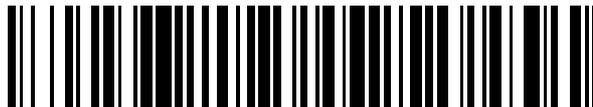


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 194**

51 Int. Cl.:

C07D 263/32 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2013 PCT/EP2013/066524**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14023754**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2013 E 13745671 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2882724**

54 Título: **Compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos que son mejorados por la inhibición de HDAC**

30 Prioridad:

09.08.2012 IT RM20120405

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

08.03.2018

73 Titular/es:

IRBM - SCIENCE PARK S.P.A. (50.0%)
Via Pontina Km 30.600
00040 Roma, IT y
C.N.C.C.S. SCARL COLLEZIONE NAZIONALE DEI
COMPOSTI CHIMICI E CENTRO SCREENING
(50.0%)

72 Inventor/es:

ALTAMURA, SERGIO;
BRESCIANI, ALBERTO;
BREVEGLIERI, GIULIA;
FABBRINI, DANILO;
GAMBARI, ROBERTO;
HARPER, STEVEN;
LAUFER, RALPH;
MONTEAGUDO, EDITH;
NIZI, EMANUELA;
PACE, PAOLA y
SUMMA, VINCENZO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 658 194 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos que son mejorados por la inhibición de HDAC

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de heterociclo que son inhibidores de histona desacetilasa (HDAC). Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar trastornos de la alimentación que son mejorados por la inhibición de HDAC, en particular trastornos genéticos, que incluyen hemoglobinopatías. Las hemoglobinopatías son defectos genéticos caracterizados por estructura anormal o producción insuficiente de las proteínas de globina normales de la molécula de hemoglobina (Hb). Las principales hemoglobinopatías incluyen enfermedades de células falciformes y varias formas de talasemias. La anemia de células falciformes resulta de una mutación de aminoácido
10 en el 6° aminoácido de la cadena de beta-globina. La Hb falciforme (HbS) resultante forma polímeros insolubles dentro del citosol tras la desoxigenación, con posterior deformación de los glóbulos rojos y vaso-oclusión. Las talasemias pueden ser investigadas hasta el origen de numerosas mutaciones genéticas que producen o bien pérdida o bien expresión reducida de alfa o beta-globina, mientras que las beta-talasemias son más comunes.

En particular, los compuestos de la invención son útiles para tratar β -talasemia y anemia de células falciformes.

15 Antecedentes de la invención

En células eucariotas, la encapsidación organizada de ADN en el núcleo desempeña una función importante en la regulación de la transcripción génica. El ADN nuclear está ordenado en un complejo compacto llamado cromatina. El núcleo del complejo es un octámero de proteínas básicas altamente conservadas llamadas histonas. Se asocian dos de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 y el ADN se enrolla alrededor de los aminoácidos básicos de las
20 histonas interaccionando con los grupos fosfato negativamente cargados del ADN. Una molécula de histona H1 está asociada a cada núcleo enrollado que acomoda aproximadamente 146 pb de ADN. Los núcleos son, a su vez, encapsidados en una estructura regular compacta con aproximadamente 200 pb de ADN entre cada núcleo.

Las colas del extremo amino de las histonas se someten a modificación post-traduccional, en particular por acetilación de lisina. Las histona desacetilasas (HDAC) e histona acetil transferasas (HAT) determinan el patrón de acetilación de las histonas, que junto con otras modificaciones post-traduccionales secuenciales dinámicas podrían representar un 'código' que puede ser reconocido por proteínas no de histona que forman complejos implicados en la regulación de la expresión génica. Esto y la capacidad de las histona desacetilasas (HDAC) para también modificar sustratos no histónicos y participar en complejos multi-proteína contribuye a la regulación de la transcripción génica, progresión y diferenciación del ciclo celular, estabilidad del genoma y respuestas al estrés. Los
30 inhibidores de HDAC producen la inducción de diferenciación, parada del crecimiento y/o apoptosis en un amplio espectro de células transformadas en cultivo y tumores en animales, que incluye tanto cánceres hematológicos como tumores sólidos. Se cree que estos efectos inhibidores se producen, en parte, por la acumulación de proteínas acetiladas, tales como histonas nucleosomales, que parecen desempeñar una función importante en la regulación de la transcripción génica. Se ha descubierto recientemente que estos compuestos podrían representar agentes terapéuticos novedosos para el tratamiento de trastornos genéticos tales como β -talasemia y anemia de células falciformes.

La hemoglobina (Hb) es un tetrámero de dos cadenas de polipéptidos de globina de tipo α y dos de tipo β . En el ser humano, los genes para las α -globinas están agrupados en el cromosoma 16, que contiene un gen para ζ , y dos genes para α (α_1 y α_2 , cuyas proteínas son idénticas). Los genes para las globinas de tipo β están agrupadas en el cromosoma 11, que contiene los genes para ϵ , β y δ , un gen para cada uno, y dos genes ligeramente diferentes para γ . Además, estas agrupaciones contienen diversos sitios que son responsables de la regulación de la expresión de cada gen (Steinberg, MH et al., Genetics, Pathophysiology and Clinical Management, Cambridge University Press, Cambridge, RU, 2001).

La expresión de los genes de globina está regulada durante la ontogenia. En seres humanos, la producción de globina se caracteriza por dos "cambios" importantes (Thein, SL Br. J. Haematol., 2004, 124, 264). La producción de Hb embrionarias cambia después de los primeros dos meses a Hb fetal (HbF) ($\alpha_2\gamma_2$), y entonces, otra vez, antes e inmediatamente después del nacimiento, a Hb adulta (HbA) ($\alpha_2\beta_2$). Como tanto HbA como HbF contienen cadenas α , el cambio del primero al último representa una disminución en la expresión de los genes de γ -globina, asociada a un aumento de la expresión del gen de β -globina. La prevalencia de HbF durante la vida embrionaria se explica por su alta afinidad por el oxígeno, una propiedad que permite eliminar oxígeno de HbA en los glóbulos rojos maternos (RBC) a través de la placenta.

Inmediatamente después del nacimiento, el recién nacido tiene 85-98% de HbF, que gradualmente disminuye a <5% a la edad de un año. En la vida adulta, la HbA es la principal Hb, un pequeño <5% es HbA2 ($\alpha_2\beta_2$) y el resto (<5%) es HbF que se concentra en algunos RBC.

55 La β -talasemia y la anemia de células falciformes son dos de los trastornos de un único gen más comunes de los seres humanos. Ambas enfermedades resultan de diferentes mutaciones del gen de β -globina que codifican dos de las cadenas de globina tetrámeras que constituyen la principal hemoglobina presente en los glóbulos rojos adultos

(hemoglobina adulta, HbA).

5 En β -talasemias, mutaciones que afectan el gen β -globina o sus regiones reguladoras producen la ausencia (β^0) o síntesis reducida (β^+) de cadenas de β -globina. Esto está asociado con un exceso correspondiente de la α -globina complementaria. El resultado de esta producción de globina desequilibrada es la destrucción por apoptosis de

10 La anemia de células falciformes resulta de una mutación de aminoácido (sustitución de glutamina a valina) en el 6º aminoácido de la cadena de β -globina. La Hb falciforme (HbS) resultante forma polímeros insolubles dentro del citosol tras la desoxigenación, con posterior deformación de los glóbulos rojos y vaso-oclusión.

Pacientes con β -talasemia y drepanocitosis no tienen complicaciones clínicas de su enfermedad al nacer cuando sus glóbulos rojos contienen la forma fetal de Hb (HbF).

15 La proporción de HbF en la vida postnatal está influida por diversos factores fisiológicos y genéticos. Hallazgos epidemiológicos han mostrado que HbF elevada en β -talasemia mejora los síntomas clínicos (Olivieri, NF Semin. Hematol. 1996, 33, 24; Rochette, J et al., Blood Rev. 1994, 8, 213). El hallazgo más convincente se encontró en individuos con mutaciones asociadas a persistencia hereditaria de HbF (HPFH) en la vida adulta (Bhardwaj, U et al., Mol. Diagn. 2005, 9, 151). La coexistencia de β -talasemia homocigótica con HPFH es asintomática. Parece que HbF puede compensar funcionalmente la ausencia de cadenas de β -globina (Witt, O Am. J. Hematol. 2000, 64,319).

20 En la drepanocitosis, la presencia de HbF reduce la concentración eficaz de HbS, disminuyendo así la tendencia de polimerización intracelular. Las cadenas de γ -globina fetal también interfieren con la capacidad de HbS para polimerizar por formación de heterohíbridos.

Estos hallazgos han generado un considerable interés en identificar formas moleculares y farmacológicas para aumentar la producción de HbF. De hecho, se encontró que varios grupos de los compuestos reactivan los genes de γ -globina en células eritroides post-natales.

25 Varios hallazgos sugieren que la inhibición de la actividad de histona desacetilasas (HDAC) está asociada a una elevada expresión de los genes de γ -globina (Cao, H Hematology, 2004, 9, 223). Entre los inhibidores de HDAC, se encontró que la tricostatina poseía alta actividad inductora de HbF en células de eritroleucemia humanas y de ratón. Witt et al. (Blood, 2003, 101, 2001) mostraron que, entre los varios inhibidores de HDAC específicos probados, la apicidina era con creces el inhibidor de HbF más eficiente (a concentraciones nM a μ M en células K562) y que su efecto implicó, además de la inhibición de HDAC, la señalización de cinasa de proteína p38 activada por mitógeno (MAP). Además, los inhibidores de HDAC se caracterizaron recientemente por su efecto sobre la expresión del gen de γ -globina humana en ratones transgénicos. Entre los derivados de ácido hidroxámico de ácidos grasos de cadena corta estudiados, el hidroxamato de butirilo y de propionilo fueron más eficaces, aumentando las relaciones de ARNm de α -globina y humana/murina el 33,9% y 71%, respectivamente. Esto se asoció a un aumento en el hematocrito de reticulocitos, y los niveles *in vivo* de BFU-E (Cao, H Exp. Hematol. 2005, 33, 1443).

35 El documento WO 2006/061638 desvela inhibidores de histona desacetilasa estructuralmente relacionados con los compuestos de la presente invención. Tales compuestos son útiles para tratar enfermedades proliferativas celulares, que incluyen cáncer, enfermedad neurodegenerativa, esquizofrenia y accidente cerebrovascular. Ninguno de los compuestos desvelados en el documento WO 2006/061638 está dentro de la presente invención.

40 El documento WO 2011/072086 desvela métodos y pautas de baja dosis para aumentar los niveles de hemoglobina fetal en pacientes con trastornos de los glóbulos rojos, administrando 2,2-dimetilbutirato (DMB) solo o en combinación con hidroxiurea, decitabina o un inhibidor de HDAC.

45 El documento WO 2009/141658 se refiere a depsipéptidos que actúan de inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) y, por tanto, tienen utilidad terapéutica en el tratamiento de afecciones mediadas por HDAC, que incluyen hemoglobinopatía, talasemia y drepanocitosis.

El documento WO 2003/087057 se refiere a derivados de benzamida que tienen actividad inhibitoria de HDAC y, por consiguiente, que tienen posible valor en el tratamiento de estados de enfermedad asociados a cáncer, fibrosis quística, enfermedad de Huntington y anemia de células falciformes.

50 Sin embargo, muchos de estos fármacos tienen baja eficacia y especificidad, mientras que algunos son posiblemente tóxicos o carcinogénicos. Existe, por tanto, una necesidad urgente de nuevos agentes que puedan inducir la producción de HbF a dosis que son bien toleradas por los pacientes, así con mayor eficacia y menor toxicidad con respecto a inhibidores de HDAC conocidos.

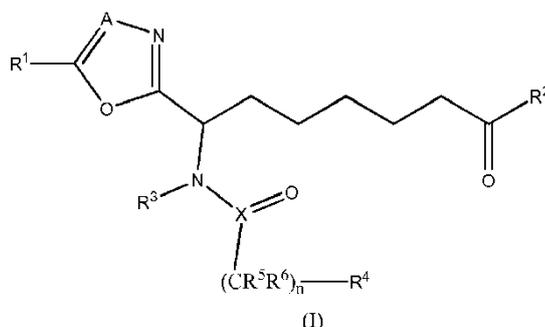
55 Los compuestos de la presente invención son moléculas pequeñas dotadas de potente actividad inhibitoria de HDAC, capaces de inducir la diferenciación de eritroides y expresión del gen de γ -globina humana. Además, los compuestos de la invención se caracterizan por buenas propiedades farmacocinéticas en especies preclínicas, que

son predictivas de una ventana terapéutica mejorada en seres humanos.

Descripción de la invención

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de HDAC capaces de inducir la expresión de γ -globina. En particular, en el presente documento se proporcionan compuestos capaces de aumentar el porcentaje de hemoglobina fetal en la sangre de un sujeto.

Es, por tanto, un objeto de la presente invención un compuesto de fórmula (I):



en la que:

X es C o S=O;

10 A representa CH;

n es 0, 1, 2 o 3;

15 R^1 es fenilo, heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8-10 miembros que contiene heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S; estando cualquiera de esos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos de ciano, halógeno, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carbonilo, arilo C_{6-10} , ariloxi C_{6-10} , aril C_{6-10} -carbonilo, $N(R^a)_2$, $SO_2N(R^a)_2$, $N(R^a)SO_2R^a$, heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ;

R^2 representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} ;

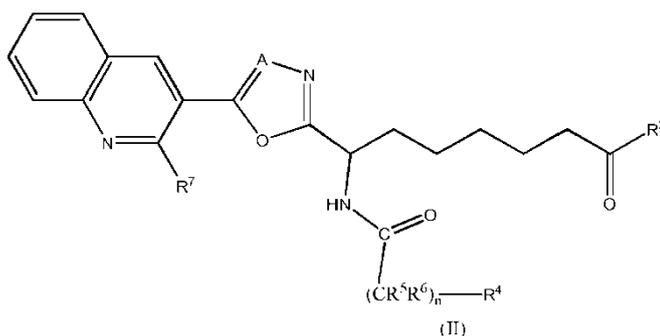
R^3 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

20 R^4 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, sulfonilamino, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , SO_2 -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , halocicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , nitro, $N(R^a)_2$, arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , aril C_{6-10} -alcoxi C_{1-6} ; heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, opcionalmente unidos por un grupo alquilo C_{1-4} ; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 7-13 miembros que contiene heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S; estando cualquiera de esos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ;

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o CR^5R^6 representa un carbonilo o CR^5R^6 representa un ciclopropilo;

cada R^a está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , alquil C_{1-6} -carbonilo y aril C_{6-10} -carbonilo; y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros de los mismos.

35 En una realización preferida, el compuesto tiene la fórmula general (II):



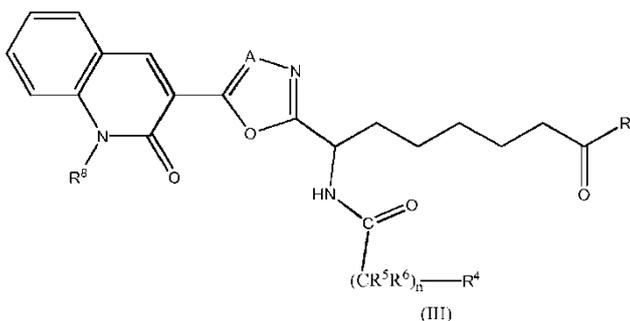
en la que A, R² son como se han definido anteriormente;

n es 0 o 1:

5 R⁷ está seleccionado de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, CR⁵R⁶ representa un carbonilo o CR⁵R⁶ representa un ciclopropilo;

10 R⁴ es cicloalquilo C₃₋₁₀, halocicloalquilo C₃₋₁₀, N(R^a)₂; heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, opcionalmente unidos por un grupo alquilo C₁₋₄; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 7-13 miembros que contiene heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S; estando cualquiera de esos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; R^a es alquilo C₁₋₆; y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros del mismo.

En una realización preferida adicional, el compuesto tiene la fórmula general (III):



15 en la que A, R² son como se han definido anteriormente y n es 0 o 1;

R⁸ es alquilo C₁₋₆; R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, CR⁵R⁶ representa un carbonilo o CR⁵R⁶ representa un ciclopropilo;

20 R⁴ es cicloalquilo C₃₋₁₀, halocicloalquilo C₃₋₁₀, N(R^a)₂; heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, opcionalmente unidos por un grupo alquilo C₁₋₄; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 7-13 miembros que contiene heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S; estando cualquiera de esos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; R^a es alquilo C₁₋₆; y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros del mismo.

Compuestos preferidos se seleccionan de la siguiente lista:

- (S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida;
- 30 - (S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)piperidín-4-carboxamida;
- (S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida;
- ((S)-N-(1-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpiperidín-4-carboxamida;

- (S)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-3-(dimetilamino)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)propanamida;
- 1-metil-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)pirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-2-(dimetilamino)-2-metil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)propanamida;
- 5 - (S)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida;
- (S)-2-(metilsulfonil)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida;
- ((S)-2-ciclohexil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida;
- (R)-2-oxo-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)tiazolidina-4-carboxamida;
- (S)-2-cloro-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)isonicotinamida;
- 10 - (S)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida;
- (S)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)quinoxalin-6-carboxamida;
- 1-metil-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)1-piperidin-3-carboxamida;
- (S)-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida;
- (S)-6-cloro-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxamida;
- 15 - (S)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)-1H-indol-6-carboxamida;
- 1-metil-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)azepano-2-carboxamida;
- (S)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)-4-sulfamoilbutanamida;
- 2-metil-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)tetrahidrofurano-2-carboxamida;
- (S)-3,3-difluoro-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)ciclobutanocarboxamida;
- 20 - 3-(1-metilpiperidin-3-il)-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)propanamida;
- (S)-3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)propanamida;
- (S)-N¹,N¹-dimetil-N²-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)oxalamida;
- (S)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida;
- (S)-3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida;
- 25 - (S)-4-metil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-7-carboxamida;
- (S)-2-(imidazo[2,1-b]tiazol-3-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida;
- (S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)azetidina-3-carboxamida;
- (S)-2-(2-aminotiazol-4-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida;
- N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpirrolidin-3-carboxamida;
- 30 - (S)-2-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-metilpropanamida;
- (S)-N¹-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-N²,N²-dimetiloxalamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoacetamida;
- (S)-3-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida;
- (S)-9-((2-(dimetilamino)etil)amino)-9-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)nonan-3-ona;
- 35 - (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)quinuclidina-4-carboxamida;
- (R)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidina-3-carboxamida;

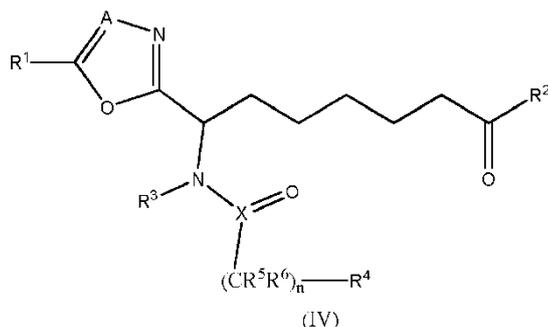
- (S)-2-(5-metoksi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-N-metilacetamida;
- (S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)nonil)azetidid-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidid-3-carboxamida;
- (S)-1-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidid-3-carboxamida;
- 5 - (S)-1-acetil-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidid-3-carboxamida;
- (S)-1-bencil-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidid-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidid-3-carboxamida;
- (S)-4,4-difluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpirrolidin-2-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida;
- 10 - (S)-4,4-difluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)pirrolidin-2-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidid-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-acetilazetidid-3-carboxamida;
- (S)-2-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)butanamida;
- (R)-2-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)butanamida;
- 15 - (S)-N-(1-(5-(4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidid-3-carboxamida;
- (2S,4S)-4-fluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpirrolidin-2-carboxamida;
- (S)-3-fluoro-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidid-3-carboxamida;
- (S)-4-fluoro-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-morfolino-2-oxoacetamida;
- 20 - (S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-(quinolin-8-il)oxazol-2-il)nonil)azetidid-3-carboxamida;
- N-((S)-1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-2-(1H-imidazol-4-il)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(piridin-3-il)acetamida;
- (S)-3-(1H-imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida;
- 25 (S)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(tiazol-2-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(pirimidin-2-il)acetamida;
- (S)-2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida;
- 30 (S)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2,4-dimetiltiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1,3-dimetilazetidid-3-carboxamida;
- N-((S)-1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidid-2-carboxamida;
- 35 (S)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- (S)-2-(2H-indazol-2-il)-N-(1-(5-(2-metoksiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida;

- (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)acetamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)nicotinamida;
 (S)-1-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida;
 5 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-3-(piperidin-1-ilmetil)isotiazol-5-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 (S)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida;
 10 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)isotiazol-5-carboxamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;
 N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(1H-pirazol-1-il)propanamida;
 15 (S)-2-((dimetilamino)metil)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)tiazol-4-carboxamida;
 N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpiperidin-3-carboxamida;
 (S)-1-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)ciclopentanocarboxamida;
 (S)-3-(dimetilamino)-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida;
 (S)-2-(dimetilamino)-2-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida;
 20 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(1-metilazetidín-3-il)acetamida;
 (S)-1-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)piperidin-4-carboxamida;
 (S)-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)tiazol-5-carboxamida;
 (S)-1-(dimetilamino)-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)ciclopentanocarboxamida; y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros de los mismos.
 25 Incluso más preferentemente, el compuesto es (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida.

Es un objeto adicional de la invención el compuesto como se ha definido anteriormente para uso médico, preferentemente para su uso en el tratamiento de hemoglobinopatías y cáncer.

En una realización preferida, las hemoglobinopatías son β -talasemia o anemia de células falciformes.

- 30 Es un objeto de la invención un compuesto de fórmula general (IV):



en la que:

X es C o S=O;

A representa N;

n es 0, 1, 2 o 3;

5 R^1 es fenilo, heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8-10 miembros que contiene heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S; estando cualquiera de esos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos de ciano, halógeno, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carbonilo, arilo C_{6-10} , ariloxi C_{6-10} , aril C_{6-10} -carbonilo, $N(R^a)_2$, $SO_2N(R^a)_2$, $N(R^a)SO_2R^a$, heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ;

10 R^2 representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} ;

R^3 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

15 R^4 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, sulfonilamino, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , SO_2 -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , halocicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , nitro, $N(R^a)_2$, arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , aril C_{6-10} -alcoxi C_{1-6} ; heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, opcionalmente unidos por un grupo alquilo C_{1-4} ; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 7-13 miembros que contiene heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S; estando cualquiera de esos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ;

20 R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o CR^5R^6 representa un carbonilo o CR^5R^6 representa un ciclopropilo;

25 cada R^a está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , alquil C_{1-6} -carbonilo y aril C_{6-10} -carbonilo; y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros del mismo, para su uso en el tratamiento de hemoglobinopatías.

Compuestos preferidos de fórmula general (IV) se seleccionan de la siguiente lista:

- 30 -(S)-N1-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)-N2,N2-dimetiloxalamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoacetamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida;
- (S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)acetamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)propanamida;
- 35 -(S)-3-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)propanamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida;
- (S)-1-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros de los mismos, para su uso en el tratamiento de hemoglobinopatías.

40 Preferentemente, los compuestos de fórmula (IV) son para el tratamiento de β -talasemia o anemia de células falciformes

45 Es un objeto adicional de la invención una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos como se han definido anteriormente, solos o en combinación con otros compuestos activos, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento de hemoglobinopatías.

Preferentemente, el principio activo adicional es 2,2-dimetilbutirato, hidroxiourea, decitabina, eritropoyetina, tricostatina, ácido valproico, o una combinación de los mismos.

La presente descripción ilustra además profármacos de los compuestos de fórmulas (I) a (IV) anteriores. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de la invención que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido de fórmulas (I) a (IV). Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. h. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Un profármaco puede ser un derivado farmacológicamente inactivo de una sustancia biológicamente activa (el "fármaco original" o "molécula original") que requiere transformación dentro del cuerpo con el fin de liberar el fármaco activo, y que tiene propiedades de administración mejoradas con respecto a la molécula de fármaco original. La transformación *in vivo* puede ser, por ejemplo, como resultado de algún proceso metabólico, tal como hidrólisis química o enzimática de un éster carboxílico, fosfórico o de sulfato, o reducción u oxidación de una funcionalidad susceptible.

La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmulas (I) a (IV) y sales de los mismos, por ejemplo, hidratos.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (como se describe en: E.L. Eliel and S.H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, páginas 1119-1190), y se producen como racematos, mezclas racémicas, y como diaestereómeros individuales, con todos los posibles isómeros y mezclas de los mismos, que incluyen isómeros ópticos, estando todos aquellos estereoisómeros incluidos en la presente invención. Además, los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir como tautómeros y ambas formas tautómeras pretenden ser englobadas por el alcance de la invención, aún cuando solo se represente una estructura tautómera.

Los compuestos pueden existir en diferentes formas isoméricas, todas las cuales están englobadas por la presente invención.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R⁵ y R⁶, etc.) se produce más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada aparición es independiente en cada otra aparición. Por tanto, combinaciones de sustituyentes y variables son permisibles solo si tales combinaciones producen compuestos estables. Las líneas dibujadas en los sistemas de anillos de sustituyentes representan que el enlace indicado puede unirse a cualquiera de los átomos de anillo sustituibles. Si el sistema de anillos es policíclico, se pretende que el enlace se una a cualquiera de los átomos de carbono adecuados en el anillo proximal solo.

Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden ser seleccionados por un experto habitual en la materia para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden ser fácilmente sintetizados por técnicas conocidas en la técnica, además de aquellos métodos expuestos más adelante, de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente está él mismo sustituido con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo carbono o en diferentes carbonos, mientras que resulte una estructura estable. La expresión "opcionalmente sustituido" debe ser tomada como equivalente a la expresión "sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes" y en tales casos la realización preferida tendrá de cero a tres sustituyentes. Más particularmente, hay cero a dos sustituyentes. Un sustituyente en un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado puede unirse en cualquier posición sustituible.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" pretende incluir tanto grupos de hidrocarburo alifático saturado ramificado como de cadena lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, se define que "alquilo C₁₋₆" incluye grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, etc. El término "cicloalquilo" significa un grupo de hidrocarburo alifático saturado monocíclico, bicíclico o policíclico que tiene el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "cicloalquilo C₇₋₁₀" incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, etc. En una realización de la invención, el término "cicloalquilo" incluye los grupos descritos inmediatamente anteriormente e incluye además grupos de hidrocarburo alifático insaturado monocíclico. Por ejemplo, "cicloalquilo", como se define en esta realización, incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclobutenilo, 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptilo, etc. Grupos cicloalquilo preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. "Alcoxi" representa un grupo alquilo de número de átomos de carbono indicado unido mediante un puente de oxígeno. "Alcoxi" engloba, por tanto, las definiciones de alquilo anteriormente. Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi y t-butoxi. El grupo alcoxi preferido es metoxi.

Los términos "haloalquilo C₁₋₆" y "haloalcoxi C₁₋₆" significan un grupo alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ en el que uno o más (en particular, 1 a 3) átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor o cloro. Se prefieren grupos fluoroalquilo C₁₋₆ y fluoroalcoxi C₁₋₆, en particular grupos fluoroalquilo C₁₋₃ y fluoroalcoxi C₁₋₃, por ejemplo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₂CH₂F, OCH₂CHF₂ o OCH₂CF₃, y lo más especialmente CF₃, OCF₃ y OCHF₂.

El término "hidroxialquilo C₁₋₆" significa un grupo alquilo C₁₋₆ en el que uno o más (en particular, 1 a 3) átomos de hidrógeno se han sustituido por grupos hidroxilo. Se prefieren CH₂OH, CH₂CHOH y CHOCH₃.

Como se usa en el presente documento, el término "alqueno C₂₋₆" se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático, lineal o ramificado, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Preferentemente, está presente un doble enlace carbono-carbono, y pueden estar presentes hasta cuatro dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. Grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo y 2-metilbutenilo. La porción lineal o ramificada del grupo alqueno puede contener dobles enlaces y puede estar sustituido si se indica un grupo alqueno sustituido. Grupos alqueno preferidos incluyen etenilo y propenilo.

El término "alquino C₂₋₆" se refiere a un radical de hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono a carbono. Pueden estar presentes hasta tres triples enlaces carbono-carbono. Grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo, etc. La porción lineal o ramificada del grupo alquino puede contener triples enlaces y puede estar sustituida si se indica un grupo alquino sustituido. Grupos alquino preferidos incluyen etinilo y propinilo.

Como se usa en el presente documento, "arilo C₆₋₁₀" pretende significar cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico estable de 6 a 10 átomos, en el que al menos un anillo es aromático. Ejemplos de tales elementos de arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y tetrahidrobenzo[7]anuleno. El grupo arilo preferido es fenilo o naftilo, especialmente fenilo.

Ejemplos de heterociclos particulares de la presente invención son bencimidazolilo, benzofuranodionilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoxazolono, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzodioxolilo, benzoxadiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, epoxidilo, furanilo, furazanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolizino, isoindolinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, oxetanilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, tetrazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinolizino, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, 1,4-dioxano, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, dihidroisocromonilo, dihidroimidazolono, dihidrotriazolono, dihidrobenzodioxinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, metilenedioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolidinono, imidazolono, isoindolinono, octahidroquinolizino, octahidroisoindolilo, imidazopiridinilo, azabicycloheptano, cromonono, triazolopirimidinilo, dihidrobenzoxazinilo, tiazolotriazolilo, azonabicycloheptano, azonabicyclooctano, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, pteridinilo y N-óxidos de los mismos. Heterociclos particulares adicionales incluyen dihidroquinazolinilo, dihidroftalazinilo, dihidroisoindolilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidrobetacarbolinilo y N-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente de heterociclo puede producirse mediante un átomo de carbono o mediante un heteroátomo.

Un heterociclo saturado de 4 miembros preferido es azetidino.

Heterociclos saturados o parcialmente saturados de 5 o 6 miembros preferidos son pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, azonabicyclo[2.2.1]heptano, azonabicyclo[2.2.2]octano, tiomorfolinilo y tiazolidinilo.

Heterociclos insaturados de 5 miembros preferidos son tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo y oxadiazolilo.

Un heterociclo insaturado de 6 miembros preferido es piridinilo.

Heterociclos saturados, parcialmente saturados o insaturados de 8-10 miembros preferidos son benzotienilo, isoquinolilo, indolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, tiazolotriazolilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidroindolilo, dihidroquinazolinilo, dihidroftalazinilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzotriazolilo, dihidroisoindolilo, tetrahidronaftiridinilo, triazolopirimidinilo y tetrahidroquinolinilo.

Un heterociclo parcialmente saturado de 13 miembros preferido es tetrahidrobetacarbolinilo.

Como se usa en el presente documento, el término 'halógeno' se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, de los que se prefieren flúor, cloro y bromo.

Como se usa en el presente documento, el término 'tautómeros' se refiere a isómeros de compuestos orgánicos que se interconvierten fácilmente por una reacción química llamada tautomerización. Esta reacción comúnmente produce la migración formal de un átomo de hidrógeno o protón, acompañado de un cambio de un enlace sencillo y doble

enlace adyacente. Ejemplos de tautomerizaciones son, por ejemplo, la interconversión entre hidroxipiridina y piridona o entre hidroxiquinolona y quinolona.

En la presente invención está incluida la base libre de los compuestos de fórmulas (I) a (IV), además de sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos. Algunos de los compuestos específicos ejemplificados en el presente documento son las sales protonadas de compuestos de amina. Los compuestos de fórmulas (I) a (IV) que contienen uno o más átomos de N pueden estar protonados en una cualquiera, algunos o todos de los átomos de N. El término "base libre" se refiere a los compuestos de amina en forma no de sal. Las sales farmacéuticamente aceptables englobadas no solo incluyen las sales ejemplificadas por los compuestos específicos descritos en el presente documento, sino también todas las sales farmacéuticamente aceptables típicas de la forma libre de los compuestos de fórmulas (I) a (IV). La forma libre de los compuestos de sal específicos descritos puede aislarse usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la forma libre puede regenerarse tratando la sal con una disolución de base acuosa diluida adecuada tal como NaOH acuoso diluido, carbonato de potasio, amoniaco y bicarbonato sódico. Las formas libres pueden diferenciarse de sus formas de sal respectivas en cierto modo en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero las sales de ácido y base son de otro modo farmacéuticamente equivalentes a sus formas libres respectivas para los fines de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos pueden sintetizarse a partir de los compuestos de la presente invención que contienen un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, las sales de los compuestos básicos se preparan o bien por cromatografía de intercambio iónico o bien haciendo reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico formador de sal deseado en un disolvente adecuado o diversas combinaciones de disolventes. Similarmente, las sales de los compuestos ácidos se forman mediante reacciones con la base inorgánica u orgánica apropiada.

Así, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales de los compuestos de la presente invención como se formaron haciendo reaccionar un presente compuesto básico con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo, sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, además de sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similares. Preferentemente, una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención contiene un equivalente de un compuesto de fórmulas (I) a (IV) y 1, 2 o 3 equivalentes de un ácido inorgánico u orgánico. Más particularmente, sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son las sales de tartrato, trifluoroacetato o cloruro.

Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Particularmente se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y de sodio. Sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que existen de forma natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N¹-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina tripropilamina, trometamina y similares.

La preparación de sales farmacéuticamente aceptables descrita anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describe más completamente por Berg et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19.

También se observará que los compuestos de la presente invención son sales posiblemente internas o iones bipolares, ya que bajo condiciones fisiológicas un resto ácido desprotonado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico, y esta carga electrónica podría entonces ser internamente desequilibrada contra la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario.

Los compuestos de la invención encuentran uso en una variedad de aplicaciones para salud humana y animal. Los compuestos de la invención son inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) útiles en el tratamiento de cáncer, entre otras enfermedades. Las HDAC catalizan la eliminación de grupos acetilo de restos de lisina en proteínas, que incluyen histonas, y los inhibidores de HDAC muestran diversas funciones biológicas que incluyen afectar la expresión génica, diferenciación celular, progresión del ciclo celular, parada del crecimiento y/o apoptosis. Véanse J. Med. Chem. 2003, 46:5097 y Curr. Med. Chem. 2003, 10:2343.

Los compuestos, composiciones y métodos proporcionados en el presente documento se consideran particularmente útiles para el tratamiento de hemoglobinopatías, que incluyen talasemias y drepanocitosis.

Las talasemias y drepanocitosis pueden caracterizarse como trastornos de los glóbulos rojos y se producen por anomalías en los genes de globina.

5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferentemente seres humanos, tanto solos como en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, según la práctica farmacéutica convencional. En una realización, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a animales. Los compuestos pueden administrarse por vía oral o por vía parenteral, que incluye las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica de administración.

10 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Pueden prepararse composiciones previstas para uso oral según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden
15 contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y
20 disgregantes, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o retardar la disgregación y absorción en el tubo gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede
25 emplearse un material de enmascaramiento del sabor soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retardo del tiempo tal como etilcelulosa, acetato-butirato de celulosa.

También pueden presentarse formulaciones para uso oral como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida que existe de forma natural, por ejemplo lecitina, o
35 productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo poli(estearato de oxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de sorbitol polioxitileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más colorantes, uno o más aromatizantes, y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo. Pueden formularse suspensiones aceitosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un espesante, por
40 ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse edulcorantes tales como aquellos expuestos anteriormente, y aromatizantes, para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfatidas que existen de forma natural, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitano polioxitileno. Las emulsiones también
55 pueden contener edulcorantes, aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, aromatizantes y colorantes y antioxidante.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de disoluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico.

La preparación inyectable estéril también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril donde el principio activo se disuelve en la fase aceitosa. Por ejemplo, el principio activo puede ser primero disuelto en una mezcla de aceite de soja y lecitina. La disolución de aceite se introduce entonces en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

10 Las disoluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en una corriente sanguínea del paciente por inyección en bolo local. Alternativamente, puede ser ventajoso administrar la disolución o microemulsión de tal forma que se mantenga una concentración en circulación constante del presente compuesto. Con el fin de mantener una concentración constante tal, puede utilizarse un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de un dispositivo tal es la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Además, aceites no volátiles estériles son convencionalmente empleados como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

25 Los compuestos de fórmulas (I) a (IV) también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales, pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

30 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de fórmulas (I) a (IV). (Para los fines de la presente solicitud, administración tópica debe incluir enjuagues bucales y gárgaras).

35 Los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales y dispositivos de administración adecuados, o mediante vías transdérmicas, usando aquellas formas de parches de piel transdérmicos muy conocidos para aquellos expertos habituales en la materia. Para ser administrados en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de dosificación será, por supuesto, continua en vez de intermitente durante toda la pauta de dosificación. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse como un supositorio empleando bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

Cuando un compuesto según la presente invención se administra en un sujeto humano, la dosificación diaria normalmente se determinará por el médico que receta la dosificación generalmente variable según la edad, peso, sexo y respuesta del paciente individual, además de la gravedad de los síntomas del paciente.

45 En una aplicación a modo de ejemplo, se administra una cantidad adecuada del compuesto a un mamífero que recibe tratamiento para β -talasemia o drepanocitosis. La administración se produce generalmente en una cantidad entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente de entre 0,5 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal por día. Los presentes compuestos también son útiles en combinación con agentes terapéuticos conocidos para administración simultánea, separada o secuencial.

50 En una realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros inductores de hemoglobina fetal, que incluyen agentes hipometilantes, hidroxiurea, inhibidores de HDAC, fármacos de unión a ADN, oligonucleótidos y ácidos nucleicos peptídicos, rapamicina, eritropoyetina.

55 Ejemplos de agentes hipometilantes incluyen 5-azacitidina y 5-aza-2'-desoxicitidina. Algunos ejemplos de inhibidores de HDAC son tricostatina, scriptaid, hidroxamato de butirilo y propionilo. Los fármacos de unión a ADN incluyen mitramicina, angelicina, talimustina y cisplatino.

El término "administración" y variantes del mismo (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un

compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema del animal en necesidad de tratamiento. Cuando se proporciona un compuesto de la invención o profármaco del mismo en combinación con uno o varios de otros agentes activos (por ejemplo, un agente citotóxico, etc.), se entiende que la "administración" y sus variantes incluyen introducción simultánea y secuencial del compuesto o profármaco del mismo y otros agentes.

En algunas realizaciones, la administración pulsada es más efectiva que el tratamiento continuo debido a que dosis pulsadas totales son frecuentemente más bajas de lo que cabría esperar de la administración continua de la misma composición. Puede reducirse cada dosis pulsada y se minimiza la cantidad total de fármaco administrada durante el transcurso del tratamiento. Pueden administrarse pulsos individual al paciente continuamente durante un periodo de varias horas, tal como aproximadamente 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 o 16 horas, o varios días, tal como 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico.

Las abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los ejemplos que siguen son: DMF: dimetilformamida; DMSO: sulfóxido de dimetilo; MeOH: metanol; EtOH: etanol; EtOAc: acetato de etilo; DCM: diclorometano; TFA: ácido trifluoroacético; (g): gas; min: minutos; h: hora(s); eq.: equivalente(s); M: molar; TA: temperatura ambiente; RP-HPLC: cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa; DIPEA: N,N-diisopropiletilamina; EDCI: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; HOBt: 1-hidroxibenzotriazol; y HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

La presente invención se describirá por medio de ejemplos no limitantes con referencia a las siguientes figuras:

Figura 1. Cromatogramas de HPLC de hemoglobinas producidas por células precursoras de eritroides cultivadas de pacientes β -talasémicos. Se recogieron células de control (sin tratar, panel A), tratadas con mitramicina (50 nM, panel B) y tratadas con Compuesto 2 (100 nM, panel C), se lavaron y se lisaron (véase material y métodos). Las hemoglobinas en el lisado se separaron sobre HPLC de intercambio catiónico. Los picos se marcan con el tipo de hemoglobina correspondiente. El aumento en la proporción de HbF es detectable en lisados de células tratadas. UDO indica unidades de densidad óptica.

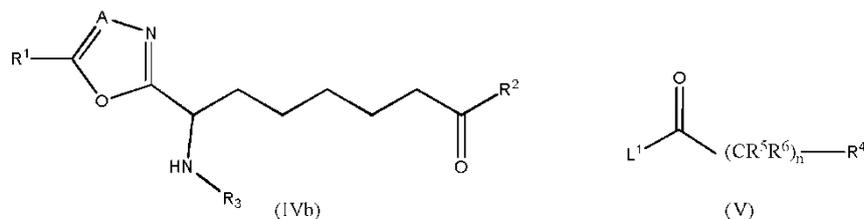
Figura 2. Inducción de genes de globina en células precursoras de eritroides de un paciente con β -talasemia (Fe7). Se trataron células con mitramicina (MTH 30 nM) o Compuesto 2 100 nM, se analizó la acumulación de ARNm de globina por RT-PCR cuantitativa en tiempo real (véase materiales y métodos). La acumulación de ARNm para γ -globina se da como un aumento en comparación con la de precursoros de eritroides no tratados de control (cajas blancas). Se calculó la relación ARNm de γ -globina / ARNm de α -globina (cajas negras).

Materiales y métodos

Química

a) Procedimientos generales.

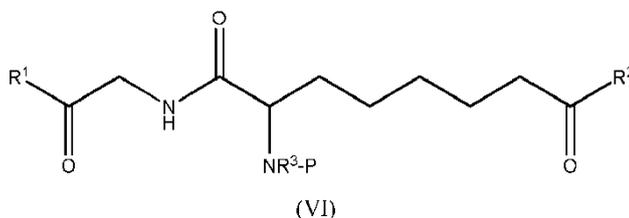
Pueden prepararse compuestos de fórmulas (I) y (IV) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IVb) con un compuesto de fórmula (V):



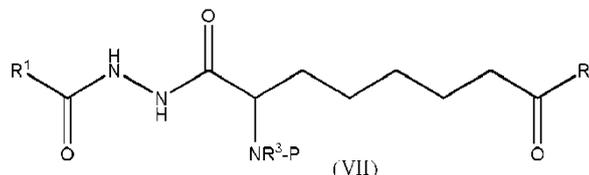
en las que A es CH o N y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , n son como se definen para las fórmulas (I) y (IV) y L^1 es grupo saliente tal como cloro o hidroxilo. Cuando L^1 es grupo saliente tal como cloro, la reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de una base tal como Et_3N y un disolvente tal como DMF o DCM a aproximadamente temperatura ambiente. Cuando L^1 es grupo saliente tal como hidroxilo, también puede añadirse un agente de acoplamiento tal como EDC.HCl y una base tal como Et_3N . También puede estar presentes aditivos adicionales tales como HOBt y DIPEA.

Puede estar presentes grupos protectores tales como dioxano en la posición de carbonilo de los compuestos de fórmula (IVb) durante la reacción. Los compuestos pueden ser posteriormente desprotegidos usando métodos convencionales, tales como añadiendo TBAF en un disolvente tal como THF a reflujo, o añadiendo DCM y TFA o HCl (ac) en un disolvente tal como THF a aproximadamente temperatura ambiente.

- 5 Pueden prepararse compuestos de fórmula (IVb) en la que A es CH haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI):

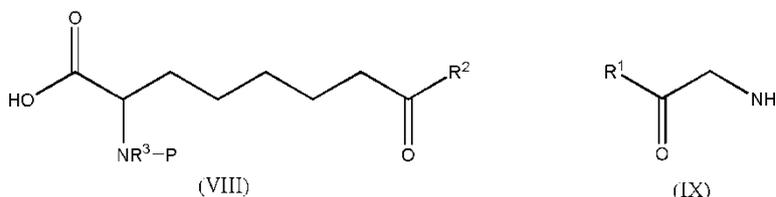


- 10 en la que R¹, R², R³ son como se han definido anteriormente y P es un grupo protector tal como BOC o Cbz, con agentes de ciclado tales como hexacloroetano (C₂Cl₆) y trifetilfosfina (PPh₃), generalmente en presencia de una base tal como Et₃N y en un disolvente tal como DCM a aproximadamente temperatura ambiente. Pueden prepararse compuestos de fórmula (IVb) en la que A es N haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



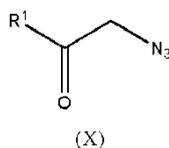
en la que R¹, R², R³ y P son como se han definido anteriormente, con agentes de ciclado tales como PS-BEMP y TsCl, generalmente en un disolvente tal como THF a aproximadamente 65°C.

- 15 Pueden prepararse compuestos de fórmula (VI) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (IX):



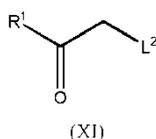
- 20 en las que R¹, R², R³ y P son como se han definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de agentes de acoplamiento tales como HOBT y EDC.HCl, en una base tal como DIPEA y un disolvente tal como DMF.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (IX) mediante hidrogenación de la azida correspondiente de fórmula (X):



- 25 en la que R¹ es como se ha definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo generalmente en un ácido tal como HCl, en presencia de un catalizador tal como Pd sobre carbono y en un disolvente tal como metanol a aproximadamente temperatura ambiente.

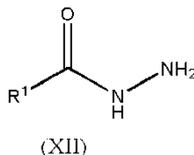
Pueden prepararse compuestos de fórmula (X) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



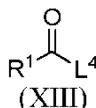
en la que R¹ es como se ha definido anteriormente y L² es un grupo saliente tal como halógeno, con una fuente de

azida tal como NaN_3 , generalmente en un disolvente tal como acetona a aproximadamente temperatura ambiente.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (VII) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XII):



- 5 en la que R^1 es como se ha definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de agentes de acoplamiento tales como EDC.HCl y HOBt, en un disolvente tal como DMF a temperatura ambiente. Pueden prepararse compuestos de fórmula (XII) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con hidracina monohidrato:



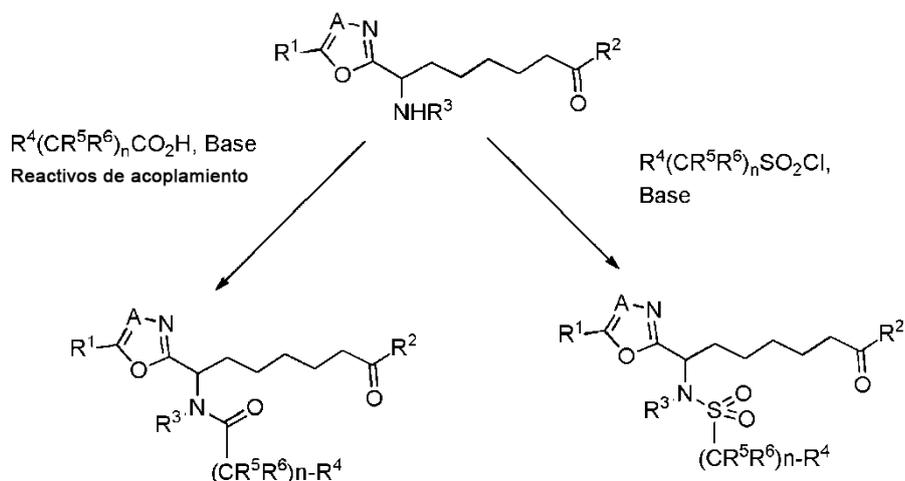
- 10 en la que R^1 es como se ha definido anteriormente y L^4 es un grupo saliente apropiado tal como metoxi. La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como i-PrOH a aproximadamente 80°C . Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula (XII) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) en la que L^4 es OH con Boc-hidracina en presencia de reactivos de acoplamiento, seguido de desprotección de Boc con ácido tal como TFA.

- 15 Donde la síntesis de productos intermedios y materiales de partida no se describe, estos compuestos están comercialmente disponibles o pueden prepararse a partir de compuestos comercialmente disponibles por métodos convencionales o por extensión de los ejemplos en el presente documento. Los compuestos de fórmulas (I) a (IV) pueden convertirse en otros compuestos de fórmulas (I) a (IV) por métodos conocidos o por métodos descritos en los ejemplos.

- 20 Durante cualquiera de las secuencias sintéticas descritas en el presente documento puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Greene, T. W. and Wuts, P. G. M.; Wiley Interscience, 1999 y Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, Thieme, 1994. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la materia. Por ejemplo, cuando está presente el grupo protector Boc, puede eliminarse mediante la adición de disolventes tales como TFA y DCM. El compuesto también puede hidrogenarse usando métodos convencionales, tales como tratamiento con un catalizador tal como Pd/C, en un disolvente tal como metanol en una atmósfera de hidrógeno. Como se describe previamente, el grupo heterocíclico puede protegerse por grupos protectores tales como SEM durante la síntesis de los compuestos de fórmulas (I) a (IV), que puede posteriormente eliminarse bajo condiciones estándar como se ha descrito anteriormente.

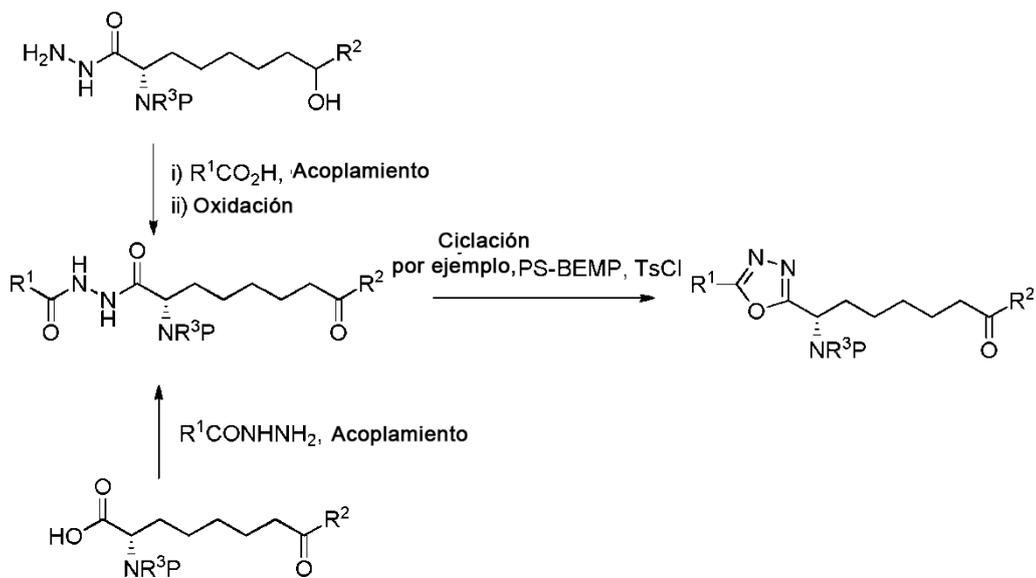
- 30 Ejemplos adicionales de grupos protectores en el anillo heterocíclico incluyen terc-butil(dimetil)sililmetilo y BOM. El grupo BOM puede eliminarse posteriormente usando métodos convencionales, por ejemplo mediante la adición de un reactivo tal como BBR_3 y un disolvente tal como tolueno a aproximadamente temperatura ambiente.

- 35 Pueden prepararse compuestos de la presente invención como se describe en el Esquema 1 a partir de una cadena de alquilo adecuadamente elaborada funcionalizada en la posición α con un derivado de amino. Estos derivados pueden ser preparados por aquellos expertos en la materia y métodos para sintetizar tales heterociclos se describen en Alan Katritzky, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, New York, 1984) y *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Pergamon Press, New York, 1996), entre otros textos. El grupo amino libre puede acoplarse con un derivado de ácido para formar amidas, métodos de acoplamiento de ácidos carboxílicos (y derivados de ácido) con aminas para formar carboxamidas son muy conocidos en la técnica. Métodos adecuados se describen, por ejemplo, en Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1985, pp. 370-376. Asimismo, la reacción con un cloruro de sulfonilo en presencia de base da la sulfonamida correspondiente, véase Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, John Wiley & Sons, 1992, pp. 496-499. En un modo similar, la reacción de la amina con un cloruro de sulfamoilo da la sulfamida correspondiente.



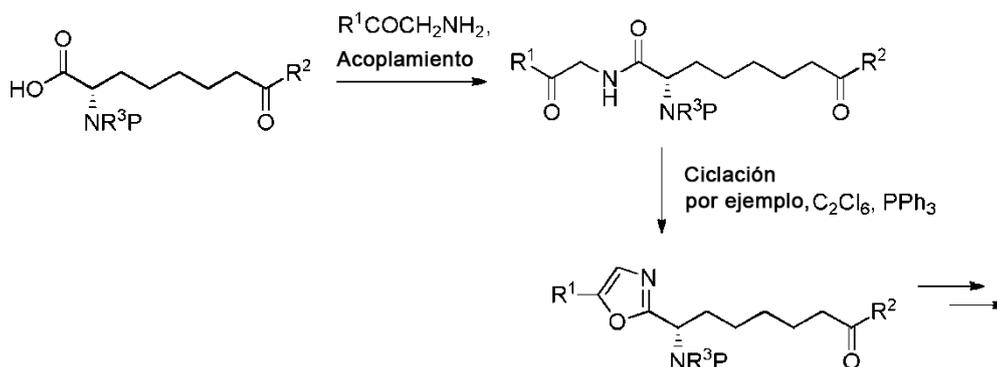
Esquema 1

5 Se muestra una ruta de síntesis para la preparación de 1,3,4-oxadiazoles en el Esquema 2, donde una hidrazida se acopla fácilmente con un segundo ácido carboxílico y luego se cicla en condiciones de deshidratación para formar el anillo heterocíclico deseado. Condiciones adecuadas incluyen el uso de cloruro de tosilo y BEMP soportado en polímero como se describe por Brain et al. Synlett 2001, 3, 382-384. Posteriormente, el grupo protector puede eliminarse del átomo de nitrógeno y pueden sintetizarse los inhibidores requeridos como se ha descrito previamente.



Esquema 2

10 Se muestra un procedimiento alternativo, en este caso para la preparación de oxazoles, en el Esquema 3, donde se acopla una α -aminocetona con un ácido carboxílico, la amida resultante allí formada pueden entonces ciclarse otra vez en condiciones de deshidratación dando el heterociclo deseado. Un método para realizar la ciclación es usar hexacloroetano y trifenilfosfina como se describe por Nicolaou et al. J. Am. Chem. Soc 2004, 126, 10162-10173.



Esquema 3

b) Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplo 1

- 5 (S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida (Compuesto 1)

Etapa 1: (2-(2-metoxiquinolin-3-il)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo

A una disolución de bromuro de mesilo (17,23 mmoles) en 10 ml de THF enfriado a -78°C se añadió una disolución 1,7 M de THF de tBuLi (34,5 mmoles) gota a gota. La mezcla se dejó con agitación a -78°C durante 1h. Se dejó entonces que la mezcla alcanzara 0°C y se añadió gota a gota una disolución de 2-metoxiquinolona (12,9 mmoles) en THF (40 ml) durante 10 min. La mezcla resultante se envejeció a 0°C durante 1 h, se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota a una disolución (2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (4,31 mmoles) en 20 ml de THF. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, luego se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 ac. sat., se secó (Na_2SO_4), se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , éter de petróleo/EtOAc, del 5% al 40% de EtOAc). Las fracciones reunidas se concentraron a vacío dando el producto del título (1,01 g). EM (ES) $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ requiere: 316,35, hallado: 317.

Etapa 2: 2-amino-1-(2-metoxiquinolin-3-il)etanona

Se solubilizó el compuesto de la etapa previa en dioxano (30 ml) y se trató con 16 ml de HCl 4 N en dioxano a 0°C . La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se vertió en NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró dando el producto en bruto, se usó directamente en la siguiente etapa. EM (ES) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ requiere: 216,24, hallado: 217.

Etapa 3: (1-((2-(2-metoxiquinolin-3-il)-2-oxoetil)amino)-1,8-dioxodecan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Se agitó una disolución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-oxodecanoico (0,76 mmoles, 1 eq), EDC.HCl (0,99 mmoles, 1,3 eq), HOBT (0,99 mmoles, 1,3 eq) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió una disolución de 2-amino-1-(2-metoxiquinolin-3-il)etanona (1 eq) en 3 ml de DMF y DIPEA (2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , éter de petróleo/EtOAc, de 10% de EtOAc a 80% de EtOAc), para aislar el compuesto del título con un rendimiento del 20%. EM (ES) $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6$ requiere: 499,60, hallado: 500.

- 30 Etapa 4: (1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)carbamato de (S)-terc-butilo

Se disolvieron PPh_3 (1,08 mmoles) y C_2Cl_6 (1,08 mmoles) en DCM (1,5 ml) a temperatura ambiente y se añadió Et_3N (2,16 mmoles), seguido después de 5 min de agitación mediante la adición gota a gota de una disolución de la amida de la etapa previa (0,54 mmoles) en DCM (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y entonces se vertió en agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando 30% de EtOAc/éter de petróleo como eluyente para proporcionar el producto del título. EM (ES) $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$ requiere: 481,58, hallado: 482.

Etapa 5: (S)-9-amino-9-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)nonan-3-ona

Se disolvió el compuesto de la etapa previa en una mezcla DCM : TFA (1:1, 2,2 ml) y se agitó a 0°C durante 40 min, luego a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se diluyó con tolueno (7 ml) y se evaporó el disolvente. El aceite resultante se diluyó con DCM y se lavó con disolución ac. sat. de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se

concentró a presión reducida. El producto se usó directamente en la siguiente etapa. EM (ES) $C_{22}H_{27}N_3O_3$ requiere: 381,47, hallado: 382.

Etapa 6: (S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida.

- 5 Se añadió una disolución de ácido 5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético (1,3 eq), HOBT (1,3 eq), EDC.HCl (1,3 eq) en DMF (premezclada durante 3 min) a (S)-9-amino-9-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)nonan-3-ona de la etapa previa (1 eq), seguido de DIPEA (1,3 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se purificó por RP-HPLC preparativa, usando agua (+ 0,1% de TFA) y MeCN (+0,1% de TFA) como eluyentes (columna C₁₈). EM (ES) $C_{34}H_{38}N_4O_5$ requiere: 582,69, hallado: 583.

Ejemplo 2

- 10 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida (Compuesto 2)

Etapa 1: 3-((1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)carbamoil)azetidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

- 15 Se añadió una disolución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico (1,3 eq), HOBT (1,3 eq) y EDC.HCl (1,3 eq) en DMF (premezclada durante 10 min) a (S)-9-amino-9-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)nonan-3-ona (1 eq), obtenida como se ha descrito anteriormente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con disolución ac. sat. de $NaHCO_3$, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (de 50% de EtOAc a 80% de EtOAc). EM (ES) $C_{31}H_{40}N_4O_6$ requiere: 564,67, hallado: 565.

Etapa 2: (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida

- 20 Se trató el compuesto de la etapa previa (67 mg) con 2,9 ml de DCM y 0,6 ml de TFA a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, se diluyó con Et_2O y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió con DCM y se lavó con disolución ac. sat. de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se usó directamente en la siguiente etapa. EM (ES) $C_{26}H_{32}N_4O_4$ requiere: 464,56, hallado: 465.

Etapa 3: (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida

- 25 Se disolvió el compuesto de la etapa previa (0,13 mmoles, 1 eq) en MeOH (1,5 ml) y se añadió formaldehído (3,5 eq, disolución ac. al 37%) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron NaOAc (3,0 eq) y $NaBH_3CN$ (3,0 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, se disolvió en acetonitrilo y se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo/ H_2O + 0,01% de TFA). El producto se obtuvo como sal de TFA. EM (ES) $C_{27}H_{34}N_4O_4$ requiere: 478,58, hallado: 479. RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,67 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,53 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,82 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,71 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,65 (1H, s), 7,50 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,11-5,05 (1H, m), 4,38-4,30 (1H, m), 4,25-4,09 (3H, s + 2H, m), 3,99-3,89 (1H, m), 3,6 (1H, m, se solapa parcialmente con agua), 2,83 (3H, s), 2,42-2,31 (m, 4H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,49-1,40 (2H, m), 1,25 (4H, sa), 0,97 (3H, t, J = 7,2 Hz).
- 30

Ejemplo 3

(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida (Compuesto 52).

- 35 Etapa 1: 2-(2-metoxiquinolin-3-carbonil)hidracinocarboxilato de terc-butilo

- 40 A una suspensión con agitación de ácido 2-metoxiquinolin-3-carboxílico (0,92 g, 4,55 eq) en DCM (45 ml) bajo N_2 se añadieron HOBT (6,83 mmoles, 1,5 eq), EDC.HCl (6,83 mmoles, 1,5 eq) trietilamina (5,0 mmoles, 1,1 eq) y carboxilato de terc-butilhidracina (5,00 mmoles, 1,1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y NaCl ac. sat. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , éter de petróleo/EtOAc 9:1 a 0:100) proporcionando 1,23 g de producto como un sólido blanco (rendimiento del 85%). EM (ES) $C_{16}H_{19}N_3O_4$ requiere: 317,34, hallado: 318.

Etapa 2: 2-metoxiquinolin-3-carbohidrazida.

- 45 Se disolvió 2-(2-metoxiquinolin-3-carbonil)hidracinocarboxilato de terc-butilo (1,23 g, 3,87 mmoles) en DCM (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporaron los disolventes y el residuo se lavó con agua. El producto se usó sin purificación en la siguiente etapa. EM (ES) $C_{11}H_{11}N_3O_2$ requiere: 217,22, hallado: 218.

Etapa 3: (1-((2-(2-metoxiquinolin-3-carbonil)hidrazinil)oxi)-1,8-dioxodecan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 50 Se agitó una disolución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-oxodecanoico (0,6 g, 1,99 mmoles), EDC.HCl (1,5 eq) y HOBT (1,5 eq) en DMF (6 ml) durante 10 min. A la mezcla se añadió una disolución de hidrazida en bruto (0,99 g, 2,99 mmoles, 1 eq) y DIPEA (2,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de

reacción se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, éter de petróleo/EtOAc 9:1 a 0:100) proporcionando el producto con un rendimiento del 48%. EM (ES) C₂₆H₃₆N₄O₇ requiere: 516,59, hallado: 517.

5 Etapa 4: (1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)carbamato de (S)-terc-butilo

Se suspendió una mezcla de (1-((2-(2-metoxiquinolin-3-carbonil)hidrazinil)oxi)-1,8-dioxodecan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,48 g, 1 eq), 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina unida sobre poliestireno (5 eq) y cloruro de tosilo (1,2 eq) en THF anhidro. La suspensión se calentó a 65°C y se agitó durante 4 h. La mezcla se filtró y la resina se lavó con THF. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida SiO₂, éter de petróleo/EtOAc 1:9 a 0:100) proporcionando el producto proporcionando el producto como un aceite incoloro (0,33 g, rendimiento del 72%). EM (ES) C₂₆H₃₄N₄O₅ requiere: 482,57, hallado: 483.

Etapa 5: (S)-9-amino-9-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)nonan-3-ona.

15 A una disolución de oxadiazol de la etapa previa (0,68 mmoles) en DCM (6,1 ml) a 0°C se añadió 0,7 ml de TFA. Se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y disolución ac. sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. EM (ES) C₂₁H₂₆N₄O₃ requiere: 382,46, hallado: 383.

20 Etapa 6: 3-((1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)carbamoil)azetidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

25 A la amina en bruto de la etapa previa (0,15 mmoles, 1 eq) se añadió una disolución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico (1,3 eq), HOBt (1,3 eq) y EDC.HCl (1,3 eq) en DMF (premezclada durante 10 min). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución ac. sat. de NaHCO₃, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM (ES) C₃₀H₃₉N₅O₆ requiere: 565,66, hallado: 567.

Etapa 7: (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida

30 A una disolución del compuesto de la etapa previa (0,15 mmoles) en DCM (1,35 ml) a 0°C se añadieron 0,15 ml de TFA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con DCM, se lavó con disolución ac. sat. de NaHCO₃, salmuera, se secó, se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo con rendimiento cuantitativo. EM (ES) C₂₅H₃₁N₅O₄ requiere: 465,54, hallado: 466.

Etapa 8: (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida

35 Se disolvió el compuesto de la etapa previa (0,14 mmoles, 1 eq) en MeOH (1,4 ml) y se añadió formaldehído (3,5 eq, disolución ac. al 37%) y la mezcla se agitó durante 4 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron NaOAc (3,0 eq) y NaBH₃CN (3,0 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió en acetonitrilo y se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo/H₂O + 0,01% de TFA). El producto se obtuvo como sal de TFA con un rendimiento del 50%. El producto se repartió entre EtOAc y disolución ac. sat. de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo/H₂O 2/3 y se trató con ácido tartárico equimolar. La disolución resultante se liofilizó para obtener el producto como la sal de tartrato. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,89 (1H, s), 8,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,84 (2H, m), 7,57 (1H, m), 5,18 (1H, m), 4,10 (3H, s), 3,80 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,58 (2H, m), 2,39 (4H, m), 1,50-1,27 (6H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 4

(S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)acetamida (Compuesto 48).

45 Se trató (S)-9-amino-9-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)nonan-3-ona (0,05 mmoles, 1 eq), preparada como se ha descrito anteriormente, con una disolución de ácido (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético (1,3 eq), HOBt (1,3 eq) y EDC.HCl (1,3 eq) en DMF (premezclada durante 3 min), seguido de DIPEA (1,3 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el producto se aisló por RP-HPLC preparativa, usando agua (+0,01% de TFA) y MeCN (+0,01% de TFA) como eluyentes (columna C18). Se liofilizaron las fracciones de producto reunidas y el producto se obtuvo como un sólido blanco. EM (ES) C₃₃H₃₇N₅O₅ requiere: 583,68, hallado: 584.

50 Ejemplo 5

(S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-N-metilacetamida (Compuesto 43)

Etapa 1: (S)-9-(bencil(metil)amino)-9-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)nonan-3-ona.

Se solubilizó (S)-9-amino-9-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)nonan-3-ona (0,21 mmoles, 1 eq), preparada como se ha descrito anteriormente, en dicloroetano (2,1 ml) y se trató con benzaldehído (0,17 mmoles, 0,8 eq). La mezcla se agitó 1 h a temperatura ambiente, entonces se trató con NaBH(AcO)₃ (0,21 mmoles, 1 eq). Después de agitar 30 min a temperatura ambiente, una disolución al 37% de HCHO en agua (3 eq) y NaBH(AcO)₃ (0,21 mmoles, 3 eq).
 5 Después de 10 minutos, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/éter de petróleo en un gradiente lineal del 4% al 40% de EtOAc. El producto se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 53%. EM (ES) C₃₀H₃₅N₃O₃ requiere: 485,62, hallado: 486. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,58 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,71 (2H, m), 7,49 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,34-7,30 (4H, m), 7,27-7,22 (1H, m), 4,17
 10 (3H, s), 3,95 (1H, t, J = 5,7 Hz), 3,72 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,49 (1H, d, J = 10,2 Hz), 2,41-2,34 (2H, m), 2,18 (3H, s), 1,99-1,93 (2H, m), 1,50-1,41 (4H, m), 1,27-1,23 (4H, m), 0,89 (3H, t, J = 5,4 Hz).

Etapas 2: (S)-9-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-9-(metilamino)nonan-3-ona.

Se recogió el producto de la etapa previa en EtOAc (7 ml) y se trató con Pd/C (5 mg). La mezcla se purgó con N₂ y se agitó bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de sílice y el filtrado se concentró a vacío. El producto se usó en la siguiente etapa. EM (ES) C₂₃H₂₉N₃O₃ requiere: 395,49, hallado: 396.

Etapas 3: (S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-N-metilacetamida

A una disolución de ácido 2-metil-5-metoxiindolilacético (0,1 mmoles, 1 eq) en DCM, se añadió cloruro de oxalilo (1,5 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó 1 h, luego se evaporó y se mantuvo a alto vacío durante 30 min. Se solubilizó otra vez el cloruro de acilo en DCM y se añadió a una disolución de (S)-9-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-9-(metilamino)nonan-3-ona de la etapa previa, en DCM y DIPEA (3 eq). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se purificó por RP-HPLC, usando agua (+0,01% de TFA) y MeCN (+0,01% de TFA) como eluyentes (columna C18). Se liofilizaron las fracciones de producto reunidas y el producto se obtuvo como un sólido blanco. EM (ES) C₃₅H₄₀N₄O₅ requiere: 596,72, hallado: 597. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,69 (0,3H, s), 10,62 (0,7H, s), 8,38 (0,7H, s), 8,29 (0,3H, s), 7,99 (0,7H, d, J = 5,7 Hz), 7,96 (0,3H, d, J = 4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,70 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,65-7,64 (1H, m), 7,51-7,47 (1H, m), 7,08 (1H, d, 6,6 Hz), 6,99 (1H, s), 6,58 (1H, dd, J = 6,3 Hz, J = 1,5 Hz), 5,90-5,86 (0,7H, m), 5,33-5,30 (0,3H, m), 4,14 (3H, s), 3,90-3,71 (m, 2H), 3,67 (2,1H), 3,66 (0,9 H), 2,90 (2,1H, s), 2,73 (0,9H, s), 2,40-2,27 (7H, m), 1,87-1,75 (4H, m), 1,34-1,76 (4H, m), 0,90 (3H, t, J = 5,4 Hz).

Ejemplo 6

(S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)nonil)azetidín-3-carboxamida (Compuesto 44)

Se trató una disolución de (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida (0,05 mmoles, 1 eq), preparada como se ha descrito anteriormente, en DCM (1 ml) con 0,2 ml de HCl 4 N en dioxano. La mezcla se agitó 1 h a temperatura ambiente, entonces se concentró y se purificó por RP-HPLC usando agua (+0,01% de TFA) y MeCN (+0,01% de TFA) como eluyentes (columna C18). Se liofilizaron las fracciones de producto reunidas y el producto se obtuvo como un sólido blanco. EM (ES) C₂₆H₃₂N₄O₄ requiere: 464,58, hallado: 465. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,21 (1H, s), 9,83 (1H, sa), 8,89-8,82 (1H, m), 8,26 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,78 (1H, s), 7,55 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,6 Hz), 5,09 (1H, sa), 4,36 (1H, sa), 4,22-4,20 (1H, m), 4,11 (1H, sa), 3,98-3,92 (1H, m), 3,57-3,55 (1H, m, se solapa parcialmente con agua), 2,82 (3H, s), 2,42-2,37 (4H, m), 1,96-1,92 (1H, m), 1,83-1,80 (1H, m), 1,48 - 1,44 (2H, m), 1,35 - 1,33 (4H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 7

(S)-1-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida (Compuesto 92).

Etapas 1: (2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo

A una disolución 0,3 M de 3-bromo-1-metilquinolin-2(1H)-ona (1 equiv; preparada como se describe en Tetrahedron, 64 (26), 6030-6037; 2008) y (2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (1,2 eq) en THF seco, se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (3 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó con NH₄Cl ac. sat., se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, éter de petróleo/EtOAc, del 7% al 60% de EtOAc). Se concentraron a vacío las fracciones reunidas dando el compuesto del título. EM (ES) C₁₇H₂₀N₂O₄ requiere: 316,35, hallado: 317. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,53 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,78 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,97 (1H, bt, J = 5,6 Hz), 4,45 (1H, d, J = 5,6 Hz), 3,70 (3H, s), 1,39 (9H, s).

Etapas 2: 3-(2-aminoacetil)-1-metilquinolin-2(1H)-ona.

Se solubilizó el compuesto de la etapa previa en una mezcla 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. La mezcla se agitó 30 min, se evaporó a vacío y el producto se usó directamente en la siguiente etapa. EM (ES) $C_{12}H_{12}N_2O_2$ requiere: 216,24, hallado: 217.

5 Etapa 3: (1-((2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-2-oxoetil)amino)-1,8-dioxodecan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

10 Se agitó una disolución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-oxodecanoico (0,76 mmoles, 1 eq; preparada como se describe en J. Med. Chem. 2008, 51(8), pp 2350-2353), EDC.HCl (1 eq), HOBT (1 eq) en DMF (0,2 M) a temperatura ambiente durante 10 min. Posteriormente se añadió 3-(2-aminoacetil)-1-metilquinolin-2(1H)-ona (1,1 eq) en DMF (3 eq), seguido de DIPEA (2,2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , éter de petróleo/EtOAc, de 10% de EtOAc a 80% de EtOAc), dando el compuesto del título como un aceite. EM (ES) $C_{27}H_{37}N_3O_6$ requiere: 499,60, hallado: 500.

Etapa 4: (1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)carbamato de (S)-terc-butilo.

15 Se disolvieron PPh_3 (2 eq) y C_2Cl_6 (2 eq) en DCM (disolución 0,2 M) a temperatura ambiente y se añadió Et_3N (4 eq), seguido después de 15 min de agitación mediante la adición gota a gota de una disolución de la amida de la etapa previa (1 eq) en DCM. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y entonces se diluyó con AcOEt y se lavó con salmuera. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (éter de petróleo/EtOAc, de 10% de EtOAc a 100% de EtOAc), proporcionando el producto del título. EM (ES) $C_{27}H_{35}N_3O_5$ requiere: 481,58, hallado: 482.

20 Etapa 5: (S)-3-(2-(1-amino-7-oxononil)oxazol-5-il)-1-metilquinolin-2(1H)-ona.

25 Se disolvió el compuesto de la etapa previa en una mezcla DCM : TFA (1:1) y se agitó a 0°C durante 10 min, entonces a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con tolueno (7 ml) y se evaporó el disolvente. El aceite resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución ac. sat. de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto así obtenido se usó directamente en la siguiente etapa. EM (ES) $C_{22}H_{27}N_3O_3$ requiere: 381,47, hallado: 382.

Etapa 6: 3-((1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)carbamoil)azetidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo.

30 Se añadió una disolución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico (1,3 eq), HOBT (1,3 eq) y EDC.HCl (1,3 eq) en DMF (premezclada durante 10 min) a (S)-3-(2-(1-amino-7-oxononil)oxazol-5-il)-1-metilquinolin-2(1H)-ona (1 eq), obtenida como se ha descrito anteriormente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con disolución ac. sat. de $NaHCO_3$, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (de 50% de EtOAc a 100% de EtOAc). EM (ES) $C_{31}H_{40}N_4O_6$ requiere: 564,67, hallado: 565.

Etapa 7: (S)-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida.

35 Se trató el compuesto de la etapa previa con DCM:TFA (7:3) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, se diluyó con Et_2O y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió con EtOAc y se lavó con disolución ac. sat. de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se usó directamente en la siguiente etapa. EM (ES) $C_{26}H_{32}N_4O_4$ requiere: 464,56, hallado: 465.

Etapa 8: (S)-1-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida.

40 Se agitó una disolución metanólica 0,2 M del compuesto de la etapa previa (1 eq) y formaldehído (3,5 eq, disolución ac. al 37%) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron NaOAc (3,0 eq) y $NaBH_3CN$ (3,0 eq) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, se disolvió en acetonitrilo y se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo/ H_2O + 0,01% de TFA). El producto se aisló como una sal de TFA. EM (ES) $C_{27}H_{34}N_4O_4$ requiere: 478,58, hallado: 479. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,23 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,28 (1H, sa), 5,19-5,13 (1H, m), 4,49-4,30 (2H, m), 4,15-4,12 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,69-3,64 (1H, m), 2,85 (3H, s), 2,42-2,40 (4H, m), 1,56-1,52 (2H, m), 1,38-1,33 (6H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 8

(S)-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)tiazol-5-carboxamida (Compuesto 112)

50 Se trató (S)-3-(2-(1-amino-7-oxononil)oxazol-5-il)-1-metilquinolin-2(1H)-ona (1 eq), preparada como se describen en las etapas 1 a 5 del Ejemplo 7, con una disolución de ácido tiazol-5-carboxílico (1,3 eq), HOBT (1,3 eq) y EDC.HCl (1,3 eq) en DMF (premezclada durante 3 min), seguido de DIPEA (1,3 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el producto deseado se aisló por RP-HPLC preparativa, usando agua (+0,01% de TFA) y MeCN (+0,01% de TFA) como eluyentes (columna C18). Se liofilizaron las fracciones de producto reunidas y se

obtuvo el producto como un sólido blanco. EM (ES) $C_{26}H_{28}N_4O_4S$ requiere: 492,59, hallado: 493. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,28 (1H, d, J = 8 Hz), 9,26 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,84 (1H, s), 7,68 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,6 Hz), 5,27-5,22 (1H, m), 3,75 (3H, s), 2,39-2,36 (4H, m), 2,09-2,06 (1H, m), 2,00-1,96 (1H, m), 1,50-1,27 (6H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,2 Hz).

5 Se prepararon los siguientes compuestos (Tabla 1) según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 a 8.

Tabla 1.

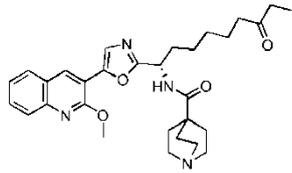
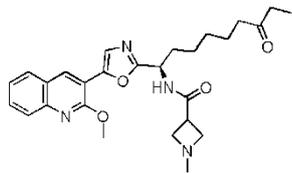
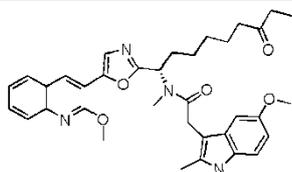
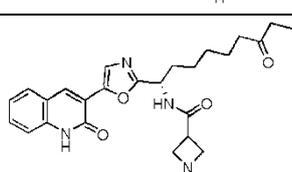
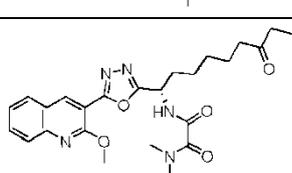
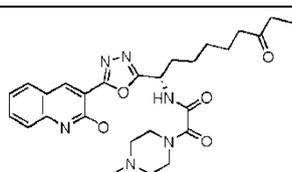
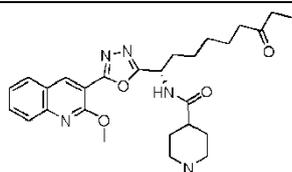
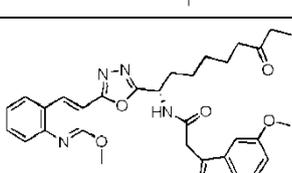
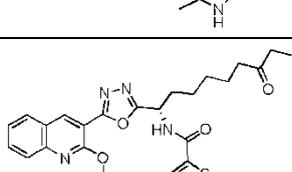
Comp	Nombre de compuesto	Estructura	Ión molecular $[M+H]^+$	Procedimiento
1	(S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil) acetamida		583	Ejemplo 1
2	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		479	Ejemplo 2
3	(S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)piperidín-4-carboxamida		426	Ejemplo 2
4	(S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida		502	Ejemplo 1
5	((S)-N-(1-(5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-5-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-1-metilpiperidín-4-carboxamida		484	Ejemplo 1
6	(S)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)tiazol-5-carboxamida		412	Ejemplo 1
7	(S)-3-(dimetilamino)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)propanamida		400	Ejemplo 1

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	Ión molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
8	1-metil-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)pirrolidin-3-carboxamida		412	Ejemplo 2
9	(S)-2-(dimetilamino)-2-metil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)propanamida		414	Ejemplo 1
10	(S)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida		412	Ejemplo 1
11	(S)-2-(metilsulfonyl)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida		421	Ejemplo 1
12	((S)-2-ciclohexil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida		425	Ejemplo 1
13	(R)-2-oxo-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)tiazolidina-4-carboxamida		430	Ejemplo 1
14	(S)-2-cloro-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)isonicotinamida		440	Ejemplo 1
15	(S)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida		441	Ejemplo 1

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	Ión molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
16	(S)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)quinoxalin-6-carboxamida		457	Ejemplo 1
17	1-metil-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)piperidin-3-carboxamida		426	Ejemplo 2
18	(S)-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida		473	Ejemplo 1
19	(S)-6-cloro-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxamida		480	Ejemplo 1
20	(S)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)-1H-indol-6-carboxamida		444	Ejemplo 1
21	1-metil-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)azepano-2-carboxamida		440	Ejemplo 2
22	(S)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)-4-sulfamoilbutanamida		450	Ejemplo 1
23	2-metil-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)tetrahidrofurano-2-carboxamida		413	Ejemplo 1

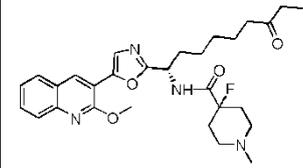
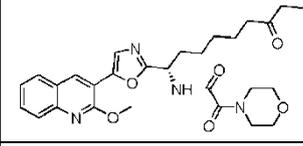
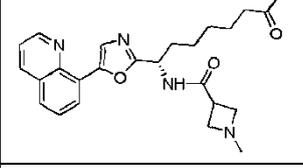
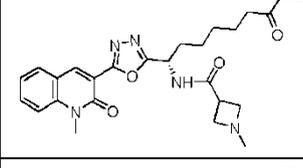
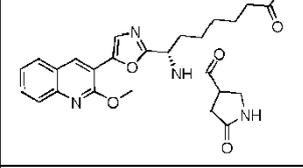
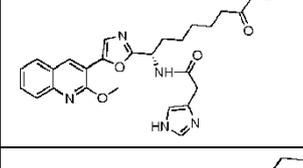
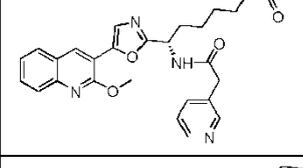
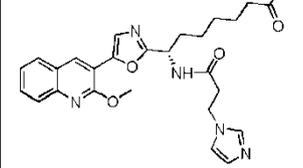
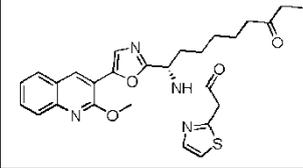
Comp	Nombre de compuesto	Estructura	Ión molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
24	(S)-3,3-difluoro-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)ciclobutanocarboxamida		419	Ejemplo 1
25	3-(1-metilpiperidin-3-il)-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)propanamida		454	Ejemplo 1
26	(S)-3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)propanamida		501	Ejemplo 1
27	(S)-N1,N1-dimetil-N2-(7-oxi-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)oxalamida		400	Ejemplo 1
28	(S)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida		455	Ejemplo 1
29	(S)-3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida		582	Ejemplo 1
30	(S)-4-metil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-7-carboxamida		476	Ejemplo 1
31	(S)-2-(imidazo[2,1-b]tiazol-3-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida		465	Ejemplo 1

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	Ión molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
32	(S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)azetidín-3-carboxamida		398	Ejemplo 2
33	(S)-2-(2-aminotiazol-4-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida		441	Ejemplo 1
34	N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-1-metilpirrolidín-3-carboxamida		493	Ejemplo 2
35	(S)-2-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-2-metilpropanamida		495	Ejemplo 1
36	(S)-N1-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-N2,N2-dimetiloxalamida		481	Ejemplo 1
37	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoacetamida		536	Ejemplo 1
38	(S)-3-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)propanamida		481	Ejemplo 1
39	(S)-9-((2-(dimetilamino)etil)amino)-9-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)nonan-3-ona		507	Ejemplo 2
40	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)tiazol-5-carboxamida		493	Ejemplo 1

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	Ión molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
41	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)quinuclidin-4-carboxamida		519	Ejemplo 1
42	(R)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		479	Ejemplo 2
43	(S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-N-metilacetamida		597	Ejemplo 5
44	(S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)nonil)azetidín-3-carboxamida		465	Ejemplo 6
45	(S)-N1-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxonil)-N2,N2-dimetiloxalamida		482	Ejemplo 4
46	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxonil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoacetamida		537	Ejemplo 4
47	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxonil)-1-metilpiperidín-4-carboxamida		508	Ejemplo 3
48	(S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxonil)acetamida		584	Ejemplo 4
49	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxonil)tiazol-5-carboxamida		494	Ejemplo 4

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	Ión molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
50	(S)-3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)propanamida		583	Ejemplo 4
51	(S)-3-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)propanamida		482	Ejemplo 4
52	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		480	Ejemplo 3
53	(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		464	Ejemplo 2
54	(S)-1-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida		478	Ejemplo 2
55	(S)-1-acetil-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida		507	Ejemplo 2
56	(S)-1-bencil-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida		555	Ejemplo 2
57	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida		465	Ejemplo 2
58	(S)-4,4-difluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpirrolidín-2-carboxamida		529	Ejemplo 2

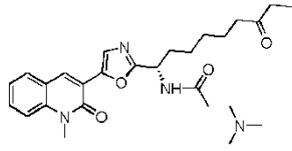
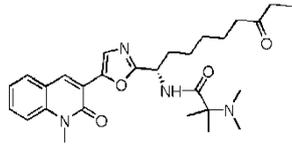
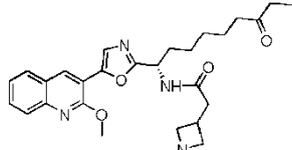
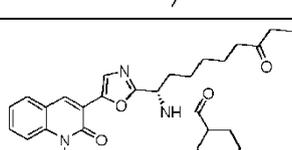
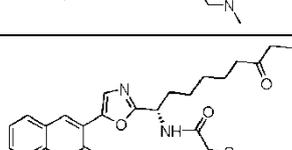
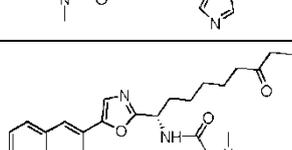
Comp	Nombre de compuesto	Estructura	Ión molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
59	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida		491	Ejemplo 1
60	(S)-4,4-difluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)pirrolidin-2-carboxamida		515	Ejemplo 2
61	(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxonil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		464	Ejemplo 2
62	(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxonil)-1-acetilazetidín-3-carboxamida		492	Ejemplo 2
63	(S)-2-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)butanamida		549	Ejemplo 2
64	(R)-2-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)butanamida		549	Ejemplo 2
65	(S)-N-(1-(5-(4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxonil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		505	Ejemplo 2
66	(2S,4S)-4-fluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-1-metilpirrolidin-2-carboxamida		511	Ejemplo 2
67	(S)-3-fluoro-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		497	Ejemplo 2

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	Ión molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
68	(S)-4-fluoro-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida		525	Ejemplo 2
69	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-morfolino-2-oxoacetamida		523	Ejemplo 1
70	(S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-(quinolin-8-il)oxazol-2-il)nonil)azetidín-3-carboxamida		449	Ejemplo 2
71	(S)-1-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida		480	Ejemplo 3
72	N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida		493	Ejemplo 1
73	(S)-2-(1H-imidazol-4-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida		490	Ejemplo 1
74	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(piridin-3-il)acetamida		501	Ejemplo 1
75	(S)-3-(1H-imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida		504	Ejemplo 1
76	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(tiazol-2-il)acetamida		507	Ejemplo 1

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	Ión molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
77	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)acetamida		506	Ejemplo 1
78	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetamida		504	Ejemplo 1
79	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-2-(pirimidin-2-il)acetamida		502	Ejemplo 1
80	(S)-2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)acetamida		519	Ejemplo 1
81	(S)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)acetamida		518	Ejemplo 1
82	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-5-carboxamida		576	Ejemplo 1
83	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-2,4-dimetiltiazol-5-carboxamida		521	Ejemplo 1
84	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-1,3-dimetilazetidín-3-carboxamida		493	Ejemplo 2
85	N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-1-metilazetidín-2-carboxamida		479	Ejemplo 2
86	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida		491	Ejemplo 1

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	Ión molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
87	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida		490	Ejemplo 1
88	(S)-2-(2H-indazol-2-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil) acetamida		540	Ejemplo 1
89	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(pirazolol[1,5-a]pirimidin-2-il)acetamida		541	Ejemplo 1
90	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		492	Ejemplo 1
91	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)nicotinamida		487	Ejemplo 1
92	(S)-1-metil-N-(-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida		479	Ejemplo 7
93	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanamida		518	Ejemplo 1
94	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-3-(piperidin-1-ilmetil)isotiazol-5-carboxamida		590	Ejemplo 1
95	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida		532	Ejemplo 1

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	Ión molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
96	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida		504	Ejemplo 1
97	(S)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil) acetamida		540	Ejemplo 1
98	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida		490	Ejemplo 1
99	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida		494	Ejemplo 1
100	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)isotiazol-5-carboxamida		493	Ejemplo 1
101	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida		508	Ejemplo 1
102	N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(1H-pirazol-1-il)propanamida		504	Ejemplo 1
103	(S)-2-((dimetilamino)metil)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)tiazol-4-carboxamida		550	Ejemplo 1
104	N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpiperidin-3-carboxamida		507	Ejemplo 2
105	(S)-1-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)ciclopentanocarboxamida		521	Ejemplo 2

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	Ión molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
106	(S)-3-(dimetilamino)-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)propanamida		481	Ejemplo 8
107	(S)-2-(dimetilamino)-2-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)propanamida		495	Ejemplo 7
108	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-2-(1-metilazetidín-3-il)acetamida		493	Ejemplo 7
109	(S)-1-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)piperidin-4-carboxamida		507	Ejemplo 7
110	(S)-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)tiazol-5-carboxamida		493	Ejemplo 8
111	(S)-1-(dimetilamino)-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)ciclopentanocarboxamida		521	Ejemplo 7

Biología

Ensayo de HDAC1

Descripción del ensayo:

5 Se usa el ensayo de HDAC1 para cuantificar la actividad de histona desacetilasa (HDAC). El ensayo se realiza en placas de microtitulación de 384 pocillos por pre-incubación de diluciones sucesivas de los compuestos con una concentración fija de extracto nuclear de HeLa o HDAC1 purificado y entonces añadiendo un sustrato que contiene lisina acetilada/revelador que fluoresce tras la desacetilación. La reacción de desacetilasa se realiza a temperatura ambiente durante 60 min, se termina mediante la adición de la disolución de revelador, y luego se mide la fluorescencia (ex 360 nm, em 460 nm) usando un lector de placas.

10 Sistema sustrato-tampón de HDAC

Se compran reactivos del ensayo de actividad fluorescente de HDAC de BioMol Research Laboratories (Plymouth Meeting, PA) e incluyen el sistema sustrato/revelador Fluor-de-Lys™. Los reactivos incluyen el sustrato fluorescente patentado como una disolución madre 50 mM (KI-104) y Developer Concentrate (KI-105). La desacetilación del resto de lisina del sustrato de Fluor-de-Lys se cuantifica midiendo la fluorescencia (ex 360 nm, em 460 nm) después de la adición del revelador patentado.

Reactivos de trabajo:

Disolución madre de TSA: se proporciona TSA como una disolución madre 10 mM en 100% de sulfóxido de dimetilo (DMSO).

Tampón de ensayo: Tris 25 mM/HCl pH 8, NaCl 137mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1 mM, 0,1 mg/ml de BSA.

Disolución de sustrato diluida: Se diluye el sustrato de Fluor-de-Lys 50 mM comercial (KI-104) a 80 μ M con tampón de ensayo HDAC antes de cada uso. La concentración final en el ensayo es 20 μ M.

Disolución de revelador diluida: Se diluye 20X concentrado de revelador comercial (KI-105) 1:666 en tampón de ensayo HDAC. TSA 3 μ M [final] a esta disolución aumenta su capacidad para detener la reacción.

- 5 Disolución de trabajo de HDAC1: Se diluye la enzima HDAC1 en tampón de ensayo antes de cada uso de una alícuota nueva de enzima. La concentración final en el ensayo es 1-2 nM.

Compuestos: Se transfieren directamente los compuestos de prueba desde una disolución al 100% de DMSO a placas de ensayo aplicando nanolitros de disoluciones por un dispensador acústico (ATS-100, EDC biosystems, EE.UU.). La concentración de DMSO final es del 0,25%.

- 10 Diseño experimental:

La reacción se realiza en microplaca de 384 pocillos en un volumen final de 20 μ l/pocillo, como sigue:

- Añadir 50 μ l de DMSO/disolución de compuesto
- Añadir 15 μ l de HDAC1 en tampón de ensayo (o 35 μ l de tampón de ensayo en los controles negativos)
- Incubar 10' a temperatura ambiente
- 15 - Empezar la reacción añadiendo 5 μ l de la disolución de sustrato 80 μ M
- Incubar 1 h a temperatura ambiente
- Detener añadiendo 10 μ l de revelador/disolución de TSA 3 μ M
- Incubar 10 min a temperatura ambiente
- Medir la fluorescencia a Ex. 360 nm y Em. 460 nm

- 20 Protocolo de extracción y purificación para HDAC1 marcada con Flag expresada en células HeLa

Se cultivan células HeLa transfectadas transitoriamente con pcDNA3-HDAC1-FLAG al 80% de confluencia en placas de cultivo de 10 cm en DMEM, 10% de suero bovino fetal complementado con antibióticos y glutamina. Se lavan células con 10 ml de PBS frío y se raspan en 2 ml de PBS. Se centrifugan células durante 5 minutos a 800 x g a 4°C, se lavan con 30 ml de PBS y se resuspenden en 10 ml de PBS, se cuentan y se re-centrifugan y se congelan a -80°C.

- 25 Se resuspende el sedimento de células congelado en 1 ml de tampón de lisis hipotónico (LB: Hepes 20 mM a pH 7,9, EDTA 0,25 mM, 10% de glicerol) que contiene inhibidor de la proteasa COMPLETE y se incuba sobre hielo durante 15 minutos, seguido de homogenización en un homogeneizador DounceB de 2 ml (25 emboladas). Se añaden KCl 150 mM y 0,5% de NP-40 al homogeneizado y la disolución se sonica dos veces durante 30 segundos (salida 5/6, ciclo de trabajo 90) y se incuba durante 1 hora a 4°C. Después de una centrifugación de 30 minutos a 12000 rpm y 4°C el sobrenadante (soluble extracto) se recoge y se determina la concentración de proteína usando el ensayo BIORAD.

- 30 Se lava resina de afinidad anti-FLAG M2 (Sigma) tres veces con TBS y dos veces con LB. Se añadieron 10 μ l de la resina lavada con LB/mg de proteína (2-3 μ g de HDAC1 marcada con Flag) al extracto soluble (1 ml) y se incubaron durante la noche a 4°C con mezcla suave. La resina se recoge entonces por centrifugación, se lava una vez con LB, dos veces con LB + 0,1% de NP40 y dos veces con tampón de elución (Hepes 50 mM a pH 7,4, 5% de glicerol, KCl 100 mM, 0,01% de Triton X-100).

- 35 Se eluye HDAC purificado por afinidad de la resina mediante la adición de un exceso de 10 veces (con respecto a la resina) de tampón de elución que contiene 100 μ g/ml de péptido 3XFLAG (SIGMA). La concentración de HDAC purificada se determina por análisis de transferencia Western.

- 40 Se conocen otros ensayos en la bibliografía y pueden ser fácilmente realizados por aquellos expertos en la materia.

Sistema modelo *in vitro* para el cribado de posibles inductores de hemoglobina fetal

- 45 Con el fin de probar varios compuestos, se produjo un sistema modelo basado en hallazgos previos presentes en la bibliografía. Las líneas celulares de tipo eritroide K562, aisladas y caracterizadas por Lozzio & Lozzio (Blood, 45(3), pp 321-334) de un paciente con leucemia mielógena crónica en crisis hemoblástica, han sido ampliamente empleadas como un modelo *in vitro* útil para estudiar el (los) mecanismo(s) molecular(es) que regula(n) la expresión de genes de globina humana embrionaria y fetal, además de para cribar nuevos compuestos inductores de diferenciación. Se usó una línea celular estable donde genes indicadores que codifican EGFP verde y proteína fluorescente de rojo lejano red-FP se ponen bajo el control de los promotores de γ -globina o β -globina humana

respectivamente (véase Vadolas et al, Hum. Mol. Genet. 2004, 13, 2, 223-233 para detalles). La agrupación β modificada también contiene la región reguladora en la dirección 5' llamada LCR. Esta línea celular crece en suspensión a 37°C y 5% de CO₂ en atmósfera humidificada en el siguiente medio: DMEM, 10% de suero bovino fetal, glutamina y antibióticos (penicilina y estreptomina);

5 Los procedimientos de ensayo son del siguiente modo:

- Se transfieren compuestos de una sola concentración o muestras diluidas en serie a una placa de ensayo vacía por un robot (ATS-100, EDC Biosystems, EE.UU.) con el fin de tener una concentración final de DMSO de 0,25% en 50 μ l de cultivo celular. Placas fuente contienen compuestos disueltos en 100% de DMSO
- 10 • Se usan placas negras tratadas con cultivo de tejido de 384 pocillos de fondo transparente como placas de ensayo.
- Placas de ensayo que contienen compuestos impresos se cargan con una suspensión de célula en el medio de ensayo descrito. La concentración de célula final es de 1000 células por pocillos.
- Se incuban células en atmósfera humidificada, 37°C - 5% de CO₂, durante 60 horas
- Se tiñen núcleos de células añadiendo 10 μ l (6 μ M; 1 μ M final) Hoechst 33342 (Life Technologies, EE.UU.)
- 15 • La intensidad asociada a células se lee por un citómetro basado en placa (ACUMEN explorer, TTP Labtech, RU)
- Se usa el recuento de núcleos para evaluar la proliferación celular/muerte y para normalizar la intensidad total de EGFP/RFP.

Ensayo de activación de HbF en línea celular humana K562

- 20 Se evaluó la actividad biológica de los compuestos de la presente solicitud examinando la capacidad para modular la expresión de genes de γ -globina en la línea celular K562 humana, que es capaz de diferenciar en el modo de eritroide expresando genes para γ -globina si se trató con modificadores de la respuesta biológica que son adecuados para el fin (Bianchi et al, J. Haematol., 113, 4, p. 951-961, 2001). Se cultivaron las células K562 humanas en medio RPMI 1640 (Sigma, St Louis, MO, EE.UU.) complementado con 10% de suero bovino fetal (FBS; Analítica de Mori, Milán, Italia), 100 unidades/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomina. Se determinó el crecimiento celular según el número de células/ml, usando un contador de células (Coulter Electronics, Hialeah, FL, EE.UU.). Para los experimentos, se iniciaron cultivos celulares K562 a 3×10^4 /ml y se añadieron los inductores químicos a las concentraciones indicadas. Tras 3-5 días de incubación sin un cambio de medio se determinó la diferenciación de eritroides por tinción de las células en una disolución que contenía 0,2% de bencidina en ácido acético glacial 0,5 M, 10% de H₂O₂. La positividad de bencidina indica la presencia de Hb intracelular.
- 25
- 30

La expresión de los genes que codifican γ -globina se evaluó por RT-PCR cuantitativa. Los análisis se llevaron a cabo en material extraído de células tratado durante 6 días en las condiciones indicadas.

Producción de ARNm de γ -globina y HbF en precursores de eritroides humanos.

- 35 Se detectó la estimulación de la producción de ARNm para γ -globina en precursores de eritroides humanos aislados de sangre periférica usando la técnica por Fibach (Fibach, E. Hemoglobin, 1998, 22, 445-458; Blood, 1993, 81, 1630-1635). Se obtuvieron muestras de sangre de sujetos después del consentimiento informado por escrito y el comité ético local autorizó el estudio. Esta técnica proporciona dos etapas: en la primera etapa, se siembran células aisladas de sangre periférica de un sujeto sano o un sujeto que padece una patología hemopoyética, tal como anemia de células falciformes o beta-talasemia, en un medio de cultivo al que se había añadido 10% de medio acondicionado derivado de la línea celular de carcinoma de vesícula 5637. La segunda etapa consiste en cultivar las células aisladas en un medio de cultivo adecuado, complementado con eritropoyetina. En resumen, se aislaron células mononucleares de muestras de sangre periféricas de donantes y pacientes normales por centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll-Hypaque y se sembraron en medio esencial mínimo alfa (Sigma-Aldrich) complementado con 10% de FBS (Analítica de Mori), 1 μ g/ml de ciclosporina A (Sigma-Aldrich) y 10% de medio acondicionado de la línea celular de carcinoma de vejiga 5637 y 10 ng/ml de factor de células madre (PeproTech EC Ltd, Londres, Inglaterra). Después de la incubación de 7 días en este cultivo de fase I, se recogieron las células no adherentes, se lavaron y se recultivaron en medio fresco compuesto de α -medio, 30% de FBS, 1% de albúmina de suero bovino desionizada (Sigma-Aldrich), β -mercaptoetanol 10^{-5} M, L-glutamina 2 mM, dexametasona 10^{-6} M, 1 U/ml de eritropoyetina recombinante humana (Tebu-bio, Magenta, MI, Italia) y 10 ng/ml de factor de células madre.
- 40
- 45
- 50 Esta parte del cultivo se denomina fase II. Se añadieron compuestos en el día 4-5 de fase II y las células se recogieron en el día 12. Todos los cultivos se incubaron a 37°C, bajo una atmósfera de 5% de CO₂ en aire, con humedad adicional. Se evaluó la expresión de los genes que codifican γ -globina por RT-PCR cuantitativa. La producción de HbF se analizó por HPLC.

RT-PCR en tiempo real cuantitativa para el análisis de producción de ARNm de γ -globina.

5 Se extrajo ARN total de células usando el reactivo de aislamiento de ARN TRI Reagent (Sigma Aldrich). Todas las disoluciones y equipo de laboratorio estuvieron certificados libres de RNasa. Siguiendo las instrucciones del fabricante, se añadió 1 ml del reactivo a 5×10^6 células. Después de una incubación de 3 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 20 μ g de glucógeno y 200 μ l de cloroformo. Entonces se centrifugaron las muestras y se recuperó la fase acuosa. Esta fase se diluyó con un volumen de isopropanol y se centrifugó a 4°C para dejar que precipitara el ARN. Después de una etapa de lavado con metanol, se secó el ARN extraído y entonces se resuspendió en agua libre de RNasa. Los ARN purificados se almacenaron a -80°C.

10 Con el fin de determinar la calidad del ARN extraído, se llevaron a cabo series de electroforesis en 0,8% de gel de agarosa. Se cuantificó la cantidad de ARN recuperado por su absorbancia a 260 nm. Se llevó a cabo control de calidad de contaminación de proteína asegurando que la relación de absorbancia de 260/280 nm fuera superior a 1,8

15 La producción de ADNc del ARN extraído se llevó a cabo según el sistema de transcripción inversa ImProm-II™ (Promega). Se retro-transcribieron 0,5 μ g de di-ARN usando hexámero al azar. Entonces se almacenó el ADNc producido a -80°C hasta uso.

Se evaluó la expresión de los genes que codifican γ -globina por RT-PCR cuantitativa, usando los siguientes oligonucleótidos de cebador y sonda (FAM = 6-carboxifluoresceína, TAMRA = 6-carboxi-N,N,N',N'-tetrametilrodamina):

5'-TGG CAA GAA GGT GCT GAC TTC-3' (cebador directo de γ -globina);

20 5'-TCA CTC AGC TGG GCA AAG G-3' (cebador inverso de γ -globina);

5'-FAM-TGG GAG ATG CCA TAA AGC ACC TGG-TAMRA-3' (sonda de γ -globina).

Para el análisis por PCR en tiempo real, los presentes inventores usaron como gen de referencia el kit de GAPDH humana de control endógeno (Applied Biosystems).

Cromatografía líquida de alta resolución para el análisis de producción de HbF.

25 Se recogieron células precursoras de eritroides humanas, se lavaron una vez con PBS y los sedimentos se lisaron en tampón de lisis (dodecilsulfato de sodio 0,01%). Después de la incubación sobre hielo durante 15 minutos, y centrifugación durante 5 minutos a 14.000 rpm en una microcentrifugadora, el sobrenadante se separó del residuo de membrana y se inyectó. Se separaron proteínas Hb presentes en los lisados por HPLC de intercambio catiónico, usando un instrumento de Beckman Coulter System Gold 126 Solvent Module-166 Detector. Se separaron las hemoglobinas usando una columna Syncropak CCM 103/25 (250 mm x 4,6 mm), las muestras se eluyeron en un gradiente de disolvente utilizando tampones acuosos acetato sódico-BisTris-KCN y la detección se realizó a 415 nm. Los controles estándar fueron la HbA purificada (SIGMA, St Louis, MO, EE.UU.) y HbF (Alfa Wassermann, Milán, Italia).

30

Estudios usando microsomas reunidos de hígado de rata, ratón o humano

35 Se realizaron ensayos en presencia de 0,5 mg/ml de proteína microsómica, con un sistema generador de NADPH (NADP 1 mM, glucosa 6-fosfato 2,5 mM y 2 U/ml de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa) en tampón fosfato de potasio 100 mM que contenía $MgCl_2$ 3,3 mM (pH 7,4). Los compuestos probados se almacenaron en disolución de DMSO 10 mM y se incubaron a concentración final 1 μ M (concentración de DMSO final en incubación inferior al 0,1%). Se preincubaron microsomas y sustratos a 37°C durante 5 min y entonces las reacciones enzimáticas se iniciaron mediante la adición de cofactores y se incubaron a 37°C durante hasta 90 min. Las incubaciones se terminaron mediante la adición de un volumen equivalente de acetonitrilo frío que contenía I.S. También se realizaron incubaciones de control donde el sustrato se incubó en el mismo sistema de tampón que contenía pRLM sin el sistema generador de NADPH.

40

Estudios PK en rata

45 Se usaron ratas Sprague-Dawley macho (250-350 g) para los estudios de disposición de la absorción. En cada rata se implantó una cánula permanente en la vena yugular derecha para el muestreo de sangre. La cirugía se realizó bajo ligera anestesia (ketamina-xilazina (85 mg/kg y 2,5 mg/kg, respectivamente, i.m.) un día antes del experimento). Durante el estudio cinético, todos los animales se alojaron individualmente en jaulas de metabolismo de plástico y estuvieron incontrolados durante todo el experimento. Los compuestos (6 mg/ml) se disolvieron en 20% de DMSO/60% de PEG400/20% de agua para administración intravenosa, y se disolvieron o suspendieron en 1% de metilcelulosa para administración por vía oral (2 mg/ml). Después de un ayuno durante la noche, las ratas recibieron una dosis i.v. (mediante la vena caudal) o una oral del compuesto. Se recogieron muestras de sangre en diferentes puntos de tiempo después de la dosificación. Inmediatamente se separó el plasma después del muestreo de sangre por centrifugación, y las muestras de plasma se mantuvieron congeladas (-20°C) hasta que se ensayaron por

50

CL/EM/EM.

Procedimientos analíticos: Se extrajeron muestras de plasma usando Liquid Handling Robot MultiProbe Packard por precipitación de proteína con acetonitrilo. Entonces, las muestras se centrifugaron (3000 rpm x 15 min a 4°C) y el sobrenadante se transfirió y se secó bajo nitrógeno. Las muestras se reconstituyeron en agua/acetonitrilo 90/10 y entonces se inyectaron directamente en una columna de HPLC. Se realizaron análisis de muestras usando un espectrómetro de masas API 3000 o/y API 2000 o/y API 4000 intercomunicado mediante Turbo Ion Spray (ESI)/APCI a un sistema de CL que consistía en un inyector automático HTS PAL CTC y una bomba binaria Agilent HP 1100. Los resultados se calculan usando la regresión lineal del software Analyst con 1/x*x de ponderación. Se calculó la precisión del ensayo para los controles de calidad por la base de datos de Watson Lims.

- 5
- 10 Análisis farmacocinético: Se calculó la eliminación plasmática (CL_p) de los compuestos (usando el programa PK de Watson) como la dosis dividida entre el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo de tiempo cero a infinito (ABC_{0-∞}). Se estimó la semivida aparente a partir de la pendiente de la fase terminal del logaritmo de los datos de concentración plasmática-tiempo. El volumen de distribución (V_{dss}) se determinó usando el siguiente método no compartimental:

$$15 \quad V_{dss} = (Dosis IV \times AUMC) / (ABC_{0-\infty})^2$$

donde AUMC es el área total bajo el primer momento de la curva de concentración de fármaco-tiempo de tiempo cero a infinito. Se estimó la biodisponibilidad como la relación ABC_{0-∞} tras la administración oral e intravenosa, normalizada para diferencias en dosis.

Resultados

- 20 Se probaron los compuestos ejemplificados descritos en el presente documento en los ensayos de HDAC descritos anteriormente, y se encontró que tenían un valor de CI₅₀ inferior a 10 μM.

Los compuestos de la invención se probaron en el ensayo de activación de HbF en K562, como sistema modelo para el cribado de posibles inductores de hemoglobina fetal. Los resultados muestran un efecto de acumulación de indicador apreciable con CE₅₀ en el orden de nanomolar alto.

- 25 Los resultados se informan en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2.

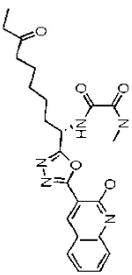
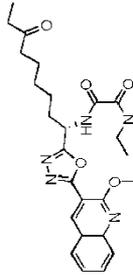
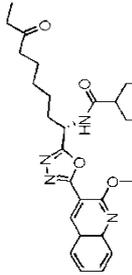
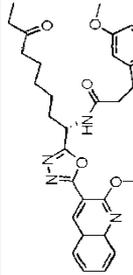
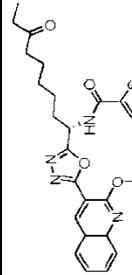
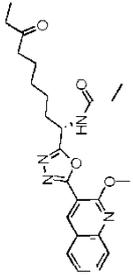
Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
1	(S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolín-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida		C	A	B
2	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolín-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		B	A	A
3	(S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)piperidín-4-carboxamida		C	A	C
4	(S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida		C	A	C
5	((S)-N-(1-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpiperidín-4-carboxamida		C	A	C
6	(S)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)tiazol-5-carboxamida		C	A	C

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
7	(S)-3-(dimetilamino)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)propanamida		C	A	C
8	1-metil-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)pirrolidin-3-carboxamida		C	A	C
9	(S)-2-(dimetilamino)-2-metil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)propanamida		C	A	C
13	(R)-2-oxo-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)tiiazolidina-4-carboxamida		C	A	C
14	(S)-2-cloro-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)isonicotinamida		C	B	C

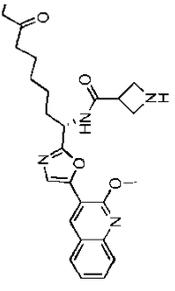
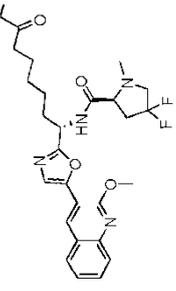
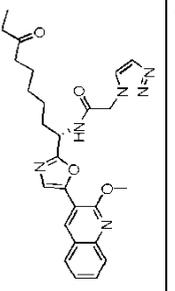
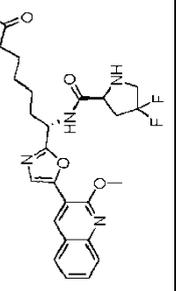
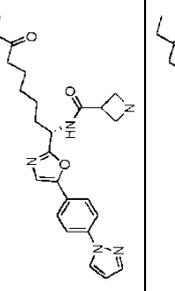
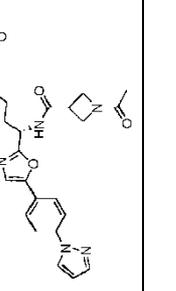
Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
15	(S)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida		C	B	C
18	(S)-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida		C	B	C
21	1-metil-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)azepano-2-carboxamida		C	B	C
25	3-(1-metilpiperidin-3-il)-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)propanamida		C	B	C
26	(S)-3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)propanamida		C	B	C

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
29	(S)-3-(2-etil-1H-benzo[<i>j</i>]imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida		B	A	A
32	(S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)azetidina-3-carboxamida		C	A	C
34	N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpirrolidina-3-carboxamida		B	A	B
35	(S)-2-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-metilpropanamida		B	A	A
36	(S)-N1-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-N2,N2-dimetiloxalamida		C	B	B
37	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(4-metilpiperazina-1-il)-2-oxoacetamida		C	A	B

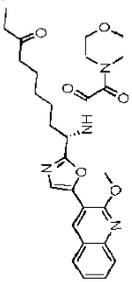
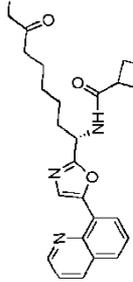
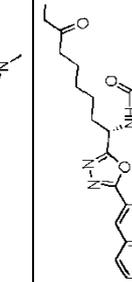
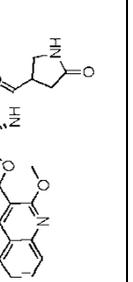
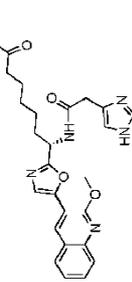
Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
38	(S)-3-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida		B	A	A
39	(S)-9-((2-(dimetilamino)etil)amino)-9-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)nonan-3-ona		B	A	A
40	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)tiazol-5-carboxamida		C	A	A
41	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)quinuclidin-4-carboxamida		C	A	A
42	(R)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		C	A	B
44	(S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)nonil)azetidín-3-carboxamida		B	A	A

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
45	(S)-N1-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)-N2,N2-dimetiloxalamida		C	A	B
46	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoacetamida		C	A	B
47	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida		B	A	B
48	(S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)acetamida		C	A	A
49	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)tiazol-5-carboxamida		C	A	B
50	(S)-3-(2-etil-1H-benzodjimidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)propanamida		B	A	B

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
51	(S)-3-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)propanamida		C	A	B
52	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		C	A	B
53	(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		C	A	B
54	(S)-1-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida		C	A	B
55	(S)-1-acetil-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida		C	A	B
56	(S)-1-bencil-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida		C	A	B

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
57	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida		C	A	B
58	(S)-4,4-difluoro-N-(S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpirrolidin-2-carboxamida		C	A	B
59	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida		C	A	B
60	(S)-4,4-difluoro-N-(S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)pirrolidin-2-carboxamida		C	A	C
61	(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		C	A	B
62	(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-acetilazetidín-3-carboxamida		C	A	B

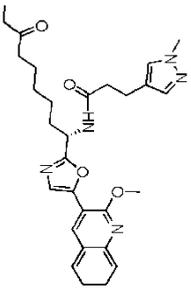
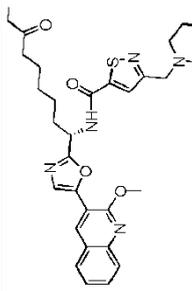
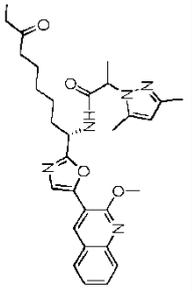
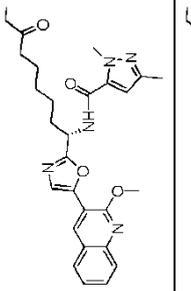
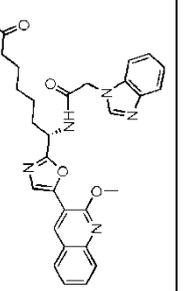
Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
63	(S)-2-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)butanamida		C	B	C
64	(R)-2-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)butanamida		C	A	C
65	(S)-N-(1-(5-(4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		C	A	B
66	(2S,4S)-4-fluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpirrolidin-2-carboxamida		C	A	B
67	(S)-3-fluoro-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		C	A	B
68	(S)-4-fluoro-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpiperidín-4-carboxamida		C	A	B

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
69	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-morfolino-2-oxoacetamida		C	A	B
70	(S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-(quinolin-8-il)oxazol-2-il)nonil)azetidina-3-carboxamida		C	A	B
71	(S)-1-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)azetidina-3-carboxamida		C	A	B
72	N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-5-oxopirrolidina-3-carboxamida		B	A	B
73	(S)-2-(1H-imidazol-4-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida		C	A	B
74	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(piridin-3-il)acetamida		C	A	B

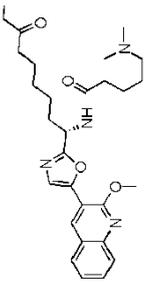
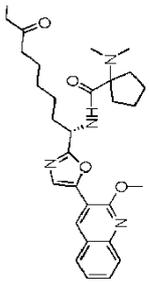
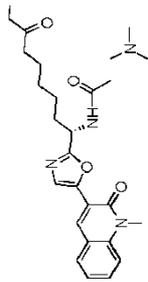
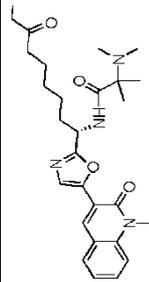
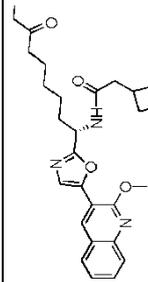
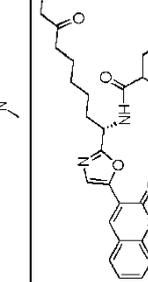
Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
75	(S)-3-(1H-imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida		B	A	B
76	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(tiazol-2-il)acetamida		C	A	B
77	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)acetamida		C	A	B
78	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetamida		C	A	B
79	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(pirimidin-2-il)acetamida		C	A	B
80	(S)-2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida		B	A	B

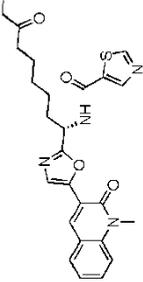
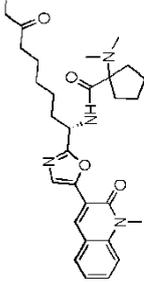
Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
81	(S)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)acetamida		C	A	B
82	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-5-carboxamida		B	A	A
83	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-2,4-dimetiltiazol-5-carboxamida		C	A	B
84	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-1,3-dimetiltiazetidín-3-carboxamida		B	A	B
85	N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-1-metilazetidín-2-carboxamida		C	A	B
86	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxonil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida		C	A	B

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
87	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida		B	A	B
88	(S)-2-(2H-indazol-2-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida		C	A	B
89	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)acetamida		C	A	B
90	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		C	A	B
91	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)nicotinamida		B	A	B
92	(S)-1-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida		B	A	A

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
93	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanamida		B	A	B
94	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-3-(piperidin-1-ilmetil)isotiazol-5-carboxamida		C	A	B
95	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida		C	A	B
96	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida		C	A	B
97	(S)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida		C	A	B

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
98	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida		C	A	B
99	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida		C	A	B
100	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)isotiazol-5-carboxamida		B	A	B
101	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida		C	A	B
102	N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(1H-pirazol-1-il)propanamida		C	A	B
103	(S)-2-((dimetilamino)metil)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)tiazol-4-carboxamida		C	B	B

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
104	N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpiperidin-3-carboxamida		B	A	A
105	(S)-1-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)ciclopentanocarboxamida		B	A	A
106	(S)-3-(dimetilamino)-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida		A	A	A
107	(S)-2-(dimetilamino)-2-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida		A	A	A
108	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(1-metilazetidín-3-il)acetamida		B	A	A
109	(S)-1-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)piperidin-4-carboxamida		B	A	A

Comp	Nombre de compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de activación de HbF	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a basada en células HeLa de HDAC
110	(S)-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)tiazol-5-carboxamida		B	A	A
111	(S)-1-(dimetilamino)-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)ciclopentanocarboxamida		A	A	A
*A: < 0,1 µM; B: 0,1 µM - 1,0 µM; C: > 1,0 µM					

Se investigó la diferenciación de eritroides de células K562 tras el tratamiento con compuestos seleccionados de la invención. Se determinó el efecto sobre la proliferación celular primero para todas las moléculas probadas por cultivo de células K562 en presencia de concentración creciente de los compuestos. Entonces se determinó el número de células por muestra después de 3, 4 y 5 días. Se calcularon los valores de CI_{50} informados en la Tabla 3 para el efecto antiproliferativo a partir de la concentración de los compuestos necesarios para reducir el número de células al 50% de los valores obtenidos en cultivos celulares K562 no tratados de control, después de un periodo de cultivo de 5 días. Se midió la diferenciación de eritroides por tinción de bencidina después de 5, 6 y 7 días de cultivo celular y por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcriptasa inversa (RT-qPCR) para cuantificar la expresión de ARNm de γ -globina. Se emplearon diferentes concentraciones de compuestos probados debido a sus diferentes efectos antiproliferativos; por consiguiente, se eligieron concentraciones para maximizar el efecto de inducción de eritroides sin amplia reducción de la viabilidad celular. En la Tabla 3 se informan el % de células positivas para bencidina y el aumento en ARNm de γ -globina ensayado por RT-qPCR después del periodo de cultivo de 6 días.

Tabla 3. Cribado de propiedades antiproliferativas e inductoras de la diferenciación^a

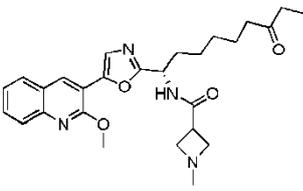
Comp	CI_{50} de efecto antiproliferativo (nM)	% de células positivas para bencidina después de 6 días	Contenido de ARNm de γ -globina (veces de inducción)	Concentración (nM)
2	75	10	1,75	70
37	600	16	7,84	1600
67	950	12	5,08	1800
80	250	1	1,03	200
82	>400	4,5	0,96	260
92	50	8	1,24	40
106	41	8,5	2,01	60
107	24	2	1,87	40
109	>50	1,5	1,31	60
110	200	5	1,19	300
111	47	6	2,51	60

^a Los resultados se presentan como promedio de tres experimentos independientes realizados.

La Tabla 4 informa de la inducción de diferenciación de eritroides en células K562 tratadas con una concentración optimizada de Compuesto 2 en comparación con inductores conocidos. El Compuesto 2 es capaz de estimular un aumento de la proporción de células K562 positivas para bencidina (productoras de hemoglobina). Esto está asociado a un aumento de la expresión de ARNm de γ -globina. Puede observarse que en el sistema de células de K562 los inhibidores de HDAC estudiados presentan eficiencia de inducción comparable a la del ácido butírico e hidroxurea, los inductores de HbF más usados en estudios clínicos hasta la fecha.

Tabla 4. Inducción de la diferenciación de eritroides en células K562 tratadas con Compuesto 2 en comparación con inductores conocidos.

Compuesto	Células positivas para bencidina (%)*
Resveratrol	70 \pm 8,5
Angelicina	62 \pm 8,5
Citosina arabinósido	75 \pm 5,4
Mitramicina	83 \pm 5,5
Cisplatino	63 \pm 8,5
Ácido butírico	32 \pm 6,4
Hidroxurea	30 \pm 7,5

Compuesto	Células positivas para bencidina (%)*
 <p>Compuesto 2</p>	25 ± 3,5
*Porcentaje de células K562 que reaccionan positivamente con bencidina (media ± DE de seis experimentos)	

Se ha realizado la validación de la posible utilidad de los compuestos probados para terapia de beta-talasemia y enfermedades de células falciformes usando células precursoras de eritroides de pacientes con beta-talasemia. El método de cultivo de UFR (unidades formadoras en ramillete) implica el aislamiento de células nucleadas usando centrifugación en gradiente de Ficoll de sangre periférica. Las células nucleadas se cultivan entonces en un medio apropiado que contiene citocinas que promueven la división celular y maduración de las células progenitoras pluripotentes a UFR y posteriormente a UFC (unidades formadoras de colonias). Esto es la Fase I del cultivo durante la cual las células son comprometidas a diferenciarse en eritrocitos. Después de 5-7 días en condiciones de cultivo de Fase I, las células se transfieren en medio fresco que contiene eritropoyetina y factor de células madre (SCF) de manera que pueda completarse la maduración de eritroides (Fase II del cultivo). La eritropoyetina produce la diferenciación de UFR en proeritroblastos, posteriormente en eritroblastos maduros y finalmente en eritrocitos. Las sustancias de prueba se añaden al cultivo en el día 5 a 7 de la Fase II. Durante el periodo de tiempo que las células se exponen al agente de prueba, empieza la producción de hemoglobina. Se evalúan la producción de HbF y cadenas de globina usando HPLC.

Además, los datos representados en las Figuras 1-2 y la Tabla 5 indican que el Compuesto 2 es un fuerte inductor de HbF en células precursoras de eritroides (ErPC) de pacientes β -talasémicos. De forma interesante, la actividad del compuesto es superior a la presentada por la concentración óptima de mitramicina (MTH), uno de los inductores de HbF más eficientes en el sistema modelo de ErPC (Fibach et al., Blood 2003, 102, 1276-1281). Los niveles de acumulación de HbF logrados bajo estas condiciones experimentales son clínicamente relevantes, ya que suprimen el exceso de cadenas de α -globina.

Tabla 5. Producción de hemoglobina fetal en ErPC de pacientes con β -talasemia

Paciente N.º	No tratados	MTH 30 nM	Compuesto 2 100 nM
1	53,4	59,2	78,6
2	32,2	60,1	85,5
3	44,2	62,4	81,5

Los resultados se presentan como el % de producción de hemoglobina fetal; ND = no hecho

Los compuestos de la invención se evaluaron en estudios farmacocinéticos *in vitro* e *in vivo*. Los resultados de la eliminación intrínseca en microsomas y la dosificación *in vivo* para compuestos seleccionados de la invención se informan en la Tabla 6.

Tabla 6.

Comp	Cl _{int} (µl/min/mg)			Especie	Dosis po (mg/kg)	ABC (µM*h)	C _{máx} (µM)
	Rata	Humano	Ratón				
2	33	13	27	Ratón	20	22,4	1,87
				Rata	10	40,0	2,79
41	ND	ND	ND	Rata	10	10,14	0,47
42	21	3	15	Ratón	5	5,93	0,67
44	17	11	11	ND	ND	ND	ND
52	30	60	19	Ratón	10	1,75	0,63
				Rata	10	5,91	0,58

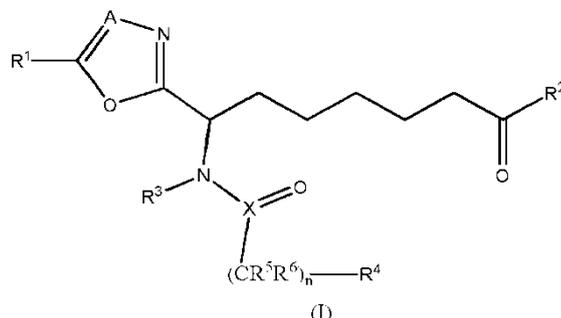
Comp	Cl _{int} (μl/min/mg)			Especie	Dosis po (mg/kg)	ABC (μM*h)	C _{máx} (μM)
	Rata	Humano	Ratón				
92	15	<5	13	Ratón	10	0,32	0,10
ND = no hecho							

5 En general, los compuestos probados mostraron exposición oral de alta a moderada cuando se administran a especies preclínicas. Puede considerarse que los inhibidores de HDAC de la invención son una nueva clase de inductores de diferenciación de eritroides. Se ha demostrado en el presente documento que los compuestos de la presente invención son capaces de inducir la producción de hemoglobina fetal en células eritroides aisladas de pacientes con β-talasemia. Las presentes evidencias experimentales hacen que estos compuestos sean extremadamente interesantes cuando se comparan con inhibidores de HDAC conocidos y compuestos actualmente usados en terapia. En este contexto, considerando las buenas propiedades farmacocinéticas de los compuestos informados en el presente documento, podrían ser útilmente empleados solos o en combinación para el tratamiento de hemoglobinopatías y, en particular, para el tratamiento de β-talasemia y anemia de células falciformes.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



en la que:

5 X es C o S=O;

A representa CH;

n es 0, 1, 2 o 3;

10 R¹ es fenilo, heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8-10 miembros que contiene heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S; estando cualquiera de esos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos de ciano, halógeno, nitro, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀-carbonilo, N(R^a)₂, SO₂N(R^a)₂, N(R^a)SO₂R^a, heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆;

R² representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀;

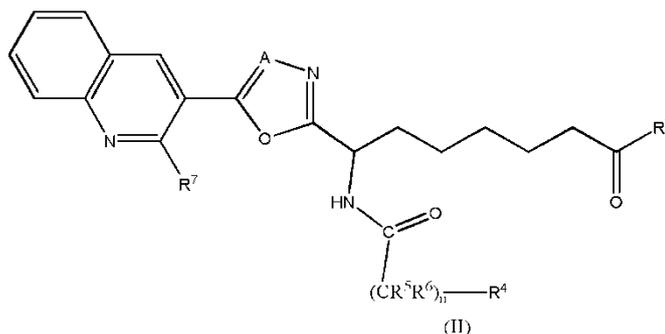
15 R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

20 R⁴ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, sulfonilamino, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, SO₂-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, halocicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, nitro, N(R^a)₂, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆; heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, opcionalmente unidos por un grupo alquilo C₁₋₄; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 7-13 miembros que contiene heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S; estando cualquiera de esos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos de uno o más grupos independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

25 R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o CR⁵R⁶ representa un carbonilo o CR⁵R⁶ representa un ciclopropilo;

30 cada R^a está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, alquil C₁₋₆-carbonilo y arilo C₆₋₁₀-carbonilo; y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula general (II):



en la que A, R² son como se definen en la reivindicación 1;

n es 0 o 1:

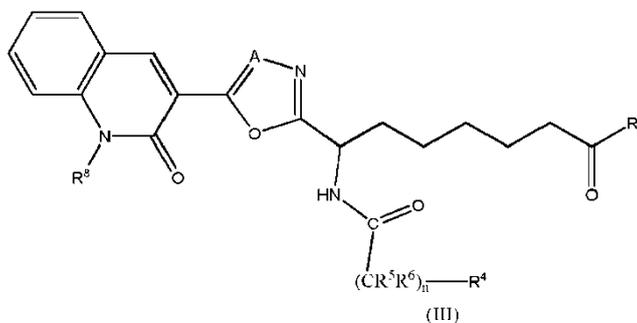
R⁷ está seleccionado de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, CR⁵R⁶ representa un carbonilo o CR⁵R⁶ representa un ciclopropilo;

- 5 R⁴ es cicloalquilo C₃₋₁₀, halocicloalquilo C₃₋₁₀, N(R^a)₂; heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, opcionalmente unidos por un grupo alquilo C₁₋₄; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 7-13 miembros que contiene heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S; estando cualquiera de esos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos
10 independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

R^a es alquilo C₁₋₆;

y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula general (III):



15

en la que A, R² son como se definen en la reivindicación 1 y n es 0 o 1;

R⁸ es alquilo C₁₋₆; R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, CR⁵R⁶ representa un carbonilo o CR⁵R⁶ representa un ciclopropilo;

- 20 R⁴ es cicloalquilo C₃₋₁₀, halocicloalquilo C₃₋₁₀, N(R^a)₂; heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, opcionalmente unidos por un grupo alquilo C₁₋₄; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 7-13 miembros que contiene heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S; estando cualquiera de esos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos
25 independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

R^a es alquilo C₁₋₆;

y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros del mismo.

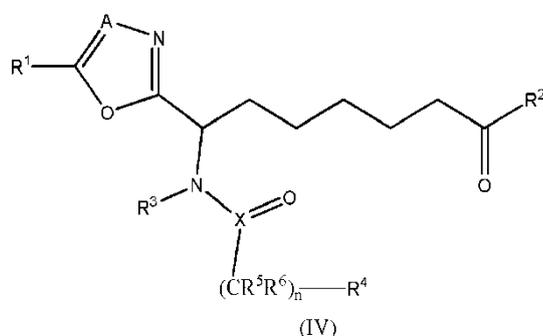
4. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de la siguiente lista:

- (S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida;
- 30 - (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida;
- (S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)piperidín-4-carboxamida;
- (S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida;
- ((S)-N-(1-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpiperidín-4-carboxamida;
- (S)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)tiazol-5-carboxamida;
- 35 - (S)-3-(dimetilamino)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)propanamida;
- 1-metil-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)pirrolidín-3-carboxamida;
- (S)-2-(dimetilamino)-2-metil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)propanamida;

- (S)-N-(7-oxo-1-((5-feniloxazol-2-il)nonil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida;
- (S)-2-(metilsulfonyl)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida;
- ((S)-2-ciclohexil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida;
- (R)-2-oxo-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)tiazolidina-4-carboxamida;
- 5 - (S)-2-cloro-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)isonicotinamida;
- (S)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida;
- (S)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)quinoxalin-6-carboxamida;
- 1-metil-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)piperidin-3-carboxamida;
- (S)-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida;
- 10 - (S)-6-cloro-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxamida;
- (S)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)-1H-indol-6-carboxamida;
- 1-metil-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)azepano-2-carboxamida;
- (S)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)-4-sulfamoilbutanamida;
- 2-metil-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)tetrahidrofurano-2-carboxamida;
- 15 - (S)-3,3-difluoro-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)ciclobutanocarboxamida;
- 3-(1-metilpiperidin-3-il)-N-((S)-7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)propanamida;
- (S)-3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)propanamida;
- (S)-N¹,N¹-dimetil-N²-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)oxalamida;
- (S)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida;
- 20 - (S)-3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida;
- (S)-4-metil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-7-carboxamida;
- (S)-2-(imidazo[2,1-b]tiazol-3-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida;
- (S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)azetidid-3-carboxamida;
- (S)-2-(2-aminotiazol-4-il)-N-(7-oxo-1-(5-feniloxazol-2-il)nonil)acetamida;
- 25 - N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpirrolidin-3-carboxamida;
- (S)-2-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-metilpropanamida;
- (S)-N¹-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-N²,N²-dimetiloxalamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoacetamida;
- (S)-3-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida;
- 30 - (S)-9-((2-(dimetilamino)etil)amino)-9-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)nonan-3-ona;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)quinuclidin-4-carboxamida;
- (R)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidid-3-carboxamida;
- (S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-N-metilacetamida;
- 35 - (S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)nonil)azetidid-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidid-3-carboxamida;
- (S)-1-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidid-3-carboxamida;

- (S)-1-acetil-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidid-3-carboxamida;
 - (S)-1-bencil-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidid-3-carboxamida;
 - (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidid-3-carboxamida;
 - (S)-4,4-difluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpirrolidin-2-carboxamida;
 5 - (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida;
 - (S)-4,4-difluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)pirrolidin-2-carboxamida;
 - (S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidid-3-carboxamida;
 - (S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-acetilazetidid-3-carboxamida;
 - (S)-2-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)butanamida;
 10 - (R)-2-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)butanamida;
 - (S)-N-(1-(5-(4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidid-3-carboxamida;
 - (2S,4S)-4-fluoro-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpirrolidin-2-carboxamida;
 - (S)-3-fluoro-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidid-3-carboxamida;
 - (S)-4-fluoro-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida;
 15 - (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-morfolino-2-oxoacetamida;
 - (S)-1-metil-N-(7-oxo-1-(5-(quinolin-8-il)oxazol-2-il)nonil)azetidid-3-carboxamida;
 N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida;
 (S)-2-(1H-imidazol-4-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(piridin-3-il)acetamida;
 20 (S)-3-(1H-imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(tiazol-2-il)acetamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)acetamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(pirimidin-2-il)acetamida;
 25 (S)-2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida;
 (S)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2,4-dimetiltiazol-5-carboxamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1,3-dimetilazetidid-3-carboxamida;
 30 N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidid-2-carboxamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 (S)-2-(2H-indazol-2-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)acetamida;
 35 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)nicotinamida;
 (S)-1-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)azetidid-3-carboxamida;

- (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-3-(piperidin-1-ilmetil)isotiazol-5-carboxamida;
 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 5 (S)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)acetamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)isotiazol-5-carboxamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;
 10 N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(1H-pirazol-1-il)propanamida;
 (S)-2-((dimetilamino)metil)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)tiazol-4-carboxamida;
 N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpiperidin-3-carboxamida;
 (S)-1-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)ciclopentanocarboxamida;
 (S)-3-(dimetilamino)-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida;
 15 (S)-2-(dimetilamino)-2-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)propanamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-2-(1-metilazetidín-3-il)acetamida;
 (S)-1-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)piperidin-4-carboxamida;
 (S)-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)tiazol-5-carboxamida;
 (S)-1-(dimetilamino)-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)ciclopentanocarboxamida;
 20 y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros de los mismos.
5. El compuesto según la reivindicación 4 que es (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros del mismo.
6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones previas para uso médico.
7. El compuesto según la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento de hemoglobinopatías y cáncer.
- 25 8. El compuesto para su uso según la reivindicación 7 en el que las hemoglobinopatías son β -talasemia o anemia de células falciformes.
9. Un compuesto de fórmula general (IV):



en la que:

- 30 X es C o S=O;
 A representa N;

n es 0, 1, 2 o 3;

5 R^1 es fenilo, heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8-10 miembros que contiene heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S; estando cualquiera de esos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos de ciano, halógeno, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carbonilo, arilo C_{6-10} , ariloxi C_{6-10} , aril C_{6-10} -carbonilo, $N(R^a)_2$, $SO_2N(R^a)_2$, $N(R^a)SO_2R^a$, heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ;

R^2 representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} ;

R^3 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

10 R^4 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, sulfonilamino, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , SO_2 -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , halocicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , nitro, $N(R^a)_2$, arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , aril C_{6-10} -alcoxi C_{1-6} ; heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, opcionalmente unidos por un grupo alquilo C_{1-4} ; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 7-13 miembros que contiene heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S; estando cualquiera de esos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos de uno o más grupos independientemente elegidos de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ;

20 R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o CR^5R^6 representa un carbonilo o CR^5R^6 representa un ciclopropilo;

25 cada R^a está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , alquil C_{1-6} -carbonilo y aril C_{6-10} -carbonilo; y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros del mismo, para su uso en el tratamiento de hemoglobinopatías.

10. El compuesto de fórmula general (IV) seleccionado de la siguiente lista:

-(S)-N1-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)-N2,N2-dimetiloxalamida;

-(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoacetamida;

-(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida;

30 -(S)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)acetamida;

-(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)tiazol-5-carboxamida;

-(S)-3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)propanamida;

-(S)-3-(dimetilamino)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)propanamida;

-(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida;

35 -(S)-1-metil-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-oxononil)azetidín-3-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros de los mismos, para su uso en el tratamiento de hemoglobinopatías.

11. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en el que las hemoglobinopatías son β -talasemia o anemia de células falciformes.

40 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos según una cualquiera de la reivindicación 1 a 6, sola o en combinación con otros compuestos activos, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos según una cualquiera de la reivindicación 9 o 10, sola o en combinación con otros compuestos activos, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de hemoglobinopatías.

14. La composición farmacéutica según la reivindicación 12 o 13, en la que el principio activo adicional es 2,2-dimetilbutirato, hidroxiiurea, decitabina, eritropoyetina, tricostatina, ácido valproico, o una combinación de los mismos.

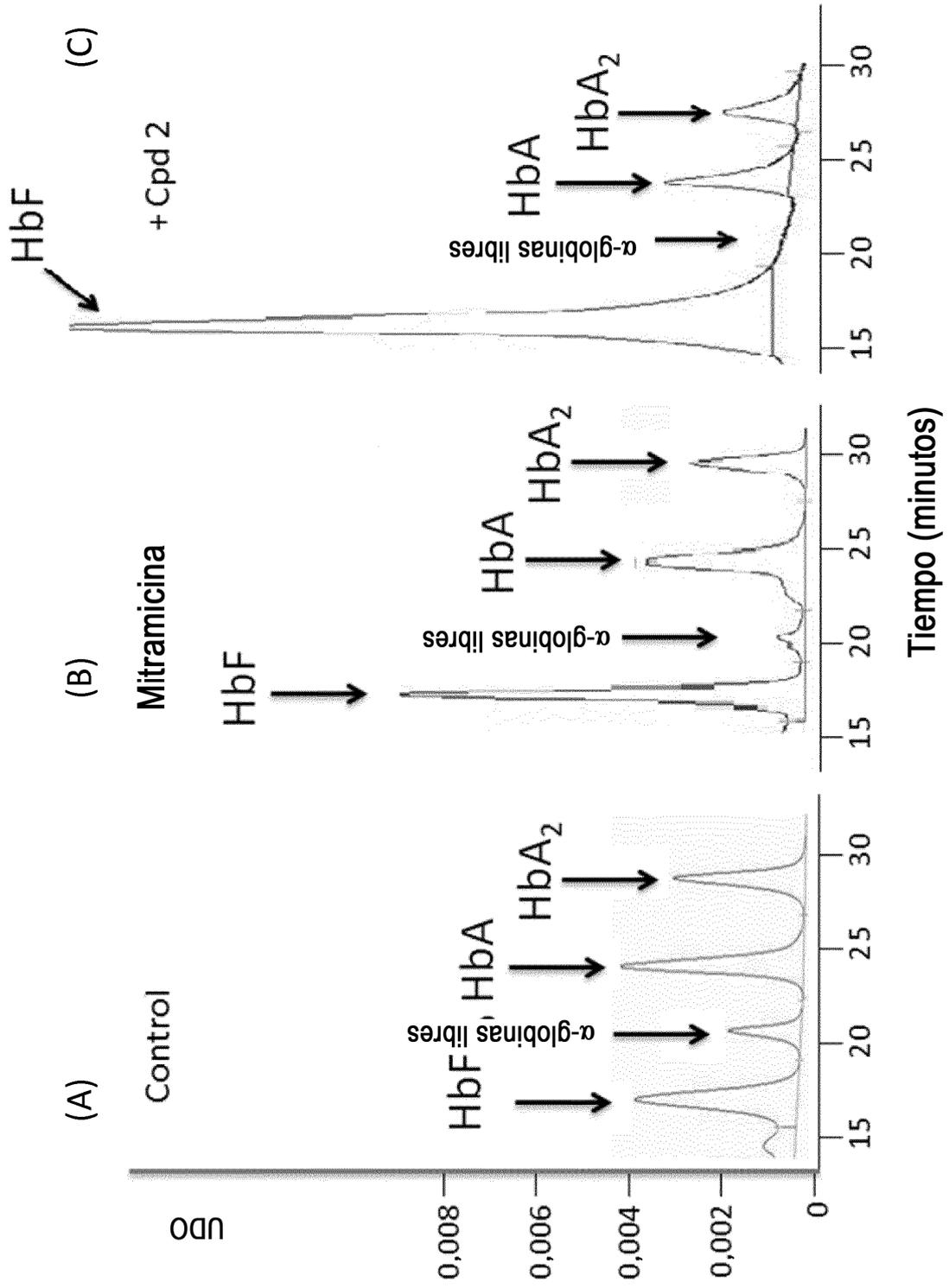


Fig. 1

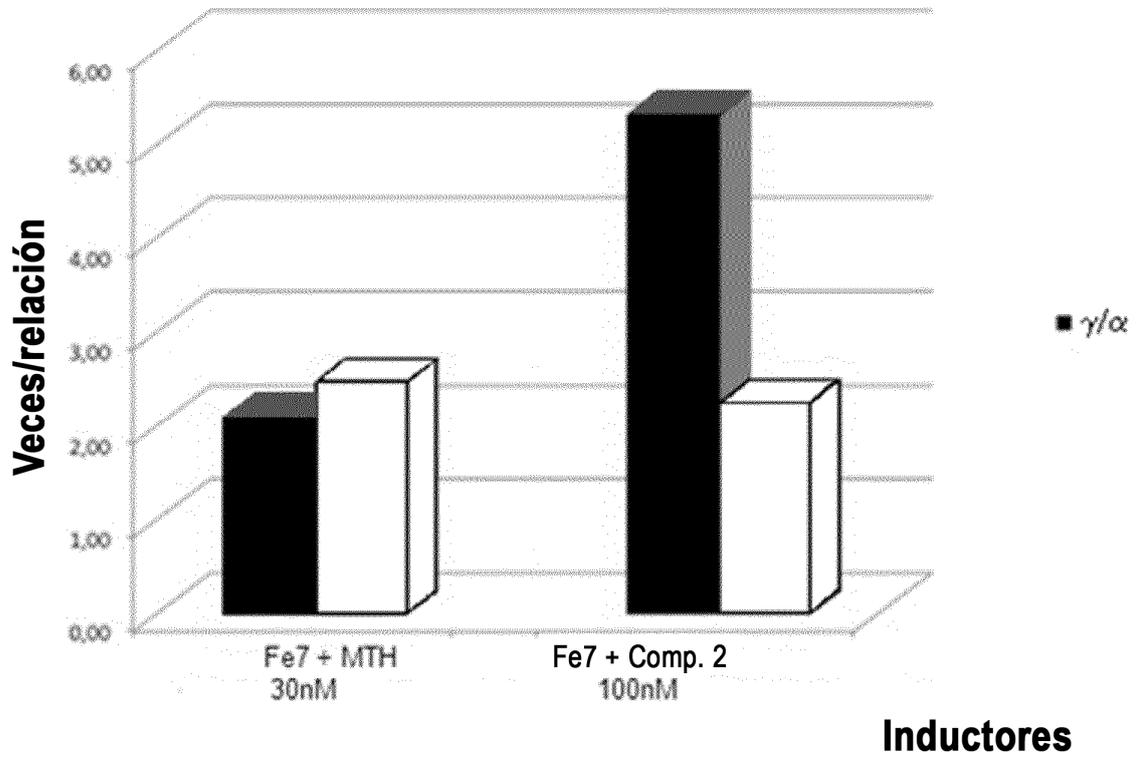


Fig. 2