

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 680 224**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027633**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14143666**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14722448 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2970139**

54 Título: **Inhibidores de HDAC**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361800170 P
07.08.2013 US 201361863235 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.09.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

JACQUES, VINCENT y
RUSCHE, JAMES, R.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 680 224 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de HDAC

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Se reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE.UU. nº 61/800.170, presentada el 15 de marzo de 2013, y de la Solicitud Provisional de EE.UU. nº 61/863.235, presentada el 7 de agosto de 2013.

Campo técnico

Esta descripción se dirige en general a compuestos que pueden inhibir enzimas histona desacetilasas ("HDAC") (p.ej., HDAC1, HDAC2, y HDAC3).

Antecedentes

10 Hasta la fecha, se han identificado 18 HDACs en seres humanos, y existen cada vez más pruebas de que las 18 histona desacetilasas (HDAC) en seres humanos no tienen una función redundante. Las HDACs se clasifican en tres grupos principales basándose en su homología hacia las proteínas de levadura. La clase I incluye HDAC1, HDAC2, HDAC3, y HDAC8, y tienen homología hacia RPD3 de levadura. HDAC4, HDAC5, HDAC7, y HDAC9 pertenecen a la clase IIa, y tienen homología hacia HDAC1 de levadura. HDAC6 y HDAC10 contienen dos sitios catalíticos y se clasifican como la clase IIb, mientras HDAC11 tiene residuos conservados en su centro catalítico que comparten las desacetilasas tanto de la clase I como de la clase II, y se coloca en la clase IV. Estas HDACs contienen zinc en su sitio catalítico, y se inhiben mediante compuestos como tricostatina A (TSA) y vorinostat [ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA)]. Las HDACs de clase III se conocen como sirtuinas. Tienen homología hacia Sir2 de levadura, requieren NAD⁺ como cofactor, y no contienen zinc en el sitio catalítico. En general, los inhibidores de HDAC de las HDACs dependientes de zinc incluyen un grupo de unión a Zn, así como un dominio de reconocimiento superficial.

25 Las HDACs están implicadas en la regulación de varios procesos celulares. Las histona acetiltransferasas (HATs) y HDACs acetilan y desacetilan residuos de lisina en los extremos N-terminales de las proteínas histonas, y de ese modo afectan a la actividad transcripcional. También se ha demostrado que regulan la acetilación postraducciona de al menos 50 proteínas distintas de las histonas, tales como α -tubulina (véase, por ejemplo, Kahn, N et al Biochem J 409 (2008) 581, Dokmanovic, M et al Mol Cancer Res 5 (2007) 981).

30 La alteración de la expresión génica por medio de la modificación de la cromatina se puede llevar a cabo inhibiendo las enzimas histona desacetilasas (HDAC). Existen pruebas de que la acetilación y desacetilación de histonas son mecanismos mediante los cuales se consigue la regulación transcripcional en una célula, un suceso importante en la diferenciación, proliferación, y apoptosis celular. Se ha planteado la hipótesis de que estos efectos se dan por medio de cambios en la estructura de la cromatina alterando la afinidad de las proteínas histonas hacia el ADN enrollado en el nucleosoma. Se cree que la hipoacetilación de las proteínas histonas incrementa la interacción de la histona con el esqueleto de fosfato del ADN. La unión más intensa entre la proteína histona y el ADN puede hacer que el ADN sea inaccesible a los elementos reguladores y la maquinaria transcripcional. Se ha demostrado que las HDACs catalizan la eliminación de grupos acetilo de los grupos ϵ -amino de los residuos de lisina presentes en la prolongación N-terminal de las histonas centrales, y de ese modo conduce a la hipoacetilación de las histonas y al bloqueo de la maquinaria transcripcional y los elementos reguladores.

40 La inhibición de HDAC, por lo tanto, puede conducir a la desrepresión transcripcional mediada por histona desacetilasa de genes supresores de tumores. Por ejemplo, las células tratadas en cultivo con inhibidores de HDAC han mostrado una inducción coherente del inhibidor de quinasas p21, que desempeña un papel importante en la detención del ciclo celular. Se cree que los inhibidores de HDAC incrementan la tasa de transcripción de p21 propagando el estado hiperacetilado de las histonas en la región del gen p21, y de ese modo el gen se hace accesible a la maquinaria transcripcional. Además, las proteínas distintas de las histonas implicadas en la regulación de la muerte celular y del ciclo celular también experimentan la acetilación de lisinas, y la desacetilación mediante HDACs e histona acetil transferasas (HATs).

50 Estas pruebas apoyan el uso de los inhibidores de HDAC en el tratamiento de diversos tipos de cánceres. Por ejemplo, la FDA ha aprobado vorinostat (ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA)) para tratar el linfoma cutáneo de células T, y se está investigando para el tratamiento de tumores sólidos y hematológicos. Además, hay otros inhibidores de HDAC en desarrollo para el tratamiento de la leucemia mielógena aguda, enfermedad de Hodgkin, síndromes mielodisplásicos y tumores sólidos. Los inhibidores selectivos de HDAC 1/2 también pueden ser útiles en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) (Stubbs, et al., Selective Inhibition of HDAC1 and HDAC2 is a Potential Therapeutic Option for B-ALL, Molecular Pharmacology, Drug Resistance: Poster II, Poster Board II-780 (5 de diciembre de 2010) y Witter et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 18:726-731 (2008) y Fournel et al., Mol. Cancer Ther. 7(4):759-68 (2008)).

55 También se ha demostrado que los inhibidores de HDAC inhiben las citocinas proinflamatorias, tales como las implicadas en trastornos autoinmunitarios e inflamatorios (p.ej. TNF- α). Por ejemplo, se demostró que el inhibidor de

HDAC MS275 ralentiza la progresión de la enfermedad y la destrucción de las articulaciones en la artritis inducida por colágeno en modelos de rata y ratón. Se ha demostrado que otros inhibidores de HDAC tienen eficacia en el tratamiento o la mejora de trastornos o afecciones inflamatorias en modelos o ensayos *in vivo* para trastornos tales como la enfermedad de Crohn, colitis, e inflamación e hipersensibilidad de las vías respiratorias. También se ha demostrado que los inhibidores de HDAC mejoran la inflamación de la médula espinal, la desmielinización, y la pérdida neuronal y axonal en la encefalomielitis autoinmunitaria experimental (véase, por ejemplo, Wanf L. et al., *Nat Rev Drug Disc*, 8:969 (2009)).

La expansión de repeticiones de tripletes en el ADN genómico está asociada a muchas afecciones neurológicas (p.ej., enfermedades neurodegenerativas y neuromusculares), que incluyen la distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome del cromosoma X frágil, enfermedad de Huntington, ataxias espinocerebelosas, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Kennedy, atrofia muscular espinobulbar, ataxia de Friedreich y enfermedad de Alzheimer. La expansión de repeticiones de tripletes puede provocar la enfermedad alterando la expresión génica. Por ejemplo, en la enfermedad de Huntington, ataxias espinocerebelosas, síndrome del cromosoma X frágil, y distrofia miotónica, las repeticiones expandidas conducen a un silenciamiento génico. En la ataxia de Friedreich, la anomalía del ADN hallada en el 98% de los pacientes de FRDA es una hiper-expansión inestable de una repetición de tripletes GAA en el primer intrón del gen de frataxina (véase Campuzano et al., *Science* 271:1423 (1996)), que conduce a una insuficiencia de frataxina que da como resultado una neurodegeneración espinocerebelosa progresiva. Debido a que pueden afectar a la transcripción y potencialmente corregir la desregulación transcripcional, se han ensayado los inhibidores de HDAC y se han demostrado que afectan positivamente a las enfermedades neurodegenerativas (véase Herman D et al, *Nat Chem Bio* 2 551 (2006) para la ataxia de Friedreich, Thomas EA et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 105 15564 (2008) para la enfermedad de Huntington).

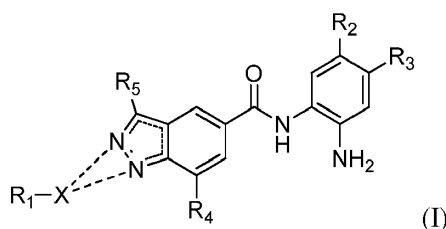
Los inhibidores de HDAC también pueden desempeñar un papel en afecciones y enfermedades relacionadas con las funciones cognitivas. De hecho, cada vez es más evidente que la transcripción es probablemente un elemento clave para los procesos de memoria a largo plazo (Alberini CM, *Physiol Rev* 89 121 (2009)), por lo que se resalta otro papel para los inhibidores de HDAC que pueden penetrar en el SNC. Aunque los estudios han demostrado que el tratamiento con inhibidores de HDAC inespecíficos, tales como butirato sódico, puede conducir a la formación de memoria a largo plazo (Stefanko DP et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 106 9447 (2009)), se sabe poco sobre el papel de las isoformas específicas. Un número limitado de estudios ha demostrado que, en los HDACs de clase I, el objetivo principal del butirato sódico, el inhibidor prototípico usado en los estudios de la función cognitiva, HDAC2 (Guan J-S et al, *Nature* 459 55 (2009)) y HDAC3 (McQuown SC et al, *J Neurosci* 31 764 (2011)) regulan los procesos de la memoria, y como tales son objetivos interesantes para el aumento o la extinción de la memoria en las afecciones que afectan a la memoria tales como, pero sin limitación, la enfermedad de Alzheimer, trastorno de estrés posttraumático o drogadicción.

Los inhibidores de HDAC, p.ej., los inhibidores selectivos de HDAC1 y/o HDAC2, también pueden ser útiles para tratar la enfermedad de células falciformes (SCD) y β -talasemia (bT). También pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo o los trastornos cerebrales con una neuroplasticidad mediada por cromatina alterada (Schoreder, et al., *PLoS ONE* 8(8): e71323 (2013)).

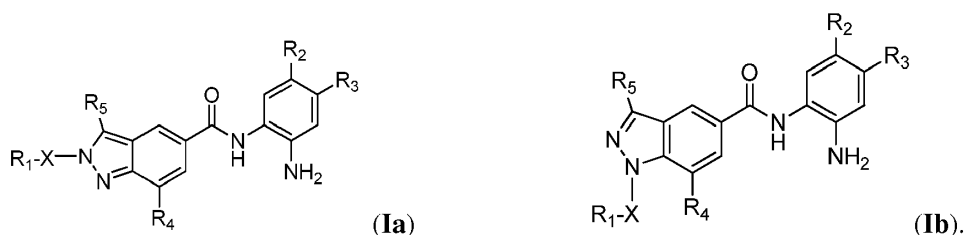
Los inhibidores de HDAC también pueden ser útiles para tratar enfermedades infecciosas, tales como las infecciones víricas. Por ejemplo, el tratamiento de las células infectadas por VIH con inhibidores de HDAC y fármacos antirretrovirales puede erradicar el virus de las células tratadas (Blazkova j et al *J Infect Dis.*, 1 de sep. de 2012;206(5):765-9; Archin NM et al *Nature*, 25 de julio de 2012, 487(7408):482-5).

Sumario

Esta descripción presenta compuestos que tienen la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

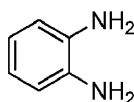


composiciones (p.ej., composiciones farmacéuticas) que contienen los mismos y métodos de uso de los mismos. Por claridad, la fórmula (I) abarca las dos fórmulas (Ia) y (Ib) siguientes:



Los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria inhiben las enzimas histona desacetilasas ("HDAC") (p.ej., HDAC1, HDAC2, y HDAC3). Aunque no se desea limitarse por la teoría, se cree que la porción de *orto*-amino (NH₂) benzamida de los compuestos de fórmula (I) interacciona con (p.ej., se une a) el zinc de las HDACs dependientes de zinc.

Como apreciará el técnico experto, sin embargo, la escisión del enlace amida en los compuestos de fórmula (I) (p.ej., durante el metabolismo de los compuestos de fórmula (I), estudiado a menudo mediante el uso del metabolismo *in vitro* de los compuestos de fórmula (I) en presencia de hepatocitos) puede conducir potencialmente a la liberación de *o*-fenilendiamina (OPD). OPD es un compuesto orgánico que tiene la fórmula química mostrada a continuación.



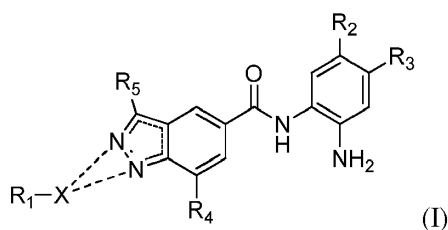
OPD es un carcinógeno conocido en animales, y un probable carcinógeno en seres humanos. Se usa principalmente como intermedio químico en la síntesis de colorantes, pigmentos y fungicidas. OPD es una molécula relativamente inestable incluso en su estado sólido. OPD puede provocar un envenenamiento agudo en animales, que conduce a temblores, convulsiones, salivación y depresión respiratoria [1]. Aunque OPD está reconocido como carcinógeno en animales, los estudios para establecer su relevancia en seres humanos, y los efectos de la exposición a OPD puntual y repetida en seres humanos no son concluyentes [2]. Los efectos adversos de OPD, tales como la genotoxicidad, toxicidad reproductiva, las reacciones alérgicas y la carcinogenicidad se informan en varios estudios animales [1]. Sontag et al (1981) informó que una administración oral de OPD durante 78 semanas conduce a un incremento significativo de tumores hepáticos en ratas macho - se descubrió que 5 de 16 ratas se vieron afectadas en un grupo al que se administró una dosis elevada de 16000 mg/kg de OPD, mientras que se detectaron tumores en 5 de 17 en un grupo de dosis baja de 8000 mg/kg [3, 4]. Un artículo del NCI describió la formación de tumores en la vejiga urinaria y la panza de ratas macho y hembra, y carcinoma hepatocelular en ratones de ambos sexos tras la dosificación de OPD [5]. También informa de OPD como un carcinógeno definitivo en ratas Fischer 344 y ratones B6C3F1 [5].

En contraste, los estudios de Saruta et al (1962) indicaron que no se formaron tumores debido a la administración subcutánea de OPD a ratas. Se administró a grupos de 5 ratas una dosis baja de 45 mg/kg cada dos días durante 11 meses, y una dosis elevada de 90 mg/kg cada dos días durante 5 meses. No se detectaron tumores en ninguno de los grupos [1, 6]. Sin embargo, la ACGIH clasificó OPD como probable carcinógeno en seres humanos en 1989 [2].

Los inventores han descubierto, sin embargo, que los metabolitos de los compuestos de fórmula (I) están sustancialmente exentos de OPD cuando los compuestos de fórmula (I) se someten a condiciones destinadas a imitar las rutas del metabolismo *in vivo*. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "sustancialmente exento de OPD" significa que no se detectó OPD mediante LC-MS/MS después de (i) incubar un compuesto de fórmula (I) con hepatocitos humanos, de mono, perro y rata, y (ii) tratar el entorno de metabolitos con una disolución ácida de fenilglioxal en un disolvente orgánico (esta adición conduce a la formación cuantitativa de 2-fenilquinoxalina, que se puede cuantificar fácilmente con un límite de cuantificación inferior bajo (LLOQ)). Véase la sección de Ejemplos.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria exhiben atributos adicionales, p.ej., valiosos para el desarrollo como compuestos farmacéuticamente útiles que muestran una unión a las proteínas del plasma relativamente reducida (p.ej., unión menor del 99%, p.ej., unión del 65% al 95%, p.ej., unión del 75% al 95%, p.ej., unión del 75%).

Por lo tanto, en un aspecto, se presenta un compuesto que tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

R_1 -X está unido solamente a uno de los átomos de nitrógeno del anillo;

X es:

5 (i) $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$;

(ii) enlace directo; o

(iii) $C=O$, $C(R^i)_2-C(=O)$, $C(=O)-C(R^i)_2$, SO_2-NR^k , NR^k-SO_2 , $C(=O)NR^k$ o $NR^k-C(=O)$;

en la que:

Y es un enlace, $CR^c=CR^d$, O, NR^e , o $S(O)_m$;

10 cada uno de A y B es, independientemente, un enlace, O, NR^f , o $S(O)_m$;

a es 1, 2, o 3;

b es 0, 1, 2, o 3;

m es 0, 1, o 2;

15 cada aparición de R^a y R^b se selecciona independientemente de H, F, OH, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, NH_2 , OCO-(alquilo C1-C6), OCO-(cicloalquilo C3-C6), alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6, y ciano; o

uno o más de lo siguiente puede ser aplicable con respecto a R^a y R^b :

dos R^a cualesquiera, junto con los carbonos a los que está unido cada uno, forman juntos cicloalquilo C3-C6 o heterociclilo que incluye 3-6 átomos en el anillo, en el que uno de los átomos del anillo heterociclilo se selecciona de O, $S(O)_m$ y NR^g ; o

20 un R^a y un R^b , junto con los carbonos a los que está unido cada uno, forman cicloalquilo C3-C6 o heterociclilo que incluye 3-6 átomos en el anillo, en el que uno de los átomos del anillo heterociclilo se selecciona de O; $S(O)_m$ y NR^g ; o

dos R^b cualesquiera, junto con los carbonos a los que está unido cada uno, forman cicloalquilo C3-C6 o heterociclilo que incluye 3-6 átomos en el anillo, en el que uno de los átomos del anillo se selecciona de O; $S(O)_m$ y NR^g ;

25 cada uno de R^c y R^d se selecciona independientemente de H, F, OH, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C5, NH_2 , OCO-(alquilo C1-C6), OCO-(cicloalquilo C3-C5), alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6, y ciano;

o R^c y R^d , junto con los carbonos a los que está unido cada uno, forman un cicloalquilo C5-C7 o heterociclilo que incluye 3-6 átomos en el anillo, en el que 1-2 de los átomos del anillo heterociclilo se seleccionan independientemente de O, $S(O)_m$ y NR^g ;

30 cada aparición de R^e , R^f , R^g y R^g' se selecciona independientemente de H, alquilo C1-C6, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^h$, $C(=O)O$ (alquilo C1-C6), $C(=O)N(R^i)_2$, y SO_2-R^h ; en el que R^h se selecciona de alquilo C1-C6, CH_2 -(heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo), CH_2 -(arilo C6-C10), y arilo C6-C10; y cada aparición de R^i se selecciona independientemente de H, alquilo C1-C6, CH_2 -(heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo), CH_2 -(arilo C6-C10), y arilo C6-C10;

35 cada aparición de R^j se selecciona independientemente de H, F, OH, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, NH_2 , OCO-(alquilo C1-C6), OCO-(cicloalquilo C3-C6), alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6, y ciano;

o R^j-C-R^j forman juntos cicloalquilo C3-C6 o heterociclilo que incluye 3-6 átomos en el anillo, en el que uno de los átomos del anillo heterociclilo se selecciona de O; $S(O)_m$ y NR^j ;

40 cada aparición de R^j y R^k se selecciona independientemente de H, alquilo C1-C6, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^m$, $C(=O)O$ (alquilo C1-C6), $C(=O)N(R^n)_2$, y SO_2-R^m , en el que R^m se selecciona de alquilo C1-C6, CH_2 -(heteroarilo que

incluye 5-10 átomos en el anillo), CH₂-(arilo C6-C10), y arilo C6-C10; y cada aparición de Rⁿ se selecciona independientemente de H, alquilo C1-C6, CH₂-(heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo), CH₂-(arilo C6-C10), y arilo C6-C10, y en el que la porción arilo y heteroarilo de R^m y Rⁿ puede estar sustituida opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, alquilo C1-C6, fluoro alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6, o ciano;

en la que además:

(a) cuando cada uno de A y B es un enlace, y b es 0, X tiene la fórmula siguiente: -Y-[C(R^a)₂]_a;

(b) cuando b es 0 o 1, A y B no pueden ser ambos heteroátomos; y

(c) cuando A o B sirve como punto de conexión de X a los átomos de nitrógeno del anillo, A o B no puede ser un heteroátomo;

R1 es:

(i) heteroarilo monocíclico o bicíclico que incluye 5-10 átomos en el anillo, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R^o, y S;

(ii) arilo C6-C10, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; o

(iii) cicloalquilo C3-C10 o cicloalqueno C3-C10, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-6 R^o;

(iv) hidrógeno;

R4 es H o R^o, y cada aparición de R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C₁-C₄); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)C(O)-; (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; -N*(R^o)₂, en el que R^o-N*-R^o forman juntos un anillo saturado que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, en el que 1 o 2 átomos del anillo son opcionalmente un heteroátomo seleccionado independientemente de NH, N(alquilo C1-C6), O, o S; formilo; formilalquilo (C₁-C₄); ciano; cianoalquilo (C₁-C₄); bencilo; benciloxi; (heterocicliil)-alquilo (C0-C6), en el que la porción heterocicliilo incluye 5 o 6 átomos en el anillo, en el que 1 o 2 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de NH, N(alquilo), O, o S; fenilo; heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R^o, y S, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; SO₂-alquilo(C1-C6); SO-alquilo(C1-C6); y nitro;

cada aparición de R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C₁-C₄); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)C(O)-; (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; formilo; formilalquilo (C₁-C₄); ciano; cianoalquilo (C₁-C₄); bencilo; benciloxi; (heterocicliil)-alquilo (C0-C6), en el que la porción heterocicliilo incluye 5 o 6 átomos en el anillo, en el que 1 o 2 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de NH, N(alquilo C1-C6), O, o S, y cuando dicha porción alquilo está presente, dicha porción alquilo sirve como punto de unión a R1; y cuando la porción alquilo no está presente, un átomo de carbono del anillo heterocicliilo sirve como punto de unión del heterocicliilo a R1; fenilo; heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-(alquilo C1-C6), y S; SO₂-alquilo(C1-C6); SO-alquilo(C1-C6); y nitro;

R5 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C₁-C₄); (alquilo C1-C6)C(O)-; formilo; formilalquilo (C₁-C₄); ciano; cianoalquilo (C₁-C₄); bencilo; (heterocicliil)-alquilo (C0-C6), en el que la porción heterocicliilo incluye 5 o 6 átomos en el anillo, en el que 1 o 2 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de NH, N(alquilo C1-C6), O, o S; fenilo; heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R^o, y S, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; SO₂-alquilo(C1-C6); SO-alquilo(C1-C6); y nitro;

R2 se selecciona de H, F, Cl, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CF₃, OCF₃, OCHF₂, fenilo; o fenilo sustituido con 1-3 R^o; y

R3 es H, F, o Cl.

En otro aspecto, se presenta un compuesto de fórmula (Ia).

En otro aspecto, se presenta un compuesto de fórmula (Ib).

En un aspecto adicional, se presentan los compuestos de fórmula (I) descritos específicamente en la presente memoria (o una sal, p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) (p.ej., los compuestos A1-A24, o A1-A15, p.ej., A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, o A24).

5 También se describe en la presente memoria una composición (p.ej., una composición farmacéutica), que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición puede incluir una cantidad eficaz del compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición puede incluir además un agente terapéutico adicional.

10 También se describe en la presente memoria una forma farmacéutica, que incluye de alrededor de 0,05 miligramos a alrededor de 2.000 miligramos (p.ej., de alrededor de 0,1 miligramos a alrededor de 1.000 miligramos, de alrededor de 0,1 miligramos a alrededor de 500 miligramos, de alrededor de 0,1 miligramos a alrededor de 250 miligramos, de alrededor de 0,1 miligramos a alrededor de 100 miligramos, de alrededor de 0,1 miligramos a alrededor de 50 miligramos, o de alrededor de 0,1 miligramos a alrededor de 25 miligramos) de un compuesto de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en la presente memoria. La forma farmacéutica puede incluir además un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o un agente terapéutico adicional.

15 En la presente memoria se proporcionan compuestos para el uso en la inhibición de una (o más) HDACs (p.ej., HDAC1 o HDAC2; p.ej., HDAC3) o más de una HDAC (p.ej., HDAC1 y HDAC2; p.ej., HDAC1 y HDAC3; p.ej., HDAC2 o HDAC3; p.ej., HDAC1, HDAC2, y HDAC3), en el que el compuesto es de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en la presente memoria. En ciertas realizaciones, los usos pueden incluir, p.ej., poner en contacto una (o más) HDACs (p.ej., HDAC1 o HDAC2; p.ej., HDAC3) de una muestra (p.ej., una célula o tejido) con un compuesto de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en la presente memoria. En otras realizaciones, los usos pueden incluir la administración de un compuesto de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en la presente memoria a un sujeto (p.ej., un mamífero, tal como un ser humano). Por lo tanto, en otro aspecto, se proporcionan métodos de cribado de compuestos que inhiben (p.ej., inhiben de manera selectiva) una o más HDACs (p.ej., HDAC1 o HDAC2; p.ej., HDAC3, p.ej., HDAC1 y HDAC2; p.ej., HDAC1 y HDAC3; p.ej., HDAC2 o HDAC3; p.ej., HDAC1, HDAC2, y HDAC3).

25 En un aspecto, se presenta un compuesto para el uso en la inhibición selectiva de HDAC3, en el que HDAC3 de una muestra (p.ej., una célula o tejido) se pone en contacto con un compuesto de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en la presente memoria; o se administra un compuesto de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en la presente memoria a un sujeto (p.ej., un mamífero, tal como un ser humano).

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

35 En un aspecto, se presenta un compuesto para el uso en la inhibición selectiva de HDAC1, HDAC2, y HDAC3, en el que HDAC1, HDAC2, y HDAC3 de una o más muestras (p.ej., una célula o tejido) se pone en contacto con un compuesto de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en la presente memoria; o se administra un compuesto de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en la presente memoria a un sujeto (p.ej., un mamífero, tal como un ser humano).

40 En un aspecto, se presenta un compuesto de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en la presente memoria para el uso en el tratamiento (p.ej., control, mitigación, mejora, alivio, o ralentización de la progresión) o la prevención (p.ej., retraso del inicio o reducción del riesgo de desarrollar) una enfermedad o trastorno mediado por HDAC1 o HDAC2 en un sujeto (p.ej., un mamífero, tal como un ser humano) que lo necesita.

45 En un aspecto, se presenta un compuesto de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en la presente memoria para el uso en el tratamiento (p.ej., control, mitigación, mejora, alivio, o ralentización de la progresión) o la prevención (p.ej., retraso del inicio o reducción del riesgo de desarrollar) una enfermedad o trastorno mediado por HDAC3 en un sujeto (p.ej., un mamífero, tal como un ser humano) que lo necesita.

50 En un aspecto, se presenta un compuesto de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en la presente memoria para el uso en el tratamiento (p.ej., control, mitigación, mejora, alivio, o ralentización de la progresión) o la prevención (p.ej., retraso del inicio o reducción del riesgo de desarrollar) una enfermedad o trastorno mediado por dos o más HDACs (p.ej., HDAC1 y HDAC2; p.ej., HDAC1 y HDAC3; p.ej., HDAC2 o HDAC3; p.ej., HDAC1, HDAC2, y HDAC3) en un sujeto (p.ej., un mamífero, tal como un ser humano) que lo necesita.

En un aspecto, se presenta un compuesto de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en la presente memoria para el uso en el tratamiento (p.ej., control, mitigación, mejora, alivio, o ralentización de la progresión) o la prevención (p.ej., retraso del inicio o reducción del riesgo de desarrollar) un trastorno neurológico tal como ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome del cromosoma X frágil, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinobulbar, y enfermedad de Alzheimer; un cáncer (p.ej. linfoma cutáneo de células T, linfomas de células B, y cáncer colorrectal, y leucemia linfoblástica aguda de células B); una enfermedad inflamatoria (p.ej., psoriasis, artritis reumatoide, y osteoartritis); una afección con deterioro de la memoria; trastorno del estado de ánimo, trastorno cerebral asociado a neuroplasticidad mediada por cromatina, trastorno de estrés posttraumático; una drogadicción; anemia de células falciformes, β -talasemia (bT), una infección por *Plasmodium falciparum* (p.ej., malaria), así como otras infecciones por parásitos en un sujeto (p.ej., un mamífero, tal como un ser humano) que lo necesita.

En un aspecto, se presenta un compuesto de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en la presente memoria para el uso en medicina.

En un aspecto, se presenta un compuesto de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en la presente memoria para el uso en el tratamiento de: una enfermedad o trastorno mediado por HDAC1 o HDAC2; una enfermedad o trastorno mediado por HDAC3; una enfermedad o trastorno mediado por HDAC3 y HDAC1 o HDAC2; una enfermedad o trastorno mediado por HDAC1 y HDAC2 y HDAC3; un trastorno neurológico tal como ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome del cromosoma X frágil, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Pitt-Hopkins, atrofia muscular espinobulbar, y enfermedad de Alzheimer; un cáncer (p.ej. linfoma cutáneo de células T, linfomas de células B, y cáncer colorrectal); una enfermedad inflamatoria (p.ej., psoriasis, artritis reumatoide, y osteoartritis); una afección con deterioro de la memoria; trastorno de estrés posttraumático; una drogadicción; una enfermedad infecciosa tal como VIH; una infección por *Plasmodium falciparum* (p.ej., malaria), así como otras infecciones por parásitos, LLA-B, bT, anemia de células falciformes, trastornos del estado de ánimo, o trastornos cerebrales asociados a neuroplasticidad mediada por cromatina.

En un aspecto, se presenta el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en la presente memoria en la preparación de un medicamento para el tratamiento de: una enfermedad o trastorno mediado por HDAC1 o HDAC2; una enfermedad o trastorno mediado por HDAC3; una enfermedad o trastorno mediado por HDAC3 y HDAC1 o HDAC2; una enfermedad o trastorno mediado por HDAC1 y HDAC2 y HDAC3; un trastorno neurológico tal como ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome del cromosoma X frágil, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Pitt-Hopkins, atrofia muscular espinobulbar, y enfermedad de Alzheimer; un cáncer (p.ej. linfoma cutáneo de células T, linfomas de células B, LLA-B, y cáncer colorrectal); una enfermedad inflamatoria (p.ej., psoriasis, artritis reumatoide, y osteoartritis); una afección con deterioro de la memoria; trastorno del estado de ánimo, trastornos cerebrales con neuroplasticidad mediada por cromatina alterada, anemia de células falciformes, β -talasemia, trastorno de estrés posttraumático; una drogadicción; una enfermedad infecciosa tal como VIH; Una infección por *Plasmodium falciparum* (p.ej., malaria), así como otras infecciones por parásitos.

En ciertas realizaciones, el sujeto puede ser un sujeto que lo necesita (p.ej., un sujeto que se ha identificado que necesita tal tratamiento, tal como un sujeto que tiene, o en riesgo de tener, una o más de las enfermedades o afecciones descritas en la presente memoria). La identificación de un sujeto que necesita tal tratamiento puede basarse en el juicio de un sujeto o un profesional sanitario y puede ser subjetivo (p.ej., opinión) u objetivo (p.ej., medible mediante un ensayo o método de diagnóstico). En ciertas realizaciones, el sujeto puede ser un mamífero. En ciertas realizaciones, el sujeto puede ser un ser humano.

También se describen en la presente memoria métodos de producción de los compuestos descritos en la presente memoria. En realizaciones, los métodos incluyen disponer de cualquiera de los compuestos intermedios descritos en la presente memoria y hacerlos reaccionar con uno o más reactivos químicos en una o más etapas para producir un compuesto de fórmula (I) o una sal (p.ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de los mismos como se define en la presente memoria.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria tienen estabilidades mejoradas (p.ej., incrementadas, p.ej., incrementadas en un factor de alrededor de 2 o más, p.ej., en comparación con otros inhibidores de HDAC de o-aminoanilida) en ácido. En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) tienen resistencias incrementadas a la degradación, p.ej., degradación menor de alrededor del 25% (p.ej., degradación menor de alrededor del 20%, degradación menor de alrededor del 15%, o degradación menor de alrededor del 10%) cuando se exponen a un pH ácido, p.ej., las condiciones ácidas destinadas a imitar las del estómago, p.ej., la incubación (p.ej., como una disolución 10 μ M) a 50 °C y a un pH de alrededor de 2,0 durante alrededor de cuatro horas. La resistencia de los compuestos a la degradación o el metabolismo a pH ácido puede ser una característica útil para un agente farmacéutico (p.ej., un fármaco). La estabilidad incrementada a pH bajo puede permitir, por ejemplo, que las etapas del proceso de preparación, tales como la formación de sal, se den sin una degradación

significativa de la sal deseada. Además, es preferible que los productos farmacéuticos administrados de manera oral sean estables al pH ácido del estómago. En ciertas realizaciones, los compuestos muestran una estabilidad incrementada cuando se exponen a un pH ácido, con semividas de estabilidad mayores p.ej. de 12 h, o p.ej. 18 h o p.ej. 24 h a pH 2 y 50 °C.

5 En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria inhiben de manera selectiva HDAC3, p.ej., inhiben de manera selectiva HDAC3 respecto de HDAC1 y HDAC2 (p.ej. exhiben una selectividad multiplicada por 5 o más, p.ej. exhiben una selectividad multiplicada por 25 o más). Aunque no se desea limitarse por la teoría, se cree que los inhibidores selectivos de HDAC3 pueden incrementar la expresión de frataxina, y por lo tanto podrían ser útiles en el tratamiento de afecciones neurológicas (p.ej., afecciones
10 neurológicas asociadas a una expresión reducida de frataxina, tal como la ataxia de Friedreich). También se cree que la inhibición de HDAC3 desempeña un papel importante en la consolidación de la memoria (McQuown SC et al., J Neurosci, 31:764 (2011)). Los inhibidores selectivos de HDAC3 podrían proporcionar ventajas para el tratamiento de afecciones neurológicas respecto del uso de los inhibidores de HDAC de amplio espectro reduciendo las toxicidades asociadas a la inhibición de otras HDACs. Tales inhibidores específicos de HDAC3 proporcionarían un mayor índice terapéutico, lo que daría como resultado una mejor tolerancia por parte de los pacientes durante el
15 tratamiento crónico o a largo plazo.

En ciertas realizaciones adicionales, los compuestos inhiben de manera selectiva HDAC1 y/o HDAC2 (p.ej., exhiben una selectividad multiplicada por 5 o más, p.ej. exhiben una selectividad multiplicada por 25 o más).

20 En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria inhiben HDAC1, HDAC2, y HDAC3. Aunque no se desea limitarse por la teoría, se cree que los inhibidores selectivos de HDAC3 pueden incrementar la expresión de frataxina, y por lo tanto podrían ser útiles en el tratamiento de afecciones neurológicas (p.ej., afecciones neurológicas asociadas a una expresión reducida de frataxina, tal como la ataxia de Friedreich).

25 En ciertas realizaciones, se ha demostrado que los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria inhiben histona desacetilasas de clase I, y esta inhibición ha dado como resultado una expresión incrementada de mARN de frataxina in vitro en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de pacientes con ataxia de Friedreich y en neuronas derivadas de células madre pluripotentes inducidas generadas a partir de una línea celular de un paciente de ataxia de Friedreich.

30 En ciertos aspectos, los compuestos descritos en la presente memoria inhiben la proliferación in vitro de células de cáncer colorrectal de una manera dependiente de la dosis. En las realizaciones adicionales, se espera que los compuestos descritos en la presente memoria que son específicos para la inhibición de HDAC3 y que muestran una distribución en el SNC incrementen la memoria a largo plazo in vivo mediante el uso del paradigma de reconocimiento de objetos nuevos.

35 En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria exhiben una penetración cerebral incrementada. Por ejemplo, se observan proporciones cerebro/plasma de más de alrededor de 0,25 (p.ej., más de alrededor de 0,50, más de alrededor de 1,0, más de alrededor de 1,5, o más de alrededor de 2,0) cuando se administran a ratones algunos de los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria. Por lo tanto, se espera que tales compuestos sean especialmente adecuados para las terapias que seleccionan como objetivo el cerebro (p.ej., afecciones neurológicas tales como la ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome del cromosoma X frágil, enfermedad de Huntington, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Pitt-Hopkins, ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinobulbar, y enfermedad de Alzheimer; una afección con deterioro de la memoria; trastorno de estrés
40 postraumático; una drogadicción).

45 En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria inhiben de manera selectiva HDAC3, p.ej., inhiben de manera selectiva HDAC3 respecto de HDAC1 y HDAC2 (p.ej., exhiben una selectividad multiplicada por 5 o más, p.ej. exhiben una selectividad multiplicada por 25 o más) y exhiben una penetración cerebral incrementada (p.ej., como se describió anteriormente).

50 En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria inhiben de manera selectiva HDAC1 y/o HDAC2, p.ej., inhiben de manera selectiva HDAC1 y/o HDAC2 respecto de HDAC3 (p.ej., exhiben una selectividad multiplicada por 5 o más, p.ej. exhiben una selectividad multiplicada por 25 o más) y exhiben una penetración cerebral incrementada (p.ej., como se describió anteriormente).

Las realizaciones también pueden incluir una o más de las características descritas en la descripción detallada y en las reivindicaciones.

Definiciones

55 El término "hepatocito" se refiere a preparaciones, p.ej., preparaciones disponibles comercialmente, de células derivadas de tejido hepático que se pueden obtener de tejido hepático de ratón, rata, perro, mono, o ser humano.

El término "mamífero" incluye organismos, que incluyen ratones, ratas, vacas, ovejas, cerdos, conejos, cabras, caballos, monos, perros, gatos, y seres humanos.

5 "Una cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico (p.ej., trata, p.ej., controla, mitiga, mejora, alivia, o ralentiza la progresión de; o previene, p.ej., retrasa el inicio o reduce el riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno, o afección o síntomas de la misma) en el sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto proporciona una indicación o siente un efecto). Una cantidad eficaz del compuesto descrito anteriormente puede oscilar de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 1000 mg/kg, (p.ej., de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg, de 10 alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg). Las dosis eficaces también variarán dependiendo de la vía de administración, así como de la posibilidad de co-uso con otros agentes.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

15 En general, y a menos que se indique de otra manera, los nombres de prefijos de sustituyentes (radicales) derivan del hidruro original (i) sustituyendo el "-ano" del hidruro original con el sufijo "-ilo"; o (ii) sustituyendo el "-o" del hidruro original con el sufijo "-ilo"; (en este caso, a el/los átomo(s) con la valencia libre, cuando se especifica(n), se le(s) dan números tan bajos como sea coherente con cualquier numeración establecida del hidruro original). También se usan a lo largo de la presente memoria los nombres abreviados aceptados, p.ej., furilo, piridilo, y piperidilo, y los nombres comunes, p.ej., fenilo y tienilo. También se asumen los sistemas convencionales de asignación de números/letras para la numeración de sustituyentes.

20 Se usan las siguientes definiciones, a menos que se describa de otra manera. Los valores específicos y generales enumerados más adelante para los radicales, sustituyentes, e intervalos son ilustrativos solamente; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los intervalos definidos para los radicales y sustituyentes. Alquilo, alcoxi, y similares indican grupos tanto lineales como ramificados.

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

30 A lo largo de las definiciones, se usa el término "Cy-Cz" (p.ej., C1-C6 y similares), en el que y y z son números enteros, e indican el número de carbonos, en el que y-z indica un intervalo que incluye los valores extremos.

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

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término "arilo", empleado solo o en combinación con otras expresiones, se refiere a un resto de hidrocarburo aromático monocíclico o un resto de hidrocarburo policíclico (p.ej., que tiene 2, 3 o 4 anillos condensados) que incluye al menos un anillo aromático. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo y tetralinilo. En ciertas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a 10 átomos de carbono.

40 Como se hace referencia en la presente memoria, "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico o bicíclico o policíclico condensado, que comprende 5-10 átomos en el anillo que incluye al menos un anillo aromático, cada uno de los cuales contiene al menos uno (en general uno a alrededor de tres) átomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre (seleccionados independientemente cuando hay presente más de un anillo). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridilo, pirazolilo, pirrolilo, 2-oxo-indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydro-isoquinolinilo, benzofuranilo, indolilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo (también conocido como metilendioxifenilo) y el correspondiente análogo difluoro (CF₂), tiazolilo, 2-oxopiridinilo, N-óxido de piridinilo, pirimidinilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazinilo, isotiazolilo, 1,2-tiazinil-1,1-dióxido, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, dioxindolilo (isatina), ftalimido; heteroarilos que 50 contienen un átomo de nitrógeno en el anillo como cabeza de puente y opcionalmente otros átomos en el anillo que son heteroátomos, tales como indolizínilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopiridinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo, triazolopiridinilo, imidazotiazolilo, imidazooxazolilo); y los congéneres dihidro y tetrahydro de los sistemas de anillos completamente insaturados.

55 Tal como se usa en la presente memoria, la frase "sustituido opcionalmente" significa sin sustituir (p.ej., sustituido con un H) o sustituido. Tal como se usa en la presente memoria, el término "sustituido" significa que se elimina un átomo de hidrógeno y se sustituye por un sustituyente. Se entiende que la sustitución en un átomo determinado está limitada por la valencia. El uso de un prefijo de sustituyente (radical), tal como alquilo, sin el modificador "sustituido opcionalmente" o "sustituido" se entiende que significa que el sustituyente particular está sin sustituir. Sin embargo,

el uso de "fluoro alquilo Cy-Cz" sin el modificador "sustituido opcionalmente" o "sustituido" todavía se entiende que significa un grupo alquilo, en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por fluoro.

5 A menos que se indique de otra manera, la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen explícitamente en la presente memoria se consigue nombrando la porción terminal de la funcionalidad seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. En general, el punto de unión para un sustituyente se indica mediante el último término del grupo. Por ejemplo, (heterociclil)-alquilo (C1-C6) se refiere a un resto heterociclilo -alquileo-, en el que el conector alquileo tiene 1 a 6 carbonos, y el sustituyente se une a través del conector alquileo.

10 Tal como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto hidrocarburo cíclico saturado que comprende 3-10 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. Se entiende que cuando dos sustituyentes se unen para formar un grupo cicloalquilo, puede ser un cicloalquileo.

15 Tal como se usa en la presente memoria, el término "cicloalqueno", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto hidrocarburo cíclico parcialmente saturado que comprende 3-10 átomos de carbono. Un grupo cicloalqueno ejemplar es ciclohexeno. Se entiende que cuando dos sustituyentes se unen para formar un grupo cicloalqueno, puede ser un cicloalqueno.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "ciano", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -CN, en el que los átomos de carbono y nitrógeno están unidos mediante un triple enlace.

20 Tal como se usa en la presente memoria, el término "halo alquilo Cy-Cz" y similares, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene de un átomo de halógeno a 2n+1 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, en el que "n" es el número de átomos de carbono del grupo alquilo. En ciertas realizaciones, los átomos de halógeno son átomos de flúor.

25 Tal como se usa en la presente memoria, "haloalcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF₃. En ciertas realizaciones, los átomos de halógeno son átomos de flúor.

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término "heterociclilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un sistema de anillo saturado que comprende 3-10 átomos en el anillo, que tiene átomos de carbono en el anillo y al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, azufre, y oxígeno (seleccionados independientemente cuando hay presentes más de uno). Cuando el grupo heterociclilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los grupos heterociclilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o bicíclicos o policíclicos (p.ej., que tienen 2 anillos condensados). Los grupos heterociclilo también pueden incluir grupos heterocicloalquilo con cabeza de puente. Tal como se usa en la presente memoria, "grupo heterociclilo con cabeza de puente" se refiere a un resto heterociclilo que contiene al menos un heteroátomo como cabeza de puente (p.ej., nitrógeno). En ciertas realizaciones, los átomos de carbono o heteroátomos de el/los anillo(s) del grupo heterocicloalquilo se pueden oxidar para formar un grupo carbonilo, o sulfonilo (u otro conector oxidado) o un átomo de nitrógeno se puede hacer cuaternario. Se entiende que cuando dos sustituyentes se unen para formar un grupo heterocicloalquilo, puede ser un heterocicloalquileo.

40 Con respecto a cualquiera de los grupos anteriores que contienen uno o más sustituyentes, se entiende, por supuesto, que tales grupos no contienen ninguna sustitución o patrones de sustituciones que sean poco factibles estéricamente y/o inviables sintéticamente. Además, los compuestos descritos en la presente memoria incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surgen de la sustitución de estos compuestos.

45 A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende habitualmente alguien de experiencia habitual en la técnica. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria en la práctica o ensayo de las realizaciones descritas en la presente memoria, los métodos y materiales adecuados se describen más adelante.

En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, lo que incluye las definiciones. Además, los materiales, métodos, y ejemplos son solamente ilustrativos, y no pretenden ser limitantes.

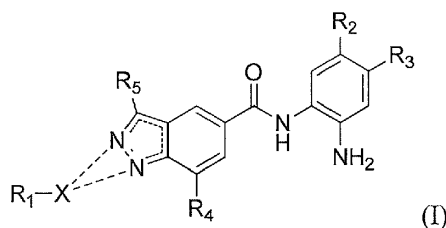
50 Otras características y ventajas de la descripción serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, y de las reivindicaciones.

Se aprecia que ciertas características de la descripción, que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones diferentes, también se pueden proporcionar combinadas en una única realización. A la inversa, diversas características de la descripción que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier sub-combinación adecuada.

Así, por simplicidad en la exposición, también se entiende que cuando en esta memoria descriptiva se define un grupo mediante "como se define en la presente memoria" (o similares), las definiciones para ese grupo particular incluyen la primera definición genérica que se proporciona y la más amplia, así como cualesquier definiciones subgenéricas y específicas definidas en esta memoria descriptiva. Además, por simplicidad en la exposición, la definición "sustituyente distinto de hidrógeno" se refiere colectivamente a las posibilidades distintas de hidrógeno para esa variable particular.

Descripción detallada

Esta descripción presenta compuestos que tienen la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



composiciones (p.ej., composiciones farmacéuticas) que contienen los mismos y métodos de uso de los mismos.

I. COMPUESTOS

A. Variable X

1.

En ciertas realizaciones, X es $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$. Las realizaciones también pueden incluir una o más de las características descritas en [a] - [d] a continuación.

a.

A es un enlace y/o B es un enlace (en ciertas realizaciones, cada uno de A y B es un enlace; o uno de A y B (p.ej., B) es un enlace, y el otro de A y B (p.ej., A) es distinto de un enlace, p.ej., O o NR^f , p.ej., O; en realizaciones, cada uno de A y B es distinto de $S(O)_m$).

Cada aparición de R^a y R^b (cuando está presente) se selecciona independientemente de H, F, OH, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, NH_2 , OCO-(alquilo C1-C6), OCO-(cicloalquilo C3-C6), alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6, y ciano.

Cada aparición de R^a y R^b (cuando está presente) se selecciona independientemente de H, F, alquilo C1-C6, y cicloalquilo C3-C6.

Cada aparición de R^a y R^b (cuando está presente) es H.

Es aplicable uno o más (p.ej., uno) de lo siguiente:

dos R^a cualesquiera, junto con los carbonos a los que está unido cada uno, forman juntos cicloalquilo C3-C6 o heterociclilo que incluye 3-6 átomos en el anillo, en el que uno de los átomos del anillo heterociclilo se selecciona de O; $S(O)_m$ y NR^g ; en estas realizaciones, cualquier aparición restante de R^a y cualquier aparición de R^b se definen cada una independientemente según una o más de las definiciones precedentes o siguientes concernientes a R^a y R^b ; o

un R^a y un R^b , junto con los carbonos a los que está unido cada uno, forman cicloalquilo C3-C6 o heterociclilo que incluye 3-6 átomos en el anillo, en el que uno de los átomos del anillo heterociclilo se selecciona de O; $S(O)_m$ y NR^g ; en estas realizaciones, el otro R^a , el otro R^b , y cualquier otra aparición restante de R^a y R^b se definen cada una independientemente según una o más de las definiciones precedentes o siguientes concernientes a R^a y R^b ; o

dos R^b cualesquiera, junto con los carbonos a los que está unido cada uno, forman cicloalquilo C3-C6 o heterociclilo que incluye 3-6 átomos en el anillo, en el que uno de los átomos del anillo se selecciona de O; $S(O)_m$ y NR^g ; en estas realizaciones, cada aparición de R^a y cualquier otra aparición restante de R^b se definen cada una independientemente según una o más de las definiciones precedentes concernientes a R^a y R^b .

b.

En ciertas realizaciones, Y es $CR^c=CR^d$ (en ciertas realizaciones, el doble enlace entre CR^c y CR^d tiene la configuración *trans*; en otras realizaciones, el doble enlace entre CR^c y CR^d tiene la configuración *cis*). Las realizaciones pueden incluir una o más de las características siguientes.

El doble enlace entre CR^c y CR^d tiene la configuración *trans*. Cada uno de R^c y R^d se selecciona, independientemente, de H, F, OH, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C5, NH₂, OCO-(alquilo C1-C6), OCO-(cicloalquilo C3-C5), alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6, y ciano. En ciertas realizaciones, cada uno de R^c y R^d es H.

A es un enlace y/o B es un enlace (en ciertas realizaciones, cada uno de A y B es un enlace).

- 5 Cada uno de R^a y R^b puede ser como se define en la presente memoria (véanse, por ejemplo, las características de R^a y R^b descritas anteriormente en la sección [I][A][1][a]).

a es 1 o 2 (p.ej., 1). b es 0 o 1 (p.ej., 0).

a es 1 o 2, p.ej., 1; y b es 0 o 1, p.ej., 0 (en las realizaciones adicionales, cada uno de A y B es además un enlace).

- 10 b es 0 (en realizaciones, a es 1 o 2, p.ej., 1; en las realizaciones adicionales, cada uno de A y B es además un enlace).

X es -CH=CH-C(R^a)₂-. En ciertas realizaciones, cada R^a es hidrógeno. En otras realizaciones, cada R^a es un sustituyente distinto de hidrógeno (p.ej., alquilo C1-C6), y cada R^a puede ser igual o diferente, p.ej., igual. Por ejemplo, cada R^a puede ser el mismo alquilo C1-C6, tal como CH₃.

- 15 X es -CH=CH-CH(R^a)-. En ciertas realizaciones, R^a es hidrógeno; en otras realizaciones, R^a es un sustituyente distinto de hidrógeno (p.ej., como se describió anteriormente).

- 20 X es -CH=CH-C(R^a)₂-C(R^a)₂-. En ciertas realizaciones, cada R^a es hidrógeno. En otras realizaciones, cada R^a es un sustituyente distinto de hidrógeno (p.ej., alquilo C1-C6), y cada R^a puede ser igual o diferente, p.ej., igual. Por ejemplo, cada R^a puede ser el mismo alquilo C1-C6, tal como CH₃. En otras realizaciones, en un par germinal de R^as, cada R^a es hidrógeno; y en el otro par germinal de R^as, cada R^a es un sustituyente distinto de hidrógeno (p.ej., como se describió anteriormente).

X es -CH=CHCH(R^a)CH(R^a)-. En ciertas realizaciones, cada R^a es hidrógeno; en otras realizaciones, cada R^a es un sustituyente distinto de hidrógeno; en otras realizaciones, un R^a es hidrógeno, y el otro es un sustituyente distinto de hidrógeno.

- 25 Por ejemplo, X es -CH=CH-CH₂- o -CH=CH-CH₂-CH₂- (p.ej., en las realizaciones anteriores, el doble enlace puede tener la configuración *trans*; y además cada uno de A y B puede ser un enlace). En ciertas realizaciones, X es -CH=CH-CH₂- (p.ej., *trans*).

c.

En ciertas realizaciones, Y es O, NR^e, o S(O)_m; p.ej., Y es O o NR^e. Las realizaciones pueden incluir una o más de las características siguientes.

- 30 Y es O.

Y es NR^e (p.ej., R^e es alquilo C1-C6).

A es un enlace y/o B es un enlace (en ciertas realizaciones, cada uno de A y B es un enlace).

Cada uno de R^a y R^b puede ser como se define en la presente memoria (véanse, por ejemplo, las características de R^a y R^b descritas anteriormente en la sección [I][A][1][a]).

- 35 a es 2 o 3 (p.ej., 2) y b es opcionalmente distinto de 0 (p.ej., 1 o 2); en realizaciones, A es un enlace; o A es distinto de un enlace, p.ej., O o NR^f, p.ej., O; y B es un enlace. Se proporcionan algunos ejemplos a continuación: a es 2 o 3 (p.ej., 2), b es 0; y cada uno de A y B es un enlace. a es 2 o 3 (p.ej., 2), b es distinto de 0 (p.ej., 1 o 2), y cada uno de A y B es un enlace. a es 2 o 3 (p.ej., 2), b es distinto de 0 (p.ej., 2 o 3), A es distinto de un enlace, p.ej., O o NR^f, p.ej., O, y B es un enlace.

- 40 Por ejemplo, X es -O-(CH₂)₂₋₃ (p.ej., 2) o -N(CH₃)-(CH₂)₂₋₃ (p.ej., 2).

d.

En ciertas realizaciones, Y es un enlace. Las realizaciones pueden incluir una o más de las características siguientes.

- 45 A es un enlace, O, o NR^e (p.ej., A es un enlace o O, p.ej., A es un enlace) y/o B es un enlace. En ciertas realizaciones, A es un enlace y B es un enlace.

Cada uno de R^a y R^b puede ser como se define en la presente memoria (véanse, por ejemplo, las características de R^a y R^b descritas anteriormente en la sección [I][A][1][a]).

b es 0 (en realizaciones, a pueden ser 1, 2, o 3 (p.ej., 1) y uno o más de lo siguiente puede ser aplicable: A es un enlace, A es distinto de un enlace, tal como O; B es un enlace, cada uno de R^a es H; p.ej., A es un enlace, a es 1, B es un enlace; p.ej., X es CH₂).

- 5 b es 1, 2, o 3 (en realizaciones, a puede ser 1, 2, o 3 y uno o más de lo siguiente puede ser aplicable: A es un enlace, A es distinto de un enlace, tal como O; B es un enlace, cada uno de R^a es H, cada uno de R^b es H). En algunas de estas realizaciones, X tiene una longitud de no más de 4 átomos.

2.

En ciertas realizaciones, X es un enlace.

B. Variables R4 y R5

- 10 En ciertas realizaciones, R4 es hidrógeno o halo (p.ej., cloro).

En ciertas realizaciones, R4 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R5 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, cada uno de R4 y R5 es H.

En ciertas realizaciones, cada uno de R4 y R5 es un sustituyente distinto de H.

- 15 C. Variable R1

1.

- 20 En ciertas realizaciones, R1 es arilo C6-C10, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o. En ciertas realizaciones, R1 es fenilo o naftilo (p.ej., fenilo), que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o (en realizaciones, cada R^o se selecciona independientemente de F, OH, alquilo C1-C6, fluoroalquilo (C1-C6), cicloalquilo C3-C6, NH₂, alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6, y ciano).

En otras realizaciones, R1 es arilo C8-C10, que contiene un anillo fenilo condensado a un anillo no aromático y que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o (p.ej., indanilo o tetralinilo sustituido opcionalmente).

2.

- 25 En ciertas realizaciones, R1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico que incluye 5-10 átomos en el anillo, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; en el que 1-4 de los átomos del anillo es/son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R^o, y S.

En ciertas realizaciones, R1 es heteroarilo monocíclico, tal como piridilo.

En otras realizaciones, R1 es heteroarilo bicíclico, tal como los que son completamente aromáticos, tales como indolilo y similares.

- 30 En otras realizaciones, R1 es heteroarilo bicíclico que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo como cabeza de puente y opcionalmente otros átomos en el anillo que son heteroátomos, tal como indolizínilo, pirrolopirimidínilo, pirazolopiridinilo, imidazopiridinilo, imidazopiriazínilo, triazolopiridinilo, imidazotiazolilo, imidazooxazolilo.

- 35 Otros ejemplos de grupos heteroarilo R1 incluyen, sin limitación, pirazolilo, pirrolilo, 2-oxo-indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidro-isoquinolinilo, benzofuranilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo (también conocido como metilendioxfenilo) y el análogo difluoro (CF₂) correspondiente, tiazolilo, 2-oxopiridinilo, N-óxido de piridinilo, pirimidínilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazinilo, isotiazolilo, 1,2-tiazinil-1,1-dióxido, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, dioxoindolilo (isatina), ftalimido, y los congéneres dihidro y tetrahidro de los sistemas de anillos completamente insaturados.

- 40 3.

En ciertas realizaciones, R1 es heterociclilo que incluye 4-10 átomos en el anillo, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; en el que 1-4 de los átomos del anillo es/son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R^o, y S (p.ej., heterociclilo bicíclico que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo como cabeza de puente y opcionalmente otros átomos en el anillo que son heteroátomos).

- 45 Los ejemplos de grupos heterociclilo R1 incluyen, sin limitación, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, azepanilo, isoxazolidínilo, oxazolidínilo, tiazolidínilo, imidazolinilo, quinuclidínilo, isotiazolidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfona, dioxanilo, tropanilo y otras aminas bicíclicas en puente, quinuclidínilo.

4.

En ciertas realizaciones, R1 es H.

5.

5 En ciertas realizaciones, R1 es cicloalquilo C3-C10 (p.ej., C3-C8, C3-C6, C3-C5) o cicloalqueno C3-C10 (p.ej., C3-C8, C3-C6, C3-C5), cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o.

En ciertas realizaciones, R1 es cicloalquilo C3-C10, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o.

En ciertas realizaciones, R1 es cicloalquilo C3-C8, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o.

En ciertas realizaciones, R1 es cicloalquilo C3-C6, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o.

En ciertas realizaciones, R1 es cicloalquilo C3-C5, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o.

10 En ciertas realizaciones, R1 es cicloalquilo C3-C10 sin sustituir. En ciertas realizaciones, R1 es cicloalquilo C3-C8 sin sustituir. En ciertas realizaciones, R1 es cicloalquilo C3-C6 sin sustituir. En ciertas realizaciones, R1 es cicloalquilo C3-C5 sin sustituir.

Los ejemplos de cicloalquilo R1 incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2,6-dimetilciclohexilo, 2,2,6,6-tetrametilciclohexilo.

15 En ciertas realizaciones, R1 es ciclopropilo, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o. En ciertas realizaciones, R1 es ciclopropilo sin sustituir.

D. Variables R2 y R3

1.

20 En ciertas realizaciones, R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno (p.ej., fenilo, fenilo sustituido, tienilo, tiazolilo, y pirazol-1-ilo), y R3 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, los compuestos pueden exhibir selectividad hacia HDAC 1 y/o 2.

2.

En ciertas realizaciones, R2 es hidrógeno, y R3 es un sustituyente distinto de hidrógeno (p.ej., fluoro). En ciertas realizaciones, los compuestos pueden exhibir selectividad hacia HDAC 3.

25 3.

En ciertas realizaciones, cada R2 y R3 es hidrógeno.

E. Combinaciones No Limitantes

En ciertas realizaciones, las variables, X, R1, R2, R3, R4, R5, y R^o (y sus sub-definiciones concomitantes) se pueden combinar tal como se proporciona a continuación:

30 (a)

X es:

(i) -Y-[C(R^a)₂]_a-A-[C(R^b)₂]_b-B-;

(ii) enlace directo; o

(iii) C=O, C(R^j)₂-C(=O), C(=O)-C(R^j)₂, SO₂-NR^k, NR^k-SO₂, C(=O)NR^k o NR^k-C(=O);

35 R1 es:

(i) heteroarilo monocíclico o bicíclico que incluye 5-10 átomos en el anillo, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R^o, y S;

(ii) arilo C6-C10, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o;

40 (iii) cicloalquilo C3-C10 o cicloalqueno C3-C10, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o;

(iv) hidrógeno;

- R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C₁-C₄); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)C(O)-; (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; -N*(R^o)₂, en el que R^o-N*-R^o forman juntos un anillo saturado que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, en el que 1 o 2 átomos del anillo son opcionalmente un heteroátomo seleccionado independientemente de NH, N(alquilo C1-C6), O, o S; ciano; fenilo; heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R^o, y S, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; y SO₂-alquilo(C1-C6);
- 5 R4 es hidrógeno o halo;
- R5 es hidrógeno; y
- 10 (i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno;
- (b)
- X es -Y-[C(R^a)₂]_a-A-[C(R^b)₂]_b-B-;
- R1 es:
- 15 (i) heteroarilo monocíclico o bicíclico que incluye 5-10 átomos en el anillo, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R^o, y S;
- (ii) arilo C6-C10, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; o
- (iii) cicloalquilo C3-C10 o cicloalqueno C3-C10, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o;
- 20 (iv) hidrógeno;
- R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C₁-C₄); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)C(O)-; (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; -N*(R^o)₂, en el que R^o-N*-R^o forman juntos un anillo saturado que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, en el que 1 o 2 átomos del anillo son opcionalmente un heteroátomo seleccionado independientemente de NH, N(alquilo C1-C6), O, o S; ciano; fenilo; heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R^o, y S, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; y SO₂-alquilo(C1-C6);
- 25 R4 es hidrógeno o halo;
- R5 es hidrógeno; y
- 30 (i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno;
- (c)
- X es -Y-[C(R^a)₂]_a-A-[C(R^b)₂]_b-B-, e Y es un enlace;
- R1 es:
- 35 (i) heteroarilo monocíclico o bicíclico que incluye 5-10 átomos en el anillo, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R^o, y S;
- (ii) arilo C6-C10, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; o
- (iii) cicloalquilo C3-C10 o cicloalqueno C3-C10, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o;
- 40 (iv) hidrógeno;
- R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, y fluoroalquilo(C1-C6);
- R4 es hidrógeno o halo;
- R5 es hidrógeno; y
- 45 (i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno;

(d)

X es $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$, Y es un enlace, y cada aparición de R^a y R^b se selecciona independientemente de H, F, OH, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, NH_2 , OCO-(alquilo C1-C6), OCO-(cicloalquilo C3-C6), alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6, y ciano;

5 R1 es:

(i) heteroarilo monocíclico o bicíclico que incluye 5-10 átomos en el anillo, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o ; en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N- R^o , y S;

(ii) arilo C6-C10, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o ; o

10 (iii) cicloalquilo C3-C10 o cicloalqueno C3-C10, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o ;

(iv) hidrógeno;

R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, y fluoroalquilo(C1-C6);

R4 es hidrógeno o halo;

R5 es hidrógeno; y

15 (i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno;

(e)

X es:

(i) $-Y-[C(R^a)_2]_a -A-[C(R^b)_2]_b-B-$;

20 (ii) enlace directo; o

(iii) C=O, $C(R^j)_2-C(=O)$, o $C(=O)-C(R^j)_2$, SO_2-NR^k , NR^k-SO_2 , $C(=O)NR^k$ y $NR^k-C(=O)$;

R1 es cicloalquilo C3-C10 o cicloalqueno C3-C10, sustituido opcionalmente con 1-3 R^o ;

R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, y fluoroalquilo(C1-C6);

R4 es hidrógeno o halo;

25 R5 es hidrógeno; y

(i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno;

(f)

X es $-Y-[C(R^a)_2]_a -A-[C(R^b)_2]_b-B-$;

30 R1 es cicloalquilo C3-C10 o cicloalqueno C3-C10, sustituido opcionalmente con 1-3 R^o ;

R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C1-C4); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)C(O)-; (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6) $_2$ N-; $-N^*(R^o)_2$, en el que $R^{o1}-N^*-R^{o2}$ forman juntos un anillo saturado que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, en el que 1 o 2 átomos del anillo son opcionalmente un heteroátomo seleccionado independientemente de NH, N(alquilo C1-C6), O, o S; ciano; fenilo; heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N- R^o , y S, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R^{o1} ; y SO_2 -alquilo(C1-C6);

R4 es hidrógeno o halo;

R5 es hidrógeno; y

40 (i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno;

(g)

X es $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$;

R1 es cicloalquilo C3-C10 o cicloalqueno C3-C10, sustituido opcionalmente con 1-3 R°;

5 R° se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C1-C4); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; ciano; y SO₂-alquilo(C1-C6);

R4 es hidrógeno o halo;

R5 es hidrógeno; y

(i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno;

10 (h)

X es $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$, e Y es un enlace;

R1 es cicloalquilo C3-C10 o cicloalqueno C3-C10, sustituido opcionalmente con 1-3 R°;

R° se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, y fluoroalquilo(C1-C6);

R4 es hidrógeno o halo;

15 R5 es hidrógeno; y

(i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno;

(i)

20 X es $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$, Y es un enlace, y cada aparición de R^a y R^b se selecciona independientemente de H, F, OH, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, NH₂, OCO-(alquilo C1-C6), OCO-(cicloalquilo C3-C6), alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6, y ciano;

R1 es cicloalquilo C3-C10 o cicloalqueno C3-C10, sustituido opcionalmente con 1-3 R°;

25 R° se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C1-C4); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; ciano; y SO₂-alquilo(C1-C6);

R4 es hidrógeno o halo;

R5 es hidrógeno; y

(i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno;

30 (j)

X es:

(i) $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$;

(ii) enlace directo; o

(iii) C=O, C(Rⁱ)₂-C(=O), o C(=O)-C(Rⁱ)₂, SO₂-NR^k, NR^k-SO₂, C(=O)NR^k y NR^k-C(=O);

35 R1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico que incluye 5-10 átomos en el anillo, sustituido opcionalmente con 1-3 R°; en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R°, y S;

R° se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno; alquilo C1-C6;

40 fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C1-C4); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; ciano; y SO₂-alquilo(C1-C6);

R4 es hidrógeno o halo;

R5 es hidrógeno; y

(i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno;

(k)

X es $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$;

5 R1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico que incluye 5-10 átomos en el anillo, sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R^o, y S;

10 R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C1-C4); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; ciano; y SO₂-alquilo(C1-C6);

R4 es hidrógeno o halo;

R5 es hidrógeno; y

(i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno;

15 (l)

X es $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$, e Y es un enlace;

R1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico que incluye 5-10 átomos en el anillo, sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R^o, y S;

20 R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C1-C4); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; ciano; y SO₂-alquilo(C1-C6);

R4 es hidrógeno o halo;

R5 es hidrógeno; y

25 (i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno;

(m)

30 X es $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$, Y es un enlace, y cada aparición de R^a y R^b se selecciona independientemente de H, F, OH, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, NH₂, OCO-(alquilo C1-C6), OCO-(cicloalquilo C3-C6), alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6, y ciano;

R1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico que incluye 5-10 átomos en el anillo, sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R^o, y S;

35 R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C1-C4); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; ciano; y SO₂-alquilo(C1-C6);

R4 es hidrógeno o halo;

R5 es hidrógeno; y

40 (i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno;

(n)

X es:

(i) $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$;

(ii) enlace directo; o

45 (iii) C=O, C(Rⁱ)₂-C(=O), C(=O)-C(Rⁱ)₂, SO₂-NR^k, NR^k-SO₂, C(=O)NR^k y NR^k-C(=O);

R1 es arilo C6-C10, sustituido opcionalmente con 1-3 R^o;

R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C₁-C₄); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; ciano; y SO₂-alquilo(C1-C6);

5 R4 es hidrógeno o halo;

R5 es hidrógeno; y

(i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno;

(o)

10 X es -Y-[C(R^a)₂]_a-A-[C(R^b)₂]_b-B-;

R1 es arilo C6-C10, sustituido opcionalmente con 1-3 R^o;

R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C₁-C₄); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; ciano; y SO₂-alquilo(C1-C6);

15 R4 es hidrógeno o halo;

R5 es hidrógeno; y

(i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno;

(p)

20 X es -Y-[C(R^a)₂]_a-A-[C(R^b)₂]_b-B-;

R1 es arilo C6-C10, sustituido opcionalmente con 1-3 R^o;

R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C₁-C₄); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; ciano; y SO₂-alquilo(C1-C6);

25 R4 es hidrógeno o halo;

R5 es hidrógeno; y

(i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno;

(q)

30 X es -Y-[C(R^a)₂]_a-A-[C(R^b)₂]_b-B-, e Y es un enlace;

R1 es arilo C6-C10, sustituido opcionalmente con 1-3 R^o;

R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C₁-C₄); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; ciano; y SO₂-alquilo(C1-C6);

35 R4 es hidrógeno o halo;

R5 es hidrógeno; y

(i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno; o

(r)

40 X es -Y-[C(R^a)₂]_a-A-[C(R^b)₂]_b-B-, Y es un enlace, y cada aparición de R^a y R^b se selecciona independientemente de H, F, OH, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, NH₂, OCO-(alquilo C1-C6), OCO-(cicloalquilo C3-C6), alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6, y ciano;

R1 es arilo C6-C10, sustituido opcionalmente con 1-3 R^o;

R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C1-C4); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; ciano; y SO₂-alquilo(C1-C6);

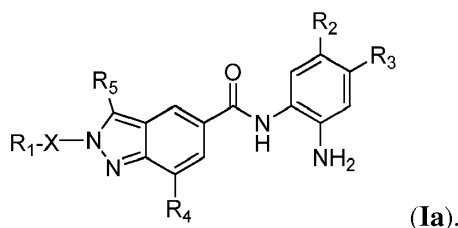
R4 es hidrógeno o halo;

5 R5 es hidrógeno; y

(i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno.

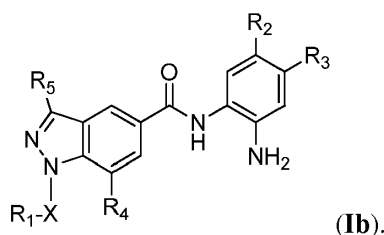
Las realizaciones pueden incluir una o más de las características siguientes.

El compuesto o la sal puede tener la fórmula (Ia):



10

El compuesto o la sal puede tener la fórmula (Ib):



A puede ser un enlace.

15 Cada aparición de R^a y R^b (cuando está presente) se puede seleccionar independientemente de H, F, alquilo C1-C6, y cicloalquilo C3-C6.

Cada aparición de R^a y R^b (cuando está presente) puede ser H.

a puede ser 1.

b puede ser 0.

a puede ser 1, y b puede ser 0. En realizaciones, X puede ser CH₂.

20 b es 1, 2, o 3. En realizaciones, a también puede ser 1; p.ej., X puede ser (CH₂)₂₋₄.

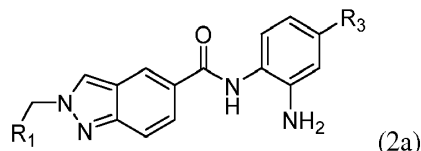
R1 puede ser cicloalquilo C3-C10, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; p.ej., R1 puede ser cicloalquilo C3-C6, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; p.ej., R1 puede ser ciclopropilo, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; p.ej., R1 puede ser cicloalquilo C3-C6 sin sustituir; p.ej., R1 puede ser ciclopropilo sin sustituir.

25 En diversas realizaciones, el compuesto tiene una estructura de fórmula (Ia) y -X-R₁ es CH₂fenilo, y el fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo (p.ej., fluoro) y metilo. En ciertas realizaciones, -XR₁ es CH₂piridilo, y el piridilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo (p.ej., fluoro) y metilo. En ciertas realizaciones, -XR₁ es CH₂cicloalquilo (p.ej., ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo). En ciertos casos, -XR₁ es CH₂ciclopropilo. El cicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, y halo. En ciertas realizaciones, -XR₁ es CH₂pirazolilo, y el pirazolilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo y halo (p.ej., fluoro). En diversas realizaciones, R₂ y son cada uno hidrógeno. En ciertas realizaciones, R₂ es hidrógeno y es halógeno (p.ej., fluoro). En diversas realizaciones, R₄ es hidrógeno.

35 En diversas realizaciones, el compuesto tiene una estructura de fórmula (Ib) y -X-R₁ es CH₂fenilo, y el fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo (p.ej., fluoro) y metilo. En ciertas realizaciones, -XR₁ es CH₂piridilo, y el piridilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo (p.ej., fluoro) y metilo. En ciertas realizaciones, -XR₁ es CH₂cicloalquilo (p.ej., ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo). En ciertos casos, -XR₁ es CH₂ciclopropilo. El cicloalquilo puede estar sustituido

opcionalmente con uno o más de alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, y halo. En ciertas realizaciones, $-XR_1$ es CH_2 pirazolilo, y el pirazolilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo y halo (p.ej., fluoro). En diversas realizaciones, R_2 y son cada uno hidrógeno. En ciertas realizaciones, R_2 es hidrógeno y es halógeno (p.ej., fluoro). En diversas realizaciones, R_4 es hidrógeno.

- 5 En ciertas realizaciones, el compuesto o la sal descrita en la presente memoria puede tener una estructura de fórmula (2a):

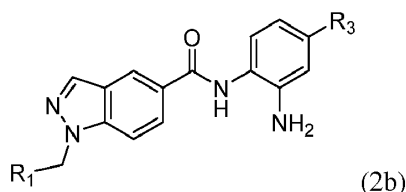


en la que:

- 10 R_1 es cicloalquilo C3-C6, fenilo, o heteroarilo con 5-6 átomos en el anillo, en el que R_1 está sustituido opcionalmente con 1-3 grupos seleccionados independientemente de Cl, F, y alquilo C1-C4; y R_3 es H o F.

- 15 En otras realizaciones para los compuestos de fórmula (2a), R_1 es ciclopropilo, fenilo, o heteroarilo con 5-6 átomos en el anillo y 1-2 átomos de N, en el que el fenilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados independientemente de F, y alquilo C1-C4. En las realizaciones adicionales, R_1 es ciclopropilo, fenilo, piridilo, o pirazolilo, en el que los grupos fenilo, piridilo y pirazolilo están sustituidos opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados independientemente de F y alquilo C1-C4.

En diversas realizaciones, el compuesto o la sal descrita en la presente memoria tiene una estructura de fórmula (2b):



en la que:

- 20 R_1 es cicloalquilo C3-C6, fenilo, o heteroarilo con 5-6 átomos en el anillo, en el que R_1 está sustituido opcionalmente con 1-3 grupos seleccionados independientemente de Cl, F, y alquilo C1-C4; y

R_3 es H o F.

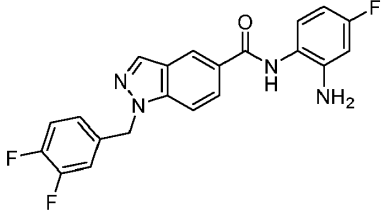
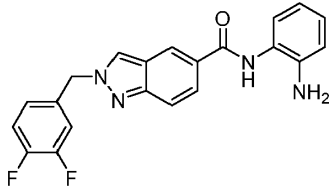
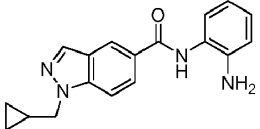
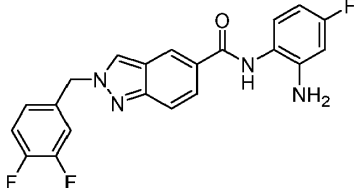
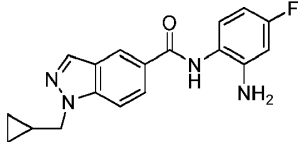
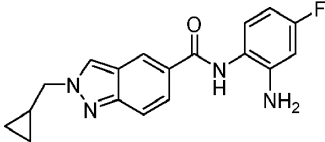
- 25 En otras realizaciones para los compuestos de fórmula (2b), R_1 es ciclopropilo, fenilo, o heteroarilo con 5-6 átomos en el anillo y 1-2 átomos de N, en el que el fenilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados independientemente de F, y alquilo C1-C4. En las realizaciones adicionales, R_1 es ciclopropilo, fenilo, piridilo, o pirazolilo, en el que los grupos fenilo, piridilo y pirazolilo están sustituidos opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados independientemente de F y alquilo C1-C4.

- 30 En ciertas realizaciones, el compuesto es uno o más de los descritos en la Tabla 1 siguiente. En ciertas realizaciones, el compuesto es uno seleccionado de A1-A16 y A24. En ciertas realizaciones, el compuesto es uno seleccionado de A1-A16. En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona de A6-A8, A10, A12, y A24. En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona de A6-A8, A10, y A12. En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona de A1, A4-A8, y A13-A15. En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona de A2, A3, A9, y A10.

Tabla 1

A1		A13	
----	--	-----	--

A2		A14	
A3		A15	
A4		A16	
A5		A17	
A6		A18	
A7		A19	
A8		A20	
A9		A21	

A10		A22	
A11		A23	
A12		A24	

II. Formas de los compuestos

- Los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros asimétricos, y por tanto se dan en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Aunque se muestran sin considerar la estereoquímica en la fórmula (I), los compuestos descritos en la presente memoria incluyen enantiómeros y diastereómeros de isómeros ópticos; así como la mezcla racémica y los estereoisómeros resueltos, enantioméricamente puros; así como otras mezclas de los estereoisómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El uso de estos compuestos pretende cubrir la mezcla racémica o cualquiera de los estereoisómeros quirales.
- Los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria también pueden contener uniones (p.ej., enlaces carbono-carbono, enlaces carbono-nitrógeno tales como enlaces amida) en las que la rotación del enlace está restringida alrededor de esa unión particular, p.ej. la restricción resulta de la presencia de un anillo o doble enlace. Por lo tanto, todos los isómeros *cis/trans* y *E/Z* y rotacionales están incluidos expresamente en la presente memoria.
- Un experto en la técnica también reconocerá que es posible que existan tautómeros para los compuestos descritos en la presente memoria. Se contemplan todos los tautómeros aunque no se muestren en las fórmulas en la presente memoria. Todas las formas isoméricas de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente memoria.
- Los isómeros ópticos se pueden obtener en forma pura mediante procedimientos habituales conocidos para los expertos en la técnica, e incluyen, pero sin limitación, la formación de sales diastereoméricas, la resolución cinética, y la síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). También se entiende que esta descripción contempló todos los posibles regioisómeros, y mezclas de los mismos, que se pueden obtener en forma pura mediante procedimientos de separación habituales conocidos para los expertos en la técnica, e incluyen, pero sin limitación, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, y cromatografía líquida de alto rendimiento, para todos los compuestos descritos en la presente memoria (p.ej., los compuestos de fórmula (1), (1a), (1b), (2a) y (2b)).
- Los compuestos descritos en la presente memoria también incluyen las diversas formas de hidrato y solvato de los compuestos.
- Los compuestos descritos en la presente memoria también pueden incluir todos los isótopos de los átomos que están presentes en los intermedios o los compuestos finales. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos del hidrógeno incluyen el tritio y deuterio.
- Los compuestos descritos en la presente memoria también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal formada mediante la adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptable a un compuesto descrito en la presente memoria. Tal como se usa en la presente

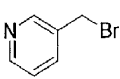
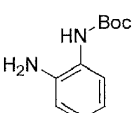
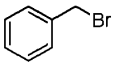
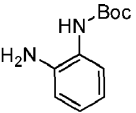
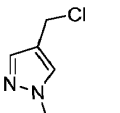
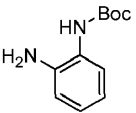
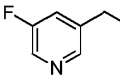
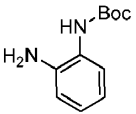
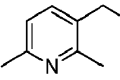
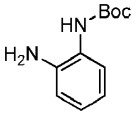
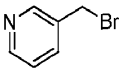
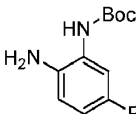
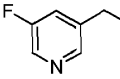
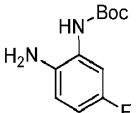
memoria, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es aceptable para el uso en las aplicaciones farmacéuticas desde una perspectiva toxicológica, y que no interacciona de manera adversa con el ingrediente activo. Las sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen las sales simples y dobles, incluyen, pero sin limitación, las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, pero sin limitación, ácido acético, láctico, cítrico, cinámico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, salicílico, benzoico, y ácidos aceptables conocidos similares. Las listas de sales adecuadas se hallan en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); y "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use A Handbook"; Wermuth, C. G. y Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zúrich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8].

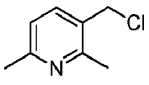
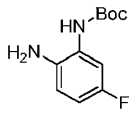
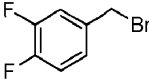
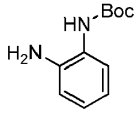
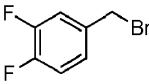
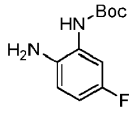

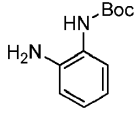

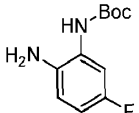
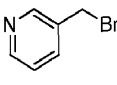
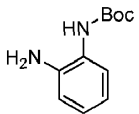
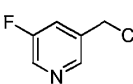
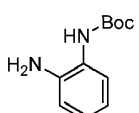
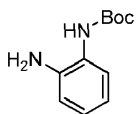

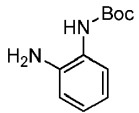
III. Síntesis de los compuestos de fórmula (I)

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden preparar mediante una diversidad de maneras conocidas para un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden sintetizar mediante el uso de los métodos descritos más adelante en la presente memoria, junto con los métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o variaciones de ellos, como aprecian los expertos en la técnica.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden preparar mediante el uso de los materiales de partida indicados en la Tabla 2 a continuación, y el indazol sustituido de manera adecuada.

Tabla 2

Compuesto	R-X o aldehído	diamina	MS	RMN
A1			ES ⁺ (M+H) ⁺ 344	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 10,60 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,7, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,4-7,3 (m, 2H), 5,93 (s, 2H)
A2			ES ⁺ (M+H) ⁺ 343	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 10,34 (s ancho, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,44 (d ancho, 1H), 7,35-7,15 (m, 8H), 5,72 (s, 2H)
A3			ES ⁺ (M+H) ⁺ 347	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 10,60 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d ancho, J = 7,8, 1H), 7,5-7,3 (m, 4H), 5,53 (s, 2H), 3,73 (s, 3H)
A4			ES ⁺ (M+H) ⁺ 362	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ: 8,72 (s ancho, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 9, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,85 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,6-7,4 (m, 4H), 5,92 (s, 2H)
A5			ES ⁺ (M+H) ⁺ 372	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ: 8,65 (s, 1H), 8,33 (s ancho, 1H), 8,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,90 (2 d, J = 8,7, 8,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,6-7,4 (m, 4H), 5,91 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,74 (s, 3H)
A6			ES ⁺ (M+H) ⁺ 362	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ: 8,88 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,1, 6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,99 (s, 2H)
A7			ES ⁺ (M+H) ⁺ 380	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ: 8,71 (s ancho, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,99 (m ancho, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,38-7,24 (m, 2H), 5,91 (s, 2H)

Compuesto	R-X o aldehído	diamina	MS	RMN
A8			ES ⁺ (M+H) ⁺ 390	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ: 8,62 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 9, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (m ancho, 1H), 7,21 (m ancho, 2H), 5,90 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,75 (s, 3H)
A9			ES ⁺ (M+H) ⁺ 379	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ: 8,60 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 9, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,6-7,4 (m, 4H), 7,3-7,0 (m, 3H), 5,69 (s, 2H)
A10			ES ⁺ (M+H) ⁺ 397	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ: 8,58 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 9, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,48 (dd ancho, 1H), 7,3-7,0 (m, 5H), 5,69 (s, 2H)
A11			ES ⁺ (M+H) ⁺ 307	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 10,59 (s, 1H), 8,60-8,65 (m, 1H), 8,27 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,11 (dd, J=8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,33-7,62 (m, 4H), 4,37 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,25-1,36 (m, 1H), 0,47-0,54 (m, 2H), 0,38-0,44 (m, 2H)
A12			ES ⁺ (M+H) ⁺ 325	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ: 8,57 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 9, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9, 5,1 Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 4,38 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,35 (m, 1H), 0,57 (m, 2H), 0,45 (m, 2H)
A13			ES ⁺ (M+H) ⁺ 344	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 10,59 (s, 1H), 8,96 (s ancho, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,84 (d ancho, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,41 (d ancho, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H)
A14			ES ⁺ (M+H) ⁺ 362	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ: 8,76 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 9, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,6-7,4 (m, 4H), 5,92 (s, 2H)
A15			ES ⁺ (M+H) ⁺ 372	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ: 8,77 (s, 1H), 8,63 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 9, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (2 d, J = 9, 8,4 Hz, 2H), 7,6-7,4 (m, 4H), 5,96 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,76 (s, 3H)
A16			ES ⁺ (M+H) ⁺ 307	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 10,61 (s, 1H), 8,70 (dd, J=1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,69 (d, J=0,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J=9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,34-7,67 (m, 4H), 4,34 (d, J=7,3 Hz, 2H), 1,38-1,48 (m, 1H), 0,56-0,61 (m, 2H), 0,45-0,50 (m, 2H)

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden preparar de manera conveniente de acuerdo con los procedimientos resumidos en la sección de Ejemplos, a partir de materiales de partida comercialmente disponibles, compuestos conocidos en la bibliografía, o intermedios preparados fácilmente, empleando métodos sintéticos convencionales y procedimientos conocidos para los expertos en la técnica. Los métodos y procedimientos sintéticos convencionales para la preparación de moléculas orgánicas y las transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales se pueden obtener fácilmente de la bibliografía científica relevante o de libros de texto habituales en este campo. Se apreciará que, cuando se proporcionan las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso, a menos que se indique de otra manera. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolvente particulares usados, pero un experto en la técnica puede determinar dichas condiciones mediante procedimientos rutinarios de optimización. Los expertos en la técnica de

síntesis orgánica reconocerán que se puede variar la naturaleza y el orden de las etapas sintéticas presentadas con el fin de optimizar la formación de los compuestos descritos en la presente memoria.

- Las transformaciones de química sintética útiles para sintetizar los compuestos descritos en la presente memoria se conocen en la técnica, e incluyen, por ejemplo, las descritas en R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª ed., Wiley-VCH Publishers (1999); P.G.M. Wuts y T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Ed., John Wiley and Sons (2007); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y las ediciones posteriores de los mismos. La preparación de los compuestos puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de los grupos protectores adecuados. La química de los grupos protectores se puede hallar, por ejemplo, en Wuts PGM y Greene TW, 2006, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, EE.UU. Los ajustes en los grupos protectores y los métodos de formación y escisión descritos en la presente memoria se pueden ajustar según sea necesario teniendo en cuenta los diversos sustituyentes.
- Las reacciones de los procesos descritos en la presente memoria se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que un experto en la técnica de síntesis orgánica puede seleccionar fácilmente. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios, o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, es decir, temperaturas que pueden oscilar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Se puede llevar a cabo una reacción determinada en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, se pueden seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

Los procesos descritos en la presente memoria se pueden monitorizar según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de los productos se puede monitorizar mediante medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (p.ej., ^1H y/o ^{13}C RMN), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (p.ej., UV-visible), o espectrometría de masas, o mediante cromatografía, tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina.

- Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden separar de una mezcla de reacción y purificarlos adicionalmente mediante un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), o recristalización.
- Un experto en la técnica reconocerá que existen métodos adicionales para la producción de los compuestos de fórmula (I) además de los descritos en la sección de Ejemplos.

IV. Uso

Una histona desacetilasa (HDAC), como se describe en la presente memoria, puede ser cualquier polipéptido que tenga propiedades características de los polipéptidos que catalizan la eliminación del grupo acetilo (desacetilación) de las proteínas objetivo acetiladas. Las propiedades características de las HDACs se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Finnin et al., 1999, *Nature*, 401:188). Así, una HDAC puede ser un polipéptido que inhibe la transcripción génica desacetilando los grupos ϵ -amino de los residuos de lisina conservados localizados en los extremos N-terminales de las histonas, p.ej., H3, H4, H2A, y H2B, que forman el nucleosoma. Las HDACs también desacetilan otras proteínas, tales como p53, E2F, α -tubulina, y MyoD (véase, por ejemplo, Annemieke et al., 2003, *Biochem. J.*, 370:737). Las HDACs se pueden localizar también en el núcleo, y se pueden hallar ciertas HDACs tanto en el núcleo como también en el citoplasma.

Los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria pueden interactuar con cualquier HDAC. En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria tendrán una actividad multiplicada por al menos alrededor de 2 (p.ej., multiplicada por al menos alrededor de 5, 10, 15, o 20) mayor en la inhibición de una o más HDACs de clase I (p.ej., HDAC1, HDAC2, o HDAC3) en comparación con otra u otras HDACs (p.ej., una o más HDACs de clase IIa, IIb, o IV).

En diversas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es selectivo hacia HDAC1, en comparación con HDAC2 y HDAC3. En diversas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es selectivo hacia HDAC2, en comparación con HDAC1 y HDAC3. En diversas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es selectivo hacia HDAC3, en comparación con HDAC1 y HDAC2. En diversas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es selectivo hacia HDAC1 y HDAC2, en comparación con HDAC3. En diversas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es selectivo hacia HDAC1 y HDAC3, en comparación con HDAC2. En diversas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es selectivo hacia HDAC2 y HDAC3, en comparación con HDAC1.

Un aspecto presenta un inhibidor de HDAC como se define en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de un cáncer en un paciente que lo necesita. En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido, neoplasia, carcinoma, sarcoma, leucemia, o linfoma. En ciertas realizaciones, las leucemias incluyen las leucemias agudas y leucemias crónicas, tales como leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica

- crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC) y tricoleucemia; linfomas tales como linfomas cutáneos de células T (LCCT), linfomas no cutáneos periféricos de células T, linfomas asociados al virus linfotrópico de células T humano (HTLV) tales como leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA), enfermedad de Hodgkin y linfomas no hodgkinianos, linfomas de células grandes, linfoma difuso de células B grandes (LDCBG); linfoma de Burkitt; linfoma primario del sistema nervioso central (SNC); mieloma múltiple; tumores sólidos infantiles tales como tumores cerebrales, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de Wilms, tumores óseos, y sarcomas de tejidos blandos, tumores sólidos comunes en adultos tales como cáncer de cabeza y cuello (p.ej., oral, laríngeo y esofágico), cánceres genitourinarios (p.ej., de próstata, de vejiga, renales, uterinos, ováricos, testiculares, rectales y de colon), cáncer de pulmón, cáncer de mama.
- 5
- 10 En ciertas realizaciones, el cáncer es (a) Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; (b) Pulmonar: carcinoma broncogénico (de células escamosas, células microcíticas no diferenciadas, células macrocíticas no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; (c)
- 15 Gastrointestinal: de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), del intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), del intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomyoma); (d) Del tracto genitourinario: de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilms (nefroblastoma), linfoma, leucemia), de vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma
- 20 de células de transición, adenocarcinoma), de próstata (adenocarcinoma, sarcoma), de testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); (e) Hepático: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; (f) Óseo: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, tumor maligno de células gigantes, cordoma, osteocondroma (exóstosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; (g) Del sistema nervioso: de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), de meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), de la médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); (h) Ginecológico: de útero (carcinoma endometrial), de cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), de ovarios (carcinoma ovárico, cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso), carcinoma sin clasificar (tumores de células teca-granulosas, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides), rhabdomyosarcoma embrionario, de tubos de Falopio (carcinoma); (i) Hematológico: de sangre (leucemia mielóide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano (linfoma maligno); (j) Cutáneo: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares, nevi displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y (k) De las glándulas suprarrenales: neuroblastoma.
- 25
- 30
- 35
- 40

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un paciente que lo necesita. En ciertas realizaciones, el trastorno inflamatorio es una enfermedad inflamatoria aguda y crónica, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad alérgica, enfermedad asociada al estrés oxidativo, y enfermedades caracterizadas por hiperproliferación celular. Los ejemplos no limitantes son afecciones inflamatorias de una articulación que incluyen artritis reumatoide (AR) y artritis psoriásica; enfermedades inflamatorias intestinales tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (que incluye la psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, urticaria; vasculitis (p.ej., necrosante, cutánea, y vasculitis por hipersensibilidad); miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica; cánceres con infiltración de leucocitos de la piel u órganos, lesión isquémica, que incluye isquemia cerebral (p.ej., lesión cerebral como resultado de traumatismo, epilepsia, hemorragia o ictus, cada uno de los cuales puede conducir a neurodegeneración); VIH, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática crónica, aguda o maligna, tiroiditis autoinmunitaria; lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedades pulmonares (p.ej., SDRA); pancreatitis aguda; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); enfermedad de Alzheimer; caquexia/anorexia; asma; aterosclerosis; síndrome de fatiga crónica, fiebre; diabetes (p.ej., diabetes insulino dependiente o diabetes de inicio juvenil); glomerulonefritis; rechazo del injerto contra el huésped (p.ej., en trasplantes); choque hemorrágico; hiperalgesia: enfermedad inflamatoria intestinal; esclerosis múltiple; miopatías (p.ej., metabolismo proteico muscular, esp. en la septicemia); osteoartritis; osteoporosis; enfermedad de Parkinson; dolor; parto prematuro; psoriasis; lesión por reperusión; toxicidad inducida por citocinas (p.ej., choque séptico, choque endotóxico); efectos secundarios de la radioterapia, artropatía temporomandibular, metástasis tumoral; o una afección inflamatoria que resulta de una distensión muscular, esguince, lesión del cartílago, traumatismo tal como quemadura, cirugía ortopédica, infección u otros procesos patológicos.

45

50

55

60

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

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno relacionado con la memoria en un paciente que lo necesita. Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para tratar a pacientes con deterioros de la memoria asociados a trastornos cognitivos directos tales como amnesia, demencia y delirio; trastornos de ansiedad tales como fobias, trastornos de pánico, estrés psicossocial (p.ej. como se observa en víctimas de desastres, catástrofes o violencia), trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de estrés postraumático; trastornos del estado de ánimo tales como depresión y trastorno bipolar; y trastornos psicóticos tales como esquizofrenia y trastorno delirante. El deterioro de la memoria, una marca distintiva de las enfermedades neurodegenerativas tales como, pero sin limitación, Parkinson, Alzheimer, Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ataxia espinocerebelosa, así como envejecimiento, también se puede tratar mediante el uso de los compuestos de fórmula (I). Además, se pueden usar compuestos tales como los descritos en la presente memoria para tratar la drogadicción por medio de la extinción de la conducta de búsqueda de drogas.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la prevención o el tratamiento de una hemoglobinopatía en un paciente que lo necesita. Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para tratar a pacientes con anemia de células falciformes o β -talasemia. En diversos casos, el compuesto es un inhibidor selectivo de HDAC 1 y/o HDAC 2, y se usa para prevenir o tratar la hemoglobinopatía (p.ej., anemia de células falciformes o β -talasemia).

En un aspecto adicional, esta solicitud presenta un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una afección neurológica (p.ej., ataxia de Friedreich (FRDA), distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome del cromosoma X frágil, enfermedad de Huntington, una ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Pitt-Hopkins, atrofia muscular espinobulbar, enfermedad de Alzheimer o esquizofrenia, trastorno bipolar, y enfermedades relacionadas).

En otro aspecto, esta solicitud presenta el uso de un compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección neurológica (p.ej., ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome del cromosoma X frágil, enfermedad de Huntington, una ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Pitt-Hopkins, atrofia muscular espinobulbar, o enfermedad de Alzheimer); una afección o enfermedad que afecta a la memoria, un cáncer; o un trastorno inflamatorio, o una infección por Plasmodium falciparum (p.ej., malaria).

También se describe en la presente memoria un kit para el tratamiento o la prevención de un trastorno seleccionado de un trastorno neurológico (p.ej., ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome del cromosoma X frágil, enfermedad de Huntington, una ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinobulbar, o enfermedad de Alzheimer), una afección o enfermedad que afecta a la memoria, un cáncer, un trastorno inflamatorio, o una infección por Plasmodium falciparum (p.ej., malaria) en un paciente que lo necesita, que comprende (i) un compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) instrucciones que comprenden indicaciones para administrar dicho compuesto a dicho paciente.

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

En ciertas realizaciones descritas anteriormente, el método se repite para una diversidad de compuestos de ensayo (p.ej., al menos 10, 20, 50, 100, 200, 500, o 1000 compuestos de ensayo).

También se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una afección neurológica (p.ej., ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome del cromosoma X frágil, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica,

atrofia muscular espinobulbar, o enfermedad de Alzheimer), en el que el compuesto candidato se formula en una composición farmacéutica, y la composición farmacéutica se administra a un paciente que tiene una afección neurológica.

5 Se ha demostrado que los inhibidores de HDAC tienen actividad antimalárica (Andrews et al., 2000, Int. J. Parasitol., 30:761-768; Andrews et al., Antimicrob. Agents Chemother., 52:1454-61). Ciertas realizaciones incluyen compuestos para el uso en métodos de tratamiento de una infección por *Plasmodium falciparum* (p.ej., malaria) en un paciente que lo necesita.

10 Los inhibidores de HDAC también pueden ser útiles para tratar enfermedades infecciosas, tales como las infecciones víricas. Por ejemplo, el tratamiento de las células infectadas por VIH con inhibidores de HDAC y fármacos antirretrovirales puede erradicar el virus de las células tratadas (Blazkova et al. J Infect Dis., 1 de sep. de 2012;206(5):765-9; Archin NM et al Nature, 25 de julio de 2012, 487(7408):482-5). Ciertas realizaciones incluyen compuestos para el uso en métodos de tratamiento de una infección por VIH en sujetos que lo necesitan.

V. Composiciones farmacéuticas

15 Los inhibidores de HDAC se pueden administrar puros o formulados como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas incluyen una cantidad adecuada del inhibidor de HDAC en combinación con un vehículo adecuado y opcionalmente otros ingredientes útiles.

20 Las sales aceptables de los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, las preparadas a partir de los ácidos siguientes: ácidos alquil, alqueniil, aril, alquilaril y alqueniilaril mono-, di- y tricarbónicos de 1 a 20 átomos de carbono, sustituidos opcionalmente con 1 a 4 hidroxilos; ácidos alquil, alqueniil, aril, alquilaril y alqueniilaril mono-, di- y trisulfónicos de 1 a 20 átomos de carbono, sustituidos opcionalmente con 1 a 4 hidroxilos; ácidos dibásicos y ácidos minerales. Los ejemplos incluyen los ácidos clorhídrico; bromhídrico; sulfúrico; nítrico; fosfórico; láctico (que incluye (+)-L-láctico, (+/-)-DL-láctico); fumárico; glutárico; maleico; acético; salicílico; p-toluenosulfónico; tartárico (que incluye (+)-L-tartárico); cítrico; metanosulfónico; fórmico; malónico; succínico; naftaleno-2-sulfónico; y bencenosulfónico. Además, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables en forma de sales de amina, sales de amonio, o sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como las sales de sodio, potasio o calcio del grupo del ácido carboxílico. Estas se forman a partir de bases de metales alcalinos o metales alcalinotérreos o a partir de compuestos de amina.

30 Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria adecuadas para administración oral pueden estar en forma de (1) unidades discretas tales como cápsulas, sobres, comprimidos, o pastillas, que contienen una cantidad predeterminada del inhibidor de HDAC; (2) un polvo o gránulos; (3) un bolo, electuario, o pasta; (4) una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o (5) una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. Las composiciones adecuadas para la administración tópica en la boca, por ejemplo de manera bucal o sublingual, incluyen las pastillas. Las composiciones adecuadas para la administración parenteral incluyen las suspensiones o soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas. Las composiciones adecuadas para la administración rectal se pueden presentar en forma de un supositorio.

40 Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria se pueden formular mediante el uso de un vehículo sólido o líquido. El vehículo sólido o líquido debería ser compatible con los demás ingredientes de la formulación, y no debería ser perjudicial para el receptor. Si la composición farmacéutica está en forma de comprimido, el inhibidor de HDAC se mezcla con un vehículo que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas, y se compacta con la forma y el tamaño deseados. Si la composición está en forma de polvo, el vehículo es un sólido finamente dividido mezclado con el ingrediente activo finamente dividido. Los polvos y comprimidos pueden contener hasta un 99% del ingrediente activo. Los vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato cálcico, estearato magnésico, talco, carbohidratos, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico. Un vehículo sólido puede incluir una o más sustancias que pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, rellenos, deslizantes, agentes auxiliares de compresión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos. Un vehículo adecuado también puede ser un material encapsulante.

50 Si la composición es una solución, suspensión, emulsión, jarabe, elixir, o composición presurizada, se pueden usar vehículos líquidos. En este caso, el inhibidor de HDAC se disuelve o se suspende en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos adecuados de vehículos líquidos para administración oral y parenteral incluyen (1) agua; (2) alcoholes, p.ej. alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos tales como glicoles, y sus derivados; y (3) aceites, p.ej. aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete. Para administración parenteral, el vehículo también puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los vehículos líquidos para las composiciones presurizadas incluyen un hidrocarburo halogenado u otros propelentes farmacéuticamente aceptables. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes; emulsionantes; tampones; conservantes; edulcorantes; agentes aromatizantes; agentes de suspensión; agentes espesantes; colorantes; reguladores de la viscosidad; estabilizantes; osmo-reguladores; derivados de celulosa tales

como carboximetil celulosa sódica; antioxidantes; y bacteriostáticos. Otros vehículos incluyen los usados para formular pastillas, tales como sacarosa, goma arábica, tragacanto, gelatina y glicerina, así como los usados para formular supositorios, tales como manteca de cacao o polietilén glicol.

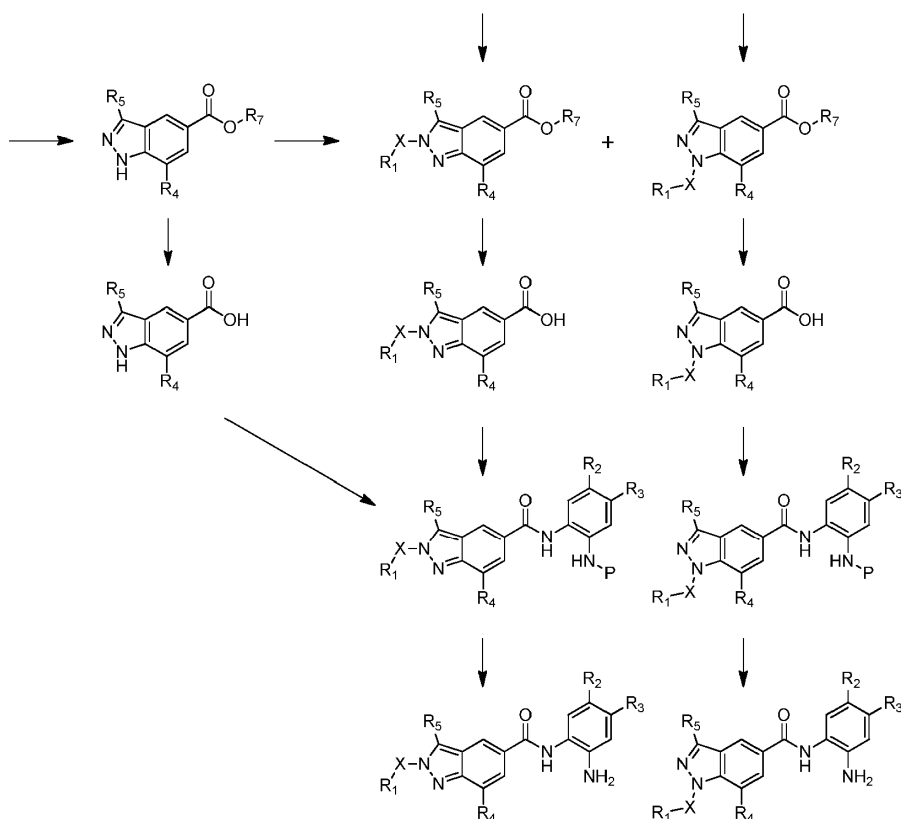
5 Si la composición se va a administrar de manera intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección, se pueden preparar soluciones del inhibidor de HDAC en agua, opcionalmente mezcladas con un tensioactivo atóxico. Las dispersiones se pueden preparar también en glicerol, polietilén glicoles líquidos, triacetina, y mezclas de los mismos, y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para impedir el crecimiento de microorganismos. La composición adecuada para inyección o infusión puede incluir las soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo, que están adaptadas para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones estériles que se pueden inyectar o infundir, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma farmacéutica final debería ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido, como se describió anteriormente. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de las dispersiones, o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede proporcionar mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, carbohidratos, tampones o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede proporcionar mediante el uso en las composiciones de agentes retardantes de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el inhibidor de HDAC en la cantidad necesaria en el disolvente adecuado con algunos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización mediante filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son las técnicas de secado a vacío y de liofilización, que producen un polvo del inhibidor de HDAC, más cualquier ingrediente adicional deseado presente en las soluciones esterilizadas previamente mediante filtración.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosis unitarias o multidosis, o en una forma que posibilita la liberación lenta o controlada del inhibidor de HDAC. Cada dosis unitaria puede estar en forma de un comprimido, cápsula o composición envasada tal como, por ejemplo, un polvo envasado, vial, ampolla, jeringa prellenada o un sobre que contiene líquido. La forma de dosis unitaria también puede ser el número adecuado de cualquiera de tales composiciones en forma envasada. Las composiciones farmacéuticas en forma de multidosis se pueden envasar en recipientes tales como ampollas selladas y viales. En este caso, el inhibidor de HDAC se puede almacenar en condiciones liofilizadas que requieren solamente la adición de un vehículo líquido estéril inmediatamente antes del uso. Además, se pueden preparar disoluciones y suspensiones para inyección improvisada a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

35

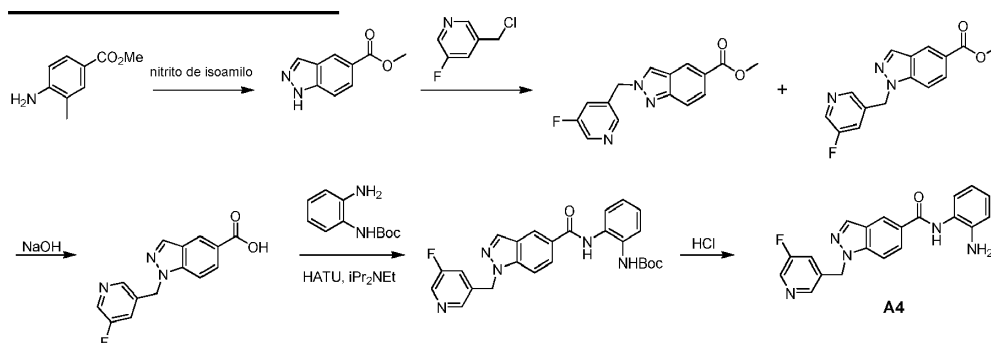
VI. Ejemplos

Síntesis de los Compuestos de Fórmula (I) / Esquema Sintético General



Los compuestos descritos en la presente memoria, de fórmulas (Ia) y (Ib), en las que R₁, X, R₂, R₃, R₄, R₅ se definen como se describe en la presente memoria, se pueden obtener mediante reacción de un éster de indazol-carboxilato sustituido opcionalmente (R₇, p.ej. alquilo C₁-C₄, fenilo, bencilo, alilo) con un resto que contiene R₁-X mediante el uso de métodos muy conocidos para los expertos en la técnica, tales como, pero sin limitación, acoplamiento de Heck, acoplamiento de Suzuki, alquilación, acilación (véase, por ejemplo, Joule JA y Mills K, Heterocyclic Chemistry, Quinta Edición, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, EE.UU.). El indazol-carboxilato sustituido o sin sustituir se puede preparar mediante métodos muy conocidos para los expertos en la técnica y resumidos, por ejemplo, en Wiley R.H., Behr L.C., Fusco R., Jarboe C. H., Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings, Volumen 22, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, EE.UU. De manera alternativa, se puede introducir la sustitución R₁-X cuando se construye el anillo de indazol. Tras la desprotección del éster COOR₇ (mediante el uso de un método adecuado para R₇ tal como, pero sin limitación, saponificación, hidrogenación, hidrólisis ácida), se prepara una N-(*o*-aminofenil)amida sustituida o sin sustituir mediante una reacción de formación de amida del ácido acrílico con una *o*-fenilendiamina sustituida o sin sustituir, protegida o sin proteger, en la que P es un grupo protector como se define en Wuts PGM y Greene TW, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, EE.UU. De manera alternativa, el indazol-éster se puede desproteger para generar un ácido carboxílico que se puede hacer reaccionar con una *o*-fenilendiamina sustituida o sin sustituir, protegida o sin proteger. La amida intermedia se puede hacer reaccionar después con un reactivo que proporciona el resto R₁-X mediante el uso de métodos muy conocidos para los expertos en la técnica, como se describió anteriormente. Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden obtener tras la desprotección, si es necesario, mediante el uso de métodos muy conocidos para los expertos en la técnica y que se describen, por ejemplo, en Wuts PGM y Greene TW, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, EE.UU.

25

Ejemplo 1: Síntesis de *N*-(2-aminofenil)-1-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-5-carboxamida, A4

Indazol-5-carboxilato de metilo: Se añadió nitrito de isoamilo (26,8 g, 22,8 mmol) a una mezcla de 4-amino-3-metilbenzoato de metilo (3,4 g, 20,8 mmol) en ácido acético (AcOH, (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 80° C durante 5 h. Se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hexanos/EtOAc 10:1 a 2:1) para proporcionar 1*H*-indazol-5-carboxilato de metilo puro.

1-((5-Fluoropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-5-carboxilato de metilo: A una disolución de 1*H*-indazol-5-carboxilato de metilo (694 mg, 3,94 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió 3-(clorometil)-5-fluoropiridina (3,94 mmol, 1,2 eq, preparada a partir del alcohol con SOCl₂) y Cs₂CO₃ (3,85 g) a temperatura ambiente. Después de agitar 3 h a 65 °C, la mezcla de reacción se paró con cloruro amónico acuoso. La mezcla (combinada con una reacción a pequeña escala) se diluyó con H₂O, se extrajo con diclorometano, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera. Después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Hexanos:EtOAc 7:1 a 0:1) para proporcionar los productos regioisoméricos 1-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-5-carboxilato de metilo (422 mg) y 2-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-2*H*-indazol-5-carboxilato de metilo (230 mg), el primero se siguió usando en este protocolo sintético, y el segundo se usó para formar el regioisómero *N*-(2-aminofenil)-2-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-2*H*-indazol-5-carboxamida A14.

Ácido 1-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-5-carboxílico: Se añadió NaOH acuoso (3 N, 2 mL) a una disolución de 1-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-5-carboxilato de metilo (422 mg, 0,94 mmol) en MeOH/THF (1:1, 10 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. Tras la extracción de los disolventes orgánicos a presión reducida, la fase acuosa resultante se acidificó hasta pH=2-3. El sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 1-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-5-carboxilato de metilo (328 mg).

(2-(1-((5-Fluoropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-5-carboxamido)fenil)carbamato de terc-butilo: Se añadió HATU (185 mg, 1,5 eq), DIPEA (0,226 mL), y (2-aminofenil)carbamato de *terc*-butilo (81 mg, 1,2 eq) a una disolución del ácido preparado como se describió anteriormente (100 mg, 0,325 mmol) en DMF (3 mL) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar y se agitó durante 16 h. Se paró con cloruro amónico acuoso, se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, y se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera. Después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto (2-(1-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-5-carboxamido)fenil)carbamato de *terc*-butilo (130 mg).

N-(2-aminofenil)-1-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-5-carboxamida, A4: El material protegido con Boc (130 mg) se desprotegió mediante incubación con HCl (4 M en dioxano, 1 mL) en dioxano (3 mL) y MeOH (1 mL) a 0 °C durante 2 h, y después durante la noche a temperatura ambiente. Después se concentró la mezcla, y la sal de HCl precipitó. Se filtró y se lavó con MeOH/EtOAc para proporcionar A4 en forma de la sal de HCl (106 mg). HPLC/UV: pureza >97%. LC/MS: *m/z* 362 (M+H)⁺ ¹H RMN (CD₃OD) δ: 8,72 (s ancho, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 9, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,85 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,6-7,4 (m, 4H), 5,92 (s, 2H).

Inhibición Enzimática de HDAC

El ensayo de inhibición de la actividad de HDAC se llevó a cabo como sigue para determinar la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir la actividad enzimática de HDAC. Se prepararon diluciones en serie de los inhibidores de HDAC en tampón de ensayo de HDAC (Tris/HCl 25 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 8) en placas de ensayo de 96 pocillos (Fisher Scientific, nº 07-200-309), y se pre-incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente en presencia de 125 µg/ml de BSA y HDAC1 purificada (BPS Bioscience, San Diego, CA, nº 50051), HDAC2 (BPS Bioscience, nº 50053), o HDAC3/NcoR2 (BPS Bioscience, nº 50003) a concentraciones de 1,25, 1,32, y 0,167 µg/mL, respectivamente. Tras la pre-incubación, se añadió el sustrato Fluor-de-LysTM (Enzo Life Sciences, Plymouth Meeting, PA, BML-K1104-0050) a una concentración final de 10 µM, y las placas se incubaron adicionalmente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción enzimática se paró mediante la adición de Tricostatina A (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, nº T8552, concentración final: 100 nM) y se añadió tripsina (MP Biomedicals, Solon, OH, nº 02101179) para alcanzar una concentración final de 100 µg/mL. Después de una incubación de 15 minutos a temperatura ambiente, se registró la fluorescencia mediante el uso de un fluorímetro

Spectramax M2 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) con excitación a 365 nm y emisión a 460 nm. Se calcularon los valores de CI50 mediante el uso de una ecuación sigmoidea dosis-respuesta (pendiente variable) en GraphPad Prism® 5 para Windows (GraphPad Software, La Jolla, CA). Los resultados para los compuestos seleccionados en el ensayo de inhibición de la actividad de HDAC se presentan en la Tabla 5 (intervalo de CI₅₀: IA > 20 µM, A < 1 µM, 1 < B < 5 µM, 5 < C < 10 µM, 10 < D < 20 µM, ND: no determinado).

Determinación de la Estabilidad en Ácido

Se preparó una disolución 100 µM de compuesto de ensayo mediante la dilución de una disolución de reserva en DMSO 10 mM en una disolución 0,01 M de HCl en agua desionizada. Inmediatamente tras la mezcla, se tomó una alícuota (100 µL) y se analizó mediante HPLC/UV. Se determinó el área bajo el pico del compuesto y se usó como punto de referencia a tiempo cero. El resto de la muestra ácida se incubó a 50 °C, y se tomaron muestras tras 2, 4, y 24 horas de incubación. En unas cuantas ocasiones, se tomaron muestras a las 30 horas, en vez de 24 horas. Estas se analizaron mediante el mismo método de HPLC/UV, y se midió el área del pico correspondiente al compuesto de ensayo. Después se calculó el porcentaje restante en un tiempo concreto como la proporción del área bajo el pico tras la incubación respecto del área a tiempo cero, por 100. En los casos en los que se registró un tiempo de 30 horas, el porcentaje restante a las 24 horas se obtuvo mediante interpolación en la curva de porcentaje restante frente al tiempo, suponiendo un proceso unimolecular, es decir, una degradación monoexponencial. Los porcentajes restantes tras una incubación de 24 horas se presentan en la Tabla 5 más adelante, en la que A corresponde a más del 60%, B está entre el 40 y 60%, C cubre del 20 al 40% y D significa menos del 20%.

Estudios de penetración en el cerebro

Se prepararon los compuestos de ensayo a 0,5 mg/ml o 5 mg/ml en un 30% de hidroxipropil-β-ciclodextrina, acetato sódico 100 mM de pH 5,5, 5% de DMSO. Se administró a ratones C57/BL6/J una dosis s.c. de 5 mg/kg o 50 mg/kg, o i.v. de 5 mg/kg. Los animales se sacrificaron antes de la dosis, y 5, 15, 30 min, 1, 2 y 4 horas tras la dosis, y se obtuvo el plasma y el cerebro. Se usaron tres animales por dosis y por tiempo. Se determinaron los niveles del compuesto en el plasma y el cerebro mediante métodos de LC/MS/MS habituales. Se calculó la proporción cerebro/plasma (BPR) como la proporción C_{max}(cerebro)/C_{max}(plasma). Los resultados se muestran en la Tabla 5, en la que IA corresponde a una BPR menor de 0,1, D está entre 0,1 y 0,2, C está 0,2 a 0,5, B comprende 0,5 a 1 y A es mayor de 1.

Ensayo de inhibición de desacetilasa en células (ensayo DAC)

Se sembraron células GM 15850 (línea celular linfoblastoide) en placas de 96 pocillos a una densidad adecuada (100.000 células/pocillo) en 90 µL de medio RPMI1640 que contenía un 10% v/v de suero bovino fetal (FBS), 1% v/v de penicilina/estreptomicina, y 1% v/v de L-glutamina. Se hicieron diluciones de los compuestos en un 100% de DMSO, seguido de dilución paralela en medios con un 2% de DMSO. Se añadieron 10 µL de las diluciones de los compuestos a las células para conseguir las concentraciones deseadas. La concentración final de DMSO en cada pocillo fue del 0,2%. Las células se incubaron durante 4 h a 37 °C con un 5% de CO₂. Tras la incubación, las células se centrifugaron y el sobrenadante se eliminó. Los sedimentos celulares se lavaron con 100 µL de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y después se lisaron con 45 µL de tampón de lisis (tampón de ensayo de HDAC a pH 8,0 (Tris/HCl 25 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1 mM) + 1% v/v de Igepal CA-630). Para iniciar la reacción, se añadió el sustrato de HDAC KI-104 (Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY) a una concentración final de 50 µM. La reacción se paró tras 30 min de incubación mediante la adición de 50 µL de revelador (6 mg/mL de tripsina en tampón de ensayo de HDAC). La reacción se dejó desarrollar durante 30 min a temperatura ambiente, y se detectó la señal de fluorescencia mediante el uso de un fluorímetro (Spectramax M2, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) con longitudes de onda de excitación y emisión de 360 nm y 470 nm, respectivamente. Los datos se ajustaron a una ecuación sigmoidea dosis-respuesta de pendiente variable en GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA) para determinar la CI50. La parte inferior y superior de la curva se ajustó a la respuesta de fluorescencia media de los pocillos de control sin células y con células pero sin compuesto, respectivamente. Las CI50's se informan en la Tabla 5, en la que A representa una CI50 menor de 1 µM, B entre 1 y 5 µM, C de 5 a 10 µM, D de 10 a 20 µM, y IA una CI50 por encima de 20 µM.

Efecto de los inhibidores de HDAC sobre la expresión del mRNA de frataxina (FXN)

Se recoge sangre de donantes pacientes de ataxia de Friedreich en tubos que contienen el anticoagulante EDTA. Se aíslan los linfocitos primarios mediante el uso de medio de separación de linfocitos (MP Biomedicals, Solon, OH) según las instrucciones del fabricante, e incluyendo unas cuantas modificaciones hechas por Repligen. Después de un lavado final en solución salina tamponada con fosfato (PBS), las células se distribuyen en una placa de cultivo celular de 6 pocillos en medio de cultivo celular. El compuesto de ensayo de inhibidor de HDAC se añade a las células a dosis crecientes (normalmente las concentraciones oscilan de 1 a 10 µM), y se añade un 0,1% de DMSO a un pocillo de células como control sin tratamiento. Las células se incuban durante 48 horas a 37 °C en un incubador con CO₂; se realizan los recuentos de células mediante el uso de un contador automatizado de células Countess (Invitrogen, Carlsbad, CA). Se sedimenta un número equivalente de células para todas las condiciones de tratamiento mediante centrifugación y se resuspenden en tampón de lisis celular. Se aísla el ARN total de aproximadamente 1x10⁶ linfocitos primarios mediante el uso de un kit RNeasy Mini (Qiagen, Valencia, CA) según las

instrucciones del fabricante, y se incluye una etapa opcional de digestión con DNAsa en columna. El aislamiento se lleva a cabo de manera manual o mediante el uso del aparato QIAcube (Qiagen, Valencia, CA), un instrumento que automatiza gran parte del procedimiento de aislamiento. La producción y concentración de ARN se determina mediante el uso de un espectrofotómetro Nanodrop (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA), y, dependiendo de la concentración de ARN, se usa uno de dos protocolos para medir los niveles de transcrito de frataxina (FXN). Para las muestras que contienen al menos 15 ng/μL de ARN, se usa un método de qRT-PCR basado en sonda TaqMan® (Applied Biosystems, Carlsbad, CA), mientras que para las muestras que contienen menos de 15 ng/μL de ARN se usa un método de qRT-PCR con SYBR Green. En el método basado en sonda TaqMan®, se usan simultáneamente pares específicos cebador/sonda para FXN y GAPDH en cada reacción. En el método de SYBR Green, se amplifican FXN y GAPDH en reacciones diferentes. En ambos métodos, cada muestra de ARN se analiza por triplicado (preferiblemente) o por duplicado (como mínimo) mediante el uso de un kit One-Step qRT-PCR Master Mix que contiene todos los componentes necesarios para la síntesis de cADN y la amplificación mediante PCR en una única reacción continua. Después de completar los ciclos, se usa el programa informático MxPro (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) para analizar los datos recogidos y determinar la cantidad relativa de mRNA de FXN en comparación con una muestra de control. Se usa un método de línea base adaptativa para la corrección de la línea base, por el cual un algoritmo selecciona automáticamente los ciclos de la línea base adecuados para cada pocillo y cada colorante. Se fija un umbral basado en la amplificación y se obtiene el ciclo umbral correspondiente, o Ct, para calcular la concentración objetivo. Se miden los valores de Ct para cada gen objetivo (FXN y GAPDH) para cada serie de réplicas. Se determina la cantidad de FXN (o GAPDH) en la muestra como la cantidad relativa respecto del calibrador, en el que a la muestra de calibrador se le asigna una cantidad arbitraria de 1. Se usa la siguiente ecuación: Cantidad relativa respecto del calibrador = $2^{-\Delta Ct}$ en la que $\Delta Ct = (Ct_{gen})_{desconocido} - (Ct_{gen})_{calibrador}$, gen es FXN o GAPDH, calibrador es una muestra de control de DMSO, y desconocido es una muestra tratada con HDACi. La cantidad relativa de FXN se normaliza respecto del número de células y la cantidad inicial de ARN. Los datos se informan en la Tabla 5 más adelante, en la que la concentración necesaria para un incremento al doble de mRNA de FXN se informa como A si es menor de 5 μM, B si es entre 5 y 10 μM, C si es mayor de 10 μM.

Protocolo de Hepatocitos

Para determinar la estabilidad y el metabolismo de los compuestos RGFP y para cuantificar los metabolitos en hepatocitos. Este ensayo se diseñó para determinar el metabolismo de los compuestos RGFP, tras su incubación con hepatocitos humanos, de mono, perro y rata, monitorizando la desaparición del fármaco original o la aparición del metabolito mediante el uso de LC-MS/MS. Los resultados se muestran en la Tabla 5 (% que queda en Hep: IA < 10%, 50% < A, 50% > B > 30%, 30% > C > 10%, ND: no determinado).

Equipo

Applied Biosystem Triple Cuadropolo LC/MS/MS; Cubeta de hielo, cronómetro; placas de 96 pocillos; Falcon, nº de cat. 353072; agitador de placas de 96 pocillos; Diversas pipetas: 10 μL, 20 μL, 200 μL, y 1000 μL; Tubos de ensayo: Nº de catálogo VWR 47729-572, 13x 100 mm

Tabla 3: Materiales y Reactivos

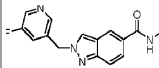
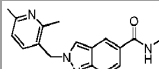
Artículo	Comerciante	Nº de catálogo
Hepatocitos Humanos	Celsis	X008001
Hepatocitos de Mono	Celsis	M00350
Hepatocitos de Perro	Celsis	M00205
Hepatocitos de Rata	Celsis	M00005
Mezcla de Antibióticos Torpedo	Invitro Technologies	Z99000
Medio In VitroGRO HT	Celsis	Z99019
In VitroGRO KHB	Celsis	Z99074
Acetonitrilo	Fisher	A-9981
Metanol	Fisher	A-4521
Solución Azul Tripán	Sigma Chemical	T-8154

- Procedimiento: Encender el calentador del baño de agua a 37 °C. Extraer el tampón KHB y asegurarse de que está a temp. ambiente antes del uso. Preparar una concentración 2,5 mM del compuesto RGFP en disolución de reserva de DMSO. Añadir 10 µL de la disolución de reserva de DMSO anterior a 2490 µL de tampón KHB; la concentración final del compuesto RGFP será 10 µM. Precalear 45 ml de Medio In Vitro HT a 37 °C en un tubo cónico estéril de 50 ml. Añadir 1,0 mL de Mezcla de Antibióticos Torpedo por 45 mL de medio In Vitro HT. Transferir 13 mL de medio HT caliente con Mezcla Antibiótica a un tubo cónico de 15 mL. Extraer cuidadosamente los viales de hepatocitos del nitrógeno líquido (fase líquida). Sumergir inmediatamente el vial en un baño de agua a 37 °C. Agitar suavemente hasta que el hielo se funda completamente. No mantener las células en el baño de agua a 37 °C más de lo necesario. Vaciar inmediatamente el contenido del vial en 13 ml de Medio In Vitro HT pre-calentado con antibióticos. Lavar el vial con el medio HT con el que se acaban de transferir los hepatocitos, para asegurar una transferencia completa. Centrifugar la suspensión celular a 600 RPM durante 5 minutos a temperatura ambiente. Desechar el sobrenadante vertiendo con un solo movimiento (no verter parcialmente y re-invertir el tubo de centrifuga) o aspirando con el uso de una bomba de vacío. Añadir 1,0 ml de tampón KHB (a temperatura ambiente) al tubo del sedimento de hepatocitos. Aflojar el sedimento celular girando suavemente el tubo de centrifuga. Transferir 100 µL de la disolución anterior a un tubo diferente y añadir 900 µL de tampón KHB para contar las células. Determinar el recuento celular total y el número de células viables mediante el uso del método de exclusión de Azul Tripán. Una vez que se obtiene el recuento celular, multiplicar el número por 10 (atribuido al factor de dilución). Añadir el volumen necesario de tampón KHB al tubo que contiene los hepatocitos, de forma que el recuento final será de 2 millones de células/mL. Dispensar 50 µL de 2 millones de células/ml a una placa de 96 pocillos y después añadir 50 µL de disolución de reserva de DMSO a los pocillos respectivos (de forma que la concentración de los compuestos RGFP sea 5 µM y el número de células sea 100000 en cada pocillo). Colocar las placas en un agitador en un incubador a 37 °C con un 5% de CO₂. Son recomendables placas diferentes para cada tiempo (Tiempos: 0 h, 1 h, 2 h, y 6 h). Después de cada tiempo, añadir 100 µL de disolución de parada. La disolución de parada es una disolución de acetonitrilo que contiene un patrón interno de RGFP531 (10 µM), 0,1% de ácido fórmico y fenilglioxal (400 µM). El ácido fórmico y fenilglioxal se usan para la identificación y cuantificación de OPD, como se mencionó anteriormente. Agitar pipeteando varias veces para asegurar la parada completa de la reacción. Transferir toda la disolución a un tubo de 1,5 ml, agitar en vórtex a fondo, y centrifugar a 14000 RPM a 4 °C durante 5 minutos para precipitar los restos celulares. Transferir los 150 µL del sobrenadante a viales para el análisis mediante LC-MS/MS.
- Parámetros de LC-MS/MS para los compuestos RGFP y los metabolitos, que incluyen OPD: Parámetros de LC-MS/MS para API 2000 QTrap: Sistema: HPLC 1100; Columna: Gemini C18, 5 µM 4,6x50 mm; Temp. de la columna: Ambiental; MS: API 2000 QTrap (modo MI); Fase Móvil A: Agua para HPLC con 0,05% de Ácido Fórmico; Fase Móvil B: Acetonitrilo con 0,05% de Ácido Fórmico. La Tabla 4 muestra un método de HPLC ejemplar para el compuesto A11, que se puede modificar para otros compuestos tales como los descritos en la presente memoria.
- Tabla 4: Método de HPLC para 2000QTrap LCMS

Tiempo total (min)	Caudal (µl/min)	A%	B%	C%	D%
0	750	85	15	0	0
0,5	750	85	15	0	0
2,5	750	5	95	0	0
5	750	5	95	0	0
5,5	750	85	15	0	0
7,5	750	85	15	0	0

Tabla 5

Código	Estructura	MW	clogP	tPSA	HDA C1 CI50	HDA C2 CI50 (μM)	HDA C3 CI50 (μM)	BPH	Cmax cer. (ng/mL)	DA C CI50 (μM)	% restante 6 h hep. hum. formado (absoluto)	OPD (hg/mL)	Fxn 2x μM	Estabilidad en Ácido % restante 24 h	
A1		A	1,51	83	A	A	A	C	C	A	A	Sin ácido	Sin OPD	ND	ND
A2		A	3,01	71	A	A	A	A	C	A	B	Sin ácido	Sin OPD	ND	B
A3		A	1,12	86	A	A	A	C	C	A	A	A	Sin OPD	ND	ND
A4		A	1,74	83	A		A	C	C	A	A	Sin ácido	Sin OPD	ND	ND
A5		A	2,51	83	A	A	A	C	C	A	B	Sin ácido	Sin OPD	ND	ND
A6		A	1,86	83	A	A	A	ND	ND	B	B	Sin ácido	Sin OPD	ND	A
A7		A	2,08	83	A	A	A	C	C	B	B	Sin Ácido	Sin OPD	ND	B
A8		A	2,85	83	A	B	A	ND	ND	B	A	Sin Ácido	Sin OPD	ND	A
A9		A	3,22	71	A	A	A	A	C	ND	B	Sin Ácido	Sin OPD	A	A
A10		A	3,57	71	A	A	A	A	B	ND	C	Sin Ácido	Sin OPD	ND	C
A11		A	2,21	71	A	A	A	C	B	ND	B	Sin Ácido	Sin OPD	ND	B
A12		A	2,56	71	B	C	A	B	B	IA	C	Sin Ácido	Sin OPD	C	B
A13		A	1,51	83	A	A	A	IA	C	A	A	A	Sin OPD	ND	ND

Código	Estructura	MW	clog P	tPSA	HDA C1 CI50	HDA C2 CI50 (µM)	HDA C3 CI50 (µM)	BPH	Cmax cer. (ng/mL)	DA C CI50 (µM)	% restante 6 h hep. hum. formado (absoluto)	OPD (hg/mL)	Fxn 2x µM	Estabilidad en Ácido % restante 24 h	
A14		A	1,74	83	A		A	C	C	A	A	A	Sin OPD	ND	ND
A15		A	2,51	83	A	B	A	IA	C	A	A	A	Sin OPD	ND	ND

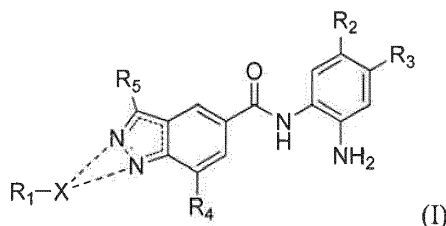
Referencias

- 1) 2012. o-Phenylenediamine [MAK Value Documentation, 1999]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 216-235.
- 5 2) A Comprehensive Guide to the Hazardous Properties of Chemical Substances by Pradyot Patnaik, 3ª edición, Págs. 257-258.
- 3) Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F, Weisburger JH, Boger E, Van Dongen CG, Chu KC (1978) Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. J Environ Pathol Toxicol 2: 325-356.
- 10 4) Sontag JM (1981) Carcinogenicity of substituted-benzenediamines (phenylenediamines) in rats and mice. J Nat Cancer Inst 66: 591-601.
- 5) Bioassay of 4-Chloro-o-phenylenediamine for possible carcinogenicity. National Cancer Institute CARCINOGENESIS, Serie de Informes Técnicos N° 63, 1978.
- 15 6) Saruta N, Yamaguchi S, Matsuoka T (1962) Sarcoma produced by subdermal administration of metaphenylenediamine and metaphenylenediamine hydrochloride. Kyushu J Med Sci, 13: 175-179.

Se han descrito varias realizaciones en la presente memoria. Sin embargo, se entenderá que se pueden hacer diversas modificaciones sin apartarse del alcance de la descripción. Por lo tanto, otras realizaciones se hallan dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

5 R_1-X está unido solamente a uno de los átomos de nitrógeno del anillo;

X es:

(i) $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$;

(ii) enlace directo; o

(iii) $C=O$, $C(R^l)_2-C(=O)$, $C(=O)-C(R^l)_2$, SO_2-NR^k , NR^k-SO_2 , $C(=O)NR^k$ o $NR^k-C(=O)$;

10 en la que:

Y es un enlace, $CR^c=CR^d$, O, NR^e , o $S(O)_m$;

cada uno de A y B es, independientemente, un enlace, O, NR^f , o $S(O)_m$;

a es 1, 2, o 3;

b es 0, 1, 2, o 3;

15 m es 0, 1, o 2;

cada aparición de R^a y R^b se selecciona independientemente de H, F, OH, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, NH_2 , OCO -(alquilo C1-C6), OCO -(cicloalquilo C3-C6), alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6, y ciano; o

uno o más de lo siguiente puede ser aplicable con respecto a R^a y R^b :

20 dos R^a cualesquiera, junto con los carbonos a los que está unido cada uno, forman juntos cicloalquilo C3-C6 o heterociclilo que incluye 3-6 átomos en el anillo, en el que uno de los átomos del anillo heterociclilo se selecciona de O, $S(O)_m$ y NR^g ; o

un R^a y un R^b , junto con los carbonos a los que está unido cada uno, forman cicloalquilo C3-C6 o heterociclilo que incluye 3-6 átomos en el anillo, en el que uno de los átomos del anillo heterociclilo se selecciona de O; $S(O)_m$ y NR^g ; o

25 dos R^b cualesquiera, junto con los carbonos a los que está unido cada uno, forman cicloalquilo C3-C6 o heterociclilo que incluye 3-6 átomos en el anillo, en el que uno de los átomos del anillo se selecciona de O; $S(O)_m$ y NR^g ;

cada uno de R^c y R^d se selecciona independientemente de H, F, OH, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C5, NH_2 , OCO -(alquilo C1-C6), OCO -(cicloalquilo C3-C5), alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6, y ciano;

30 o R^c y R^d , junto con los carbonos a los que está unido cada uno, forman un cicloalquilo C5-C7 o heterociclilo que incluye 3-6 átomos en el anillo, en el que 1-2 de los átomos del anillo heterociclilo se seleccionan independientemente de O, $S(O)_m$ y NR^g ;

35 cada aparición de R^e , R^f , R^g y R^g' se selecciona independientemente de H, alquilo C1-C6, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^h$, $C(=O)O$ (alquilo C1-C6), $C(=O)N(R^i)_2$, y SO_2-R^h ; en el que R^h se selecciona de alquilo C1-C6, CH_2 -(heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo), CH_2 -(arilo C6-C10), y arilo C6-C10; y cada aparición de R^i se selecciona independientemente de H, alquilo C1-C6, CH_2 -(heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo), CH_2 -(arilo C6-C10), y arilo C6-C10;

cada aparición de R^l se selecciona independientemente de H, F, OH, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, NH_2 , OCO -(alquilo C1-C6), OCO -(cicloalquilo C3-C6), alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6, y ciano;

o Rⁱ-C-Rⁱ forman juntos cicloalquilo C3-C6 o heterociclilo que incluye 3-6 átomos en el anillo, en el que uno de los átomos del anillo heterociclilo se selecciona de O; S(O)_m y NRⁱ;

cada aparición de R^j y R^k se selecciona independientemente de H, alquilo C1-C6, -C(=O)H, -C(=O)R^m, C(=O)O(alquilo C1-C6), C(=O)N(Rⁿ)₂, y SO₂-R^m, en el que R^m se selecciona de alquilo C1-C6, CH₂-(heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo), CH₂-(arilo C6-C10), y cada aparición de Rⁿ se selecciona independientemente de H, alquilo C1-C6, CH₂-(heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo), CH₂-(arilo C6-C10), y arilo C6-C10, y en el que la porción arilo y heteroarilo de R^m y Rⁿ puede estar sustituida opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, alquilo C1-C6, fluoro alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, alcoxi C1-C6, fluoroalcoxi C1-C6, o ciano;

10 en la que además:

(a) cuando cada uno de A y B es un enlace, y b es 0, X tiene la fórmula siguiente: -Y-[C(R^a)₂]_a;

(b) cuando b es 0 o 1, A y B no pueden ser ambos heteroátomos; y

(c) cuando A o B sirve como punto de conexión de X a los átomos de nitrógeno del anillo, A o B no puede ser un heteroátomo;

15 R1 es:

(i) heteroarilo monocíclico o bicíclico que incluye 5-10 átomos en el anillo, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R^o, y S;

(ii) arilo C6-C10, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; o

20 (iii) cicloalquilo C3-C10 o cicloalqueno C3-C10, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-6 R^o; o

(iv) hidrógeno;

R4 es H o R^o, y cada aparición de R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C₁-C₄); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)C(O)-; (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; -N*(R^o)₂, en el que R^o-N*-R^o forman juntos un anillo saturado que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, en el que 1 o 2 átomos del anillo son opcionalmente un heteroátomo seleccionado independientemente de NH, N(alquilo C1-C6), O, o S; formilo; formilalquilo (C₁-C₄); ciano; cianoalquilo (C₁-C₄); bencilo; benciloxi; (heterociclil)-alquilo (C0-C6), en el que la porción heterociclilo incluye 5 o 6 átomos en el anillo, en el que 1 o 2 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de NH, N(alquilo), O, o S; fenilo; heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R^o, y S, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; SO₂-alquilo(C1-C6); SO-alquilo(C1-C6); y nitro;

35 cada aparición de R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C₁-C₄); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)C(O)-; (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; formilo; formilalquilo (C₁-C₄); ciano; cianoalquilo (C₁-C₄); bencilo; benciloxi; (heterociclil)-alquilo (C0-C6), en el que la porción heterociclilo incluye 5 o 6 átomos en el anillo, en el que 1 o 2 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de NH, N(alquilo C1-C6), O, o S, y cuando dicha porción alquilo está presente, dicha porción alquilo sirve como punto de unión a R1; y cuando la porción alquilo no está presente, un átomo de carbono del anillo heterociclilo sirve como punto de unión del heterociclilo a R1; fenilo; heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-(alquilo C1-C6), y S; SO₂-alquilo(C1-C6); SO-alquilo(C1-C6); y nitro;

45 R5 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C₁-C₄); (alquilo C1-C6)C(O)-; formilo; formilalquilo (C₁-C₄); ciano; cianoalquilo (C₁-C₄); bencilo; (heterociclil)-alquilo (C0-C6), en el que la porción heterociclilo incluye 5 o 6 átomos en el anillo, en el que 1 o 2 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de NH, N(alquilo C1-C6), O, o S; fenilo; heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, N-H, N-R^o, y S, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R^o; SO₂-alquilo(C1-C6); SO-alquilo(C1-C6); y nitro;

R2 se selecciona de H, F, Cl, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CF₃, OCF₃, OCHF₂, fenilo; o fenilo sustituido con 1-3 R^o; y

50 R3 es H, F, o Cl.

2. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, en el que X es -Y-[C(R^a)₂]_a -A-[C(R^b)₂]_b-B-

3. El compuesto o la sal según la reivindicación 1 o 2, en el que X es CH₂ o (CH₂)₂₋₄.

4. El compuesto o la sal según la reivindicación 1, en el que X es $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{R}^a)_{2^-}$ o $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{R}^a)_2\text{C}(\text{R}^a)_{2^-}$.

5. El compuesto o la sal según la reivindicación 1, en el que X es $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-3}$ o $-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_{2-3}$.

6. El compuesto o la sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R2 es hidrógeno, y R3 es F o Cl.

7. El compuesto o la sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que:

5 X es:

(i) $-\text{Y}-[\text{C}(\text{R}^a)_2]_a-\text{A}-[\text{C}(\text{R}^b)_2]_b-\text{B}-$;

(ii) enlace directo; o

(iii) $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}(\text{R}^i)_2-\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{R}^i)_2$, SO_2-NR^k , NR^k-SO_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^k$ o $\text{NR}^k-\text{C}(\text{O})$;

R1 es:

10 (i) heteroarilo monocíclico o bicíclico que incluye 5-10 átomos en el anillo, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R° ; en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de N, N-H, N- R° , y S;

(ii) arilo C6-C10, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R° ;

(iii) cicloalquilo C3-C10 o cicloalqueno C3-C10, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R° ; o

15 (iv) hidrógeno;

R° se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C1-C4); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)C(O)-; (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6) $_2$ N-; $-\text{N}^*(\text{R}^\circ)_2$, en el que $\text{R}^\circ-\text{N}^*-\text{R}^\circ$ forman juntos un anillo saturado que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, en el que 1 o 2 átomos del anillo son opcionalmente un heteroátomo seleccionado independientemente de NH, N(alquilo C1-C6), o S; ciano; fenilo; heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de N, N-H, N- R° , y S, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R° ; y SO_2 -alquilo(C1-C6);

R4 es hidrógeno o halo;

R5 es hidrógeno; y

25 (i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno.

8. El compuesto o la sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que:

X es $-\text{Y}-[\text{C}(\text{R}^a)_2]_a-\text{A}-[\text{C}(\text{R}^b)_2]_b-\text{B}-$;

R1 es:

30 (i) heteroarilo monocíclico o bicíclico que incluye 5-10 átomos en el anillo, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R° ; en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de N, N-H, N- R° , y S;

(ii) arilo C6-C10, que está sustituido opcionalmente con 1-3 R° ; o

(iii) cicloalquilo C3-C10 o cicloalqueno C3-C10, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R° ; o

35 (iv) hidrógeno;

R° se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C1-C4); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)C(O)-; (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6) $_2$ N-; $-\text{N}^*(\text{R}^\circ)_2$, en el que $\text{R}^\circ-\text{N}^*-\text{R}^\circ$ forman juntos un anillo saturado que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, en el que 1 o 2 átomos del anillo son opcionalmente un heteroátomo seleccionado independientemente de NH, N(alquilo C1-C6), o S; ciano; fenilo; heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de N, N-H, N- R° , y S, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 R° ; y SO_2 -alquilo(C1-C6);

R4 es hidrógeno o halo;

R5 es hidrógeno; y

(i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno.

9. El compuesto o la sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que:

X es $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$;

5 R1 es cicloalquilo C3-C10 o cicloalqueno C3-C10, sustituido opcionalmente con 1-3 R°;

R° se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C1-C4); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; ciano; y SO₂-alquilo(C1-C6);

R4 es hidrógeno o halo;

10 R5 es hidrógeno; y

(i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno.

10. El compuesto o la sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que:

X es $-Y-[C(R^a)_2]_a, -A-[C(R^b)_2]_b-B-$;

15 R1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico que incluye 5-10 átomos en el anillo, sustituido opcionalmente con 1-3 R°; en el que 1-4 de los átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de N, N-H, N-R°, y S;

R° se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C1-C4); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; ciano; y SO₂-alquilo(C1-C6);

20 R4 es hidrógeno o halo;

R5 es hidrógeno; y

(i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno.

11. El compuesto o la sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que:

25 X es $-Y-[C(R^a)_2]_a, -A-[C(R^b)_2]_b-B-$;

R1 es arilo C6-C10, sustituido opcionalmente con 1-3 R°;

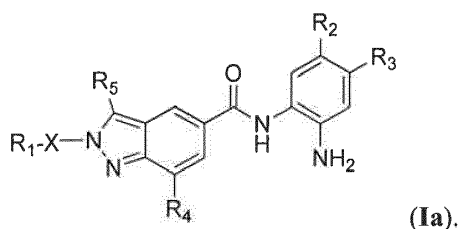
R° se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno; alquilo C1-C6; fluoroalquilo(C1-C6); hidroxilo; hidroxialquilo(C1-C4); alcoxi C1-C6; fluoroalcoxi(C1-C6); (alquilo C1-C6)NH-; (alquilo C1-C6)₂N-; ciano; y SO₂-alquilo(C1-C6);

30 R4 es hidrógeno o halo;

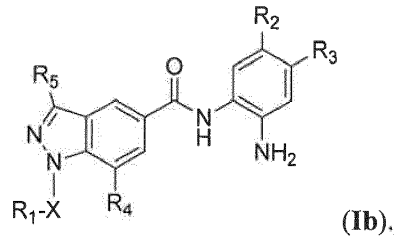
R5 es hidrógeno; y

(i) cada uno de R2 y R3 es hidrógeno; o (ii) R2 es hidrógeno, y R3 es fluoro; o (iii) R2 es un sustituyente distinto de hidrógeno, y R3 es hidrógeno.

35 12. El compuesto o la sal según cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en el que el compuesto o la sal tiene la fórmula (Ia):

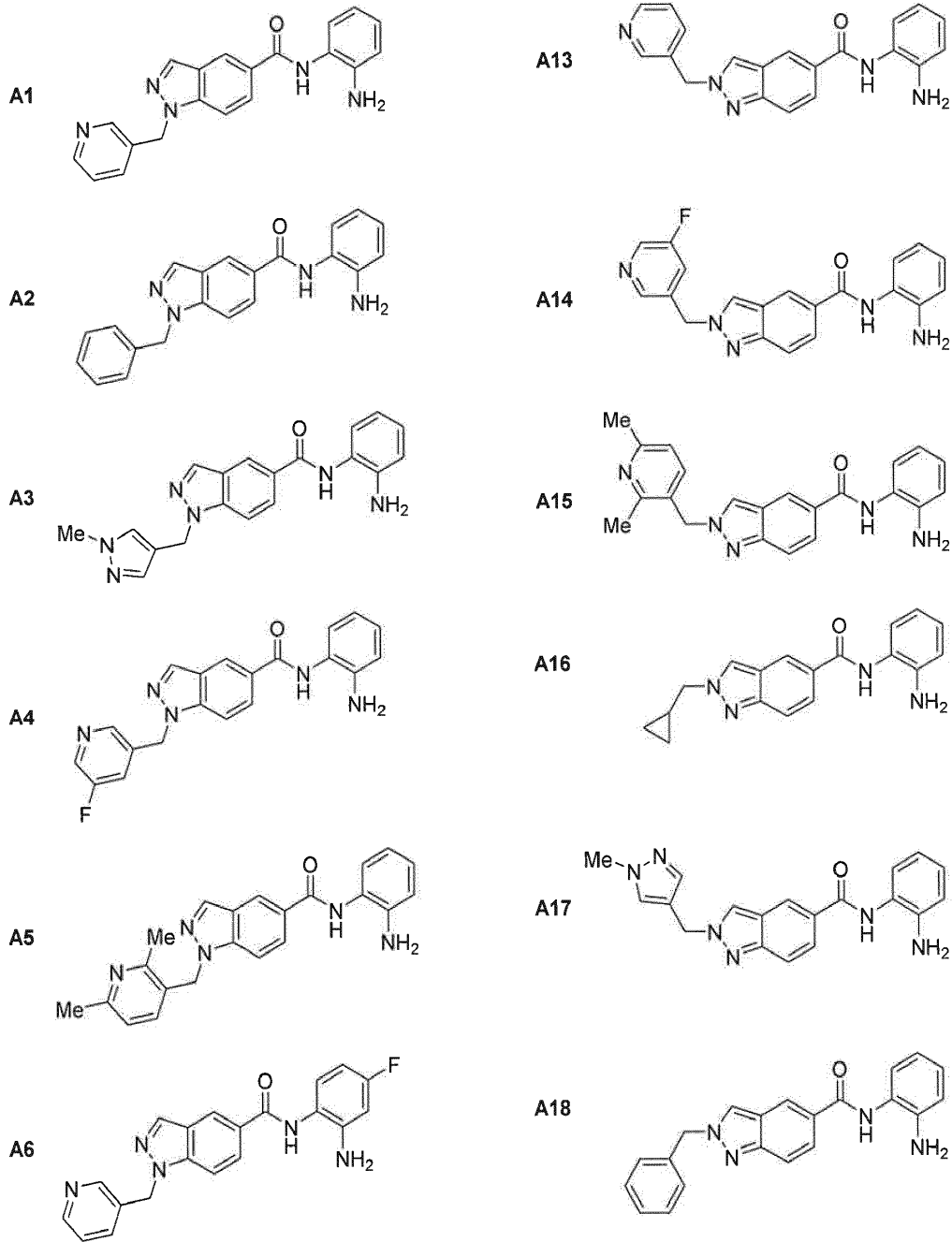


13. El compuesto o la sal según cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en el que el compuesto o la sal tiene la fórmula (Ib):



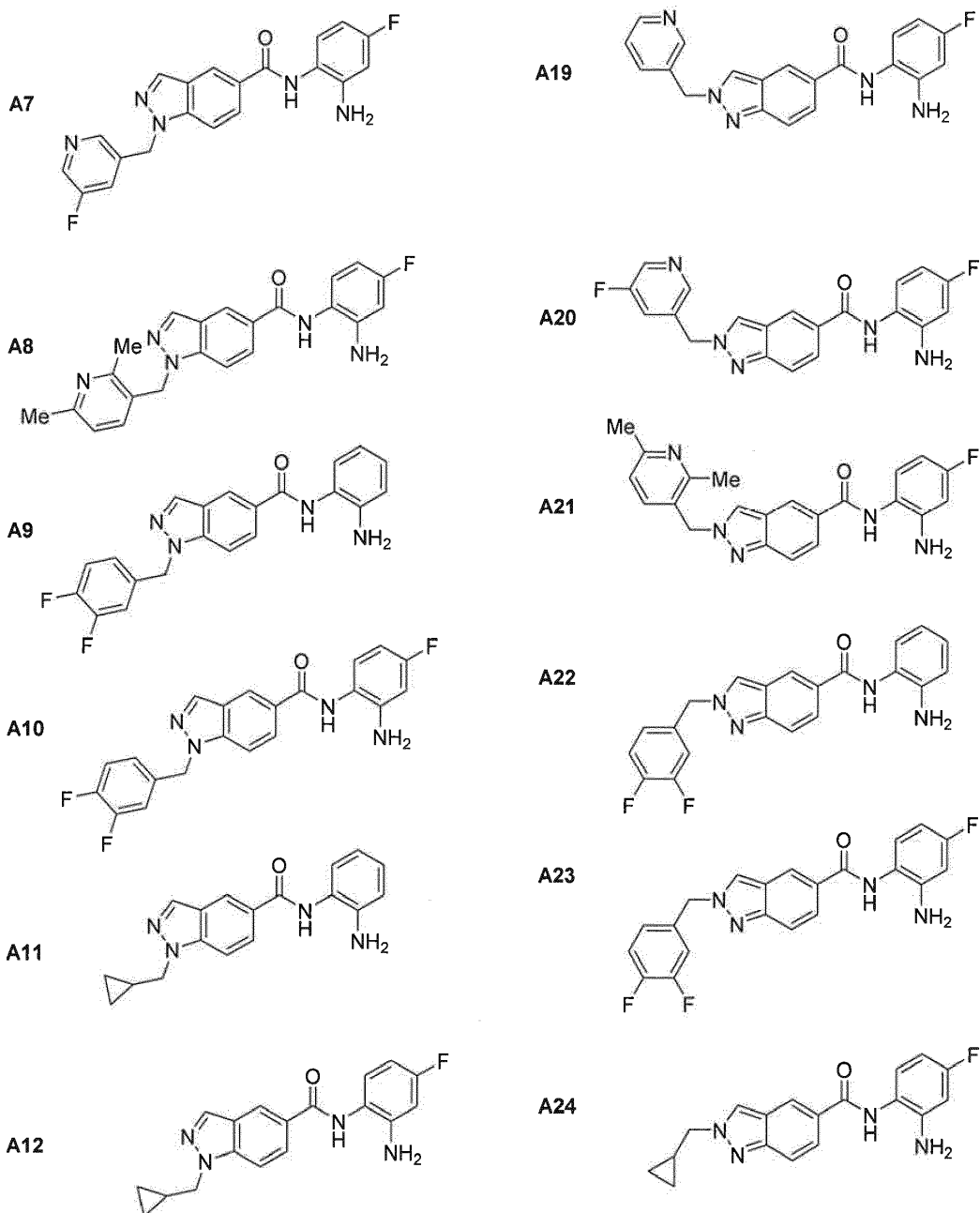
14. El compuesto o la sal según cualquiera de las reivindicaciones 7-9 y 12-13, en el que R1 es cicloalquilo C3-C6, sustituido opcionalmente con 1-3 R°.

15. El compuesto o la sal según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



5

10



5 16. El compuesto o la sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, 6-8 y 10-14, en el que -X-R₁ es CH₂fenilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y metilo.

17. El compuesto o la sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, 6-8 y 10-14, en el que -XR₁ es CH₂piridilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y metilo.

10 18. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, síndrome del cromosoma X frágil, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinobulbar, enfermedad de Alzheimer; infección microbiana o vírica; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; una afección con deterioro de la memoria y una drogadicción.