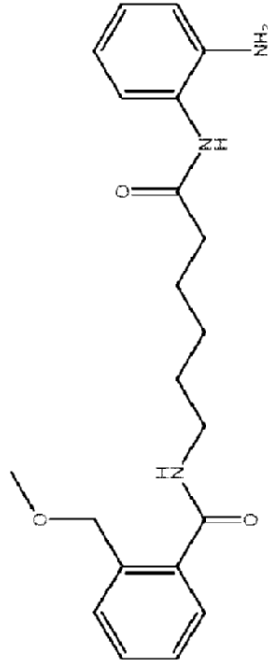


R64
2768
1302

N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-ciclohexilbenzamida

408,5
408,3

Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Registro 146
Estructura



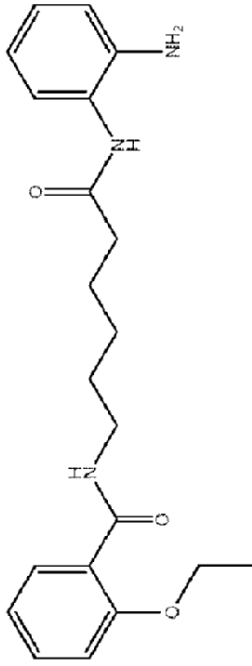
R65
3278
1475

N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-(metoximetil)benzamida

370,5
370,3

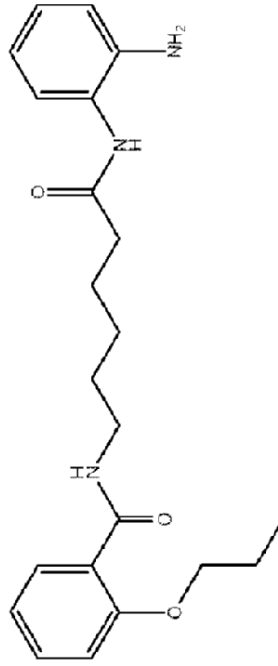
Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

Registro 156
Estructura



R75
549
338
N-(6-(2-amino-2-ethoxyphenyl)-6-oxohexil)-2-etoxybenzamida
370,5
370,3

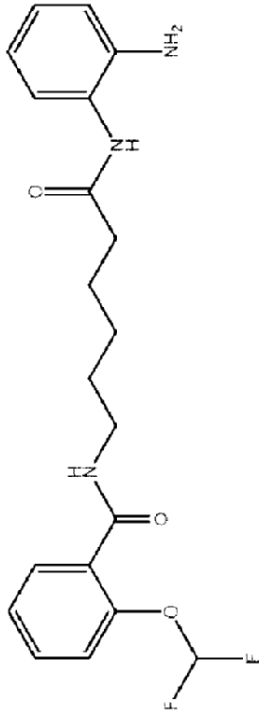
Id de Comp.
Cl50 de HDAC1 (nM)
Cl50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CLJEM Calc. (M+H)
CLJEM Ob. (M+H)
Registro 157
Estructura



R76
399
135
N-(6-(2-amino-2-propoxybenzyl)-6-oxohexil)-2-propoxybenzamida
384,5
384,3

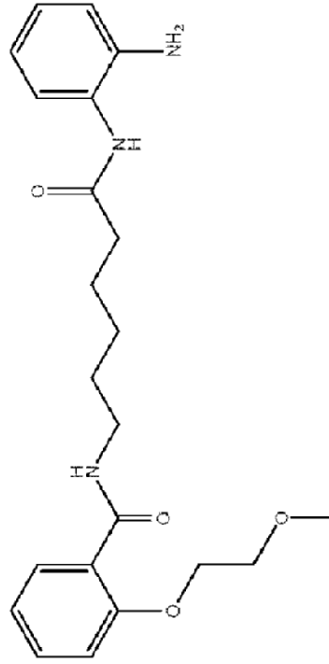
Id de Comp.
Cl50 de HDAC1 (nM)
Cl50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CLJEM Calc. (M+H)
CLJEM Ob. (M+H)

Registro 164
Estructura



R83
1479
214
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-(difluorometoxi)benzamida
392,4
392,2

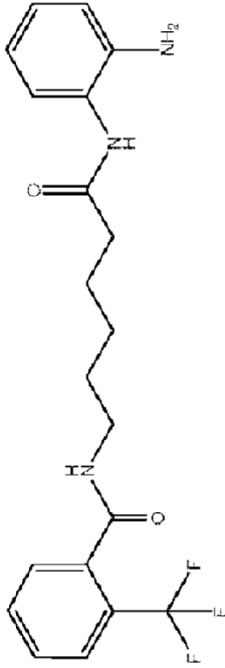
Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CI/EM Calc. (M+H)
CI/EM Ob. (M+H)
Registro 165
Estructura



R84
2396
642
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-(2-metoxietoxi)benzamida
400,5
400,3

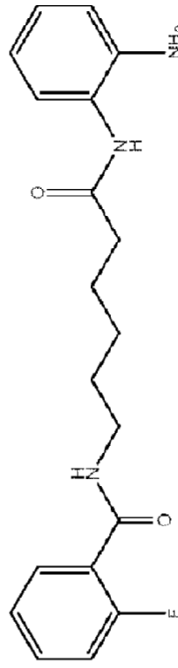
Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CI/EM Calc. (M+H)
CI/EM Ob. (M+H)

Registro 166
Estructura



R85
3564
808
N-(6-(2-amino-2-(trifluoromethyl)benzamida
394,4
394,2

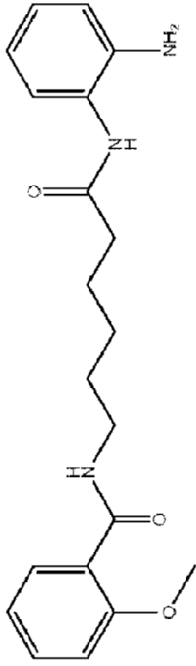
Id de Comp.
Cl50 de HDAC1 (nM)
Cl50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CLLEM Calc. (M+H)
CLLEM Ob. (M+H)
Registro 167
Estructura



R86
1135
184
N-(6-(2-amino-2-fluorobenzamida
344,4
344,2

Id de Comp.
Cl50 de HDAC1 (nM)
Cl50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CLLEM Calc. (M+H)
CLLEM Ob. (M+H)

Registro 168
Estructura

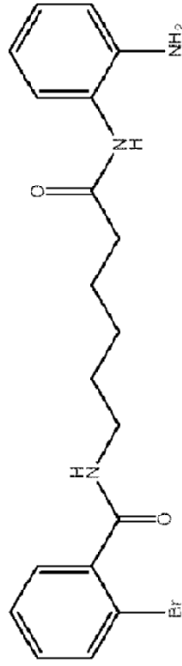


R87
674
86

N-(6-(2-amino-3-metoxifenilamino)-6-oxohexil)-2-metoxibenzamida

356,4
356,2

Id de Comp.
C/50 de HDAC1 (nM)
C/50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Registro 169
Estructura



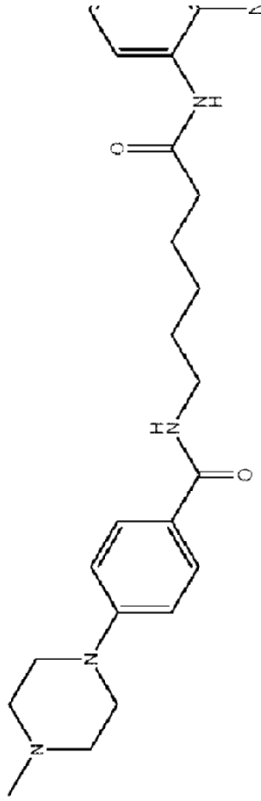
R88
2719
399

N-(6-(2-amino-3-bromofenilamino)-6-oxohexil)-2-bromobenzamida

405,3
405,1

Id de Comp.
C/50 de HDAC1 (nM)
C/50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

Registro 176
Estructura



R95
445
94
N-(6-(2-amino-1-methylpiperazin-1-yl)-4-(4-metilperazin-1-il)benzamida
424,6
424,5

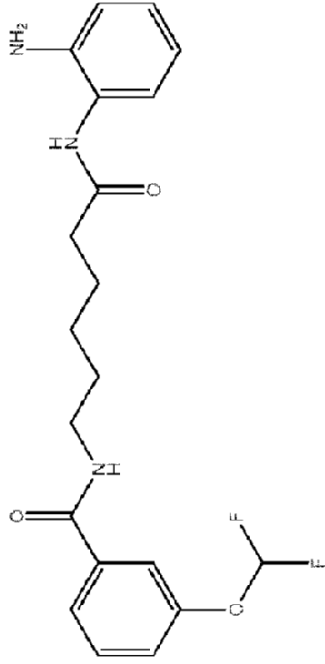
Id de Comp.
Cl50 de HDAC1 (nM)
Cl50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Referencia - Registro 193
Estructura



R117
239
(E)-N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohex-4-enil)-4-metilbenzamida
338,4
338

Id de Comp.
Cl50 de HDAC1 (nM)
Cl50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

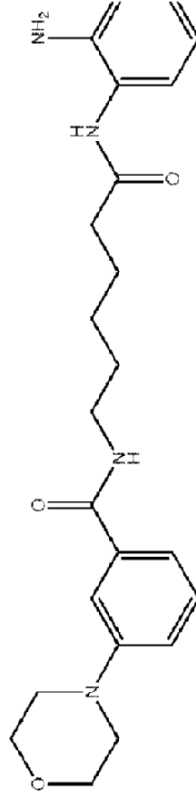
Registro 195
Estructura



R102

Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)
Registro 197
Estructura

130
N-(6-(2-amino-2-fluoromethoxy)benzamida
392,4
392,3

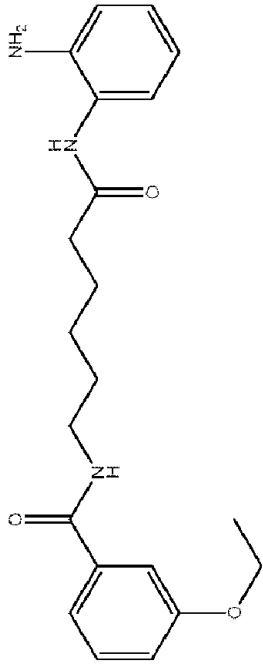


R104

Id de Comp.
CI50 de HDAC1 (nM)
CI50 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CL/EM Calc. (M+H)
CL/EM Ob. (M+H)

279
N-(6-(2-amino-2-morpholinyl)-6-oxohexil)-3-morpholinobenzamida
411,5

Registro 198
Estructura



R105

Id de Comp.
C150 de HDAC1 (nM)
C150 de HDAC3 (nM)
Nombre químico
CLEM Calc. (M+H)
CLEM Ob. (M+H)

182

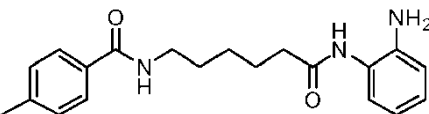
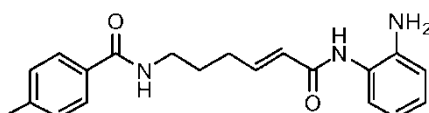
N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-etoxibenzamida
370,5
370,3

Ejemplo 41. Estabilidad en ácido

Método

5 De una solución madre de DMSO (10mM), se preparó 1 ml de una solución 100uM de cada compuesto en HCl 0,01N (pH=2). Inmediatamente tras la mezcla, se transfirieron aproximadamente 100 µl de cada muestra a un vial de muestra de HPLC y se ejecutó usando el método estándar de comprobación de pureza HPLC/UV (datos t=0). A continuación, las muestras se incubaron a 50 °C y se ensayaron después de 2, 4 y 24 h. El porcentaje restante se calculó usando la relación de área bajo el pico después del tiempo de incubación durante el tiempo inicial (t = 0) 100 veces.

Tabla 7. Datos de estabilidad del ácido para los compuestos R01 y R117

Estructura	Estabilidad en ácido pH = 2, 50 °C		
	ID del Compuesto	% restante	
		t= 4 h	t= 24 h
	R01	69	6
	R117	90	44

Ejemplo 42. El compuesto R03 incrementa la expresión de frataxina *in vivo*

15 Este ejemplo demuestra que el compuesto R03 incrementa la expresión de la frataxina *in vivo*. Se administró una única dosis del compuesto R03 a 50 mg/kg por vía subcutánea a ocho ratones por grupo de ratones genosustituidos homocigóticos para una repetición (GAA)₂₃₀ en el primer intrón del gen de frataxina endógena (Miranda et al., 2002, FEBS Lett., 512:291-297). Se recuperan el cerebro, el corazón y el músculo esquelético 24 horas después de la inyección. Se extrajo el ARN total del tallo cerebral, corazón y/o cerebelo. La expresión de ARNm de frataxina se determinó mediante una PCR cuantitativa en tiempo real en un paso usando los cebadores 5' CCTGGCCGAGTTCTTTGAAG-3' (SEQ ID NO: 1) y 5'-GCCAGATTTGCTTGTGG-3' (SEQ ID NO: 2).

25 El ARNm de la frataxina fue significativamente más bajo en el cerebro, cerebelo y corazón de los ratones genosustituidos tratados con el vehículo que en animales de tipo silvestre tratados de forma similar. El tratamiento con el compuesto R03 incrementó el ARNm de frataxina en los ratones genosustituidos hasta niveles que no difieren significativamente de los ratones de tipo silvestre, demostrando por tanto la corrección de las deficiencias en *fxn* en estos animales. La transferencia de Western confirmó que el incremento de ARNm de *Fxn* trae como resultado un mayor nivel de proteína frataxina.

Ejemplo 43. El compuesto R03 alivia los síntomas en un modelo de ratón de FRDA

35 Este ejemplo demuestra que el compuesto R03 alivia los síntomas en un modelo de ratón de FRDA. Se administró el compuesto R03 a ratones que expresaban a partir de un cromosoma artificial de levadura (YAC) un gen *FXN* humano con una expansión de repetición GAA (190 + 90 repeticiones) y que carecían del gen *Fxn* de ratón (*FXN*^{-/-}, *fxn*^{-/-}). La producción de estos ratones, conocida como "rescate YG8", porque la expresión del gen *FXN* humano ampliado de la YAC rescata la letalidad embrionaria de los ratones nuligénicos (knockout) *Fxn* homocigóticos, se describe en Al-Mahdawi et al., 2006, Genomics, 88:580-590. Estos ratones de rescate YG8 presentan un fenotipo leve consistente con casos menos graves de FRDA en seres humanos. Los ratones tienen una expresión reducida de frataxina, una coordinación y actividad locomotora reducidas, un peso elevado, actividad alterada de la aconitasa y estrés oxidativo en comparación con los ratones de control de tipo silvestre de la misma camada. Por lo tanto, este modelo proporciona una correlación razonable con el trastorno humano con el fin de probar nuevos fármacos potenciales para tratar la FRDA en seres humanos.

45 Los ratones de rescate YG8 se trataron diariamente con el compuesto R03 a partir de los tres meses de edad, con tratamiento continuo durante un período de cinco meses. A los ratones se les administró subcutáneamente 50 mg/kg de compuesto R03 en vehículo (propilenglicol al 20 %, polietilenglicol-400 al 20 %, glicerol al 20 %, acetato 100 mM a pH 5,4) o solo vehículo (n = 20 por grupo de tratamiento). La coordinación, la actividad y el peso se ensayaron al inicio del tratamiento y cada mes a partir de entonces. El peso medio de los ratones tratados con fármaco era consistentemente más bajo que los ratones control, aunque esta diferencia no fue significativa en ningún momento (Fig. 2).

5 La coordinación se ensayó usando el análisis de rotarod esencialmente como se describe en Al-Mahdawi et al. Brevemente, los ratones tratados y los ratones control se pusieron en un aparato de cinta de correr rotarod Ugo-Basille 7650. El aparato se ajustó a una velocidad de rotación constante y se registró el tiempo de latencia de cada ratón hasta caer de la varilla. Los ratones realizaron cuatro ensayos cada uno, con un descanso de 10 minutos entre cada ensayo. La latencia a la caída aumentó para los ratones tratados con fármaco, mientras que la latencia a la caída para los ratones de control aumentó inicialmente y luego disminuyó a partir de entonces (Fig. 3). Este experimento indica que el compuesto R03 fue eficaz para aumentar la coordinación de los ratones modelo de FRDA.

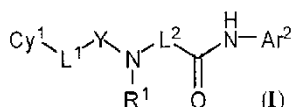
10 La actividad se ensayó colocando los ratones en una caja Persipex de campo abierto de malla y registrando el número de cuadrados en malla introducidos por cada ratón durante un período de 30 segundos. Se realizaron cuatro ensayos para cada ratón en cada punto de tiempo. El número de cuadrados introducidos por ratón aumentó durante el curso del ensayo para los ratones tratados con fármaco, mientras que la actividad de los ratones de control aumentó inicialmente y luego disminuyó a partir de entonces (Figura 4). Este experimento indica que el compuesto R03 fue eficaz para aumentar la actividad de los ratones modelo de FRDA.

15 Otras realizaciones

20 Se ha descrito una variedad de realizaciones de la invención. Sin embargo, se entenderá que pueden hacerse diversas modificaciones sin alejarse del alcance de la invención. Por consiguiente, otras realizaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que:
- Y se selecciona entre C(=O) y S(=O)₂;
- Ar² es fenilo; en el que dicho fenilo está sustituido en una posición *orto* con un grupo J y con m grupos R^Z seleccionados independientemente;
- 10 L² se selecciona entre alquileo C₄ de cadena lineal, alquileo C₅ de cadena lineal y alquileo C₆ de cadena lineal, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^X;
- Cy¹ se selecciona entre arilo C₆₋₁₀; que está sustituido con n grupos R^Y seleccionados independientemente;
- 15 L¹ se selecciona entre un enlace y alquileo C₁₋₄;
- R¹ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;
- J es amino;
- cada R^X se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;
- cada R^Y se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^Y seleccionados independientemente; y en el que dicho cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^Y seleccionados independientemente;
- 20 con la condición de que solo un R^Y se seleccione entre cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo C₂₋₆;
- 25 cada R^Z se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^Z seleccionados independientemente;
- cada R^Y y R^Z se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
- 30 cada R^Y se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
- n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2; y
- m es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2.
- 35 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Cy¹ es fenilo, que está opcionalmente sustituido con n grupos R^Y seleccionados independientemente.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que m es 1.
- 40 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R¹ es hidrógeno.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Y es C(=O).
- 45 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy¹ es fenilo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 1 o 2.
- 50 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que
- Y es C(=O);
- Ar² se selecciona entre fenilo; en el que dicho fenilo está sustituido en una posición *orto* con un grupo J y con m grupos R^Z seleccionados independientemente;
- 55 L¹ es un enlace;
- L² es -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-;
- Cy¹ es fenilo; que está sustituido con n grupos R^Y seleccionados independientemente;
- R¹ es H;
- cada R^Y se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₆;
- cada R^Z se selecciona independientemente entre halógeno;
- 60 n es un número entero seleccionado entre 0 y 1; y
- m es un número entero seleccionado entre 0 y 1.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

- N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida;
 N-(6-(2-amino-4-fluorofenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida;
 N-(6-(2-amino-5-fluorofenilamino)-6-oxohexil)-4-fluorobenzamida
 N-(6-(2-amino-4-fluorofenilamino)-6-oxohexil)-4-fluorobenzamida;
 5 N-(2-aminofenil)-6-(4-fluorofenilsulfonamido)hexanamida;
 N-(2-amino-4-fluorofenil)-6-(4-fluorofenilsulfonamido)hexanamida;
 N-(6-(2-amino-5-fluorofenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida;
 N-(6-(2-amino-4-fluorofenilamino)-6-oxohexil)-4-fluoro-N-metilbenzamida;
 N-(5-(2-aminofenilamino)-5-oxopentil)-4-metilbenzamida;
 10 N-(7-(2-aminofenilamino)-7-oxoheptil)-4-metilbenzamida;
 N-(6-(2-amino-5-metoxifenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-fluorobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-clorobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3,4-diclorobenzamida;
 15 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-metoxibenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-clorobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-terc-butilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 20 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3,5-diclorobenzamida;
 N-(6-(2-amino-4,5-dimetilfenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida;
 N-(6-(2-amino-4-clorofenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida;
 N-(6-(2-amino-4-bromofenilamino)-6-oxohexil)-4-metilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-naftamida;
 25 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-metilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-etilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-etilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3,4-dimetilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-propilbenzamida;
 30 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-isopropilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-ciclopropilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2,4-difluorobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-etilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-(trifluorometoxi)benzamida;
 35 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-metilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2,4-dimetilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-(difluorometil)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-(azetidín-1-il)benzamida;
 40 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-morfolinobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-clorobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3,4-difluorobenzamida;
 45 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-ciclohexilbenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-(metoximetil)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-etoxibenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-propoxibenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-(difluorometoxi)benzamida;
 50 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-(trifluorometil)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-fluorobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-metoxibenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-2-bromobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
 55 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-(difluorometoxi)benzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-morfolinobenzamida;
 N-(6-(2-aminofenilamino)-6-oxohexil)-3-etoxibenzamida;
 y
 N-(2-aminofenil)-6-(fenilsulfonamido)hexanamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento o prevención de un trastorno seleccionado de entre un cáncer, un trastorno inflamatorio, ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome de X frágil, enfermedad de Huntington, una ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular bulbar y espinal y enfermedad de Alzheimer.
- 5

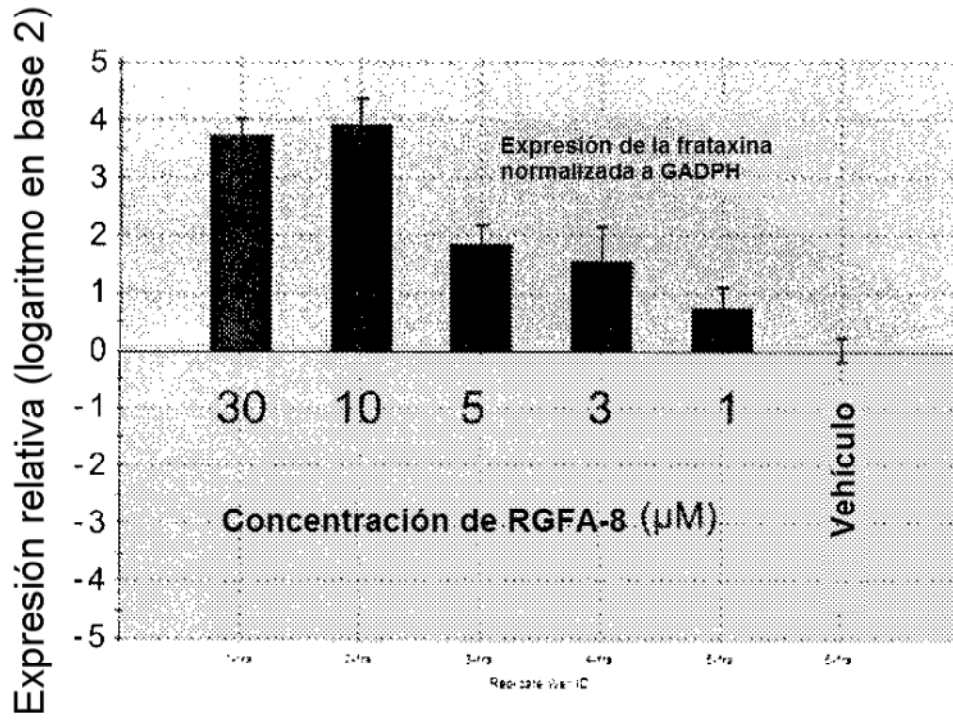
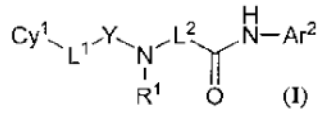


FIG. 1

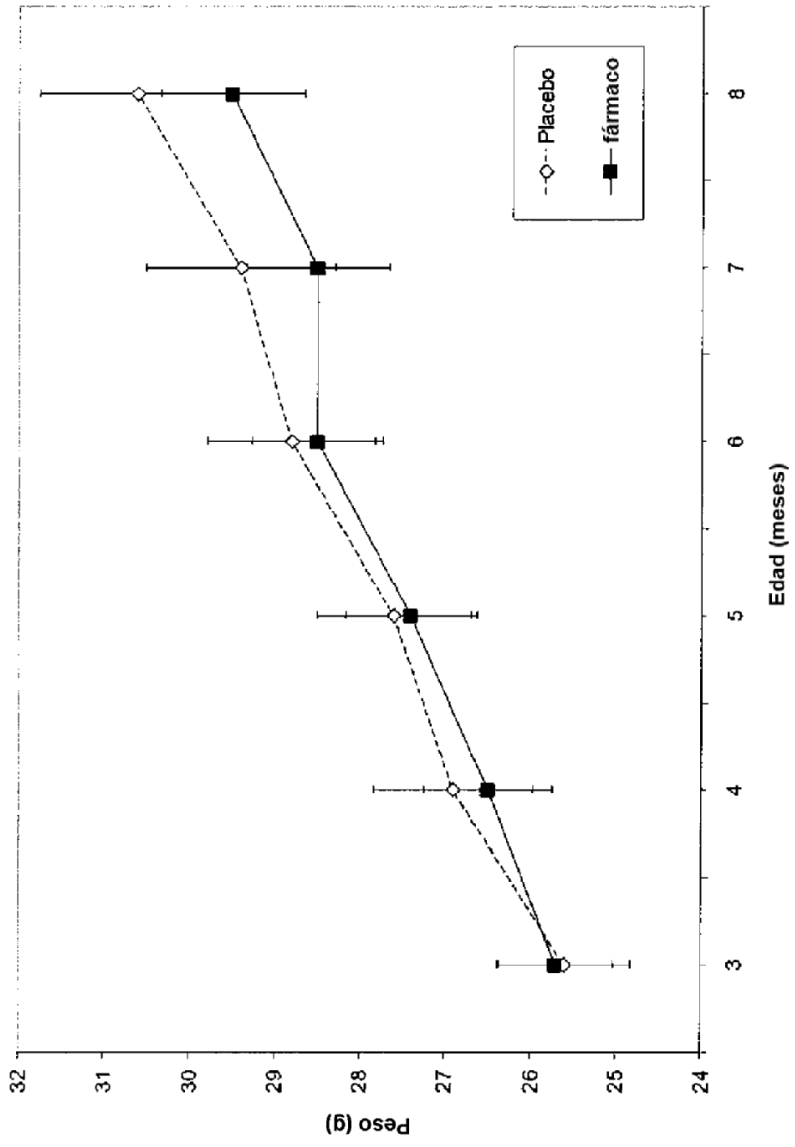


FIG. 2

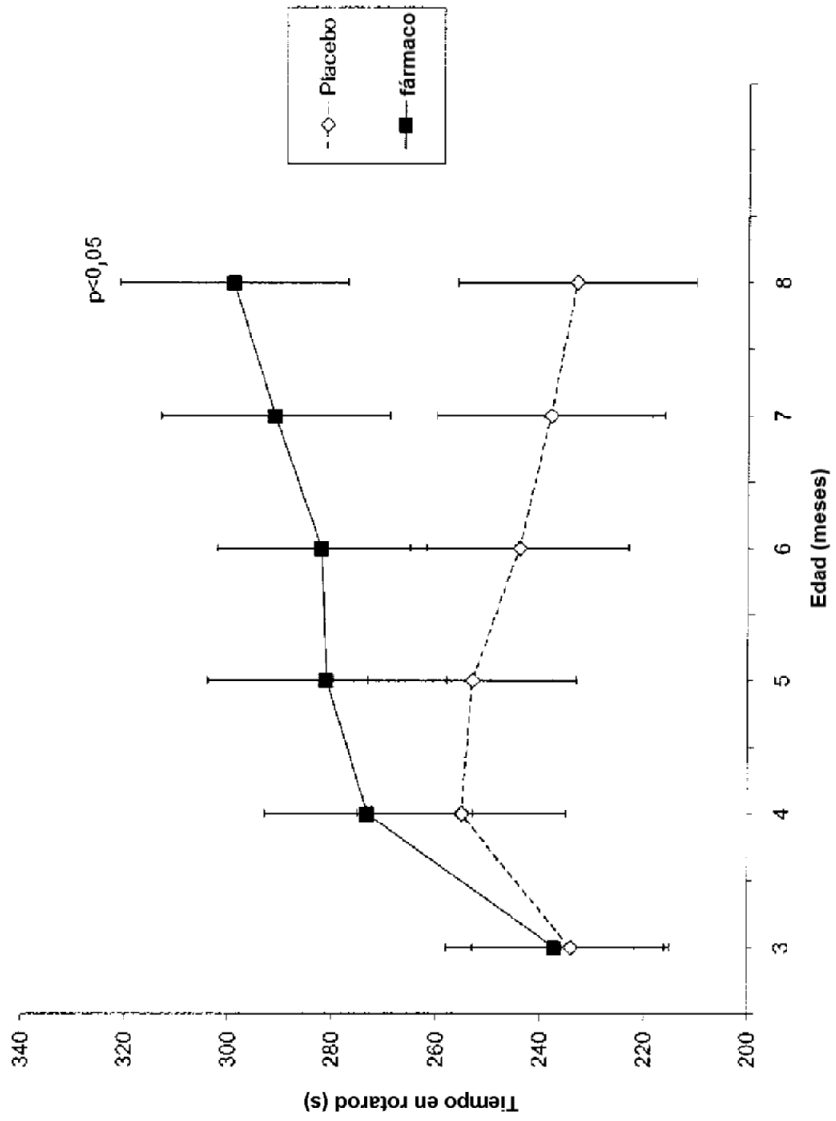


FIG. 3

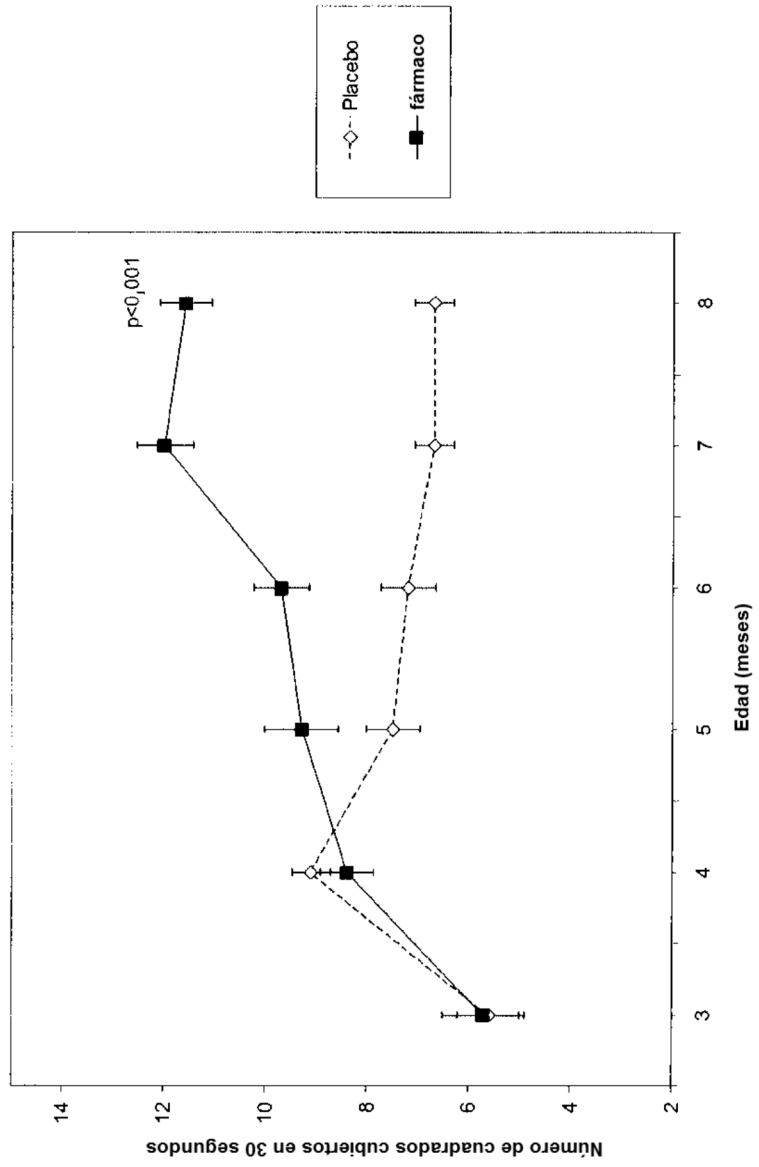


FIG. 4