

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 266**

51 Int. Cl.:

C07D 307/40 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 411/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07C 217/54 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2012 PCT/US2012/047609**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2013 WO13016193**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2012 E 12766735 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2734510**

54 Título: **Activadores de histona desacetilasas de clase I (HDACS), y usos de los mismos**

30 Prioridad:

22.07.2011 US 201161510885 P

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

09.07.2019

73 Titular/es:

MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY (50.0%)
77 Massachusetts Avenue
Cambridge, MA 02139, US y
THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION D/B/A
MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL (50.0%)

72 Inventor/es:

TSAI, LI-HUEI;
PAN, LING;
HAGGARTY, STEPHEN J. y
PATNAIK, DEBASIS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 719 266 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

Activadores de histona desacetilasas de clase I (HDACS), y usos de los mismos

Campo de la invención

5 El campo de la invención pertenece a activadores de histona desacetilasas de clase I, y su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos.

Antecedentes de la invención

En una variedad de trastornos neurodegenerativos, tales como isquemia y enfermedad de Alzheimer (Hayashi et al., Neuropathol. Appl. Neurobiol. (2000) 26:390-97; Rashidian et al., Biochim. Biophys. Acta. (2007) 1772:484-93; Vincent et al., J. Cell. Biol. (1996) 132:413-25.; Yang et al., J. Neurosci. (2001) 21:2661-68), las neuronas se involucran en actividades aberrantes del ciclo celular, expresando marcadores del ciclo celular tales como Ki-67 y PCNA, y sufriendo un grado limitado de replicación del ADN (Yang et al., J. Neurosci. (2001) 21:2661-68). Este comportamiento es extraordinario considerando que las neuronas se han diferenciado terminalmente durante el desarrollo, y permanecen en reposo durante décadas antes del comienzo de estos sucesos. Aunque los mecanismos subyacentes no se comprenden bien, múltiples líneas de pruebas sugieren que estas actividades desempeñan un papel prematuro y contribuyente en la muerte neuronal (Andorfer et al., J. Neurosci. (2005) 25:5446-54; Busser et al., J. Neurosci. (1998) 18:2801-07; Herrup et al., Development. (1995) 121:2385-95; Nguyen et al., Cell Death Differ. (2002) 9:1294-306.). Por ejemplo, la sobreexpresión de proteínas que inducen la actividad del ciclo celular, tales como el antígeno T grande de SV40, c-myc, c-Myb, o E2F-1, causa la muerte neuronal *in vitro* e *in vivo* (al-Ubaidi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1992) 89:1194-98.; Konishi et al., J. Neurosci. (2003) 23:1649-58; Liu et al., Neuron. (2001) 32:425-38; McShea et al., Biochim. Biophys. Acta. (2007) 1772:467-72), mientras que los inhibidores farmacológicos de CDKs o de otros componentes del ciclo celular pueden ejercer efectos neuroprotectores (Padmanabhan et al., J. Neurosci. (1999) 19:8747-56).

El daño al ADN también puede estar implicado en múltiples afecciones que impliquen la muerte celular (Adamec et al., Brain Res. (1999) 849:67-77; Ferrante et al., J. Neurochem. (1997) 69:2064-74; Hayashi et al., Brain Res. (1999) 832:159-63; Kruman et al., Neuron. (2004) 41:549-61; Robison et al., J. Neurol. Sci. (1984) 64:11-20). Por ejemplo, se ha observado daño oxidativo en el ADN neuronal en modelos de isquemia de roedores (Hayashi et al., Brain Res. (1999) 832:159-63). La acumulación de especies oxigenadas reactivas da como resultado daño al ADN, actividad del ciclo celular, y neurodegeneración en ratones mutantes con el factor inductor de la apoptosis (AIF) interrumpido (Klein et al., Nature (2002) 419:367-74). Además, los síndromes congénitos con mutaciones genéticas de reparación del ADN, tales como ataxia telangiectasia y síndrome de Werner, desempeñan un fenotipo de neurodegeneración progresiva, demostrando la importancia de mantener la integridad del ADN en el cerebro adulto (Rolig et al., Trends Neurosci. (2000) 23:417-24). De forma importante, el daño al ADN está implicado en el envejecimiento del cerebro humano (Lu et al., Nature (2004) 429:883-91), lo que sugiere que el daño al ADN puede desempeñar un papel asimismo en trastornos neurológicos dependientes de la edad.

35 Los nucleosomas, el andamiaje primario del plegamiento de la cromatina, son estructuras macromoleculares dinámicas, que influyen en la conformación de la cromatina en disolución. El núcleo del nucleosoma está formado por proteínas de histona, H2A, H2B, H3 y H4. La acetilación de histona hace que los nucleosomas y los ordenamientos nucleosómicos se comporten con propiedades biofísicas alteradas. El balance entre las actividades de las histona acetil transferasas (HAT) e histona desacetilasas (HDAC) determina el nivel de acetilación de las histonas. Las histonas acetiladas causan relajación de la cromatina y activación de la transcripción de genes, mientras que la cromatina desacetilada generalmente es inactiva transcripcionalmente.

Las HDACs se han agrupado en cuatro clases, dependiendo de la identidad de secuencia, organización de los dominios, y función: Clase I: HDAC1 (histona desacetilasa 1), HDAC2, HDAC3, HDAC8; Clase II: HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC9, HDAC10; Clase III: SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6, SIRT7; y Clase IV: HDAC11. Dentro de la Clase I, HDAC1, HDAC2 y HDAC8 se encuentran principalmente en el núcleo, mientras que HDAC3 y las HDACs de la Clase II pueden ir y venir entre el núcleo y el citoplasma. Las HDACs de la Clase III (las sirtuínas) acoplan la eliminación del grupo acetilo de la histona a la hidrólisis de NAD, acoplando de ese modo la reacción de desacetilación al estado energético de la célula.

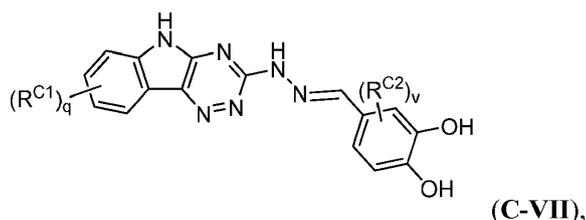
50 Existe la necesidad de nuevos compuestos y opciones de tratamiento que den como resultado la protección de células, incluyendo células neuronales, frente al daño al ADN. La supresión del daño al ADN en células neuronales es un mecanismo importante para suprimir la muerte de las células neuronales, y proporciona una oportunidad para el tratamiento o prevención de diversos trastornos neurológicos. El documento WO2010/011318 describe el uso de un activador de HDAC1 (histona desacetilasa 1) para tratar un trastorno neurológico.

Sumario de la invención

55 La presente invención proporciona compuestos inventivos de las Fórmulas (C), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalos, tautómeros, estereoisómeros, y derivados marcados isotópicamente de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos, y kits de los mismos. La presente descripción proporciona

además métodos de uso de los compuestos inventivos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalos, tautómeros, estereoisómeros, y derivados marcados isotópicamente, composiciones farmacéuticas de los mismos, y kits de los mismos, para estudiar la activación de histona desacetilasa de clase I (HDAC) y como sustancias terapéuticas, por ejemplo para el tratamiento de trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ALS (esclerosis lateral amiotrófica), lesión cerebral traumática, lesión cerebral isquémica, apoplejía, demencia frontotemporal, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supracerebral, enfermedades priónicas (por ejemplo, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, insomnio familiar mortal, y Kuru), enfermedad de Nieman-Pick tipo C, ataxia espinocerebelosa, distrofia espinomuscular, ataxia telangiectasia, esclerosis del hipocampo, síndrome de Cockayne, síndrome de Werner, xerodermia pigmentosa, y síndrome de Bloom.

La invención proporciona compuestos de Fórmula (C-VII):



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o derivado isotópicamente marcado de los mismos, en la que:

15 cada caso de R^{C1} y R^{C2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbocicilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-OR^{C2a}$, $-N(R^{C2b})_2$, $-SR^{C2a}$, $-C(=O)R^{C2a}$, $-C(=O)SR^{C2a}$, $-C(=O)N(R^{C2b})_2$, $-OC(=O)R^{C2a}$, $-OC(=O)OR^{C2a}$, $-OC(=O)SR^{C2a}$, $-OC(=O)N(R^{C2b})_2$, $-NR^{C2b}C(=O)R^{C2b}$, $-NR^{C2b}C(=O)OR^{C2a}$, $-NR^{C2b}C(=O)SR^{C2a}$, $-NR^{C2b}C(=O)N(R^{C2b})_2$, $-SC(=O)R^{C2a}$, $-SC(=O)OR^{C2a}$, $-SC(=O)SR^{C2a}$, $-SC(=O)N(R^{C2b})_2$, $-C(=NR^{C2b})R^{C2a}$, $-C(=NR^{C2b})OR^{C2a}$, $-C(=NR^{C2b})SR^{C2a}$, $-C(=NR^{C2b})N(R^{C2b})_2$, $-OC(=NR^{C2b})R^{C2a}$, $-OC(=NR^{C2b})OR^{C2a}$, $-OC(=NR^{C2b})SR^{C2a}$, $-OC(=NR^{C2b})N(R^{C2b})_2$, $-NR^{C2b}C(=NR^{C2b})R^{C2b}$, $-NR^{C2b}C(=NR^{C2b})OR^{C2a}$, $-NR^{C2b}C(=NR^{C2b})SR^{C2a}$, $-NR^{C2b}C(=NR^{C2b})N(R^{C2b})_2$, $-SC(=NR^{C2b})R^{C2a}$, $-SC(=NR^{C2b})OR^{C2a}$, $-SC(=NR^{C2b})SR^{C2a}$, $-SC(=NR^{C2b})N(R^{C2b})_2$, $-C(=S)R^{C2a}$, $-C(=S)OR^{C2a}$, $-C(=S)SR^{C2a}$, $-C(=S)N(R^{C2b})_2$, $-OC(=S)R^{C2a}$, $-OC(=S)OR^{C2a}$, $-OC(=S)SR^{C2a}$, $-OC(=S)N(R^{C2b})_2$, $-NR^{C2b}C(=S)R^{C2b}$, $-NR^{C2b}C(=S)OR^{C2a}$, $-NR^{C2b}C(=S)SR^{C2a}$, $-NR^{C2b}C(=S)N(R^{C2b})_2$, $-S(=O)R^{C2a}$, $-SO_2R^{C2a}$, $-SO_2N(R^{C2b})_2$, $-CN$, $-SCN$, y $-NO_2$, en los que cada caso de R^{C2b} es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbocicilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y cada caso de R^{C2b} es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbocicilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno, o dos grupos R^{C2b} se unen para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

35 q es 0, 1, 2, 3, o 4; y

v es 0, 1, 2, o 3;

en los que:

cada caso del heterocicilo comprende independientemente 1 a 4 heteroátomos anulares seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre;

40 cada caso del sustituyente en un átomo de carbono es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})R^{bb}$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, alquilo de C_{1-10} , perhaloalquilo de C_{1-10} , alqueno de C_{2-10} , alquino de C_{2-10} , carbocicilo de C_{3-10} , heterocicilo de 3 a 14 miembros, arilo de C_6-14 , o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo, y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ;

o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono se sustituyen por el grupo =O, =S, =NN(R^{bb})₂, =NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}, =NR^{bb}, o =NOR^{cc};

5 cada caso de R^{aa} se selecciona, independientemente, de alquilo de C₁₋₁₀, perhaloalquilo de C₁₋₁₀, alqueno de C₂₋₁₀, alquino de C₂₋₁₀, carbociclilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo de C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

10 cada caso de R^{bb} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo de C₁₋₁₀, perhaloalquilo de C₁₋₁₀, alqueno de C₂₋₁₀, alquino de C₂₋₁₀, carbociclilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo de C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un heterociclilo de 3 a 14 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 14 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

15 cada caso de R^{cc} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀, perhaloalquilo de C₁₋₁₀, alqueno de C₂₋₁₀, alquino de C₂₋₁₀, carbociclilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo de C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un heterociclilo de 3 a 14 miembros o anillo de heteroarilo de 5 a 14 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

20 cada caso de R^{dd} se selecciona, independientemente, de halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃⁺X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)₂R^{ee}, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, alquilo de C₁₋₆, perhaloalquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, carbociclilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg}, o dos sustituyentes R^{dd} geminales se unen para formar =O o =S;

25 cada caso de R^{ee} se selecciona, independientemente, de alquilo de C₁₋₆, perhaloalquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, carbociclilo de C₃₋₁₀, C₆₋₁₀ arilo, heterociclilo de 3 a 10 miembros, y heteroarilo de 3 a 10 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg};

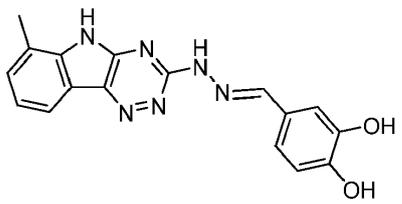
30 cada caso de R^{ff} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, perhaloalquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, carbociclilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, o dos grupos R^{ff} se unen para formar un heterociclilo 3 a 14 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 14 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg};

35 cada caso de R^{gg} es, independientemente, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -Oalquilo de C₁₋₆, -ON(alquilo de C₁₋₆)₂, -N(alquilo de C₁₋₆)₂, -N(alquilo de C₁₋₆)₃⁺X⁻, -NH(alquilo de C₁₋₆)₂⁺X⁻, -NH₂(alquilo de C₁₋₆)⁺X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(Oalquilo de C₁₋₆)(alquilo de C₁₋₆), -N(OH)(alquilo de C₁₋₆), -NH(OH), -SH, -Salquilo de C₁₋₆, -SS(alquilo de C₁₋₆), -C(=O)(alquilo de C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo de C₁₋₆), -OC(=O)(alquilo de C₁₋₆), -OCO₂(alquilo de C₁₋₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo de C₁₋₆)₂, -OC(=O)NH(alquilo de C₁₋₆), -NHC(=O)(alquilo de C₁₋₆), -N(alquilo de C₁₋₆)C(=O)(alquilo de C₁₋₆), -NHCO₂(alquilo de C₁₋₆), -NHC(=O)N(alquilo de C₁₋₆)₂, -NHC(=O)NH(alquilo de C₁₋₆), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo de C₁₋₆), -OC(=NH)(alquilo de C₁₋₆), -OC(=NH)Oalquilo de C₁₋₆, -C(=NH)N(alquilo de C₁₋₆)₂, -C(=NH)NH(alquilo de C₁₋₆), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo de C₁₋₆)₂, -OC(NH)NH(alquilo de C₁₋₆), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(alquilo de C₁₋₆)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NH₂SO₂(alquilo de C₁₋₆), -SO₂N(alquilo de C₁₋₆)₂, -SO₂NH(alquilo de C₁₋₆), -SO₂NH₂, -SO₂alquilo de C₁₋₆, -SO₂Oalquilo de C₁₋₆, -OSO₂alquilo de C₁₋₆, -SOalquilo de C₁₋₆, -Si(alquilo de C₁₋₆)₃, -OSi(alquilo de C₁₋₆)₃, -C(=S)N(alquilo de C₁₋₆)₂, C(=S)NH(alquilo de C₁₋₆), C(=S)NH₂, -C(=O)S(alquilo de C₁₋₆), -C(=S)Salquilo de C₁₋₆, -SC(=S)Salquilo de C₁₋₆, -P(=O)₂(alquilo de C₁₋₆), -P(=O)(alquilo de C₁₋₆)₂, -OP(=O)(alquilo de C₁₋₆)₂, -OP(=O)(Oalquilo de C₁₋₆)₂, alquilo de C₁₋₆, perhaloalquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, carbociclilo de C₃₋₁₀, arilo de C₆₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros; o dos sustituyentes R^{gg} geminales se unen para formar =O o =S; en los que X⁻ es un contraión;

cada caso del contraíón es independientemente un ion haluro, NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, ion sulfonato, o ion carboxilato; y

5 cada caso del sustituyente en un átomo de nitrógeno es independientemente hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo de C₁₋₁₀, perhaloalquilo de C₁₋₁₀, alqueno de C₂₋₁₀, alquino de C₂₋₁₀, carbociclilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo de C₆₋₁₄, o heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un heterociclilo de 3 a 14 miembros o anillo de heteroarilo de 5 a 14 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

con la condición de que el compuesto no tenga la fórmula:

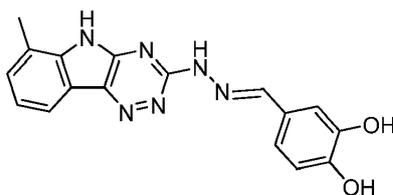


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En todavía otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de las Fórmula (CVII), y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalos, tautómeros, estereoisómeros y derivados marcados isotópicamente de los mismos, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En todavía otro aspecto, la descripción proporciona métodos y composiciones para la supresión del daño al ADN en células neuronales.

25 En todavía otro aspecto, la invención proporciona composiciones para uso en un método para el tratamiento de trastornos neurológicos. En ciertas realizaciones, el método comprende administrar a un sujeto que necesite un tratamiento para un trastorno neurológico una cantidad terapéuticamente eficaz de un activador de HDAC (histona desacetilasa) de clase I para tratar el trastorno neurológico. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ALS (esclerosis lateral amiotrófica), lesión cerebral traumática, o lesión cerebral isquémica. En algunas realizaciones, el activador de HDAC de clase I se selecciona de:



(DAC-003),

30 y compuestos de las Fórmulas (C-VII), y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalos, tautómeros, estereoisómeros y derivados marcados isotópicamente de los mismos, o composiciones farmacéuticas de los mismos.

35 En otro aspecto, la invención proporciona kits para tratar un trastorno neurológico, que comprenden un primer recipiente que comprende un activador de HDAC de clase I seleccionado del grupo de compuestos que consiste en DAC-003, y compuestos de las Fórmulas (CVII), y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalos, tautómeros, estereoisómeros, derivados marcados isotópicamente, y, o composiciones farmacéuticas de los mismos.

40 Cada una de las limitaciones de la invención puede englobar diversas realizaciones de la invención. Por lo tanto, se anticipa que cada una de las limitaciones de la invención que implica cualquier elemento o combinaciones de elementos puede estar incluida en cada aspecto de la invención. Esta invención no está limitada en su aplicación a los detalles de construcción y a la disposición de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos. También, la fraseología y terminología usadas aquí son con fines descriptivos, y no se deben considerar como limitantes. Se pretende que el uso de los términos “que incluye”, “que comprende”, “que tiene”, “que

contiene”, “que implica”, y variaciones de los mismos, englobe aquí los apartados enunciados después y sus equivalentes, así como apartados adicionales.

Definiciones

Más abajo se describen con más detalle las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos. Los elementos químicos se identifican según la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., interior de la tapa, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describen allí. Adicionalmente, los principios generales de química orgánica, así como restos funcionales específicos y reactividad, se describen en Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry, 5ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3ª Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Los compuestos descritos aquí pueden comprender uno o más centros asimétricos, y de este modo pueden existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos aquí pueden estar en forma de un enantiómero individual, diastereómero o isómero geométrico, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómero. Los isómeros se pueden aislar de las mezclas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo cromatografía de líquidos de alta presión quirales (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferidos se pueden preparar mediante síntesis asimétricas. Véanse, por ejemplo, Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La invención engloba adicionalmente compuestos descritos aquí como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y como alternativa, como mezclas de varios isómeros.

Cuando se da un intervalo de valores, se pretende englobar cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, “alquilo de C₁₋₆” pretende englobar alquilo de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, y C₅₋₆.

“Alquilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (“alquilo de C₁₋₂₀”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 10 átomos de carbono (“alquilo de C₁₋₁₀”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 9 átomos de carbono (“alquilo de C₁₋₉”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 8 átomos de carbono (“alquilo de C₁₋₈”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 7 átomos de carbono (“alquilo de C₁₋₇”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono (“alquilo de C₁₋₆”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 5 átomos de carbono (“alquilo de C₁₋₅”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono (“alquilo de C₁₋₄”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono (“alquilo de C₁₋₃”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 2 átomos de carbono (“alquilo de C₁₋₂”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono (“alquilo de C₁”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 2 a 6 átomos de carbono (“alquilo de C₂₋₆”). Los ejemplos de grupos alquilo de C₁₋₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), terc-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo (C₄), n-pentilo (C₅), 3-pentanilo (C₅), amilo (C₅), neopentilo (C₅), 3-metil-2-butanilo (C₅), amilo terciario (C₅), y n-hexilo (C₆). Los ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C₇), n-octilo (C₈), y similares. Excepto que se especifique de otro modo, cada caso de un grupo alquilo está independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un “alquilo no sustituido”) o sustituido (un “alquilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo de C₁₋₁₀ no sustituido (por ejemplo, -CH₃). En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo de C₁₋₁₀ sustituido.

“Perhaloalquilo” es un grupo alquilo sustituido como se define aquí, en el que todos los átomos de hidrógeno se sustituyen independientemente por un halógeno, por ejemplo fluoro, bromo, cloro, o yodo. En algunas realizaciones, el resto alquílico tiene 1 a 8 átomos de carbono (“perhaloalquilo de C₁₋₈”). En algunas realizaciones, el resto alquílico tiene 1 a 6 átomos de carbono (“perhaloalquilo de C₁₋₆”). En algunas realizaciones, el resto alquílico tiene 1 a 4 átomos de carbono (“perhaloalquilo de C₁₋₄”). En algunas realizaciones, el resto alquílico tiene 1 a 3 átomos de carbono (“perhaloalquilo de C₁₋₃”). En algunas realizaciones, el resto alquílico tiene 1 a 2 átomos de carbono (“perhaloalquilo de C₁₋₂”). En algunas realizaciones, todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por fluoro. En algunas realizaciones, todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por cloro. Los ejemplos de grupos perhaloalquilo incluyen -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFCl₂, -CF₂Cl, y similares.

“Alquenilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono, y ningún triple enlace (“alquenilo de C₂₋₂₀”). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 a 10 átomos de carbono (“alquenilo de C₂₋₁₀”). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 a 9 átomos de carbono (“alquenilo de C₂₋₉”). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 a 8 átomos de carbono (“alquenilo de C₂₋₈”). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 a 7 átomos de carbono (“alquenilo de C₂₋₇”). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 a 6 átomos de carbono (“alquenilo de C₂₋₆”). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 a 5 átomos de carbono (“alquenilo de C₂₋₅”). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 a 4 átomos de carbono (“alquenilo de C₂₋

4”). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene 2 a 3 átomos de carbono (“alqueno de C₂₋₃”). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene 2 átomos de carbono (“alqueno de C₂”). El uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alqueno de C₂₋₄ incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄), y similares. Los ejemplos de grupos alqueno de C₂₋₆ incluyen los grupos alqueno de C₂₋₄ mencionados anteriormente, así como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆), y similares. Ejemplos adicionales de alqueno incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈), y similares. Excepto que se especifique de otro modo, cada caso de un grupo alqueno está opcionalmente sustituido de forma independiente, es decir, no sustituido (un “alqueno no sustituido”) o sustituido (un “alqueno sustituido”) con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo alqueno es alqueno de C₂₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alqueno es alqueno de C₂₋₁₀ sustituido.

“Alquinilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más triples enlaces carbono-carbono, y opcionalmente uno o más dobles enlaces (“alquinilo de C₂₋₂₀”). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 10 átomos de carbono (“alquinilo de C₂₋₁₀”). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 9 átomos de carbono (“alquinilo de C₂₋₉”). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 8 átomos de carbono (“alquinilo de C₂₋₈”). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 7 átomos de carbono (“alquinilo de C₂₋₇”). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 6 átomos de carbono (“alquinilo de C₂₋₆”). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 5 átomos de carbono (“alquinilo de C₂₋₅”). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 4 átomos de carbono (“alquinilo de C₂₋₄”). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 3 átomos de carbono (“alquinilo de C₂₋₃”). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono (“alquinilo de C₂”). El uno o más triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alquinilo de C₂₋₄ incluyen, sin limitación, etinilo (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), y similares. Los ejemplos de grupos alqueno de C₂₋₆ incluyen los grupos alqueno de C₂₋₄ mencionados anteriormente, así como pentinilo (C₅), hexinilo (C₆), y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C₇), octinilo (C₈), y similares. Excepto que se especifique de otro modo, cada caso de un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, es decir, no sustituido (un “alquinilo no sustituido”) o sustituido (un “alquinilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo de C₂₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo de C₂₋₁₀ sustituido.

El término “heteroalquilo”, como se usa aquí, se refiere a un resto alquílico, como se define aquí, que contiene uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio, por ejemplo, en lugar de átomos de carbono.

El término “heteroalqueno”, como se usa aquí, se refiere a un resto alqueno, como se define aquí, que contiene uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio, por ejemplo, en lugar de átomos de carbono.

El término “heteroalquinilo”, como se usa aquí, se refiere a un resto alquinílico, como se define aquí, que contiene uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio, por ejemplo, en lugar de átomos de carbono.

“Carbociclilo” o “carbocíclico” se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono anulares (“carbociclilo de C₃₋₁₀”) y ningún heteroátomo en el sistema anular no aromático. En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene 3 a 8 átomos de carbono anulares (“carbociclilo de C₃₋₈”). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene 3 a 6 átomos de carbono anulares (“carbociclilo de C₃₋₆”). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene 5 a 10 átomos de carbono anulares (“carbociclilo de C₅₋₁₀”). Los grupos carbociclilo de C₃₋₆ ejemplares incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆), y similares. Los grupos carbociclilo de C₃₋₈ ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo de C₃₋₆ mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), biciclo(2.2.1)heptanilo (C₇), biciclo(2.2.2)octanilo (C₈), y similares. Los grupos carbociclilo de C₃₋₁₀ ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo de C₃₋₈ mencionados anteriormente, así como ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1*H*-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro(4.5)decanilo (C₁₀), y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es monocíclico (“carbociclilo monocíclico”) o contiene un sistema anular condensado, en puente, o espiroanular, tal como un sistema bicíclico (“carbociclilo bicíclico”), y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. “Carbociclilo” también incluye sistemas anulares en los que el anillo de carbociclilo, como se define anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en los que el punto de unión está en el anillo de carbociclilo, y en tales casos, el número de carbonos continúa designando el número de carbonos en el sistema anular carbocíclico. Excepto que se especifique de otro modo, cada caso de un grupo carbociclilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, es decir, no sustituido (un “carbociclilo no sustituido”) o sustituido (un “carbociclilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es carbociclilo de C₃₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo de C₃₋₁₀ sustituido.

En algunas realizaciones, “carbociclilo” es un grupo carbociclilo monocíclico, saturado, que tiene de 3 a 10 átomos de carbono anulares (“cicloalquilo de C₃₋₁₀”). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 8 átomos de carbono anulares (“cicloalquilo de C₃₋₈”). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de

carbono anulares ("cicloalquilo de C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 5 a 6 átomos de carbono anulares ("cicloalquilo de C₅₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 5 a 10 átomos de carbono anulares ("cicloalquilo de C₅₋₁₀"). Los ejemplos de grupos cicloalquilo de C₅₋₆ incluyen ciclopentilo (C₅) y ciclohexilo (C₆). Los ejemplos de grupos cicloalquilo de C₃₋₆ incluyen los grupos cicloalquilo de C₅₋₆ mencionados anteriormente, así como ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Los ejemplos de grupos cicloalquilo de C₃₋₈ incluyen los grupos cicloalquilo de C₃₋₆ mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C₇) y ciclooctilo (C₈). Excepto que se especifique de otro modo, cada caso de un grupo cicloalquilo está independientemente no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo de C₃₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo de C₃₋₁₀ sustituido.

"Heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema anular no aromático de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono anulares y 1 a 4 heteroátomos anulares, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo, y silicio ("heterociclilo de 3-10 miembros"). En grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o un sistema anular condensado, en puente, o espiroanular, tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico"), y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. Los sistemas anulares bicíclicos de heterociclilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas anulares en los que el anillo heterociclilo, como se define anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbociclilo en el que el punto de unión está sobre el anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas anulares en los que el anillo heterociclilo, como se define anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en el que el punto de unión está sobre el anillo de heterociclilo, y en tales casos, el número de miembros anulares continúa designando el número de miembros anulares en el sistema anular de heterociclilo. Excepto que se especifique de otro modo, cada caso de heterociclilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, es decir, no sustituido (un "heterociclilo no sustituido") o sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo es heterociclilo de 3-10 miembros no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo es heterociclilo de 3-10 miembros sustituido.

En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema anular no aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono anulares y 1-4 heteroátomos anulares, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo, y silicio ("heterociclilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema anular no aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono anulares y 1-4 heteroátomos anulares, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 5-8 miembros). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema anular no aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono anulares y 1-4 heteroátomos anulares, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 5-6 miembros). En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos anulares seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos anulares seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene un heteroátomo anular seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

Los grupos heterociclilo de 3 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, aziridinilo, oxiranilo, y tiorenilo. Los grupos heterociclilo de 4 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidino, oxetanilo y tietanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo, y pirrolil-2,5-diona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo, y oxazolidin-2-ona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolinilo, oxadiazolinilo, y tiadiazolinilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo, y tianilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, y dioxanilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinanilo. Los grupos heterociclilo de 7 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclilo de 8 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo, y tiocanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares condensados con un anillo arílico de C₆ (también denominados aquí como un anillo heterocíclico 5,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzoxazolinonilo, y similares. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares condensados con un anillo arílico (también denominados aquí como un anillo heterocíclico 6,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y similares.

"Arilo" se refiere a un radical de un sistema anular aromático 4n+2 (por ejemplo, que tiene 6, 10, o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica) monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) que tiene 6-14 átomos de carbono anulares y ningún heteroátomo proporcionado en el sistema anular aromático ("arilo de C₆₋₁₄"). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono anulares ("arilo de C₆"; por ejemplo, fenilo).

- En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono anulares (“arilo de C₁₀”; por ejemplo, naftilo tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono anulares (“arilo de C₁₄”; por ejemplo, antracilo). “Arilo” también incluye sistemas anulares en los que el anillo arílico, como se define anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo, en el que el radical o punto de unión está sobre el anillo arílico, y en tales casos, el número de átomos de carbono continúa designando el número de átomos de carbono en el sistema anular de arilo. Excepto que se especifique de otro modo, cada caso de un grupo arilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, es decir, no sustituido (un “arilo no sustituido”) o sustituido (un “arilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es arilo de C₆₋₁₄ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es arilo de C₆₋₁₄ sustituido.
- 5 “Aralquilo” es un subconjunto de alquilo y arilo, como se definen aquí, y se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo opcionalmente sustituido.
- 10 “Heteroarilo” se refiere a un radical de un sistema anular aromático 4n+2 (por ejemplo, que tiene 6 o 10 electrones π compartidos en una configuración cíclica) monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono anulares y 1-4 heteroátomos anulares provistos en el sistema anular aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5-10 miembros”). En grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas anulares bicíclicos heteroarílicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. “Heteroarilo” incluye sistemas anulares en los que el anillo heteroarílico, como se define anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en el que el punto de unión está en el anillo heteroarílico, y en tales casos, el número de miembros anulares continúa designando el número de miembros anulares en el sistema del anillo heteroarílico. “Heteroarilo” también incluye sistemas anulares en los que el anillo heteroarílico, como se define anteriormente, está condensado con uno o más grupos arílicos en el que el punto de unión está en el anillo arílico o heteroarílico, y en tales casos, el número de miembros anulares designa el número de miembros anulares en el sistema anular condensado (arilo/heteroarilo). Los grupos heteroarílicos bicíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo, y similar), el punto de unión puede estar en cualquier anillo, es decir, cualquier anillo que posea un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo), o el anillo que no contenga un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo).
- 15 En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema anular aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono anulares y 1-4 heteroátomos anulares proporcionados en el sistema anular aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre (“heteroarilo de 5-10 miembros”). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema anular aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono anulares y 1-4 heteroátomos anulares proporcionados en el sistema anular aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre (“heteroarilo de 5-8 miembros”). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema anular aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono anulares y 1-4 heteroátomos anulares proporcionados en el sistema anular aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre (“heteroarilo de 5-6 miembros”). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos anulares seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos anulares seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene un heteroátomo anular seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Excepto que se especifique de otro modo, cada caso de un grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, es decir, no sustituido (un “heteroarilo no sustituido”) o sustituido (un “heteroarilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5-14 miembros no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5-14 miembros sustituido.
- 20 Los grupos heteroarílicos de 5 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo, y tiofenilo. Los grupos heteroarílicos de 5 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, e isotiazolilo. Los grupos heteroarílicos de 5 miembros ejemplares que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo, y tiadiazolilo. Los grupos heteroarílicos de 5 miembros ejemplares que contienen cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Los grupos heteroarílicos de 6 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piridinilo. Los grupos heteroarílicos de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo. Los grupos heteroarílicos de 6 miembros ejemplares que contienen tres o cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo, y tetrazinilo, respectivamente. Los grupos heteroarílicos de 7 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo, y tiepinilo. Los grupos heteroarílicos 5,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizínilo, y purínilo. Los grupos heteroarílicos 6,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo.
- 25 “Heteroaralquilo” es un subconjunto de alquilo y heteroarilo, como se definen aquí, y se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

“Parcialmente insaturado” se refiere a un grupo que incluye al menos un doble o triple enlace. La expresión “parcialmente insaturado” pretende englobar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no está destinada a incluir grupos aromáticos (por ejemplo, grupos arilo o heteroarilo) como se definen aquí. Igualmente, “saturado” se refiere a un grupo que no contiene un doble o triple enlace, es decir, el grupo contiene todos los enlaces sencillos.

5

Los grupos alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, como se definen aquí, que son grupos divalentes formadores de puentes, se denominan adicionalmente usando el sufijo -eno, por ejemplo alquileno, alquenileno, alquinileno, carbocicileno, heteroalquileno, heteroalquenileno, heteroalquinileno, heterocicileno, arileno, y heteroarileno.

- 10 Los grupos alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, como se definen aquí, están opcionalmente sustituidos (por ejemplo, grupo alquilo “sustituido” o “no sustituido”, alqueno “sustituido” o “no sustituido”, alquino “sustituido” o “no sustituido”, carbociclilo “sustituido” o “no sustituido”, heterociclilo “sustituido” o “no sustituido”, arilo “sustituido” o “no sustituido”, o heteroarilo “sustituido” o “no sustituido”). En general, el término “sustituido”, ya sea que vaya precedido por el término “opcionalmente” o no, significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o de nitrógeno) se sustituye por un sustituyente permisible, por ejemplo un sustituyente que con la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo un compuesto que no sufre espontáneamente transformación tal como transposición, ciclación, eliminación, u otra reacción. Excepto que se indique de otro modo, un grupo “sustituido” tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando está sustituida más de una posición en una estructura dada, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. Se contempla que el término “sustituido” incluya la sustitución con todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí que den como resultado la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla cualquiera y todas las citadas combinaciones a fin de llegar a un compuesto estable. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado como se describe aquí que satisfaga las valencias de los heteroátomos y dé como resultado la formación de un resto estable.

25

Los sustituyentes de átomos de carbono ejemplares incluyen, pero no se limitan a, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃⁺X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, -P(=O)(NR^{bb})₂, -OP(=O)(NR^{bb})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), alquilo de C₁₋₁₀, perhaloalquilo de C₁₋₁₀, alqueno de C₂₋₁₀, alquino de C₂₋₁₀, carbociclilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

30

35

o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono se sustituyen por el grupo =O, =S, =NN(R^{bb})₂, =NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}, =NR^{bb}, o =NOR^{cc};

- 40 cada caso de R^{aa} se selecciona, independientemente, de alquilo de C₁₋₁₀, perhaloalquilo de C₁₋₁₀, alqueno de C₂₋₁₀, alquino de C₂₋₁₀, carbociclilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

- 45 cada caso de R^{bb} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo de C₁₋₁₀, perhaloalquilo de C₁₋₁₀, alqueno de C₂₋₁₀, alquino de C₂₋₁₀, carbociclilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

50

- 55 cada caso de R^{cc} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀, perhaloalquilo de C₁₋₁₀, alqueno de C₂₋₁₀, alquino de C₂₋₁₀, carbociclilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

cada caso de R^{dd} se selecciona, independientemente, de halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃⁺X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -

5 $\text{OC(=NR}^{\text{ff}}\text{)OR}^{\text{ee}}$, $-\text{C(=NR}^{\text{ff}}\text{)N(R}^{\text{ff}}\text{)}_2$, $-\text{OC(=NR}^{\text{ff}}\text{)N(R}^{\text{ff}}\text{)}_2$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C(=NR}^{\text{ff}}\text{)N(R}^{\text{ff}}\text{)}_2$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^{\text{ff}}\text{)}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{S(=O)R}^{\text{ee}}$, $-\text{Si(R}^{\text{ee}}\text{)}_3$, $-\text{OSi(R}^{\text{ee}}\text{)}_3$, $-\text{C(=S)N(R}^{\text{ff}}\text{)}_2$, $-\text{C(=O)SR}^{\text{ee}}$, $-\text{C(=S)SR}^{\text{ee}}$, $-\text{SC(=S)SR}^{\text{ee}}$, $-\text{P(=O)}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{P(=O)(R}^{\text{ee}}\text{)}_2$, $-\text{OP(=O)(R}^{\text{ee}}\text{)}_2$, $-\text{OP(=O)(OR}^{\text{ee}}\text{)}_2$, alquilo de C_{1-6} , perhaloalquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , carbociclilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilo de C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg} , o dos sustituyentes R^{dd} geminales se unen para formar $=\text{O}$ o $=\text{S}$;

10 cada caso de R^{ee} se selecciona, independientemente, de alquilo de C_{1-6} , perhaloalquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , carbociclilo de C_{3-10} , arilo de C_{6-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 3-10 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg} ;

15 cada caso de R^{ff} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , perhaloalquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , carbociclilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilo de C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{ff} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg} ; y

20 cada caso de R^{gg} es, independientemente, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{Oalquilo}$ de C_{1-6} , $-\text{ON(alquilo de C}_{1-6}\text{)}_2$, $-\text{N(alquilo de C}_{1-6}\text{)}_2$, $-\text{N(alquilo de C}_{1-6}\text{)}_3^+\text{X}^-$, $-\text{NH(alquilo de C}_{1-6}\text{)}_2^+\text{X}^-$, $-\text{NH}_2(\text{alquilo de C}_{1-6}\text{)}^+\text{X}^-$, $-\text{NH}_3^+\text{X}^-$, $-\text{N(Oalquilo de C}_{1-6}\text{)(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{N(OH)(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{NH(OH)}$, $-\text{SH}$, $-\text{Salquilo de C}_{1-6}$, $-\text{SS(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{C(=O)(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{OC(=O)(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{OCO}_2(\text{alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{C(=O)NH}_2$, $-\text{C(=O)N(alquilo de C}_{1-6}\text{)}_2$, $-\text{OC(=O)NH(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{NHC(=O)(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{N(alquilo de C}_{1-6}\text{)C(=O)(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{NHC(=O)N(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{NHC(=O)NH(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{C(=NH)O(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{OC(=NH)(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{OC(=NH)Oalquilo de C}_{1-6}$, $-\text{C(=NH)N(alquilo de C}_{1-6}\text{)}_2$, $-\text{C(=NH)NH(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{C(=NH)NH}_2$, $-\text{OC(=NH)N(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{OC(NH)NH(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{OC(NH)NH}_2$, $-\text{NHC(NH)N(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{NHC(=NH)NH}_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{SO}_2\text{N(alquilo de C}_{1-6}\text{)}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{alquilo de C}_{1-6}$, $-\text{SO}_2\text{Oalquilo de C}_{1-6}$, $-\text{OSO}_2\text{alquilo de C}_{1-6}$, $-\text{SOalquilo de C}_{1-6}$, $-\text{Si(alquilo de C}_{1-6}\text{)}_3$, $-\text{OSi(alquilo de C}_{1-6}\text{)}_3$, $-\text{C(=S)N(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{C(=S)NH(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{C(=S)NH}_2$, $-\text{C(=O)S(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{C(=S)Salquilo de C}_{1-6}$, $-\text{SC(=S)Salquilo de C}_{1-6}$, $-\text{P(=O)}_2(\text{alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{P(=O)(alquilo de C}_{1-6}\text{)}_2$, $-\text{OP(=O)(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, $-\text{OP(=O)(Oalquilo de C}_{1-6}\text{)}$, alquilo de C_{1-6} , perhaloalquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , carbociclilo de C_{3-10} , arilo de C_{6-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros; o dos sustituyentes R^{gg} geminales se unen para formar $=\text{O}$ o $=\text{S}$; en los que X^- es un contraión.

35 Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado con un grupo amino cuaternario catiónico a fin de mantener la neutralidad electrónica. Los contraiones ejemplares incluyen iones haluro (por ejemplo, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , H_2PO_4^- , HSO_4^- , iones sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-canfosulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1-ácido sulfónico-5-sulfonato, etan-1-ácido sulfónico-2-sulfonato, y similares), e iones carboxilato (por ejemplo, acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato, y similares).

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor (fluoro, $-\text{F}$), cloro (cloro, $-\text{Cl}$), bromo (bromo, $-\text{Br}$), o yodo (yodo, $-\text{I}$).

40 Un "grupo saliente" es un término entendido en la técnica, que se refiere a un fragmento molecular que se separa con un par de electrones en una escisión de enlace electrolítica, en el que el fragmento molecular es un anión o molécula neutra. Véase, por ejemplo, Smith, March's Advanced Organic Chemistry 6^a ed. (501-502). Los grupos salientes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo), grupos hidroxilo activados (por ejemplo, $-\text{OC(=O)SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC(=O)R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC(=O)N(R}^{\text{bb}}\text{)}_2$, $-\text{OC(=NR}^{\text{bb}}\text{)R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC(=NR}^{\text{bb}}\text{)OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC(=NR}^{\text{bb}}\text{)N(R}^{\text{bb}}\text{)}_2$, $-\text{OS(=O)R}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OP(R}^{\text{cc}}\text{)}_2$, $-\text{OP(R}^{\text{cc}}\text{)}_3$, $-\text{OP(=O)}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OP(=O)(R}^{\text{aa}}\text{)}_2$, $-\text{OP(=O)(OR}^{\text{cc}}\text{)}_2$, $-\text{OP(=O)}_2\text{N(R}^{\text{bb}}\text{)}_2$, y $-\text{OP(=O)(NR}^{\text{bb}}\text{)}_2$, en los que R^{aa} , R^{bb} , y R^{cc} son como se definen aquí), grupos tiol sustituidos (por ejemplo, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, por ejemplo como un fragmento molecular que se separa de un compuesto de la fórmula $\text{R}^{\text{aa}}\text{S-SR}^{\text{aa}}$), grupos nitrogenados sustituidos (por ejemplo, $-\text{NR}^{\text{bb}}$, por ejemplo como un fragmento molecular que se separa de un compuesto de la fórmula $\text{Br-N(R}^{\text{bb}}\text{)}_2$, $\text{Cl-N(R}^{\text{bb}}\text{)}_2$, $\text{I-N(R}^{\text{bb}}\text{)}_2$, y $\text{F-N(R}^{\text{bb}}\text{)}_2$), $-\text{CN}$, y $-\text{N}_2$.

50 Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o no sustituidos, según lo permita la valencia, e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios, y cuaternarios. Los sustituyentes de átomos de nitrógeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N(R}^{\text{cc}}\text{)}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C(=O)R}^{\text{aa}}$, $-\text{C(=O)N(R}^{\text{cc}}\text{)}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C(=NR}^{\text{bb}}\text{)R}^{\text{aa}}$, $-\text{C(=NR}^{\text{cc}}\text{)OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C(=NR}^{\text{cc}}\text{)N(R}^{\text{cc}}\text{)}_2$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^{\text{cc}}\text{)}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C(=S)N(R}^{\text{cc}}\text{)}_2$, $-\text{C(=O)SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C(=S)SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P(=O)}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P(=O)(R}^{\text{aa}}\text{)}_2$, $-\text{P(=O)}_2\text{N(R}^{\text{cc}}\text{)}_2$, $-\text{P(=O)(NR}^{\text{cc}}\text{)}_2$, alquilo de C_{1-10} , perhaloalquilo de C_{1-10} , alquenilo de C_{2-10} , alquinilo de C_{2-10} , carbociclilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C_{6-14} , y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} , y en los que R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} y R^{dd} son como se definen anteriormente.

En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de nitrógeno es un grupo protector de nitrógeno (también denominado como grupo protector de amino). Los grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, grupos -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, alquilo de C₁₋₁₀ (por ejemplo, aralquilo, heteroaralquilo), alqueno de C₂₋₁₀, alquino de C₂₋₁₀, carbociclilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C₆₋₁₄, y heteroarilo 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, aralquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd}, y en los que R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se definen aquí. Los grupos protectores de nitrógeno son bien conocidos en la técnica, e incluyen aquellos descritos con detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a edición, John Wiley & Sons, 1999.

Los grupos protectores de nitrógeno amídicos (por ejemplo, -C(=O)R^{aa}) incluyen, pero no se limitan a, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de *N*-benzoilfenilalanilo, benzamida, *p*-fenilbenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (*N'*-ditiobenciloxiacilamino)acetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida, 3-(*o*-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propanamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinamida, derivado de *N*-acetilmetionina, *o*-nitrobenzamida, y *o*-(benzoiloximetil)benzamida.

Los grupos protectores de nitrógeno de tipo carbamato (por ejemplo, -C(=O)OR^{aa}) incluyen, pero no se limitan a, carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 2,7-di-*t*-butil-(9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacilo (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsilietilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metiletilo (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), carbamato de 2-(2'- y 4'-piridil)etilo (Pyoc), carbamato de 2-(*N,N*-diciclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de *t*-butilo (BOC), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de *N*-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de *p*-metoxibencilo (Moz), carbamato de *p*-nitrobencilo, carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfonilbencilo (Msz), carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltoetilo, carbamato de 2-metilsulfonilmetilo, carbamato de 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, carbamato de (2-(1,3-ditianil)metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, carbamato de *p*-(dihidroxiboril)bencilo, carbamato de 5-bencisoxazolimetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo (Tcroc), carbamato de *m*-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de *o*-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, carbamato de fenil(*o*-nitrofenil)metilo, carbamato de *t*-amilo, tiocarbamato de *S*-bencilo, carbamato de *p*-cianobencilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclopropilmetilo, carbamato de *p*-deciloxibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxiacilvinilo, carbamato de *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridil)metilo, carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isobornilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de *p*-(*p*-metoxifenilazo)bencilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetilo, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etilo, carbamato de fenilo, carbamato de *p*-(fenilazo)bencilo, carbamato de 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencilo, y carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo.

Los grupos protectores de nitrógeno de tipo sulfonamida (por ejemplo, -S(=O)₂R^{aa}) incluyen, pero no se limitan a, *p*-toluenosulfonamida (Ts), bencenosulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonamida (Mte), 4-metoxibencenosulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencenosulfonamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida (Pmc), metanosulfonamida (Ms), β-trimetilsililetanosulfonamida (SES), 9-antracenosulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencenosulfonamida (DNMBS), bencil sulfonamida, trifluorometilsulfonamida, y fenacilsulfonamida.

Otros grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, derivado de fenotiazinil-(10)-acilo, derivado de *N'*-*p*-toluenosulfonilaminoacilo, derivado de *N'*-fenilaminotioacilo, derivado de *N*-benzoilfenilalanilo, derivado de *N*-acetilmetionina, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-ditiassuccinimida (Dts), *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, aducto de *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida, *N*-metilamina, *N*-alilamina, *N*-(2-(trimetilsilil)etoxi)metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-il)amina, sales de amonio cuaternario, *N*-bencilamina, *N*-di(4-metoxifenil)metilamina, *N*-5-dibenzosuberilamina, *N*-trifenilmetilamina (Tr), *N*-((4-metoxifenil)difenilmetil)amina (MMTr), *N*-9-fenilfluorenilamina

(PhF), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilnamina, *N*-ferrocenilmetilnamina (Fcm), *N'*-óxido de *N*-2-picolilnamina, *N*-1,1-dimetiltiomtilnamina, *N*-bencilidenamina, *N*-*p*-metoxibencilidenamina, *N*-difencilmetilnamina, *N*-((2-piridil)mesitil)metilnamina, *N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminometil)namina, *N,N'*-isopropilidendiamina, *N*-*p*-nitrobencilidenamina, *N*-salicilidenamina, *N*-5-clorosalicilidenamina, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilnamina, *N*-ciclohexilidenamina, *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)namina, derivado de *N*-borano, derivado de ácido *N*-difencilborónico, *N*-(fenil(pentaacilcromo- o volframio)acil)namina, quelato de *N*-cobre, quelato de *N*-cinc, *N*-nitroamina, *N*-nitrosoamina, *N*-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetilfosfinamida (Mpt), difenilfosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquilo, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo, bencenosulfenamida, *o*-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifencilmetilsulfenamida, y 3-nitropiridinsulfenamida (Npis).

En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector de oxígeno (también denominado como grupo protector de hidroxilo). Los grupos protectores de oxígeno incluyen, pero no se limitan a, -R^{aa}, -N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -S(=O)R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, y -P(=O)(NR^{bb})₂, en los que R^{aa}, R^{bb}, y R^{cc} son como se definen aquí. Los grupos protectores de oxígeno son bien conocidos en la técnica, e incluyen aquellos descritos con detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a edición, John Wiley & Sons, 1999.

Los grupos protectores de oxígeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo, metoximetilo (MOM), metiltiomtilo (MTM), *t*-butiltiomtilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), *p*-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metilo (*p*-AOM), guayacolmetilo (GUM), *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropiranilo (THP), 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 1-((2-cloro-4-metil)fenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo (CTMP), 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, *t*-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, *N*-óxido de 3-metil-2-picolilo, difencilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzidrido, 5-dibenzosuberilo, trifencilmetilo, α -naftildifencilmetilo, *p*-metoxifenildifencilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difencilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4',4"-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzodisulfuran-2-ilo, S,S-dióxido de bencisotiazolilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetiltexilsililo, *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifencilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifencilsililo, difencilmetilsililo (DPMS), *t*-butilmetoxifenilsililo (TBMPs), formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifencilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato (levulinoilditioacetato), pivaloato, adamantanoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), carbonato de alquilo y metilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbonato de alquilo y etilo, carbonato de alquilo y 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo (TMSEC), carbonato de 2-(fenilsulfonil)etilo (Psec), carbonato de 2-(trifencilfosfonio)etilo (Peoc), carbonato de alquilo e isobutilo, carbonato de alquilo y vinilo, carbonato de alquilo y alilo, carbonato de alquilo y *p*-nitrofenilo, carbonato de alquilo y bencilo, carbonato de alquilo y *p*-metoxibencilo, carbonato de alquilo y 3,4-dimetoxibencilo, carbonato de alquilo y *o*-nitrobencilo, carbonato de alquilo y *p*-nitrobencilo, tiocarbonato de alquilo y S-bencilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, ditiocarbonato de metilo, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiomtilo)etilo, 4-(metiltiomtilo)butirato, 2-(metiltiomtilo)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifencilacetato, isobutirato, monosuccinato, (*E*)-2-metil-2-butenato, *o*-(metoxiacil)benzoato, α -naftoato, nitrato, *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, *N*-fenilcarbamato de alquilo, borato, dimetilfosfinotioilo, 2,4-dinitrofenilsulfenato de alquilo, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato, y tosilato (Ts).

En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo protector de azufre (también denominado como grupo protector de tiol). Los grupos protectores de azufre incluyen, pero no se limitan a, -R^{aa}, -N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -S(=O)R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, y -P(=O)(NR^{bb})₂, en los que R^{aa}, R^{bb}, y R^{cc} son como se definen aquí. Los grupos protectores de azufre son bien conocidos en la técnica, e incluyen aquellos descritos con detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a edición, John Wiley & Sons, 1999.

Un "isómero" incluye todos y cada uno de los isómeros geométricos y estereoisómeros. Por ejemplo, "isómeros" incluye isómeros *cis* y *trans*, isómeros *E* y *Z*, enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros (*D*), isómeros (*L*), mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, según caen dentro del alcance de la invención.

“Tautómero” incluye dos o más compuestos interconvertibles que resultan de al menos una migración formal de un átomo de hidrógeno y al menos un cambio en la valencia (por ejemplo, un enlace sencillo a un enlace doble, un enlace triple a un enlace doble, o viceversa). La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo la temperatura, el disolvente, y el pH. Las tautomerizaciones (es decir, la reacción que proporciona un par tautomérico) se pueden catalizar mediante ácido o base. Las tautomerizaciones ejemplares incluyen ceto a enol, amida a imida; lactama a lactima, enamina a imina, y enamina a (una) enamina (diferente).

Estos y otros sustituyentes ejemplares se describen con más detalle en la Descripción Detallada, Ejemplos, y Reivindicaciones. La invención no pretende estar limitada de ninguna manera por el listado ejemplar anterior de sustituyentes.

10 Otras definiciones

El término “animal”, como se usa aquí, se refiere a seres humanos así como a animales no humanos, incluyendo, por ejemplo, mamíferos, pájaros, reptiles, anfibios, y peces. Preferiblemente, el animal no humano es un mamífero (por ejemplo, un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, un primate, o un cerdo). Un animal no humano puede ser un animal transgénico.

15 “Sal” o “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similar, indebidas, y que son commensurables con una relación razonable de beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al. describen con
 20 detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, o ácido malónico, o usando otros métodos
 25 usados en la técnica, tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canfosulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, sales de metales alcalino-térreos, de amonio, y de N^+ (alquilo de Cl_4)₄. Las sales de metales alcalinos o alcalino-térreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente
 35 aceptables incluyen, cuando sean apropiadas, sales cuaternarias.

Un “sujeto”, al que se contempla la administración, incluye, pero no se limita a, seres humanos (es decir, un hombre o mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo un sujeto pediátrico (por ejemplo, lactante, niño, adolescente) o sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de edad media, o adulto mayor)) y/u otros animales no humanos (por ejemplo mamíferos (por ejemplo, primates (por ejemplo, macacos, monos rhesus); mamíferos comercialmente
 40 relevantes tales como ganado vacuno, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos, y/o perros), pájaros (por ejemplo, pájaros comercialmente relevantes tales como pollos, patos, gansos, y/o pavos), reptiles, anfibios, y peces. En ciertas realizaciones, el animal no humano es un mamífero. El animal no humano puede ser un macho o una hembra, y en cualquier etapa de desarrollo. Un animal no humano puede ser un animal transgénico.

45 “Tratar”, “tratando”, y “tratamiento” contemplan una acción que se produce mientras que un sujeto sufre una afección, que reduce la gravedad de la afección o retrasa o ralentiza la progresión de la afección (“tratamiento terapéutico”), y también contempla una acción que se produce antes de que un sujeto comience a sufrir la afección, y que inhibe o reduce la gravedad de la afección (“tratamiento profiláctico”).

Una “cantidad eficaz” de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada, es decir, tratar la afección. Como apreciarán aquellos de pericia normal en esta técnica, la cantidad eficaz
 50 de un compuesto de la invención puede variar dependiendo de factores tales como el criterio biológico de valoración deseado, la farmacocinética del compuesto, la afección que se esté tratando, el modo de administración, la edad y salud del sujeto. Una cantidad eficaz engloba el tratamiento terapéutico y profiláctico.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico,
 55 solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la afección. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” puede englobar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de la afección, o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Una “cantidad profilácticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una afección, o uno o más síntomas asociados con la afección, o prevenir su reaparición. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la afección. La expresión “cantidad profilácticamente eficaz” puede englobar una cantidad que mejora la profilaxis global o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” es un excipiente que es no tóxico para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas, y es compatible con otros ingredientes de la formulación. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen todos y cada uno de los disolventes, diluyentes, u otros vehículos líquidos, dispersiones, auxiliares de la suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes, y similares, según sean adecuados a la forma de dosificación particular deseada. En Remington’s Pharmaceutical Sciences, Decimosexta Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), y en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005), por ejemplo, se pueden encontrar consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de agentes de composiciones farmacéuticas.

Una “pequeña molécula” es un compuesto orgánico de bajo peso molecular que no es un polímero. La expresión molécula pequeña, especialmente dentro del campo de la farmacología, está habitualmente restringida a una molécula que también se une con alta afinidad a un biopolímero, tal como una proteína, polisacárido, o ácido nucleico, y además altera la actividad o función del biopolímero. El límite superior para un peso molecular de una pequeña molécula es alrededor de 800 Daltons, que permite la posibilidad de difundirse rápidamente a través de las membranas celulares de manera que pueden alcanzar los sitios de acción intracelulares.

Una “proteína” o “péptido” comprende un polímero de restos de aminoácidos enlazados juntos mediante enlaces peptídicos. El término, como se usa aquí, se refiere a proteínas, polipéptidos, y péptidos de cualquier tamaño, estructura, o función. Típicamente, una proteína tendrá una longitud de al menos tres aminoácidos. Una proteína se puede referir a una proteína individual, o a una colección de proteínas. Las proteínas inventivas contienen preferiblemente solo aminoácidos naturales, aunque como alternativa se pueden emplear aminoácidos no naturales (es decir, compuestos que no aparecen en la naturaleza pero que se pueden incorporar en una cadena polipeptídica) y/o análogos de aminoácidos como se conocen en la técnica. También, uno o más de los aminoácidos en una proteína inventiva se pueden modificar, por ejemplo mediante adición de una entidad química tal como un grupo hidrato de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo fosfato, un grupo farnesilo, un grupo isofarnesilo, un grupo ácido graso, un enlazador para conjugación, funcionalización, u otra modificación, etc. Una proteína también puede ser una molécula individual, o puede ser un complejo multimolecular. Una proteína puede ser solamente un fragmento de una proteína o péptido de origen natural. Una proteína puede ser de origen natural, recombinante, o sintética, o cualquier combinación de estas.

Las “histonas” son proteínas muy alcalinas encontradas en núcleos de células eucariotas que empaquetan y ordenan el ADN en unidades estructurales denominadas nucleosomas. Son los componentes proteicos principales de la cromatina, actuando como bobinas alrededor de las cuales se enrolla el ADN, y desempeñan un papel en la regulación de los genes.

Las “histona desacetilasas” (HDACs) son una clase de enzimas que eliminan grupos acetilo de un aminoácido ϵ -N-acetil-lisina en una histona. El ADN se enrolla alrededor de las histonas, y la expresión del ADN está regulada por la acetilación y desacetilación.

La “histona desacetilasa de clase I” o “HDAC de clase I” es una subclase de las HDACs.

“HDAC 1” o “histona desacetilasa 1” es una subclase de las HDACs de clase I.

Un “DAC” se refiere a un compuesto que activa la función enzimática de las HDACs de clase I.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un resumen de los moduladores de pequeña molécula de HDACs de clase I y la relevancia con respecto a la respuesta al daño del ADN, reparación del ADN, y neuroprotección. HDAC1, HDAC2, HDAC3, y HDAC8 son hidrolasas dependientes de cinc que eliminan grupos acetilo del grupo ϵ -amino de cadenas laterales de lisina. También se ha encontrado que las HDACs de clase I tienen otras actividades enzimáticas, incluyendo actividad de esterasa.

La Figura 2 muestra datos de control del ensayo de microfluídica de HDAC1 de 7.080 muestras de control negativo (DMSO) (Figura 2A) y 580 controles positivos de ginkgetina (50 μ M) (Figura 2B).

La Figura 3 incluye datos de cribado de alto rendimiento de microfluídica de HDAC1. La Figura 3A representa una traza de lector de fluorescencia microfluídico primario para ginkgetina (control positivo; para su estructura, véase la Figura 6A) que muestra una mayor conversión del sustrato peptídico FAM-TSRHKacKL en el producto desacetilado FAM-TSRHKKL (ilustrado con flechas). La Figura 3B representa una traza de

lector de fluorescencia microfluídico primario para **DAC-001**, que muestra una mayor conversión del sustrato peptídico FAM-TSRHKacKL en el producto desacetilado FAM-TSRHKKL (ilustrado con flechas).

La Figura 4 muestra que los compuestos DAC reducen la acetilación de la histona. Los compuestos DAC se añadieron a células HEK293T durante 20 h. El vehículo fue DMSO. Las histonas se extrajeron con ácido, y se analizaron mediante transferencia Western para Ac-H3K56, Ac-H4K12, Ac-H3K14 y Ac-H2B. Como el control de carga, se usó histona 3.

La Figura 5 muestra que los compuestos DAC protegen a las células de la muerte celular inducida por estrés. La Figura 5A muestra que los compuestos DAC protegen a la célula frente al estrés oxidativo. 10 μM de **DAC-003** pueden proteger significativamente a las células de ataques oxidativos (* $p < 0,05$, tratamiento con el compuesto frente al tratamiento con vehículo, prueba de la t de Student). La Figura 5B muestra que los compuestos DAC protegen a las células del estrés inducido por daño al ADN. Las células se trataron con etopóxido, un inhibidor de topoisomerasa II, para generar rupturas de la doble hélice del ADN (DSB). Se encontró que **DAC-001**, **DAC-002**, **DAC-003**, **DAC-009**, y **DAC-012** protegen significativamente a las células de la muerte celular inducida por DSB (** $p < 0,001$, tratamiento con compuesto frente a tratamiento con vehículo, prueba de la t de Student). La Figura 5C muestra que los compuestos DAC tienen efectos mínimos sobre la proliferación y supervivencia celulares a su concentración de trabajo (5 μM para **DAC-001** y **DAC-003**; 10 μM para los otros).

Las Figuras 6A-C muestran las veintiuna (21) estructuras diana procedentes del cribado de activadores de HDAC1 de alto rendimiento.

Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención

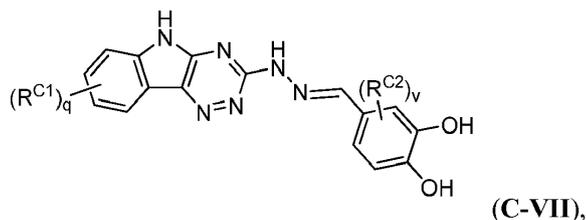
La presente invención proporciona compuestos que activan histona desacetilasas (HDACs) de clase I, y composiciones farmacéuticas de los mismos, para el tratamiento de una enfermedad humana. La presente invención proporciona además métodos para usar los compuestos descritos aquí, por ejemplo como sondas biológicas para estudiar la activación de las HDACs, y como sustancias terapéuticas, por ejemplo en el tratamiento de trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ALS (esclerosis lateral amiotrófica), lesión cerebral traumática, lesión cerebral isquémica, apoplejía, demencia frontotemporal, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supracerebral, enfermedades priónicas (por ejemplo, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, insomnio familiar mortal, y Kuru), Nieman Pick tipo C, ataxia espinocerebelosa, distrofia espinomuscular, ataxia telangiectasia, esclerosis hipocámpica, síndrome de Cockayne, síndrome de Werner, xerodermia pigmentosa, o síndrome de Bloom.

Compuestos

Se cribaron 47.144 compuestos en busca de compuestos diana, que potencian la actividad enzimática de HDAC de clase I, especialmente HDAC1. De los compuestos diana, se identificaron múltiples armazones estructurales comunes, sugiriendo la existencia de una relación definida de la estructura con la actividad para la activación de HDAC1.

Los compuestos representados más abajo y aquí se pueden preparar mediante transformaciones químicas convencionales (incluyendo metodologías de grupos protectores), por ejemplo las descritas en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Grupos in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley and Sons (1999); 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 ediciones subsiguientes de las mismas. Los compuestos también se pueden sintetizar de manera similar a los descritos, con modificaciones necesarias según reconocen los expertos en la técnica.

Se proporciona un compuesto de Fórmula (C-VII):



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalos, tautómeros y estereoisómeros, derivados isotópicamente marcados, del mismo, en la que

5 cada caso de R^{C1} y R^{C2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo
 opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbocicilo
 opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 opcionalmente sustituido, $-OR^{C2a}$, $-N(R^{C2b})_2$, $-SR^{C2a}$, $-C(=O)R^{C2a}$, $-C(=O)OR^{C2a}$, $-C(=O)SR^{C2a}$, $-C(=O)N(R^{C2b})_2$,
 10 $-OC(=O)R^{C2a}$, $-OC(=O)OR^{C2a}$, $-OC(=O)SR^{C2a}$, $-OC(=O)N(R^{C2b})_2$, $-NR^{C2b}C(=O)R^{C2a}$, $-NR^{C2b}C(=O)OR^{C2a}$, $-NR^{C2b}C(=O)SR^{C2a}$, $-NR^{C2b}C(=O)N(R^{C2b})_2$,
 $-NR^{C2b}C(=O)SR^{C2a}$, $-NR^{C2b}C(=O)N(R^{C2b})_2$, $-SC(=O)R^{C2a}$, $-SC(=O)OR^{C2a}$, $-SC(=O)SR^{C2a}$, $-SC(=O)N(R^{C2b})_2$,
 $-C(=NR^{C2b})R^{C2a}$, $-C(=NR^{C2b})OR^{C2a}$, $-C(=NR^{C2b})SR^{C2a}$, $-C(=NR^{C2b})N(R^{C2b})_2$, $-OC(=NR^{C2b})R^{C2a}$,
 $OC(=NR^{C2b})OR^{C2a}$, $OC(=NR^{C2b})SR^{C2a}$, $OC(=NR^{C2b})N(R^{C2b})_2$, $-NR^{C2b}C(=NR^{C2b})R^{C2a}$, $-NR^{C2b}C(=NR^{C2b})OR^{C2a}$,
 15 $-NR^{C2b}C(=NR^{C2b})SR^{C2a}$, $-NR^{C2b}C(=NR^{C2b})N(R^{C2b})_2$, $-SC(=NR^{C2b})R^{C2a}$, $-SC(=NR^{C2b})OR^{C2a}$, $-SC(=NR^{C2b})SR^{C2a}$,
 $-SC(=NR^{C2b})N(R^{C2b})_2$, $-C(=S)R^{C2a}$, $-C(=S)OR^{C2a}$, $-C(=S)SR^{C2a}$, $-C(=S)N(R^{C2b})_2$, $-OC(=S)R^{C2a}$, $-OC(=S)OR^{C2a}$,
 $OC(=S)SR^{C2a}$, $-OC(=S)N(R^{C2b})_2$, $-NR^{C2b}C(=S)R^{C2a}$, $-NR^{C2b}C(=S)OR^{C2a}$, $-NR^{C2b}C(=S)SR^{C2a}$,
 $-NR^{C2b}C(=S)N(R^{C2b})_2$, $-SC(=S)R^{C2a}$, $-SC(=S)OR^{C2a}$, $-SC(=S)SR^{C2a}$, $-SC(=S)N(R^{C2b})_2$, $-S(=O)R^{C2a}$, $-SO_2R^{C2a}$,
 20 $-NR^{C2b}SO_2R^{C2a}$, $-SO_2N(R^{C2b})_2$, $-CN$, $-SCN$, y $-NO_2$, en los que cada caso de R^{C2a} es independientemente
 hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbocicilo
 opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada caso de R^{C2b} es independientemente hidrógeno,
 alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbocicilo
 opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno, o dos grupos R^{C2b} se unen para
 formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

q es 0, 1, 2, 4 o 4; y

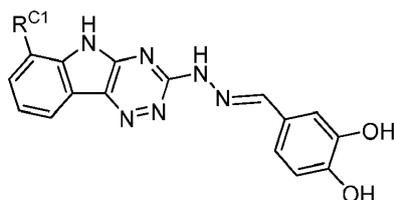
v es 0, 1, 2, o 3.

En ciertas realizaciones, q es 0. En ciertas realizaciones, q es 1. En ciertas realizaciones, q es 2. En ciertas realizaciones, q es 3. En ciertas realizaciones, q es 4.

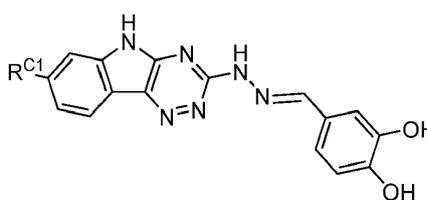
25 En ciertas realizaciones, v es 0. En ciertas realizaciones, v es 1. En ciertas realizaciones, v es 2. En ciertas realizaciones, v es 3.

En ciertas realizaciones, cada caso de R^{C1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbocicilo
 opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo
 30 opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un R^{C1} es alquilo de C_{1-6} . En ciertas realizaciones, al menos un R^{C1} es metilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^{C1} es etilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^{C1} es propilo. En ciertas realizaciones, al menos un R^{C1} es butilo.

En ciertas realizaciones de la Fórmula (C-VIII), en la que q es 1, se proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas:

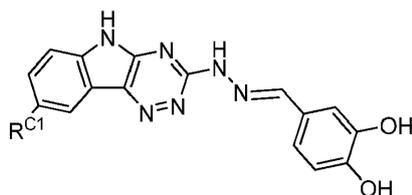


(C-VIII-a)

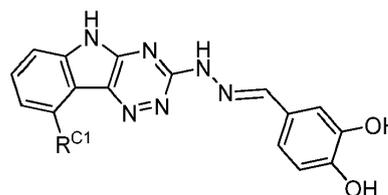


(C-VIII-b)

35



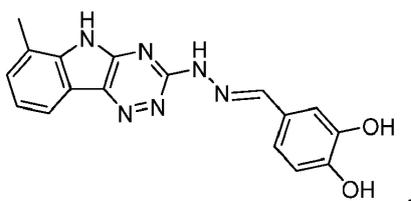
(C-VIII-c)



(C-VIII-d)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalos, tautómeros, estereoisómeros y derivados isotópicamente marcados en los que R^{C1} es como se define aquí.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (C) no es de la fórmula:



(DAC-003)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Composiciones farmacéuticas, kits, y administración

5 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, por ejemplo un compuesto de las Fórmulas (C-VII), y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristales, tautómeros, estereoisómeros y derivados isotópicamente marcados de los mismos, como se describe aquí, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se proporciona en una cantidad eficaz en la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En 10 ciertas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad profilácticamente eficaz.

15 Las composiciones farmacéuticas descritas aquí se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacología. En general, tales métodos preparatorios incluyen las etapas de asociar el compuesto de la presente invención (el "ingrediente activo") con un vehículo y/o uno o más ingredientes accesorios adicionales, y después, si es necesario y/o deseable, conformar y/o empaquetar el producto en una unidad de una sola dosis o de múltiples dosis.

20 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, empaquetar y/o vender a granel, como una dosis unitaria individual, y/o como una pluralidad de dosis unitarias individuales. Como se usa aquí, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosis del ingrediente activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de tal dosis, tal como, por ejemplo, una mitad o un tercio de tal dosis.

25 Las cantidades relativas del ingrediente activo, el excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o cualesquiera ingredientes adicionales en una composición farmacéutica de la invención variarán, dependiendo de la identidad, tamaño, y/o condición del sujeto tratado, y que dependen además de la vía mediante la cual se va a administrar la composición. A título de ejemplo, la composición puede comprender entre 0,1% y 100% (p/p) de ingrediente activo.

30 Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la fabricación de las composiciones farmacéuticas proporcionadas incluyen eluyentes inertes, agentes dispersantes y/o granulantes, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes amortiguadores, agentes lubricantes, y/o aceites. También pueden estar presentes en la composición excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, agentes colorantes, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Los diluyentes ejemplares incluyen carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, fosfato de sodio lactosa, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro sódico, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo, y mezclas de los mismos.

35 Los agentes de granulación y/o dispersantes ejemplares incluyen almidón de patata, almidón de maíz, almidón de tapioca, glicolato de almidón sódico, arcillas, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítrico, agar, ventonita, celulosa y productos de la madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, poli(vinilpirrolidona) reticulada (crospovidona), carboximetilalmidón sódico (glicolato de almidón sódico), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetilcelulosa cálcica, silicato de aluminio y magnesio (Veegum), laurilsulfato de sodio, compuestos de amonio cuaternario, y mezclas de los mismos.

40 Los agentes tensioactivos y/o emulsionantes ejemplares incluyen emulsionantes naturales (por ejemplo, goma arábica, agar, ácido algínico, alginato sódico, tragacanto, musgo de Irlanda, colesterol, xantana, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, grasa de lana, colesterol, cera, y lecitina), arcillas coloidales (por ejemplo, bentonita (silicato de aluminio) y Veegum (silicato de aluminio y magnesio)), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de peso molecular elevado (por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, monoestearato de triacetina, diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo, y monoestearato de propilenglicol, polialcohol vinílico), carbómeros (por ejemplo, carboxipolimetileno, poliácido acrílico, polímero de ácido acrílico, y polímero carboxivinílico), carrageenano, derivados celulósicos (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, celulosa en polvo, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa), 45 50

ésteres de ácidos grasos con sorbitán (por ejemplo monolaurato de polioxietilensorbitán (Tween 20), polioxietilensorbitán (Tween 60), monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80), monopalmitato de sorbitán (Span 40), monoestearato de sorbitán (Span 60), triestearato de sorbitán (Span 65), monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitán (Span 80)), ésteres de polioxietileno (por ejemplo monoestearato de polioxietileno (Myrj 45), aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, aceite de ricino polietoxilado, estearato de polioximetileno, y Solutol), ésteres de ácidos grasos con sacarosa, ésteres de ácidos grasos con polietilenglicol (por ejemplo, Cremophor™), ésteres de polioxietileno (por ejemplo, polioxietileno lauril éter (Brij 30)), poli(vinilpirrolidona), monolaurato de dietilenglicol, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, laurilsulfato de sodio, Pluronic F 68, Poloxamer 188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato sódico, y/o mezclas de los mismos.

Los agentes aglutinantes ejemplares incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melazas, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, goma arábiga, alginato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, goma de panwar, goma de ghatti, mucílago de cáscara de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli(vinilpirrolidona), silicato de aluminio y magnesio (Veegum), y arabogalactano de alerce), alginatos, polióxido de etileno, polietilenglicol, sales inorgánicas de calcio, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol, y/o mezclas de los mismos.

Los conservantes ejemplares incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes alcohólicos, conservantes ácidos, y otros conservantes.

Los antioxidantes ejemplares incluyen alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito potásico, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, y sulfito de sodio.

Los agentes quelantes ejemplares incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sales e hidratos del mismo (por ejemplo, edetato sódico, edetato disódico, edetato trisódico, edetato cálcico y disódico, edetato dipotásico, y similares), ácido cítrico y sales e hidratos del mismo (por ejemplo, ácido cítrico monohidratado), ácido fumárico y sales e hidratos del mismo, ácido málico y sales e hidratos del mismo, ácido fosfórico y sales e hidratos del mismo, y ácido tartárico y sales e hidratos del mismo. Los conservantes antimicrobianos ejemplares incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencilico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercuríco, propilenglicol, y timerosal.

Los conservantes antifúngicos ejemplares incluyen butilparabeno, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato potásico, sorbato potásico, benzoato de sodio, propionato de sodio, y ácido sórbico.

Los conservantes alcohólicos ejemplares incluyen etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato, y alcohol feniletílico.

Los conservantes ácidos ejemplares incluyen vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico, y ácido fítico.

Otros conservantes incluyen tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, laurilsulfato de sodio (SLS), lauriletorsulfato de sodio (SLES), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, Glydant Plus, Phenonip, metilparabeno, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon, y Euxil. En ciertas realizaciones, el conservante es un antioxidante. En otras realizaciones, el conservante es un agente quelante.

Los agentes amortiguadores ejemplares incluyen disoluciones amortiguadoras de citrato, disoluciones amortiguadoras de acetato, disoluciones amortiguadoras de fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D-glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato cálcico dibásico, ácido fosfórico, fosfato cálcico tribásico, fosfato de hidróxido cálcico, acetato potásico, cloruro potásico, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato potásico dibásico, fosfato potásico monobásico, mezclas de fosfatos de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, mezclas de fosfatos de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua libre de pirógenos, disolución salina isotónica, disolución de Ringer, alcohol etílico, y mezclas de los mismos.

Los agentes lubricantes ejemplares incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, laurilsulfato de magnesio, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos.

Los aceites naturales ejemplares incluyen almendra, semilla de albaricoque, aguacate, babasu, bergamota, semilla de grosella negra, borraja, cade, manzanilla, cánola, alcarabea, carnauba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, café, maíz, semilla de algodón, emú, eucalipto, onagra, pescado, semilla de lino, geraniol, calabaza, semilla de uva, avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de kukui, lavandina, lavanda, limón, 5 litsea cubeba, nuez de macadamia, malva, semilla de mango, semilla de hierba de la pradera, visón, nuez moscada, aceituna, naranja, naranja rugosa, palma, pepita de palma, pepita de pera, cacahuete, semilla de amapola, semilla de calabaza, colza, salvado de arroz, romero, alazor, madera de sándalo, sascuana, ajedrea, espino amarillo, sésamo, manteca de karité, silicona, soja, girasol, árbol del té, cardo, tsubaki, vetiver, nuez, y aceites de germen de trigo. Los aceites sintéticos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, estearato de butilo, triglicérido caprílico, 10 triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleílico, aceite de silicona, y mezclas de los mismos.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral y parenteral incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los ingredientes activos, las formas de dosificación líquidas pueden comprender diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua y otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, 15 alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, semilla de algodón, nuez molida, maíz, germen, aceituna, ricino, y aceites de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos con sorbitán, y mezclas de los mismos. Aparte de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir 20 adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes. En ciertas realizaciones para administración parenteral, los conjugados de la invención se mezclan con agentes solubilizantes tales como Cremophor™, alcoholes, aceites, aceites modificados, glicoles, polisorbatos, ciclodextrinas, polímeros, y mezclas de los mismos.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se pueden formular según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión 25 adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, disolución de Ringer, disolución de cloruro sódico U.S.P. e isotónica. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente 30 o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo mediante filtración a través de un filtro que retenga las bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden 35 disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

A fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material 40 cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que a su vez puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retrasada de una forma farmacéutica administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son típicamente supositorios que se pueden preparar mezclando los conjugados de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como 45 manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal, y por lo tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el ingrediente activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos, y 50 gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el ingrediente activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico, y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga, c) humectantes 55 tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes que retrasan la disolución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes hidratantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma de dosificación puede comprender agentes amortiguadores.

Composiciones sólidas de tipo similar se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y 60 similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grajeas, cápsulas, pastillas, y gránulos se pueden

preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden comprender agentes opacificantes, y pueden ser de una composición que liberen el ingrediente o ingredientes activos solo, o preferentemente, en una cierta parte del tubo digestivo, opcionalmente de manera retrasada. Los ejemplos de composiciones imbibidoras que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

El ingrediente activo puede estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se señala anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grajeas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, revestimientos de control de la liberación, y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el ingrediente activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo lubricantes de formación de comprimidos y otros auxiliares de formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosificación pueden comprender agentes amortiguadores. Opcionalmente pueden comprender agentes opacificantes, y pueden ser de una composición que libere el ingrediente o ingredientes activos solo, o preferentemente, en una cierta parte del tubo digestivo, opcionalmente de manera retrasada. Los ejemplos de composiciones imbibidoras que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica y/o transdérmica de un compuesto de esta invención pueden incluir ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizaciones, inhalantes y/o parches. En general, el ingrediente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o cualesquiera conservantes necesarios y/o amortiguadores según se necesiten. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que a menudo tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un ingrediente activo al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo y/o dispensando el ingrediente activo en el medio apropiado. Como alternativa, o adicionalmente, la velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad, y/o dispersando el ingrediente activo en una matriz polimérica y/o gel.

Los dispositivos adecuados para uso en el suministro de composiciones farmacéuticas intradérmicas descritas aquí incluyen dispositivos de agujas cortas, tales como los descritos en las patentes U.S. 4.886.499; 5.190.521; 5.328.483; 5.527.288; 4.270.537; 5.015.235; 5.141.496; y 5.417.662. Las composiciones intradérmicas se pueden administrar mediante dispositivos que limitan la longitud eficaz de penetración de la aguja en la piel, tales como los descritos en la publicación PCT WO 99/34850 y sus equivalentes funcionales. Son adecuados los dispositivos de inyección de chorro que suministran vacunas líquidas a la dermis vía un inyector de chorro líquido y/o vía una aguja que perfora el estrato córneo y produce un chorro que alcanza la dermis. Los dispositivos de inyección de chorro se describen, por ejemplo, en las patentes U.S. 5.480.381; 5.599.302; 5.334.144; 5.993.412; 5.649.912; 5.569.189; 5.704.911; 5.383.851; 5.893.397; 5.466.220; 5.339.163; 5.312.335; 5.503.627; 5.064.413; 5.520.639; 4.596.556; 4.790.824; 4.941.880; 4.940.460; y en las publicaciones PCT WO 97/37705 y WO 97/13537. Son adecuados los dispositivos balísticos de suministro de polvo/partículas que usan gas comprimido para acelerar la vacuna en forma de polvo a través de las capas exteriores de la piel a la dermis. Como alternativa, o adicionalmente, se pueden usar jeringuillas convencionales en el método clásico de mantoux de administración intradérmica.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen, pero no se limitan a, preparaciones líquidas y/o semilíquidas tales como linimentos, lociones, emulsiones de aceite en agua y/o de agua en aceite, tales como cremas, ungüentos y/o pastas, y/o disoluciones y/o suspensiones. Las formulaciones administrables tópicamente pueden comprender, por ejemplo, de alrededor de 1% a alrededor de 10% (p/p) de ingrediente activo, aunque la concentración del ingrediente activo puede ser tan alta como el límite de solubilidad del ingrediente activo en el disolvente. Las formulaciones para la administración tópica pueden comprender además uno o más de los ingredientes adicionales descritos aquí.

Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar, envasar y/o vender en una formulación adecuada para administración pulmonar vía la cavidad bucal. Tal formulación puede comprender partículas secas que comprenden el ingrediente activo y que tienen un diámetro en el intervalo de alrededor de 0,5 a alrededor de 7 nanómetros, o de alrededor de 1 a alrededor de 6 nanómetros. Tales composiciones están convenientemente en forma de polvos secos para administración usando un dispositivo que comprende un depósito de polvo seco al que se puede dirigir una corriente de propelente para dispersar el polvo, y/o usando un recipiente dispensador de disolvente/polvo autopropelente, tal como un dispositivo que comprende el ingrediente activo disuelto y/o suspendido en un propelente de bajo punto de ebullición en un recipiente cerrado herméticamente. Tales polvos comprenden partículas en los que al menos 98% de las partículas en peso tienen un diámetro mayor que 0,5 nanómetros, y al menos 95% de las partículas en número tienen un diámetro menor que 7 nanómetros. Como alternativa, al menos 95% de las partículas en peso tienen un diámetro mayor que 1 nanómetro, y al menos 90% de las partículas en número tienen un diámetro menor que 6 nanómetros. Las composiciones de polvo seco pueden incluir un diluyente de polvo fino sólido, tal como azúcar, y se proporcionan convenientemente en una forma de dosificación unitaria.

Los propelentes de bajo punto de ebullición incluyen en general propelentes líquidos que tienen un punto de ebullición por debajo de 65°F a presión atmosférica. En general, el propelente puede constituir el 50 a 99,9% (p/p) de la composición, y el ingrediente activo puede constituir el 0,1 a 20% (p/p) de la composición. El propelente puede comprender además ingredientes adicionales, tales como un tensioactivo no iónico líquido y/o aniónico sólido, y/o un diluyente sólido (que puede tener un tamaño de partículas del mismo orden que las partículas que comprenden el ingrediente activo).

Las composiciones farmacéuticas de la invención formuladas para el suministro pulmonar pueden proporcionar el ingrediente activo en forma de gotitas de una disolución y/o suspensión. Tales formulaciones se pueden preparar, envasar y/o vender como disoluciones y/o suspensiones alcohólicas diluidas y/o acuosas, opcionalmente estériles, que comprenden el ingrediente activo, y se pueden administrar convenientemente usando cualquier dispositivo de nebulización y/o atomización. Tales formulaciones pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales, incluyendo, pero sin limitarse a, un agente saborizante tal como sacarina sódica, un agente volátil, un agente amortiguador, un agente tensioactivo, y/o un conservante, tal como hidroxibenzoato de metilo. Las gotitas proporcionadas por esta vía de administración pueden tener un diámetro promedio en el intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 200 nanómetros.

Las formulaciones descritas aquí como útiles para el suministro pulmonar son útiles para el suministro intranasal de una composición farmacéutica de la invención. Otra formulación adecuada para administración intranasal es un polvo grueso que comprende el ingrediente activo y que tiene una partícula promedio de alrededor de 0,2 a 500 micrómetros. Tal formulación se administra mediante inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo mantenido próximo a los orificios nasales.

Las formulaciones para administración nasal pueden comprender, por ejemplo, de alrededor de tan poco como 0,1% (p/p) y como mucho 100% (p/p) del ingrediente activo, y pueden comprender uno o más de los ingredientes adicionales descritos aquí. Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar, envasar y/o vender en una formulación para administración bucal. Tales formulaciones pueden estar, por ejemplo, en forma de comprimidos y/o pastillas para chupar obtenidos usando métodos convencionales, y pueden contener, por ejemplo, 0,1 a 20% (p/p) de ingrediente activo, comprendiendo el resto una composición oralmente disoluble y/o degradable y, opcionalmente, uno o más de los ingredientes adicionales descritos aquí. Como alternativa, las formulaciones para administración bucal pueden comprender un polvo y/o una disolución y/o suspensión aerosolizada y/o atomizada, que comprende el ingrediente activo. Tales formulaciones en polvo, aerosolizadas, y/o aerosolizadas, cuando se dispersan, pueden tener un tamaño promedio de partículas y/o de gotita en el intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 200 nanómetros, y pueden comprender además uno o más de los ingredientes adicionales descritos aquí.

Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar, envasar y/o vender en una formulación para administración oftálmica. Tales formulaciones pueden estar, por ejemplo, en forma de colirios, incluyendo, por ejemplo, una disolución y/o suspensión al 0,1/1,0% (p/p) del ingrediente activo en un vehículo líquido acuoso u oleoso. Tales gotas pueden comprender además agentes amortiguadores, sales, y/o uno o más de los ingredientes adicionales descritos aquí. Otras formulaciones oftálmicamente administrables que son útiles incluyen aquellas que comprenden el ingrediente activo en forma microcristalina y/o en una preparación liposómica. Se contempla que las gotas para los oídos y/o los colirios están dentro del alcance de esta invención.

Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí se dirigen principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración a seres humanos, los expertos entenderán que tales composiciones son generalmente adecuadas para la administración a animales de todo tipo. La modificación de las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a seres humanos a fin de hacer a las composiciones adecuadas para la administración a los diversos animales es bien comprendida, y el farmacéutico veterinario de pericia normal puede diseñar y/o llevar a cabo tal modificación con una experimentación habitual.

Los compuestos proporcionados aquí se formulan típicamente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de las composiciones de la presente invención se decidirá por el médico dentro del alcance del juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la enfermedad, trastorno, o afección que se esté tratando, y la gravedad del trastorno; la actividad del ingrediente activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; el tiempo de administración, la vía de administración, y la velocidad de excreción del ingrediente activo específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el ingrediente activo específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Los compuestos y composiciones proporcionadas aquí se pueden administrar mediante cualquier vía, incluyendo la entérica (por ejemplo oral), parenteral, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, subcutánea, intraventricular, transdérmica, intradérmica, rectal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (mediante polvos, ungüentos, cremas, y/o gotas), mucosal, nasal, bucal, sublingual; mediante instilación intratraqueal, instilación bronquial, y/o

- 5 inhalación; y/o como una pulverización oral, pulverización nasal, y/o aerosol. Las vías contempladas específicamente son la administración oral, la administración intravenosa (por ejemplo, inyección intravenosa sistémica), administración regional vía suministro sanguíneo y/o linfático, y/o administración directa a un sitio afectado. En general, la vía más apropiada de administración dependerá de una variedad de factores que incluyen la naturaleza del agente (por ejemplo, su estabilidad en el entorno del tubo digestivo), y/o la afección del sujeto (por ejemplo, si el sujeto es capaz de tolerar la administración oral).
- 10 La cantidad exacta de un compuesto requerida para lograr una cantidad eficaz variará de un sujeto a otro, dependiendo, por ejemplo, de la especie, la edad, y el estado general de un sujeto, la gravedad de los efectos secundarios o trastorno, la identidad del compuesto o compuestos particulares, el modo de administración, y similar. La dosis deseada se puede suministrar tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas, o cada cuatro semanas. En ciertas realizaciones, la dosis deseada se puede suministrar usando múltiples administraciones (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, o más administraciones).
- 15 En ciertas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto para administración una o más veces al día a un ser humano adulto de 70 kg puede comprender alrededor de 0,0001 mg a alrededor de 3000 mg, alrededor de 0,0001 mg a alrededor de 2000 mg, alrededor de 0,0001 mg a alrededor de 1000 mg, alrededor de 0,001 mg a alrededor de 1000 mg, alrededor de 0,01 mg a alrededor de 1000 mg, alrededor de 0,1 mg a alrededor de 1000 mg, alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg, o alrededor de 100 mg a alrededor de 1000 mg, de un compuesto por forma de dosificación unitaria.
- 20 En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden estar en niveles de dosificación suficientes para suministrar de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg, de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg, preferiblemente de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 40 mg/kg, preferiblemente de alrededor de 0,5 mg/kg a alrededor de 30 mg/kg, de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg, de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg, y más preferiblemente de alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.
- 25 Se apreciará que los intervalos de las dosis como se describen aquí proporcionan una guía para la administración de composiciones farmacéuticas proporcionadas a un adulto. La cantidad a administrar a, por ejemplo, un niño o adolescente se puede determinar mediante un médico o persona experta en la técnica, y puede ser menor o la misma que la administrada a un adulto.
- 30 También se apreciará que un compuesto o composición, como se describe aquí, se puede administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales. Los compuestos o composiciones se pueden administrar en combinación con agentes terapéuticamente activos adicionales que mejoran su biodisponibilidad, reducen y/o modifican su metabolismo, inhiben su excreción, y/o modifican su distribución en el cuerpo. También se apreciará que la terapia empleada puede lograr un efecto deseado para el mismo trastorno, y/o puede lograr efectos diferentes.
- 35 El compuesto o composición se puede administrar concurrentemente con, antes de, o subsiguientemente a, uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales. En general, cada agente se administrará a una dosis y/o en un calendario determinado por ese agente. Se apreciará además que el agente terapéuticamente activo adicional utilizado en esta combinación se puede administrar junto en una única composición, o se puede administrar por separado en composiciones diferentes. La combinación particular a emplear en un régimen tendrá en cuenta la compatibilidad del compuesto inventivo con el agente terapéuticamente activo adicional y/o el efecto terapéutico deseado a lograr. En general, se espera que los agentes terapéuticamente activos adicionales utilizados en combinación se utilicen en niveles que no excedan los niveles a los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán menores que los utilizados individualmente.
- 40 Los agentes terapéuticamente activos adicionales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, agentes contra el cáncer, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores, y agentes para aliviar el dolor. Los agentes terapéuticamente activos incluyen moléculas orgánicas pequeñas tales como compuestos farmacéuticos (por ejemplo, compuestos aprobados por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América, como se proporcionan en el Code of Federal Regulations (CFR)), péptidos, proteínas, hidratos de carbono, 45 monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticos, moléculas pequeñas enlazadas a proteínas, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADNs, 50 ARNs, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas, y células.
- 55 También están englobados por la invención los kits (por ejemplo, paquetes farmacéuticos). Los kits proporcionados pueden comprender una composición o compuesto farmacéutico inventivo y un recipiente (por ejemplo, un vial, ampolla, botella, jeringuilla, y/o envase dispensador, u otro recipiente adecuado). En algunas realizaciones, los kits proporcionados pueden incluir además opcionalmente un segundo recipiente que comprende un excipiente farmacéutico para dilución o suspensión de una composición o compuesto farmacéutico inventivo. En algunas

realizaciones, la composición o compuesto farmacéutico inventivo proporcionado en el recipiente y el segundo recipiente se combinan para formar una forma de dosificación unitaria.

De este modo, en un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmulas (C-VII), y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristales, tautómeros, estereoisómeros y derivados isotópicamente marcados del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, se proporciona una composición descrita aquí, en la que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se proporciona en una cantidad eficaz.

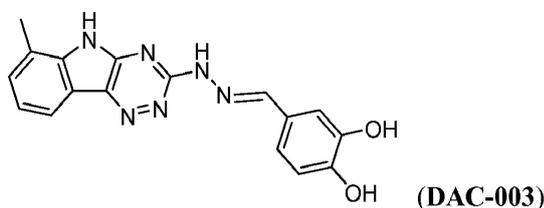
En otro aspecto, se proporciona un kit para tratar o prevenir un trastorno neurológico, que comprende:

un primer recipiente que comprende un activador de HDAC (histona desacetilada); y

instrucciones para administrar el activador de HDAC a un sujeto para tratar un trastorno neurológico. En ciertas realizaciones, el activador de HDAC es un activador de HDAC de clase I. En ciertas realizaciones, el activador de HDAC de clase I es un activador de HDAC1 (histona desacetilasa 1).

Se proporciona un kit para tratar un trastorno neurológico, que comprende:

un primer recipiente que comprende el compuesto de Fórmula (DAC-003):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; e

instrucciones para administrar el compuesto de Fórmula (DAC-003) a un sujeto para tratar un trastorno neurológico.

En ciertas realizaciones, se proporciona un kit para tratar un trastorno neurológico, que comprende:

un primer recipiente que comprende un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que consiste en los compuestos de las Fórmulas (C), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; e

instrucciones para administrar el compuesto seleccionado en la etapa previa a un sujeto para tratar un trastorno neurológico.

Métodos de tratamiento

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto o composición de la invención para uso en un método para tratar o prevenir trastornos neurológicos. En algunas realizaciones, los trastornos neurológicos se tratan disminuyendo la cantidad de daño al ADN en la célula neuronal. En algunas realizaciones, los trastornos neurológicos se tratan incrementando la actividad de HDAC en la célula neuronal. En algunas realizaciones, los trastornos neurológicos se tratan disminuyendo la actividad de histona acetil transferasa en la célula neuronal. En algunas realizaciones, los trastornos neurológicos se tratan incrementando la actividad de las histona desacetilasas de clase I. En algunas realizaciones, los trastornos neurológicos se tratan incrementando la actividad de HDAC de clase I. En algunas realizaciones, los trastornos neurológicos se tratan incrementando la actividad de HDAC1. En algunas realizaciones, los trastornos neurológicos se tratan incrementando la actividad de HDAC2. En algunas realizaciones, los trastornos neurológicos se tratan incrementando la actividad de HDAC3. En algunas realizaciones, los trastornos neurológicos se tratan incrementando la actividad de HDAC8.

La regulación de la acetilación de las histonas es un aspecto integral de la modulación de la cromatina y de la regulación de los genes que desempeña un papel crítico en muchos procesos biológicos, incluyendo la proliferación y diferenciación celulares (Roth et al., Annu. Rev. Biochem. (2001) 70:81-120). Informes recientes han detallado la importancia de la acetilación de la histona en las funciones del SNC, tal como la diferenciación neuronal, formación de la memoria, adicción a drogas, y depresión (Citrome, Psychopharmacol. Bull. (2003) 37 Supl. 2:74-88; Johannessen et al., CNS Drug Rev. (2003) 9:199-216; Tsankova et al., Nature Neuroscience (2006) 9:519-525). Las histona desacetilasas eliminan grupos acetilo de las histona, dando como resultado una mayor compactación de la cromatina y menor accesibilidad al ADN para moléculas interactuantes tales como factores de transcripción (Cerna et al., Curr. Top. Dev. Biol. (2006) 73:173-204).

De las HDACs, la HDAC1 fue la primera proteína identificada por tener actividad de desacetilasa dirigida a histonas (Taunton et al., Science (1996) 272:408-411; Vidal et al., Mol. Cell Biol. (1991) 11:6317-6327). HDAC1 desempeña

papeles importantes en la regulación del ciclo celular, y es necesaria la represión transcripcional de los genes del ciclo celular, tales como p21/WAF, E2F-1, y ciclinas A y E (Brehm et al., *Nature* (1998) 391:597-601; Iavarone et al., *Mol. Cell Biol.* (1999) 19:916-922; Lagger et al., *Embo. J.* (2002) 21:2672-2681; Rayman et al., *Genes Dev.* (2002) 16:933-947; Stadler et al., *Dev. Dyn.* (2005) 233:883-889; Stiegler et al., *Cancer Res.* (1998) 58:5049-5052). La asociación de HDAC1 con regiones promotoras de genes específicos está ligada con su represión transcripcional (Brehm et al., *Nature* (1998) 391:597-601; Gui et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2004) 101:1241-1246; Iavarone et al., *Mol. Cell Biol.* (1999) 19:916-922; Rayman et al., *Genes Dev.* (2002) 16:933-947).

Se ha encontrado que los agentes que incrementan la actividad de HDAC1 son neuroprotectores (Publicación de Solicitud de Patente PCT nº WO 2010/011318). Esos agentes pueden servir para el tratamiento de trastornos neurológicos, incluyendo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), daño cerebral isquémico, lesión cerebral traumática, apoplejía, demencia frontotemporal, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supracerebral, enfermedades priónicas (por ejemplo, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, insomnio familiar mortal, y Kuru), Nieman-Pick tipo C, ataxia espinocerebelosa, distrofia espinomuscular, ataxia telangiectasia, esclerosis del hipocampo, síndrome de Cockayne, síndrome de Werner, xerodermia pigmentosa, y síndrome de Bloom.

Los nucleosomas, el andamiaje primario del plegamiento de la cromatina, son estructuras macromoleculares dinámicas, que influyen en las conformaciones de la cromatina en disolución. El núcleo del nucleosoma está formado por proteínas de histona, H2A, H2B, H3, y H4. La acetilación de histona hace que los nucleosomas y los ordenamientos nucleosómicos se comporten con propiedades biofísicas alteradas. El balance entre las actividades de las histona acetil transferasas (HAT) e histona desacetilasas determina el nivel de acetilación de las histonas. Las histonas acetiladas causan relajación de la cromatina y activación de la transcripción de genes, mientras que la cromatina desacetilada generalmente es inactiva transcripcionalmente.

En algunas realizaciones, los trastornos neurológicos se tratan disminuyendo la acetilación de histonas mediante la administración de activadores de histona acetilasas. En algunas realizaciones, los trastornos neurológicos se tratan disminuyendo la acetilación de histonas mediante métodos distintos del incremento de la actividad de HDAC. Los métodos para disminuir la acetilación de histonas, mediante un método distinto de un activador clásico de HDAC, incluyen, pero no se limitan a, la administración de inhibidores de moléculas de ácidos nucleicos, tales como moléculas antisentido y ARNi, que reducen la expresión de histona acetil transferasas, y la administración de inhibidores de histona acetil transferasas. Los inhibidores de histona acetil transferasas son conocidos en la técnica (Eliseeva et al., *Mol. Cancer Ther.* (2007) 6:2391-98). La invención abarca métodos que regulan la función de cualquier proteína implicada con la modificación, función y regulación de las histonas.

En algunas realizaciones, los trastornos neurológicos se tratan protegiendo las células del daño al ADN al incrementar la actividad de desacetilación de histonas en la célula. La protección frente al daño al ADN incluye tanto una disminución en el nivel actual de daño al ADN acumulado en la célula, o una disminución en la velocidad de daño al ADN adquirido por la célula, incluyendo daño al ADN adquirido durante exposición de la célula a sucesos que dañan el ADN, tales como exposición a agentes que dañan el ADN, incluyendo radiación, y sucesos que conducen a un mayor estrés oxidativo. La mayor actividad de desacetilasa puede proteger frente a cualquier forma de daño al ADN, incluyendo modificaciones de bases, rupturas monocatenarias del ADN, y rupturas bicatenarias del ADN. La rupturas bicatenarias del ADN son potencialmente las más dañinas a la célula, y otras formas de daño al ADN se pueden convertir en rupturas bicatenarias del ADN mediante la acción de enzimas reparadoras del ADN y otros procesos celulares. El daño al ADN, incluyendo rupturas bicatenarias del ADN, se puede acumular en células tanto que se dividen activamente como las que no se dividen. En células que se dividen activamente, las rupturas bicatenarias del ADN pueden inhibir la maquinaria de la replicación, mientras que en células tanto que se dividen activamente como que no se dividen, la maquinaria de la transcripción se puede inhibir mediante rupturas bicatenarias del ADN. Además, las rupturas bicatenarias del ADN pueden iniciar sucesos de recombinación potencialmente dañinos. De este modo, una mayor actividad de desacetilasa puede ser protectora en cualquier tipo celular, incluyendo células que se dividen y células que no se dividen. En algunas realizaciones, una mayor actividad de desacetilasa es protectora en células neuronales. En algunas realizaciones, una mayor actividad de desacetilasa es inducida en células que son susceptibles de adquirir daño al ADN, o células que se someterán a un suceso inductor de daño al ADN. Por ejemplo, la actividad de histona desacetilasa se puede incrementar en células o en tejido en un sujeto que necesita ser protegido cuando se administra a través del cuerpo (por ejemplo, durante quimioterapia) un agente que daña el ADN. En algunas realizaciones, la neuroprotección se proporciona incrementando la actividad de desacetilación de histonas en una célula neuronal. En algunas realizaciones, la neuroprotección se proporciona disminuyendo la actividad de histona acetil transferasas en una célula neuronal.

La invención abarca los compuestos o composiciones de la invención para uso en cualquier método de incremento de la actividad de desacetilasa. En algunas realizaciones, la actividad de desacetilasa se incrementa al incrementar la actividad de HDAC de clase I. En algunas realizaciones, la actividad de desacetilasa se incrementa al incrementar la actividad de HDAC1. En algunas realizaciones, la actividad de desacetilasa se incrementa al incrementar la actividad de HDAC2. En algunas realizaciones, la actividad de desacetilasa se incrementa al incrementar la actividad de HDAC3. En algunas realizaciones, la actividad de desacetilasa se incrementa al incrementar la actividad de HDAC8. En algunas realizaciones, la actividad de desacetilasa se incrementa añadiendo a la célula un activador de

- HDAC. En algunas realizaciones, el activador de HDAC es un activador de HDAC de clase I. En algunas realizaciones, el activador de HDAC es un activador de HDAC1. En algunas realizaciones, el activador de HDAC es un activador de HDAC2. En algunas realizaciones, el activador de HDAC es un activador de HDAC3. En algunas realizaciones, el activador de HDAC es un activador de HDAC8. En algunas realizaciones, la actividad de HDAC se incrementa al incrementar el nivel de expresión de una o más HDACs. En algunas realizaciones, la actividad de HDAC se incrementa al incrementar selectivamente el nivel de expresión de una o más HDACs con respecto a una o más HDACs. En algunas realizaciones, la actividad de HDAC se incrementa al incrementar selectivamente el nivel de expresión de una o más HDACs en 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50% a 60%, 60% a 70%, 70% a 80%, 80% a 90%, o 90% a 100% con respecto a una o más HDACs. En algunas realizaciones, la actividad de HDAC se incrementa al incrementar selectivamente el nivel de expresión de una o más HDACs en 100% a 200%, 200% a 300%, 300% a 500%, 500% a 1000%, 1000% a 10000%, o 10000% a 100000% con respecto a una o más HDACs. En algunas realizaciones, el nivel de expresión se incrementa al incrementar el nivel y/o actividad de factores de transcripción que actúan sobre un gen específico que codifica una histona desacetilasa. En algunas realizaciones, la actividad se incrementa al disminuir la actividad de elementos represores. En algunas realizaciones, la actividad de desacetilasa en una célula o sujeto se incrementa al administrar la proteína histona desacetilasa a la célula o sujeto. En algunas realizaciones, la actividad se incrementa inactivando o secuestrando un agente que actúa como inhibidor sobre una ruta supresora de HDAC.
- Un “activador de HDAC”, como se define aquí, es cualquier compuesto que da como resultado un incremento en el nivel de actividad de HDAC. Un incremento en la función enzimática de una HDAC está abarcado por la invención. En algunas realizaciones, el incremento de actividad de HDAC es un incremento en la actividad de desacetilasa de HDAC. En algunas realizaciones, el incremento de actividad de HDAC es un incremento en la actividad de esterasa de HDAC. La actividad de HDAC corresponde al nivel de actividad de histona desacetilasa de la HDAC. Alguien de pericia normal en la técnica puede seleccionar compuestos adecuados sobre la base de las estructuras conocidas de histona desacetilasas. Los ejemplos de tales compuestos son péptidos, ácidos nucleicos que expresan tales péptidos, pequeñas moléculas, etc., cada uno de los cuales pueden ser moléculas de origen natural, moléculas sintéticas, y/o moléculas aprobadas por la FDA, que reaccionan específicamente con la histona desacetilasa e incrementan su actividad.
- En ciertas realizaciones, el activador de HDAC es un compuesto de origen natural o un compuesto que se ha sintetizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como un compuesto de la Fórmula (**DAC-003**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En ciertas realizaciones, el activador de HDAC es un compuesto de Fórmula (**CVII**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En ciertas realizaciones, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (**DAC-003**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar o prevenir un trastorno neurológico en un sujeto.
- En ciertas realizaciones, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (**C-VII**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar o prevenir un trastorno neurológico en un sujeto.
- En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es enfermedad de Alzheimer.
- En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es enfermedad de Parkinson.
- En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es enfermedad de Huntington.
- En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es ALS (esclerosis lateral amiotrófica).
- En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es lesión cerebral traumática.
- En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es lesión cerebral isquémica.
- En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es apoplejía.
- En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es demencia frontotemporal.
- En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es enfermedad de Pick.
- En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es degeneración corticobasal.
- En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es parálisis supracerebral.

En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es enfermedades priónicas (por ejemplo, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, insomnio familiar mortal, y Kuru).

En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es Nieman-Pick tipo C.

En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es ataxia espinocerebelosa.

5 En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es distrofia espinomuscular.

En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es ataxia telangiectasia.

En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es esclerosis del hipocampo.

En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es síndrome de Cockayne.

En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es síndrome de Werner.

10 En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es xerodermia pigmentosa.

En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico que se trata o previene es síndrome de Bloom.

Ejemplos

A fin de que la invención descrita aquí se pueda entender más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Se debería entender que estos ejemplos son solamente para fines ilustrativos, y no se han de interpretar de ninguna manera como limitantes de esta invención.

15

Ejemplo 1. Expresión, purificación, y análisis proteómico de HDAC1 recombinante

HDAC1 humana de longitud completa recombinante (nº de acceso GenBank NM_004964), con una etiqueta FLAG C-terminal, fue producida por BPS Biosciences (San Diego, CA) usando expresión y purificación de proteína celular de insecto a gran escala, a fin de ayudar al cribado de alto rendimiento a gran escala (HTS).

20 Para determinar la calidad de la preparación proteica, y para confirmar la existencia de solamente HDAC1 como la única desacetilasa en la preparación, se llevó a cabo mediante ProtTech, Inc (Norristown, PA) una tecnología de secuenciación de péptidos NanoLC-MS/MS. De forma breve, cada banda de gel de proteína se destiñó, se limpió, y se digirió en gel con tripsina modificada de grado secuenciación obtenida de Promega (Madison, WI). Todas las otras sustancias químicas usadas en la digestión proteolítica y en la HPLC se obtuvieron de Sigma (St. Louis, MO).

25 La mezcla peptídica resultante se analizó usando un sistema de LC-MS/MS Thermo (Palo Alto, CA), en el que una cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) con una columna C₁₈ de fase inversa de diámetro interno de 75 micrómetros se acopló en línea con un espectrómetro de masas de trampa de iones cuadrupolar. Los datos espectrométricos de masas adquiridos se usaron para investigar la base de datos de proteínas no redundante más reciente (descargada de NCBI) con la colección de software patentada de ProtTech.

30 Para las dos bandas principales en la preparación aisladas tras SDS-PAGE, la primera se identificó como histona desacetilasa 1 (HDAC1) con múltiples péptidos con una fracción menor de péptidos de la chaperonina TCP-1 β 4 que contiene la subunidad beta 4 (β 4) del polipéptido complejo t 1 (TCP-1) procedente de las células Sf9. La segunda banda predominante se identificó como la proteína 70 cognada del choque térmico (HSC70) procedente de las células Sf9, con una fracción menor de HDAC1. De forma interesante, se ha dado a conocer que HSC70 tiene una función de ATPasa, que es común para muchos complejos de remodelación de la cromatina, y se ha mostrado que HSC70 interacciona con la proteína Tau, una proteína implicada en la patología de la enfermedad de Alzheimer u otros trastornos neurodegenerativos. Una "ATPasa" es una enzima que usa ATP, es decir, trifosfato de adenosina, como fuente de energía. En el caso de TCP-1 β 4, estos hallazgos son de interés potencial debido a que, para HDAC3, una HDAC de clase I similar, el ensamblaje del complejo correpresor SMRT-HDAC3 requiere el complejo anular de TCP-1 (Guenther et al., Genes Dev. (2002) 16:3130-35). De este modo, es posible que la regulación de la conformación de HDAC1 mediante el complejo anular de TCP-1 sea importante para su actividad de desacetilasa, que se tendrá en consideración cuando se analicen los mecanismos de acción de los resultados identificados en el HTS.

40

Ejemplo 2. Cribado de alto rendimiento de HDAC1 primario

45 Usando el ensayo de HDAC1 basado en la microfluídica desarrollado por Nanosyn (Durham, NC), se evaluó un total de 47.144 compuestos de una librería diversa similar a fármacos en busca de su capacidad para potenciar la actividad de desacetilasa de HDAC1 recombinante. Los compuestos se evaluaron con un tiempo de reacción de 6 h, con los compuestos evaluados a una única concentración (10 μ M) por duplicado. Como control positivo, se escogió el biflavonoide ginkgetina.

50 Información del cribado de alto rendimiento

5 Se evaluaron 47.144 compuestos para determinar su efecto sobre la actividad enzimática de HDAC1. Los compuestos se evaluaron por duplicado a una concentración final nominal de 10 μM en un formato de placa de 384 pocillos. El compuesto activador de referencia, ginkgetina (50 μM), se incluyó por duplicado en cada placa del HTS como condición de control positivo. En cada placa se incluyeron 24 muestras de control negativo (DMSO solamente), para proporcionar el valor base de activación del 0%.

Resultados del cribado

Dentro de cada placa de HTS, el efecto de los compuestos individuales sobre la actividad enzimática de HDAC1 se calculó como % de cambio en la conversión del sustrato peptídico con respecto al valor de la conversión del sustrato promedio calculado a lo largo de las 24 muestras del control negativo.

10 Un compuesto se consideró activo si su efecto (calculado como promedio de dos duplicados) sobre la actividad enzimática de HDAC1 está por encima del valor de las desviaciones estándar 6σ del ensayo, que es el umbral de significancia estadística comunmente aceptado para compuestos activos en HTS.

En la Figura 2A y Figura 2B, respectivamente, se muestran los datos de control del ensayo de microfluídica de HDAC1 de 7.080 muestras de control negativo (DMSO) y 580 muestras de control positivo de ginkgetina (50 μM).

15 La Figura 3 incluye datos de HTS de HDAC1. La Figura 3A representa una traza de lector de fluorescencia microfluídico primaria para ginkgetina (control positivo), que muestra una mayor conversión del sustrato peptídico FAM-TSRHKacKL en el producto desacetilado FAM-TSRHKKL (ilustrado con flechas). La Figura 3B representa una traza de lector de fluorescencia microfluídico primaria para **DAC-001**, que muestra una mayor conversión del sustrato peptídico TSRHKacKL en el producto desacetilado FAM-TSRHKKL (ilustrado con flechas).

20 Los resultados de HTS se resumen en la Tabla 1. Se identificó un total de 21 resultados, incluyendo **DAC-001**, **DAC-002**, **DAC-003**, **DAC-009**, y **DAC-012**, mediante el HTS, cuyas estructuras se determinaron usando el análisis de HPLC/UV/MS/ELSD. El análisis de las estructuras de los compuestos diana reveló múltiples armazones estructurales comunes, sugiriendo la existencia de una relación definida de estructura-actividad para la activación de HDAC1. Todos los resultados confirmados se reordenaron a partir de fuentes comerciales para el ensayo posterior.

25 Los datos de activación, en porcentaje, se incluyen en la Tabla 2 para ginkgetina, **DAC-001**, **DAC-002**, **DAC-003**, **DAC-009**, y **DAC-012**.

Tabla 1. Sumario de datos obtenidos del cribado de alto rendimiento

Número total de compuestos cribados		47.144
Valor 6σ del ensayo		15,5% de activación
Control positivo	Nombre	ginkgetina
	Número total de medidas	580
	Efecto promedio	26% de activación (desviación estándar: 4%)
	Medidas por encima de 6σ	571 (98,5% del número total de medidas)
	Medidas por debajo de 6σ	9 (1,5% del número total de medidas)
Probabilidad estimada de que un compuesto potencialmente activo no se haya detectado en al menos una de las dos muestras de réplica		<0,00023
Número total de compuestos activos		21 (0,044% del número total de compuestos cribados)

Tabla 2. Activación de HDAC1 mediante ciertos compuestos en el cribado de alto rendimiento

ID del compuesto	Pocentaje de activación (%)		
	Réplica 1	Réplica 2	Promedio
ginkgetina			25.6 \pm 4.7

DAC-001	122,6	138,4	130,5
DAC-002	52,7	56,6	54,7
DAC-003	24,2	24,9	24,6
DAC-009	15,1	22,2	18,7
DAC-012	17,5	17,9	17,7

Ejemplo 3. Cribado de alto rendimiento de HDAC1 secundario

En base a los resultados del cribado del activador de HDAC1 realizado, se seleccionó inicialmente como dianas un total de 21 compuestos (para las estructuras, véase la Figura 6), debido a su capacidad para potenciar la actividad de desacetilasa de HDAC1 recombinante. Esos resultados, designados como "DACs" (compuestos activadores de desacetilasa), se midieron usando un ensayo a base de microfluídica con un sustrato peptídico acetilado (FAM-TSRHKacKL) a lo largo de un tiempo de reacción de 6 h. Los 21 resultados de HTS, más dos controles: ginkgetina (un activador) y TSA (tricostatian A, un inhibidor; para su estructura, véase la Figura 6A), se volvieron a ensayar en una curva de respuesta frente a la dosis de 8 puntos, que oscila desde 50 μM hasta 0,02 μM . El control positivo (ginkgetina) demostró nuevamente una activación de HDAC1 (efecto máximo 20% y meseta a 10 μM), de HDAC2 (AC_{50} = 28 μM , efecto máximo 165%) y de HDAC3 (efecto máximo 20% a 100 μM), dependiente de la dosis. TSA demostró inhibición de todas las isoformas de HDAC dependiente de la dosis, como se esperaba. Los compuestos se consideraron como resultados confirmados si su curva de AC_{50} mostró activación, dependiente de la dosis, de la actividad de HDAC1 en el ensayo a base de microfluídica. Los dos resultados de HTS más activos, los compuestos **DAC-001** y **DAC-002**, demostraron activación de hasta 287% y 221%, con valores de AC_{50} de 4,05 μM y 8,31 μM , respectivamente. Estos datos, incluidos en la Tabla 3, demostraron el descubrimiento exitoso de compuestos que activan la actividad de desacetilasa de HDAC1 *in vitro*.

Tabla 3. Activación de HDAC1 por ciertos compuestos en el ensayo a base de microfluídica con un sustrato peptídico acetilado (FAM-TSRHKacKL)

ID del compuesto	% de activación promedio durante HTS (10 μM)	% de activación máxima durante la respuesta a la dosis (50 μM máximo)
Ginkgetina	25,6	23
Tricostatina A	0	0
DAC-001	130,5	287
DAC-002	54,7	221
DAC-003	24,6	34
DAC-009	18,7	12
DAC-012	17,7	26

Los ensayos de desacetilasa a base de microfluídica también se llevaron a cabo usando HDAC2, HDAC3, y HDAC8 recombinantes, para determinar la selectividad de los compuestos. Muchos de los compuestos confirmados también activaron la isoforma de HDAC2 en un grado similar o incluso mayor. Algunos compuestos activaron HDAC3, e inhibieron la isoforma de HDAC8.

Ejemplo 4. Caracterización de activadores de HDAC1 en modelos celulares de neurodegeneración

A continuación, lo que se ensayó fue si un tratamiento con activadores de HDAC1 puede incrementar la actividad enzimática de HDAC1 en células cultivadas. Células HEK293T humanas se trataron con compuestos a diferentes concentraciones (10 μM o 50 μM) durante 20 h. Se extrajeron las proteínas de histona, y se usó la transferencia Western para analizar la acetilación de ciertos restos de lisina de las histonas, que se sabe que son dianas de HDAC1. El tratamiento con algunos compuestos, tales como **DAC-001**, **DAC-002**, **DAC-003**, y **DAC-009**, redujo los niveles de Ac-H3K56, Ac-H3K14, Ac-H4K12 y Ac-H2B, indicando la capacidad de esos compuestos para activar HDAC1 en células cultivadas (Figura 4).

Las células HT-22, una estirpe celular derivada de neurona hipocámpica, se usaron para el modelo de neurodegeneración. Se usaron dos tipos de ataques. Estrés oxidativo inducido por tratamiento con glutamato, agotando la glutatona. Etopósido, un inhibidor de topoisomerasa II, estresó las células a través de daño al ADN. Estos dos tipos de estrés se han documentado en enfermedades neurodegenerativas.

- 5 Células HT-22 se trataron con los compuestos durante 3 h antes de la adición de glutamato 2,5 mM. La viabilidad celular se midió mediante los ensayos CellTiter-Glo (Promega) (Figura 5A). **DAC-003** puede proteger significativamente las células frente al estrés oxidativo ($p < 0,05$, prueba de la t de Student). **DAC-012** también mostró una tendencia a la protección.

- 10 De forma similar, se preincubaron células HT-22 con compuestos (5 μM para **DAC-001** y **DAC-003**; 10 μM para los otros) durante 3 h. Después, se añadió etopósido 2 μM al medio de cultivo. La viabilidad celular se midió 72 h más tarde (Figura 5B). De los compuestos DAC ensayados, **DAC-001**, **DAC-002**, **DAC-003**, **DAC-009**, y **DAC-012** mostraron una protección significativa ($p < 0,001$, prueba de la t de Student) frente al estrés por daño al ADN. Este resultado es consistente con hallazgos previos de que HDAC1 está implicada directamente en la reparación del daño al ADN, y que la sobreexpresión de HDAC1 es capaz de proteger a las neuronas frente al daño al ADN.

- 15 Adicionalmente, la seguridad de estos compuestos se evaluó en células HT-22 (Figura 5C). La supervivencia celular se midió 72 h después del tratamiento con los compuestos. La mayoría de los compuestos mostraron efectos mínimos (menos de 10%) sobre la supervivencia celular. Este dato indica también que los compuestos DAC tienen menos probabilidad de afectar a la proliferación celular.

- 20 También se evaluó el potencial neuroprotector de los compuestos candidatos usando un modelo de excitotoxicidad neuronal. Neuronas corticales DIV14 se trataron con los compuestos durante 20 h. Se añadió glutamato 50 μM al cultivo 1 h antes de procesar las muestras para inmunocitoquímica. La tinción con MAP2 para las dendritas neuronales demostró que el tratamiento con algunos de los compuestos fue capaz de proteger a las neuronas de la excitotoxicidad, como se evidencia mediante su retención de las dendritas. Como control positivo, se usó ginkgetina. De los compuestos DAC evaluados, **DAC-002** y **DAC-003** mostraron una tendencia a la protección, mientras que
 25 **DAC-001** mostró una protección significativa ($p < 0,01$, prueba de la t de Student).

carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

5 cada caso de R^{bb} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo de C₁₋₁₀, perhaloalquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₁₀, alquinilo de C₂₋₁₀, carbociclilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo de C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un heterociclilo de 3 a 14 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 14 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

10 cada caso de R^{cc} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀, perhaloalquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₁₀, alquinilo de C₂₋₁₀, carbociclilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo de C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un heterociclilo de 3 a 14 miembros o anillo de heteroarilo de 5 a 14 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

15 cada caso de R^{dd} se selecciona, independientemente, de halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃⁺X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)₂R^{ee}, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, alquilo de C₁₋₆, perhaloalquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg}, o dos sustituyentes R^{dd} geminales se unen para formar =O o =S;

20 cada caso de R^{ee} se selecciona, independientemente, de alquilo de C₁₋₆, perhaloalquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclilo de C₃₋₁₀, C₆₋₁₀ arilo, heterociclilo de 3 a 10 miembros, y heteroarilo de 3 a 10 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg};

25 cada caso de R^{ff} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, perhaloalquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo de C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, o dos grupos R^{ff} se unen para formar un heterociclilo 3 a 14 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 14 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg};

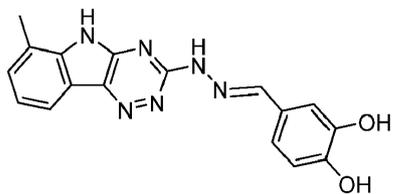
30 cada caso de R^{gg} es, independientemente, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -Oalquilo de C₁₋₆, -ON(alquilo de C₁₋₆)₂, -N(alquilo de C₁₋₆)₂, -N(alquilo de C₁₋₆)₃⁺X⁻, -NH(alquilo de C₁₋₆)⁺X⁻, -NH₂(alquilo de C₁₋₆)⁺X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(Oalquil C₁₋₆)(alquilo de C₁₋₆), -N(OH)(alquilo de C₁₋₆), -NH(OH), -SH, -Salquilo de C₁₋₆, -SS(alquilo de C₁₋₆), -C(=O)(alquilo de C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo de C₁₋₆), -OC(=O)(alquilo de C₁₋₆), -OCO₂(alquilo de C₁₋₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo de C₁₋₆)₂, -OC(=O)NH(alquilo de C₁₋₆), -NHC(=O)(alquilo de C₁₋₆), -N(alquil C₁₋₆)C(=O)(alquilo de C₁₋₆), -NHCO₂(alquilo de C₁₋₆), -NHC(=O)N(alquilo de C₁₋₆)₂, -NHC(=O)NH(alquilo de C₁₋₆), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo de C₁₋₆), -OC(=NH)(alquilo de C₁₋₆), -OC(=NH)Oalquilo de C₁₋₆, -C(=NH)N(alquilo de C₁₋₆)₂, -C(=NH)NH(alquilo de C₁₋₆), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo de C₁₋₆)₂, -OC(NH)NH(alquilo de C₁₋₆), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(alquilo de C₁₋₆)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NH₂SO₂(alquilo de C₁₋₆), -SO₂N(alquilo de C₁₋₆)₂, -SO₂NH(alquilo de C₁₋₆), -SO₂NH₂, -SO₂alquilo de C₁₋₆, -SO₂Oalquilo de C₁₋₆, -OSO₂alquilo de C₁₋₆, -SOalquilo de C₁₋₆, -Si(alquilo de C₁₋₆)₃, -OSi(alquilo de C₁₋₆)₃, -C(=S)N(alquilo de C₁₋₆)₂, C(=S)NH(alquilo de C₁₋₆), C(=S)NH₂, -C(=O)S(alquilo de C₁₋₆), -C(=S)Salquilo de C₁₋₆, -SC(=S)Salquilo de C₁₋₆, -P(=O)₂(alquilo de C₁₋₆), -P(=O)(alquilo de C₁₋₆)₂, -OP(=O)(alquilo de C₁₋₆)₂, -OP(=O)(Oalquilo de C₁₋₆)₂, alquilo de C₁₋₆, perhaloalquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclilo de C₃₋₁₀, arilo de C₆₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros; o dos sustituyentes R^{gg} geminales se unen para formar =O o =S; en los que X⁻ es un contraión;

35 cada caso del contraión es independientemente un ion haluro, NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, ion sulfonato, o ion carboxilato; y

40 cada caso del sustituyente en un átomo de nitrógeno es independientemente hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -

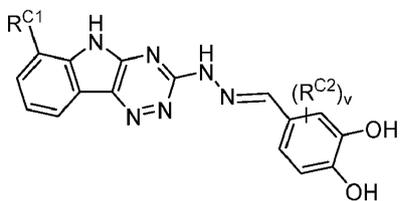
- 5 $P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, alquilo de C_{1-10} , perhaloalquilo de C_{1-10} , alqueno de C_{2-10} , alquino de C_{2-10} , carbociclilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo de C_6-14 , o heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un heterociclilo de 3 a 14 miembros o anillo de heteroarilo de 5 a 14 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ;

con la condición de que el compuesto no tenga la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula:



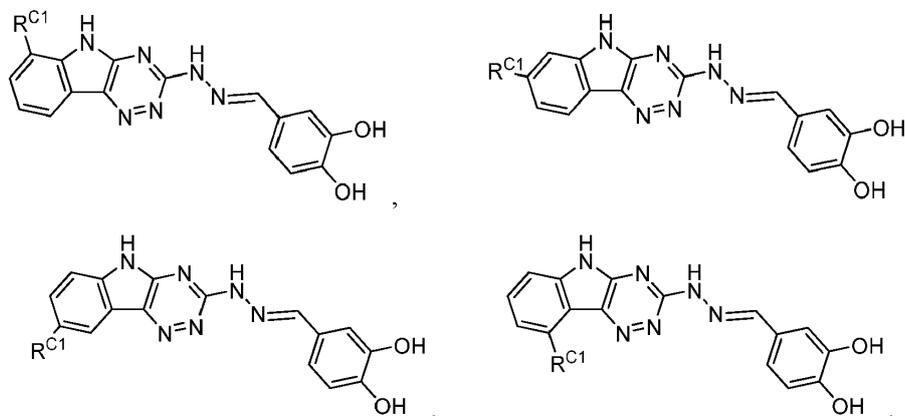
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o derivado isotópicamente marcado del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula:



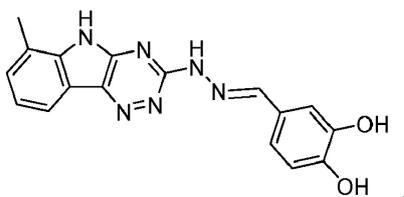
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o derivado isotópicamente marcado del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula:



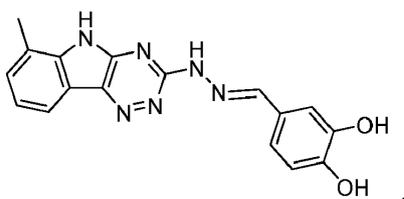
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o derivado isotópicamente marcado del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o derivado isotópicamente marcado del mismo, en el que al menos un caso de R^{C1} es alquilo de C₁₋₆.
- 5 6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o derivado isotópicamente marcado del mismo, en el que al menos un caso de R^{C1} es metilo
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5 y 6, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o derivado isotópicamente marcado del mismo, en el que q es 1.
- 10 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o derivado isotópicamente marcado del mismo, en el que q es 0.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, y 5-8, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o derivado isotópicamente marcado del mismo, en el que al menos un caso de R^{C2} es halógeno.
- 15 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, y 5-8, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o derivado isotópicamente marcado del mismo, en el que al menos un caso de R^{C2a} es -OR^{C2a}.
11. El compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o derivado isotópicamente marcado del mismo, en el que R^{C2a} es hidrógeno.
- 20 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, y 5-11, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o derivado isotópicamente marcado del mismo, en el que v es 1.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o derivado isotópicamente marcado del mismo, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o derivado isotópicamente marcado del mismo, se proporciona en una cantidad eficaz.
- 25 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, que comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 15. Un compuesto para uso en el tratamiento de un trastorno neurológico en un sujeto, en el que el compuesto para uso se selecciona del grupo que consiste en un compuesto de la fórmula:



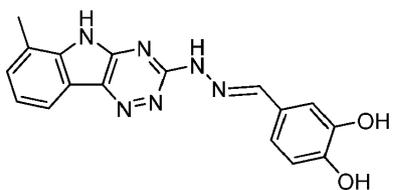
compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos, tautómeros, estereoisómeros, y derivados marcados isotópicamente de los mismos.

- 35 16. Un compuesto para uso en la prevención de un trastorno neurológico en un sujeto, en el que el compuesto para uso se selecciona del grupo que consiste en un compuesto de la fórmula:



compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos, tautómeros, estereoisómeros, y derivados marcados isotópicamente de los mismos.

17. El compuesto para uso según la reivindicación 15 o 16, en el que el trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ALS (esclerosis lateral amiotrófica), lesión cerebral traumática, lesión cerebral isquémica, apoplejía, demencia frontotemporal, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supracerebral, enfermedades priónicas, preferiblemente enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, insomnio familiar mortal, y Kuru, Nieman-Pick tipo C, ataxia espinocerebelosa, distrofia espinomuscular, ataxia telangiectasia, esclerosis del hipocampo, síndrome de Cockayne, síndrome de Werner, xerodermia pigmentosa, y síndrome de Bloom.
- 5
18. El compuesto para uso según la reivindicación 17, en el que el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer o demencia frontotemporal.
- 10
19. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15-18, en el que el compuesto para uso es un compuesto de la fórmula:



- o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o derivado isotópicamente marcado del mismo.
- 15
20. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15-18, en el que el compuesto para uso es un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo, tautómero, estereoisómero, o derivado isotópicamente marcado del mismo.

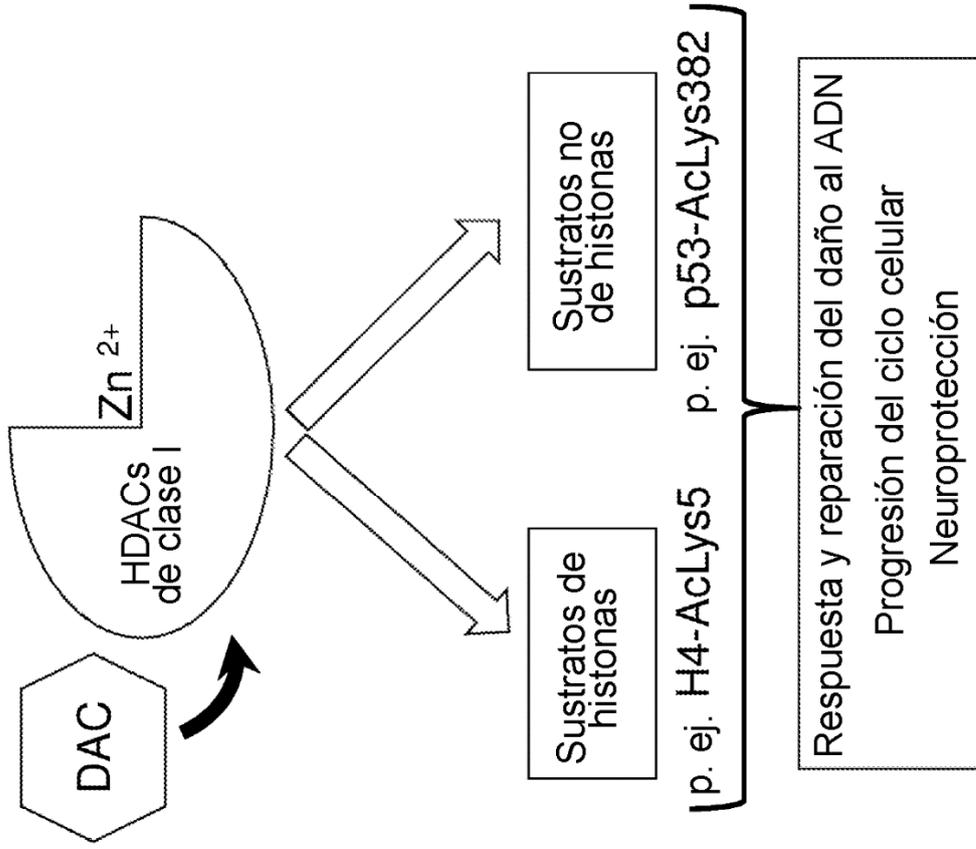


Figura 1

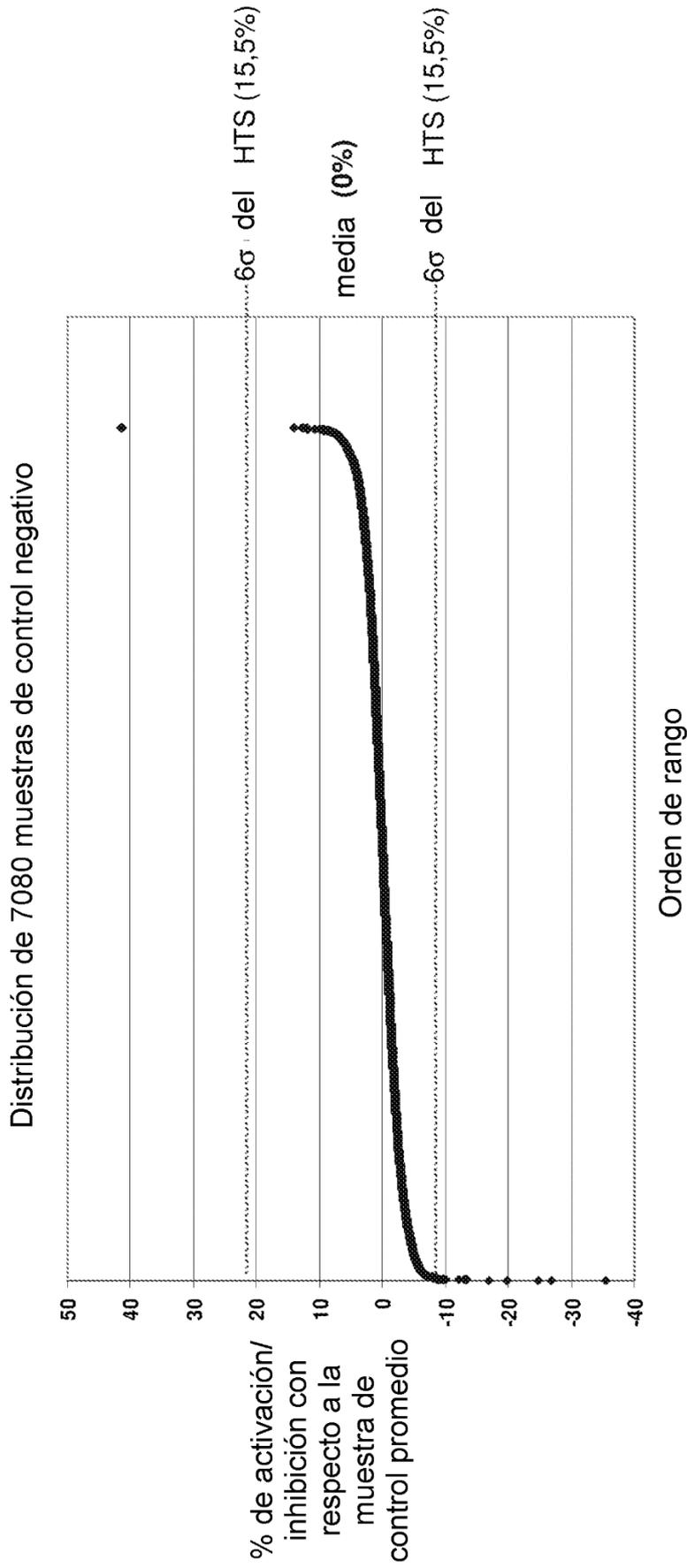


Figura 2A

Distribución de 580 medidas de ginkgetina

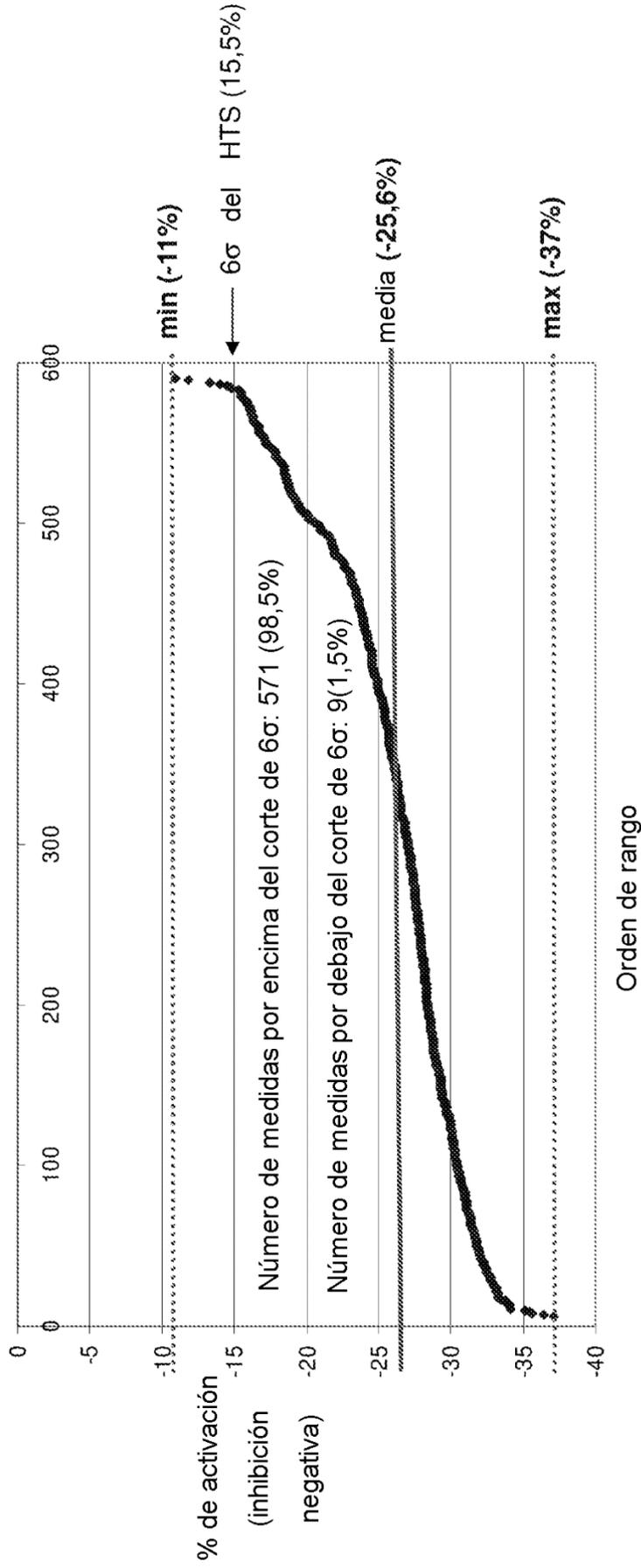


Figura 2B

Ginkgetina (25% de activación)

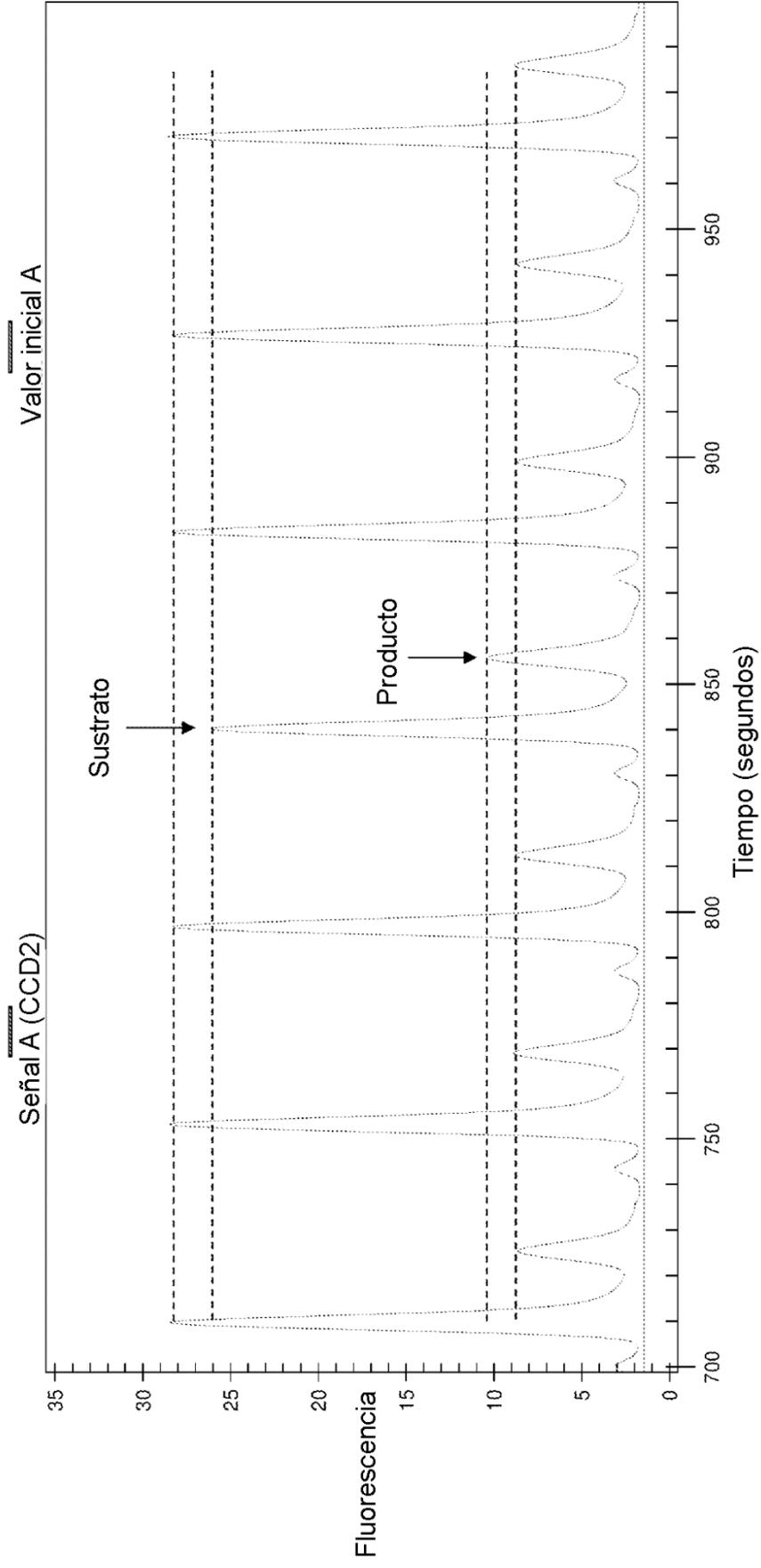


Figura 3A

DAC-001 (123% de activación)

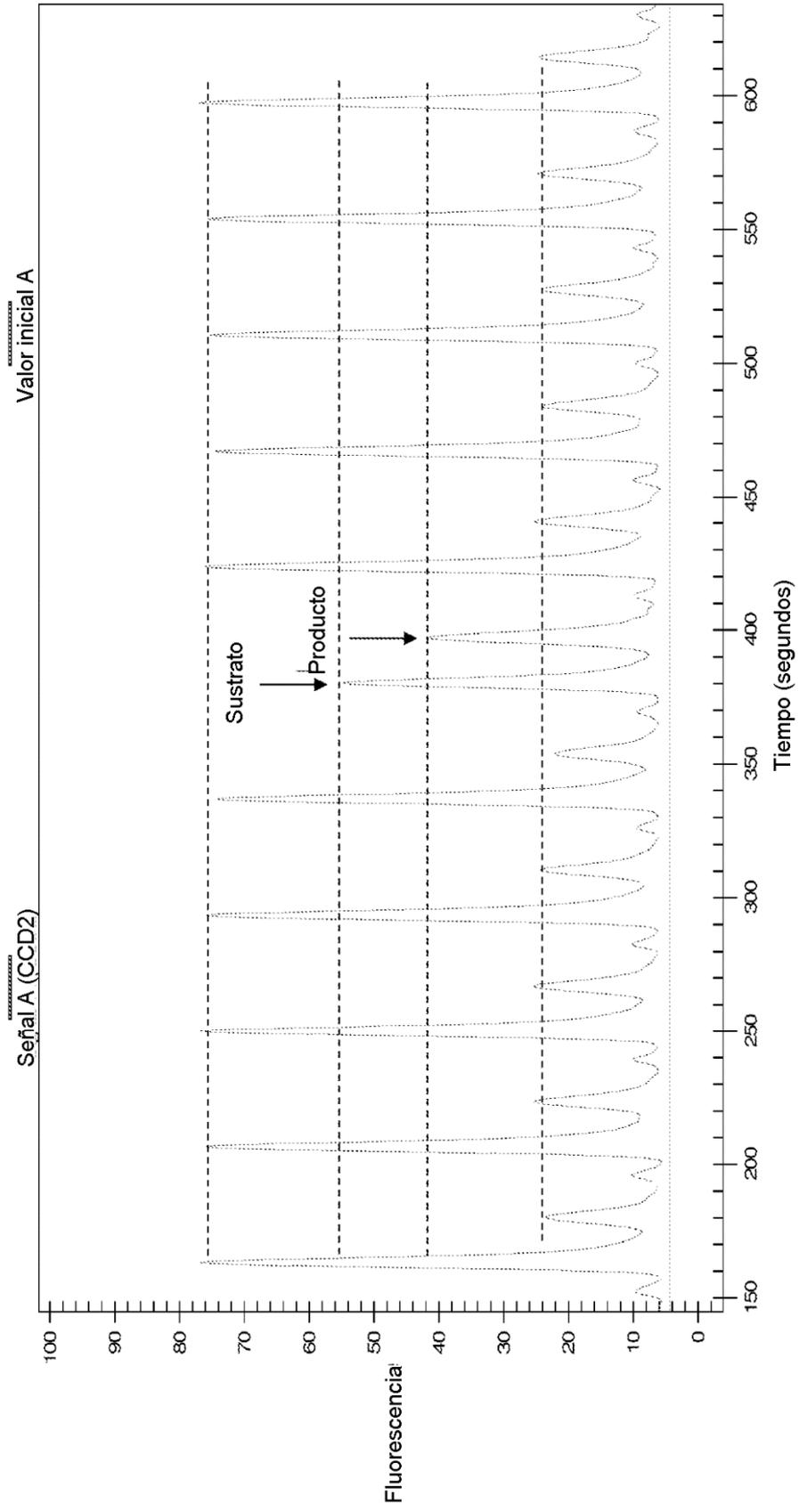


Figura 3B

Compuestos DAC reducen la acetilación de histonas

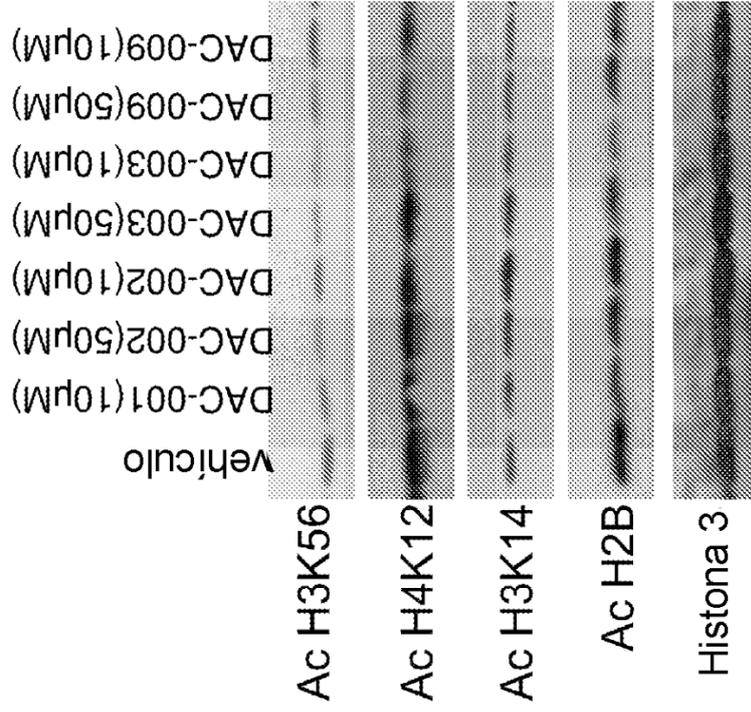


Figura 4

Compuestos DAC protegen a las células frente al estrés oxidativo

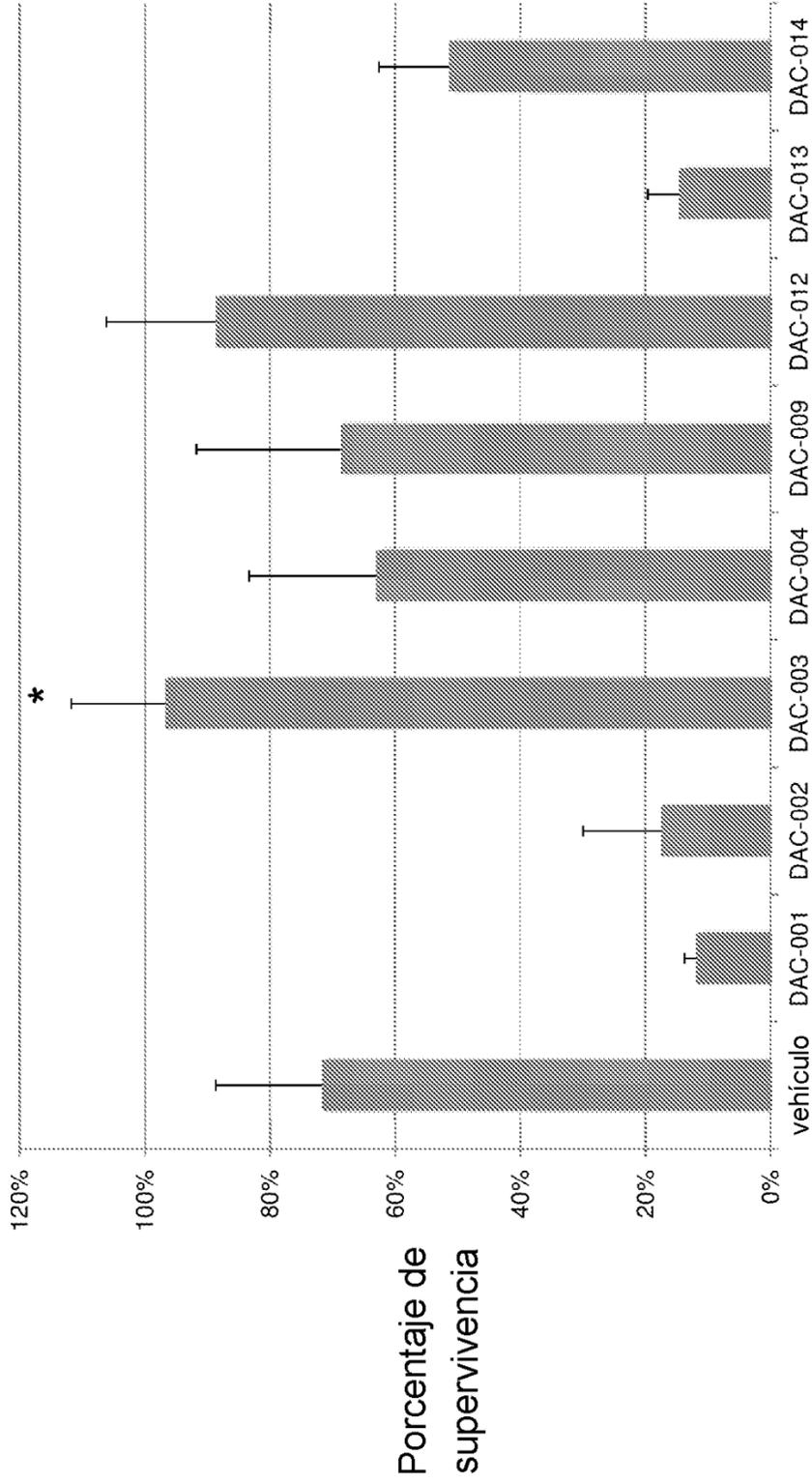


Figura 5A

Compuestos DAC protegen a las células frente al estrés inducido por daño al ADN

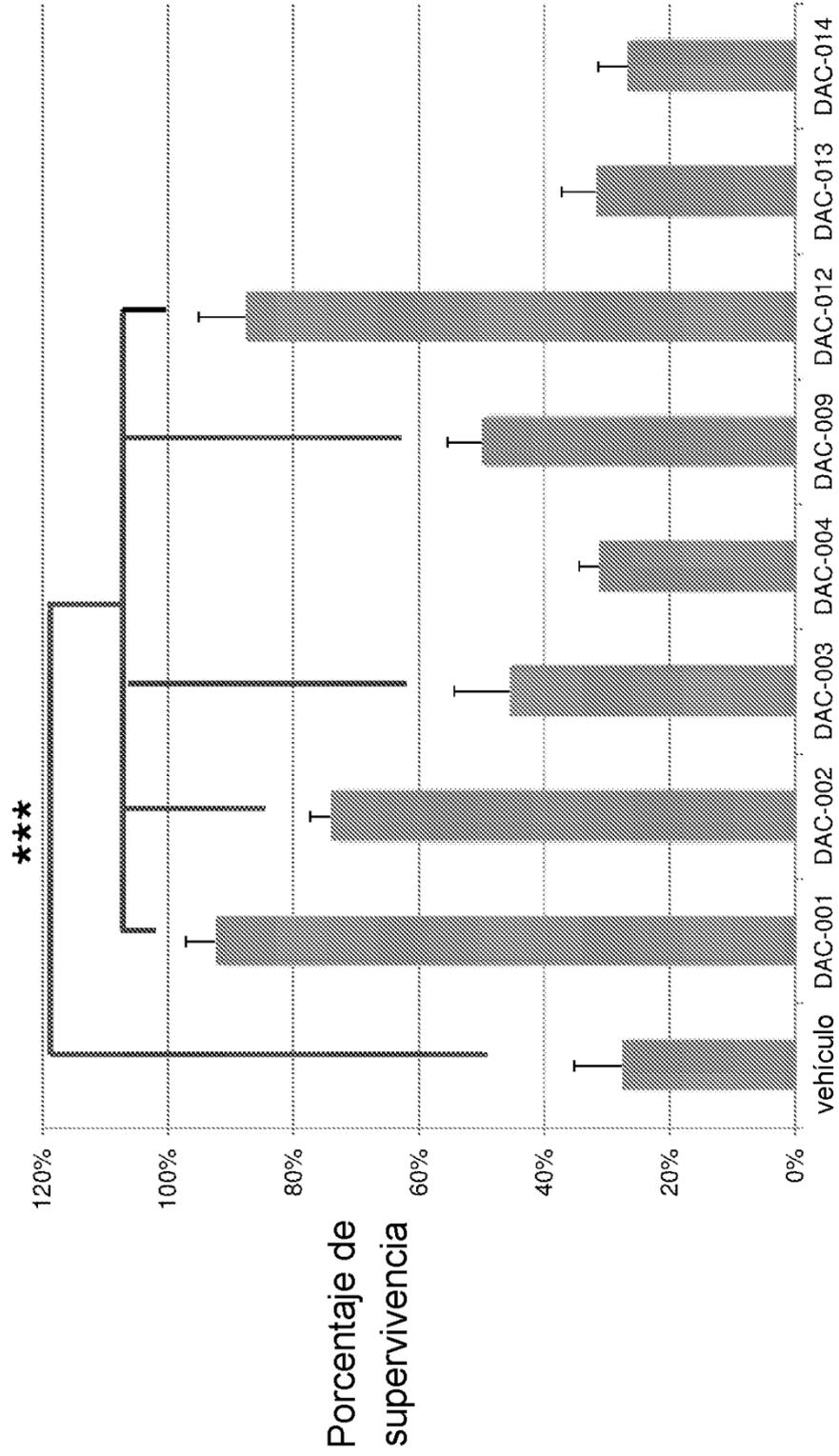


Figura 5B

Compuestos DAC no inhiben la proliferación y supervivencia celulares

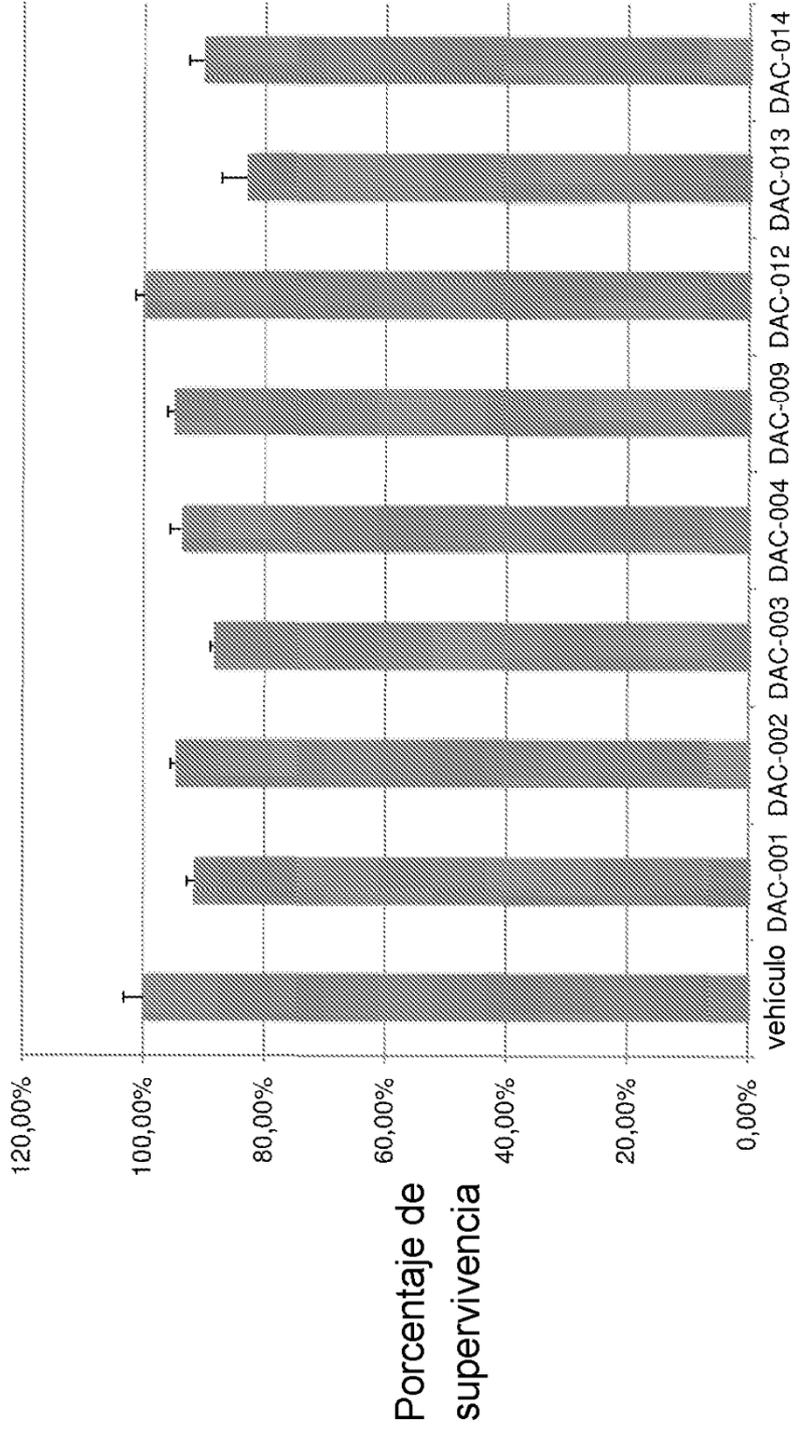


Figura 5C

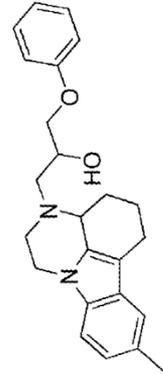
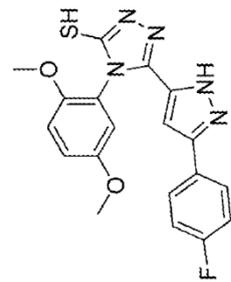
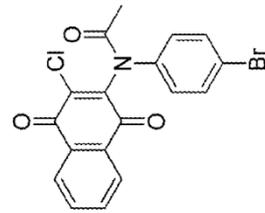
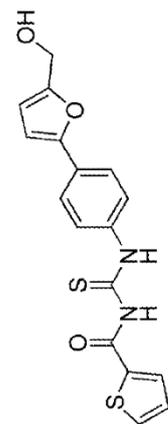
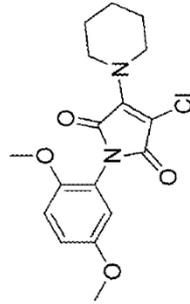
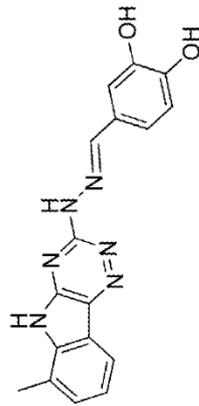
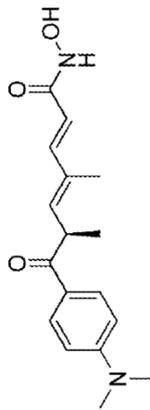
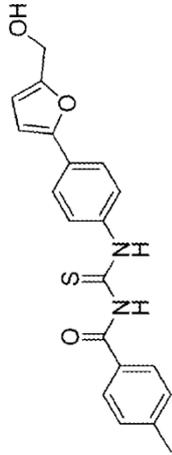
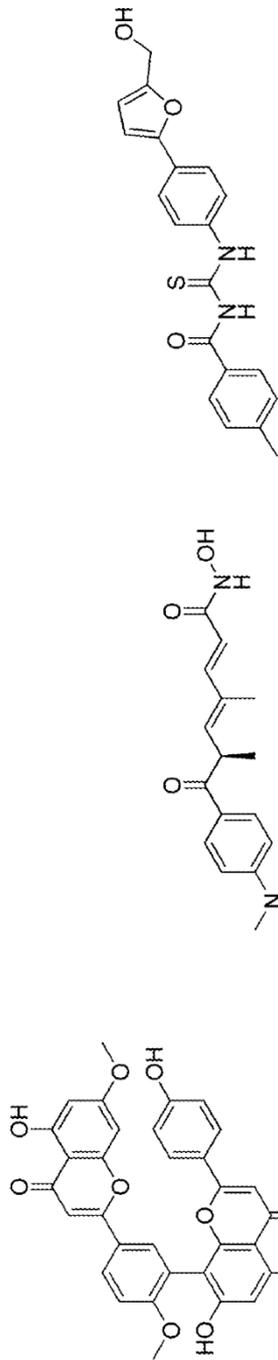


Figura 6A

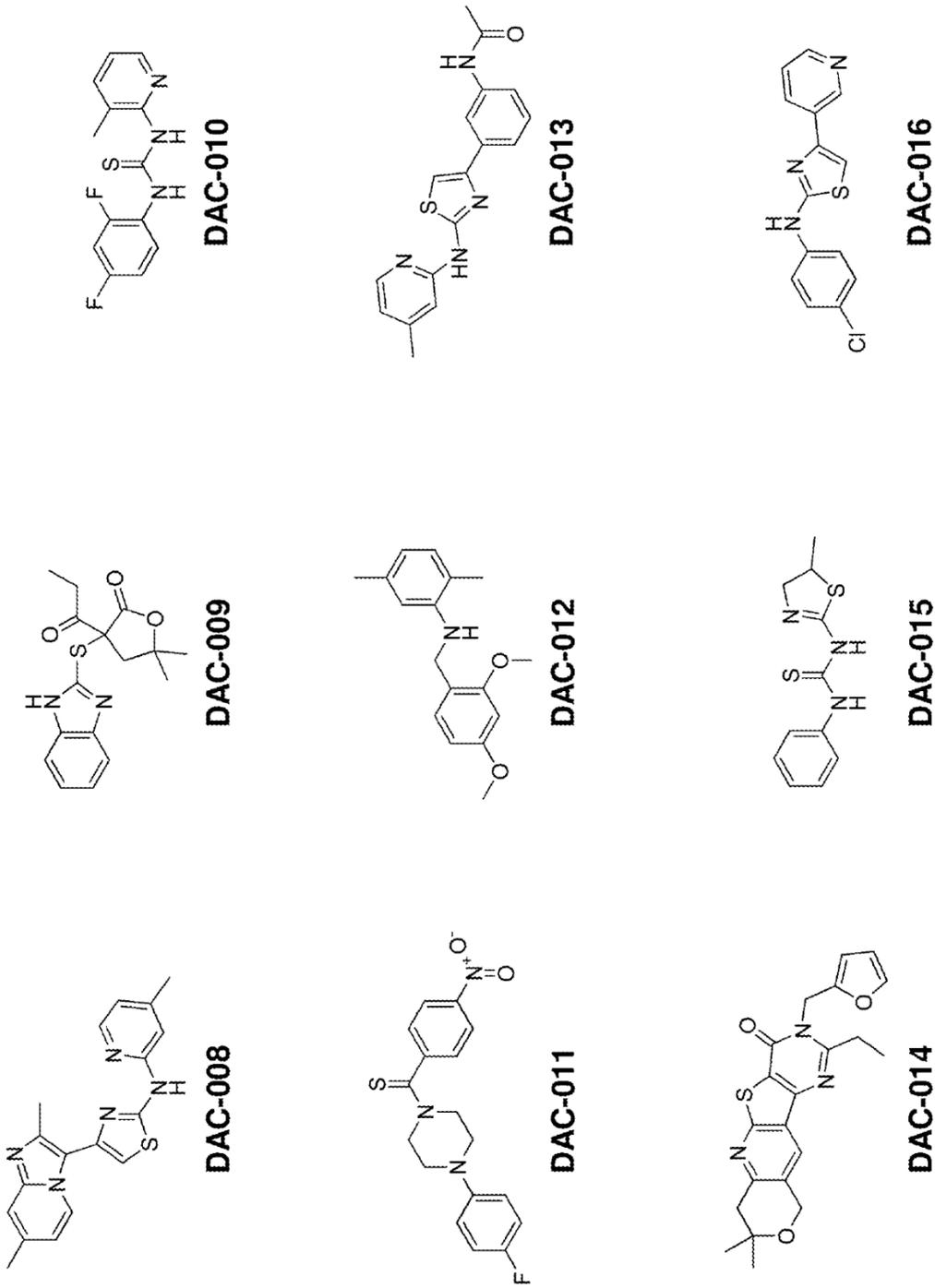
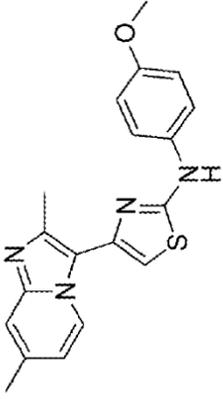
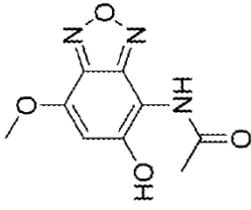


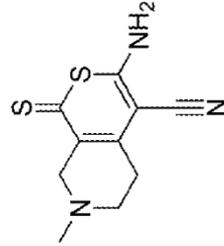
Figura 6B



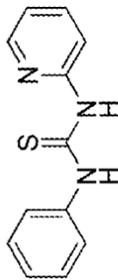
DAC-019



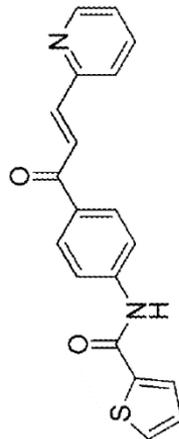
DAC-018



DAC-021



DAC-017



DAC-020

Figura 6C