



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 811**

51 Int. Cl.:

C07D 235/04 (2006.01) **A61K 31/4184** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) **C07D 235/06** (2006.01)
C07D 235/08 (2006.01) **C07D 235/10** (2006.01)
C07D 235/12 (2006.01) **C07D 235/16** (2006.01)
C07D 235/22 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06769700 .3**

96 Fecha de presentación : **01.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1937650**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2008**

54

Título: **Compuestos heterocíclicos.**

30

Prioridad: **08.09.2005 US 714827 P**
21.03.2006 US 783819 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.11.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.11.2011

73

Titular/es: **S*Bio Pte Ltd.**
1 Science Park Road, 05-09 The Capricorn
Singapore Science Park II
Singapore 117528, SG

72

Inventor/es: **Chen, Dizhong;**
Deng, Weiping;
Lee, Ken, Chi, Lik;
Lye, Pek Ling;
Sun, Eric, T.;
Wang, Haishan y
Yu, Niefang

74

Agente: **De Justo Bailey, Mario**

ES 2 367 811 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de hidroxamato que son inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC). Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos y a métodos para su preparación. Estos compuestos pueden ser útiles como medicamentos para el tratamiento de trastornos proliferativos así como otras enfermedades que implican, relacionadas con o asociadas con enzimas que tienen actividades histona desacetilasa (HDAC).

Antecedentes de la invención

15 La arquitectura de la cromatina local se reconoce generalmente como un importante factor en la regulación de la expresión génica. La arquitectura de la cromatina, un complejo proteína-ADN, se ve influida fuertemente por modificaciones postraduccionales de las histonas que son los componentes de proteína. La acetilación reversible de histonas es un componente clave en la regulación de la expresión génica mediante la alteración de la accesibilidad de factores de transcripción al ADN. En general, niveles aumentados de acetilación de histona están asociados con el aumento de la actividad de transcripción, mientras que niveles disminuidos de acetilación están asociados con la represión de la expresión génica [Wadem P.A. Hum. Mol. Genet. 10, 693-698 (2001), De Ruijter A.J.M. *et al.*, Biochem. J., 370, 737-749 (2003)]. En células normales, las histona desacetilasas (HDAC) e histona acetiltransferasa controlan juntas el nivel de acetilación de las histonas para mantener un equilibrio. La inhibición de las HDAC da como resultado la acumulación de histonas acetiladas, lo que da como resultado una variedad de respuestas celulares dependientes del tipo de célula, tales como apoptosis, necrosis, diferenciación, supervivencia celular, inhibición de la proliferación y citostasis.

Los inhibidores de HDAC se han estudiado para determinar sus efectos terapéuticos sobre células cancerosas. Por ejemplo, ácido suberoilánilida-hidroxámico (SAHA) es un inductor potente de la diferenciación y/o apoptosis en líneas celulares de mieloma, vejiga y eritroleucemia murina [Richon V.M. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 5705-5708 (1996), Richon V.M. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 3003-3007 (1998)]. Se ha mostrado que el SAHA suprime el crecimiento de células de cáncer de próstata *in vitro* e *in vivo* [Butler L.M. *et al.*, Cancer Res. 60, 5165-5170 (2000)]. Otros inhibidores de HDAC que se han estudiado ampliamente para determinar sus actividades anticancerígenas son tricostatina A (TSA) y trapoxina B [Yoshida M. *et al.*, J. Biol. Chem., 265, 17174 (1990), Kijima M. *et al.*, J. Biol. Chem., 268, 22429 (1993)]. La tricostatina A es un inhibidor reversible de HDAC de mamífero. La trapoxina B es un tetrapéptido cíclico, que es un inhibidor irreversible de HDAC de mamífero. Sin embargo, debido a la inestabilidad *in vivo* de estos compuestos son menos deseables como fármacos anticancerígenos. Recientemente, otros inhibidores de HDAC de moléculas pequeñas se han vuelto disponibles para la evaluación clínica [documento US 6.552.065]. Se han notificado compuestos de inhibición de HDAC adicionales en la bibliografía [Bouchain G. *et al.*, J. Med. Chem., 46, 820-830 (2003)] y patentes [WO 03/066579A2]. La actividad *in vivo* de tales inhibidores puede monitorizarse directamente mediante su capacidad de aumentar la cantidad de histonas acetiladas en la muestra biológica. Se ha notificado que los inhibidores de HDAC interfieren con procesos neurodegenerativos, por ejemplo, los inhibidores de HDAC detienen la neurodegeneración dependiente de poliglutamina [Nature, 413(6857): 739-43, 18 de octubre de 2001]. Además, también se ha conocido que los inhibidores de HDAC inhiben la producción de citocinas tales como TNF, IFN, IL-1 que se sabe que están implicadas en enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario. [J. Biol. Chem. 1990; 265(18): 10232-10237; Science, 1998; 281: 1001-1005; Dinarello C.A. y Moldawer L.L. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis, A primer for clinicians, 3ª edición, Amgen Inc., 2002].

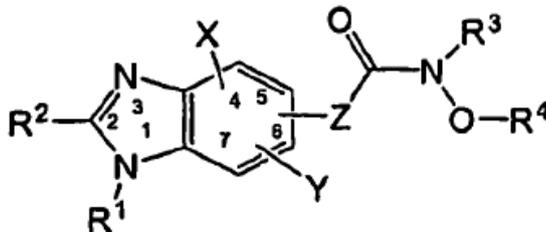
50 No obstante, todavía existe una necesidad de proporcionar inhibidores de HDAC adicionales que se esperaba que tuvieran propiedades farmacéuticas mejoradas, útiles, en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, enfermedades neurodegenerativas, trastornos que implican angiogénesis y trastornos inflamatorios y/o del sistema inmunitario. Con el fin de satisfacer esta necesidad se han investigado varias estructuras principales de restos orgánicos pequeños incluyendo varios sistemas heterocíclicos, especialmente sistemas de anillos heterocíclicos bicíclicos. Un sistema heterocíclico que se ha investigado ha sido el sistema de anillos de bencimidazol. Ahora se han encontrado que la selección acertada de los sustituyentes en el anillo de 5 miembros del sistema de anillos de bencimidazol conduce a la producción de una familia de compuestos con propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con los compuestos de la técnica anterior. Los compuestos dentro de la familia presentan estabilidad microsómica y demuestran de ese modo semividas mejoradas en el plasma en comparación con los compuestos de la técnica anterior. Los compuestos dentro de la familia proporcionan normalmente una mayor duración de acción debido a la exposición *in vivo* aumentada (es decir, área bajo la curva, AUC_{0-último}) produciendo de ese modo perfiles de crecimiento tumoral mejorados en los modelos de xenoinjerto.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere sólo a compuestos de fórmula (1) y los ejemplos específicos que se abarcan por el conjunto actual de reivindicaciones. Todas las demás estructuras son realizaciones de referencia.

5

En un aspecto se describe un compuesto de fórmula (I):

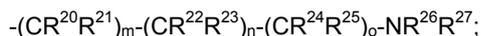


Fórmula (I)

en la que

10

R¹ es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un grupo de fórmula:



15

R² se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, alcoxilalquilo, R¹¹S(O)R¹³-, R¹¹S(O)₂R¹³-, R¹¹C(O)N(R¹²)R¹³-, R¹¹SO₂N(R¹²)R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)R¹³-, R¹¹N(R¹²)SO₂R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)N(R¹²)R¹³- y acilo, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de ellos;

20

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ y acilo, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de ellos;

25

X e Y son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcoxilalquilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo, alqueniloxilo, alquinoxilo, cicloalquiloxilo, cicloalquinoxilo, heterocicloalquiloxilo, heterocicloalquinoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxilo, -amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, -COOH -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ acilo y -NR⁷R⁸, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de ellos;

30

35

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de ellos;

40

cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de ellos;

45

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo; pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de ellos;

50

cada R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de ellos;

cada R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno y alquino, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de ellos;

cada R¹³ es un enlace o se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, alqueno y alquino, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de ellos;

cada R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, cicloalquiloxilo, heterocicloalquiloxilo, ariloxilo, arilalquiloxilo, fenoxilo, benciloxilo, heteroariloxilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, alcóxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonil-COOH, -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ y acilo, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de ellos; o

R^{20} y R^{21} cuando se toman en conjunto pueden formar un grupo de fórmula =O o =S, y/o

R^{22} y R^{23} cuando se toman en conjunto pueden formar un grupo de fórmula =O o =S, y/o

R^{24} y R^{25} cuando se toman en conjunto pueden formar un grupo de fórmula =O o =S;

cada R^{26} y R^{27} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, cicloalquiloxilo, heterocicloalquiloxilo, ariloxilo, arilalquiloxilo, heteroariloxilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, fenoxilo, benciloxilo, COOH, alcóxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, SR⁵ y acilo, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de ellos, o

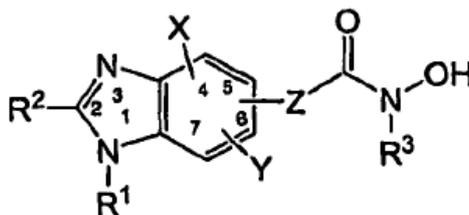
R^{26} y R^{27} cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

Z se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, alquilenos C₃-C₈, alquenileno C₃-C₈, alquinileno C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄;

m, n y o son números enteros seleccionados independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización R^4 es H y los compuestos son los de fórmula (Ia):

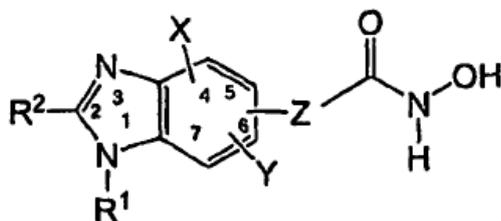


Fórmula (Ia)

o un profármaco o una sal farmacéutica aceptable de los mismos;

en la que R^1 , R^2 , R^3 , X, e Y Z son tal como se define para los compuestos de fórmula (I).

En otra realización R^3 y R^4 son H y los compuestos son de fórmula (Ib):



Fórmula (Ib)

o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que R^1 , R^2 , X, e Y Z son tal como se define para los compuestos de fórmula (I).

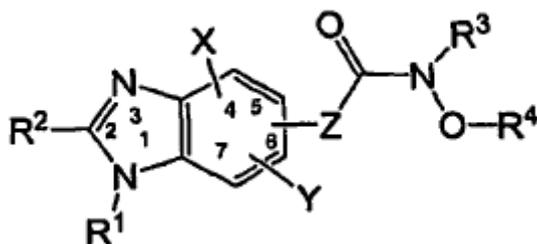
5 Al igual que con cualquier grupo de compuestos estructuralmente relacionados que tiene una utilidad particular, se prefieren determinados grupos para los compuestos de fórmula (I), (Ia) y (Ib) en su aplicación de uso final.

En una realización el grupo R^1 es un grupo de fórmula

10 $-(CR^{20}R^{21})_m-(CR^{22}R^{23})_n-(CR^{24}R^{25})_o-NR^{26}R^{27}$;

en la que m, n y o son números enteros seleccionados independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4.

15 Por consiguiente, en una realización son compuestos de fórmula (Ic):



Fórmula (Ic)

en la que R^1 es un grupo de fórmula:

20 $-(CR^{20}R^{21})_m-(CR^{22}R^{23})_n-(CR^{24}R^{25})_o-NR^{26}R^{27}$

y R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, Z, R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , m, n y o son tal como se define para los compuestos de fórmula (I).

25 Puesto que los valores de m, n y o son números enteros que oscilan entre 0 y 4 la suma de m+n+o es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12. En una realización la suma de m+n+o es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8. En otra realización la suma de m+n+o es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4. En otra realización la suma de m+n+o es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 2 y 3.

30 En una realización específica la suma de m+n+o es 2: cuando esto ocurre R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

$-(CR^{20}R^{21})_2-NR^{26}R^{27}$;

35 $-(CR^{22}R^{23})_2-NR^{26}R^{27}$;

$-(CR^{24}R^{25})_2-NR^{26}R^{27}$;

40 $-(CR^{20}R^{21})-(CR^{22}R^{23})-NR^{26}R^{27}$;

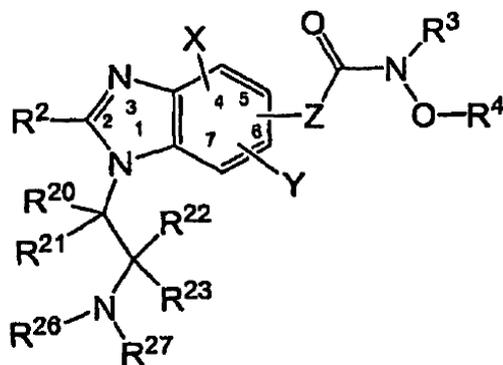
$-(CR^{20}R^{21})-(CR^{24}R^{25})-NR^{26}R^{27}$;



En una forma de esta realización R^1 es el grupo:



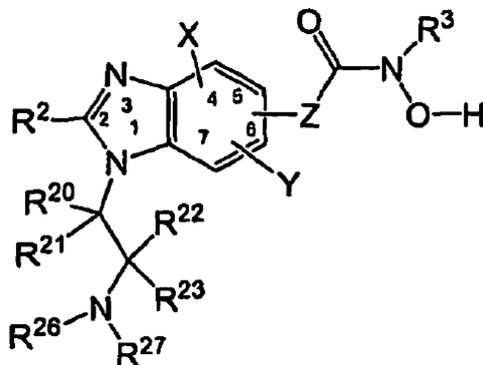
Esto proporciona compuestos de fórmula (II):



Fórmula (II)

10 en la que X, Y, Z, R^2 , R^3 , R^4 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{26} y R^{27} son tal como se define en la fórmula (I).

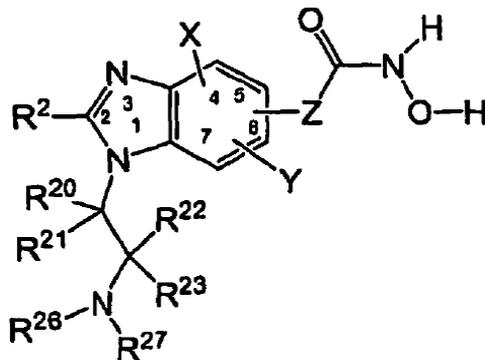
En una forma específica de esta realización R^4 es H que proporciona compuestos de fórmula (IIa):



Fórmula (IIa)

15 en la que X, Y, Z, R^2 , R^3 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{26} y R^{27} son tal como se define en la fórmula (I).

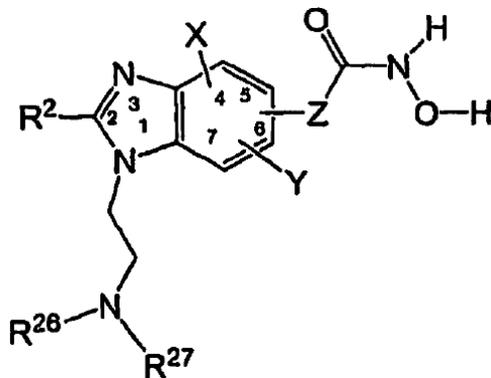
En otra forma específica R^3 es H conduciendo a compuestos de fórmula (IIb):



Fórmula (IIb)

20 en la que X, Y, Z, R^2 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{26} y R^{27} son tal como se define en la fórmula (I).

En una forma incluso más específica de esta realización R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} son H proporcionando compuestos de fórmula (IIc):



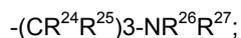
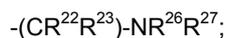
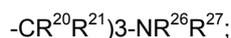
Fórmula (IIc)

5

En la que X, Y, Z, R^2 , R^{26} y R^{27} son tal como se define en la fórmula (I).

En otra realización la suma de m+n+o es 3. Cuando esto ocurre R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

10



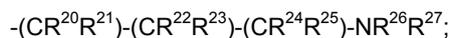
15



20

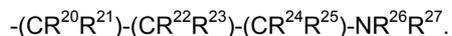


25



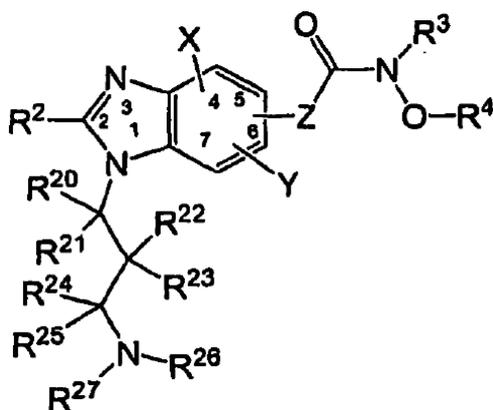
30

En una forma de esta realización R^1 es un grupo de fórmula:



35

Esto proporciona compuestos de fórmula (III):

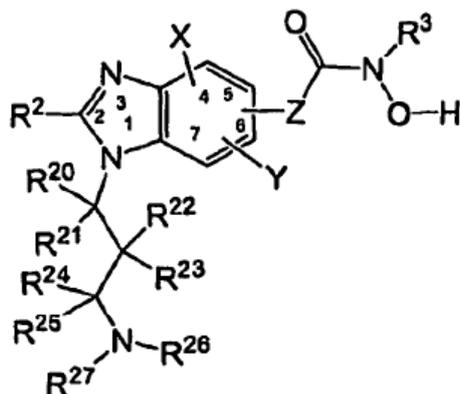


Fórmula (III)

en la que X, Y, Z, R², R³, R⁴, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ son tal como se define en la fórmula (I).

En una forma específica de esta realización R⁴ es H que proporciona compuestos de fórmula (IIIa):

5

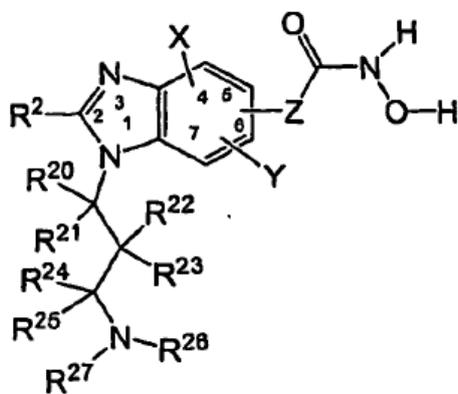


Fórmula (IIIa)

en la que X, Y, Z, R², R³, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ son tal como se define en la fórmula (I).

En otra forma específica R³ es H conduciendo a los compuestos de fórmula (IIIb):

10

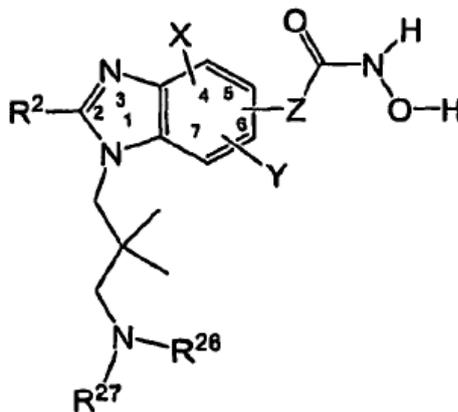


Fórmula (IIIb)

en la que X, Y, Z, R², R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ son tal como se define en la fórmula (I).

En una forma incluso más específica de esta realización R²⁰, R²¹, R²⁴ y R²⁵ son H, y R²² y R²³ son metilo proporcionando compuestos de fórmula (IIIc):

15



Fórmula (IIIc)

en la que X, Y, Z, R^2 , R^{26} y R^{27} son tal como se define en la fórmula (I).

5 En cada una de las realizaciones anteriores de la invención R^{20} y R^{21} pueden representar diversas variables diferentes. En una realización R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno y alquino. En otra realización R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo. Aún en otra realización R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metilo, pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo y octilo. En una realización específica R^{20} y R^{21} son ambos H.

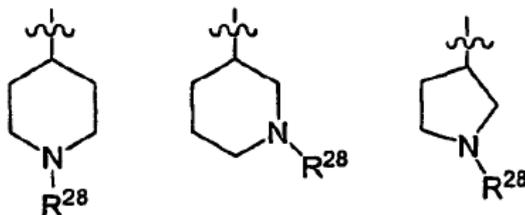
10 En cada una de las realizaciones anteriores de la invención R^{22} y R^{23} pueden representar diversas variables diferentes. En una realización R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno y alquino. En otra realización R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo. Aún en otra realización R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metilo, pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo y octilo. En una realización adicional R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo. En una realización más específica R^{22} y R^{23} son ambos metilo.

20 En cada una de las realizaciones anteriores de la invención R^{24} y R^{25} puede representar diversas variables diferentes. En una realización R^{24} y R^{25} se seleccionan preferiblemente de manera independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno y alquino. En otra realización R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo. Aún en otra realización R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metilo, pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo y octilo. En una realización específica R^{24} y R^{25} son ambos H.

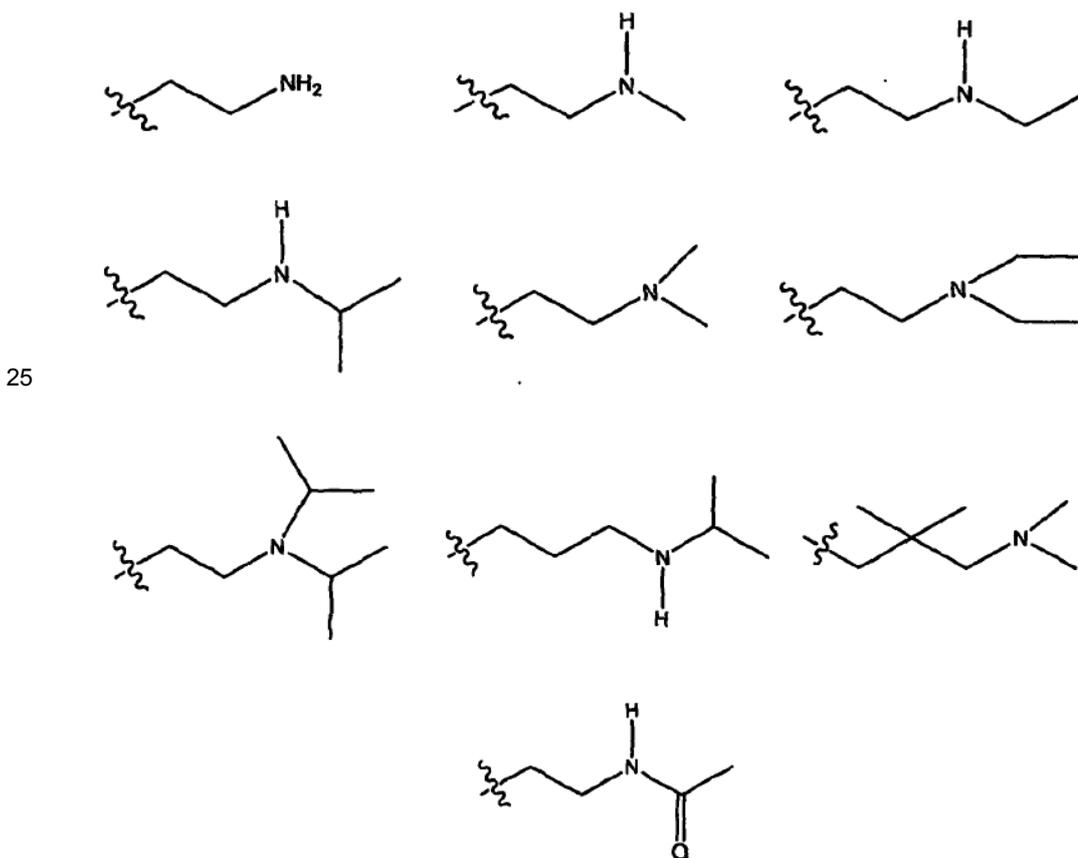
30 En cada una de las realizaciones anteriores existen diversos valores para R^{26} y R^{27} . En una realización R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, alqueno, alquino, alcoialquilo y acilo. En otra realización R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo y acilo. En una realización adicional R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metilo, pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, acetilo y 2-metoxi-etilo.

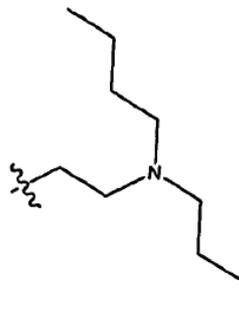
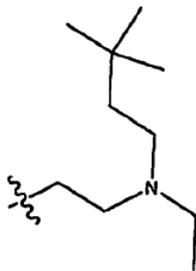
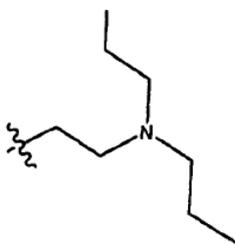
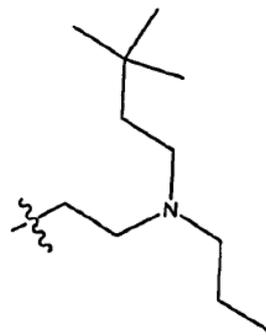
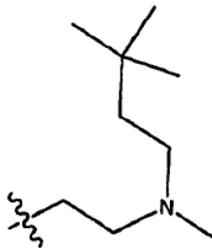
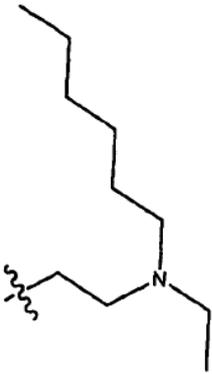
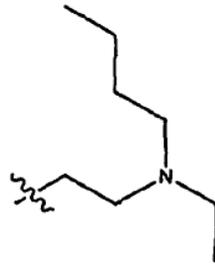
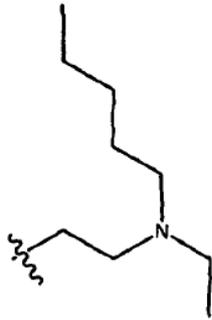
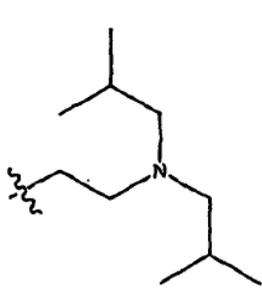
35 En otra realización R^1 es un grupo heterocicloalquilo que puede opcionalmente estar sustituido.

En una forma de esta realización el grupo heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en:

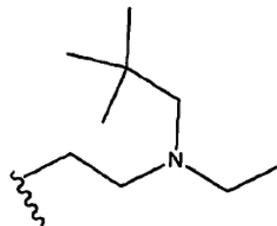
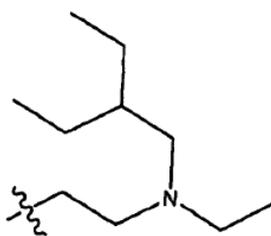
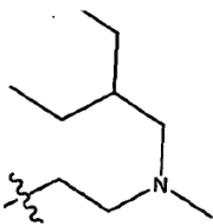


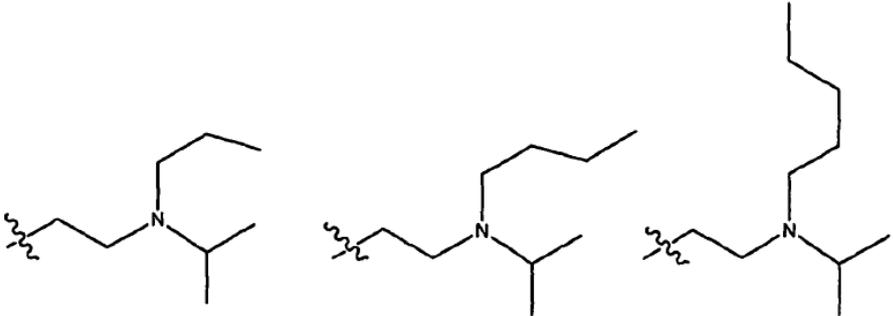
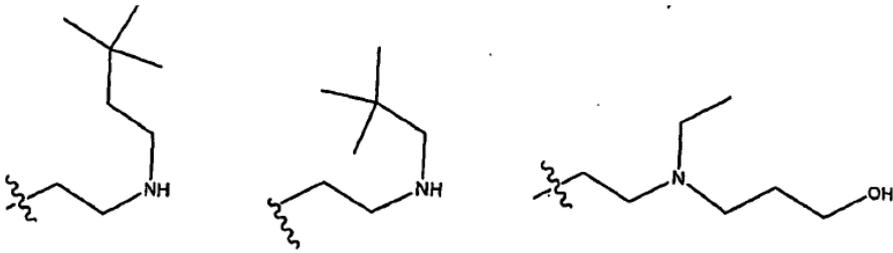
- en los que R^{28} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, cicloalquiloxilo, heterocicloalquiloxilo, ariloxilo, arilalquiloxilo, heteroariloxilo, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxilo, benciloxilo, COOH, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilacilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminosulfonilo, SR^5 y acilo, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de ellos.
- 10 En una realización R^{28} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, arilalquilo y arilacilo. Los valores específicos de R^{28} son H, metilo; etilo; propilo; 2-metil-propilo, 2-2-dimetil-propilo; isopropilo; 3,3,3-trifluoro-propilo; butilo; isobutilo; 3,3-dimetil-butilo; pentilo; 2,4,4-trimetil-pentilo; penten-4-ilo, hexilo; heptilo, octilo, nonilo, 2-metoxilo nonilo, bencilo, 2-fenil-etilo, 2-fenil-acetilo, 3-fenil-propilo,
- 15 En otra realización el grupo heterocicloalquilo es pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofuranilo, piperidilo, piperazilo, tetrahidropiranilo, morfolino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano y 1,4-oxatiapano. En una realización específica R^1 se selecciona del grupo que consiste en piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo y pirolidin-3-ilo.
- En otra realización R^1 es un grupo heteroarilo.
- 20 En otra realización R^1 es un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



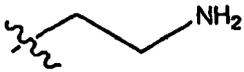


5

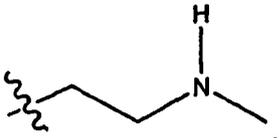




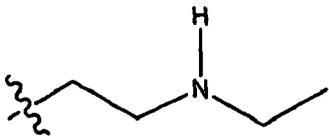
5 En una realización específica R^1 es un grupo de fórmula:



10 En otra realización específica R^1 es un grupo de fórmula:

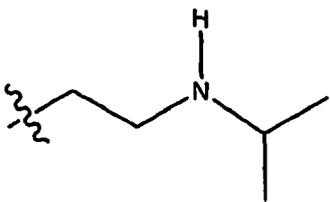


En otra realización específica R^1 es un grupo de fórmula:



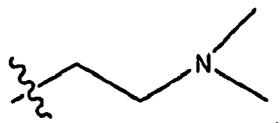
15

Aún en otra realización específica R^1 es un grupo de fórmula:

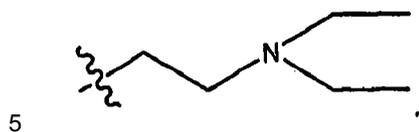


20

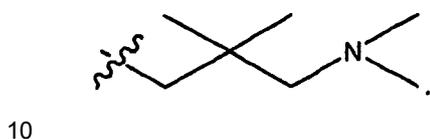
En otra realización específica R^1 es un grupo de fórmula:



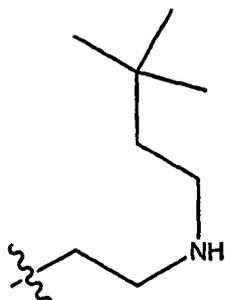
En otra realización específica R¹ es un grupo de fórmula:



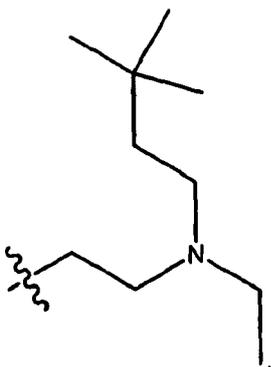
En otra realización específica R¹ es un grupo de fórmula:



En otra realización específica R¹ es un grupo de fórmula:



15 En otra realización específica R¹ es un grupo de fórmula:



20 En una realización R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alqueno, alquinilo, alcoxilalquilo y cicloalquilalquilo, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de ellos.

25 En una forma de esta realización R² es alquilo. En una realización el alquilo es un alquilo C₁-C₁₀. En otra forma de esta realización el alquilo es un grupo alquilo C₁-C₆. En otra forma de esta realización R² se selecciona del grupo que consiste en: metilo; etilo; propilo; 2-metil-propilo, 2,2-dimetil-propilo; isopropilo; 3,3,3-trifluoro-propilo; butilo; isobutilo; 3,3-dimetil-butilo; pentilo; 2,4,4-trimetil-pentilo; hexilo; heptilo, octilo, nonilo y 2-metoxilnonilo.

30 En una forma de esta realización R² es alqueno. En una forma de esta realización el alqueno es un alqueno C₁-C₁₀. En otra forma de esta realización el alqueno es un grupo alqueno C₁-C₆. En otra forma de esta realización R² se selecciona del grupo que consiste en: etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo but-3-enilo, pent-1-enilo, pent-2-enilo, pent-3-enilo, pent-4-enilo, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo y hex-5-enilo.

- En otra realización R^2 se selecciona del grupo que consiste en $R^{11}S(O)R^{13}$ -, $R^{11}S(O)_2R^{13}$ -, $R^{11}C(O)N(R^{12})R^{13}$ -, $R^{11}SO_2N(R^{12})R^{13}$ -, $R^{11}N(R^{12})C(O)R^{13}$ -, $R^{11}N(R^{12})SO_2R^{13}$ -, y $R^{11}N(R^{12})C(O)N(R^{12})R^{13}$ -. En una forma de esta realización R^2 es un grupo de fórmula $R^{11}C(O)N(R^{12})R^{13}$ -. En una forma de esta realización R^{13} es un alquilo C_1 - C_6 . En una forma específica de esta realización R^{13} es metilo o etilo. En una forma de esta realización R^{12} es H o alquilo C_1 - C_6 . Un valor específico para R^{12} es H. En una forma de esta realización R^{11} es un grupo alquilo C_1 - C_6 . Los valores específicos para R^{11} incluyen t-butilo y propilo. Los ejemplos específicos de grupos de este tipo incluyen: $(CH_3)_3CCH_2CONH(CH_2)_2$ -; $(CH_3)_3CCONH(CH_2)_2$ -; $(CH_3)_3CCONH(CH_2)$ - y $CH_3(CH_2)_2CONH(CH_2)$ -.
- Los valores específicos de R^2 se seleccionan del grupo que consiste en: H; metilo; etoximetilo; [biciclo[2.2.1]2-ilmetilo; adamantan-2-ilmetilo; 2-metanosulfanil-etilo; 2,2,2-trifluoro-etilo; propilo; 2-2-dimetil-propilo; isopropilo; 3,3,3-trifluoro-propilo; butilo; isobutilo; 3,3-dimetil-butilo; but-3-enilo; but-3-inilo; pentilo; 2,4,4-trimetil-pentilo; biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo; hexilo; hex-3-enilo; octilo; non-3-enilo; non-6-enilo; 2-metoxi-nonilo, 2-fenil-ciclopropilo; ciclohexilo; $(CH_3)_3CCH_2CONH(CH_2)_2$ -; $(CH_3)_3CCONH(CH_2)_2$ -; $(CH_3)_3CCONH(CH_2)$ - y $CH_3(CH_2)_2CONH(CH_2)$ -.
- En una realización X e Y pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1 - C_4 , $-CF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-CN$ y NR^7R^8 .
- En una realización X es H;
- En una realización Y es H;
- En una realización X e Y (si están presentes) están en las posiciones 4 y 7 del anillo aromático.
- En una realización R^3 es H, alquilo C_1 - C_6 , o acilo. En otra realización R^3 es H o alquilo C_1 - C_4 . Un valor específico para R^3 es H;
- En una realización R^4 es H o alquilo C_1 - C_4 . Un valor específico para R^4 es H;
- En una realización R^5 es alquilo C_1 - C_4 , heteroalquilo o acilo. Un valor específico para R^5 es metilo;
- En una realización R^6 es alquilo C_1 - C_4 , heteroalquilo o acilo. Un valor específico para R^6 es alquilo C_1 - C_4 ;
- En una realización R^7 y R^8 se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_4 - C_9 , heterocicloalquilo C_4 - C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo.
- Muchas si no todas las variables tratadas anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidas. Si la variable está opcionalmente sustituida entonces en una realización el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en: halógeno, =O, =S, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo, alqueniilo, alquinilo, haloalquilo, haloalqueniilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueniilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo, alqueniiloxilo, alquiniiloxilo, cicloalquiloiloxilo, cicloalqueniiloxilo, heterocicloalquiloiloxilo, heterocicloalqueniiloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloiloxilo, -amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, $-COOH$, $-COR^5$, $-C(O)OR^5$, $-SH$, $-SR^5$, $-OR^5$ y acilo.
- En una realización adicional los sustituyentes opcionales se seleccionan del grupo que consiste en: halógeno, =O, =S, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, alqueniilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, fenoxilo, alcoxialquilo, benciloxilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, $-C(O)OR^5$, $COOH$, SH y acilo.
- En una realización el resto Z está en la posición 5 ó 6. En una realización específica el resto Z está en la posición 5. En una realización el resto Z es un grupo de fórmula $-CH=CH-$. Si el resto Z es un grupo de este tipo está preferiblemente en la configuración "E".
- Además de los compuestos de fórmula (I), las realizaciones dadas a conocer también se refieren a sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y metabolitos farmacéuticamente activos de tales compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de tales metabolitos. Tales compuestos, sales, profármacos y metabolitos se denominan a veces colectivamente en el presente documento como "agentes de inhibición de HDAC" o "inhibidores de HDAC".
- La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la invención con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Aún en un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), especialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno provocado por, asociado con o acompañado por alteraciones de la proliferación celular y/o angiogénesis. Las realizaciones dadas a conocer también se refieren a composiciones farmacéuticas comprendiendo cada una una cantidad terapéuticamente eficaz

de un agente de inhibición de HDAC de las realizaciones descritas con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para tratar dolencias proliferativas celulares, por ejemplo, inhibición de la proliferación de células cancerosas malignas, células tumorales benignas u otras células proliferativas.

- 5 En una realización el método incluye la administración de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tal como se describe en el presente documento.

En una realización el trastorno se selecciona del grupo que consiste en pero no se limita a cáncer (por ejemplo cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático, leucemias, linfomas, cánceres de ovario, 10 neuroblastomas, melanoma, enfermedades inflamatorias/trastornos del sistema inmunitario, angiofibroma, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo reestenosis, arteriosclerosis), enfermedades fibróticas (por ejemplo fibrosis hepática), diabetes, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad neurodegenerativa aguda y crónica como alteraciones del tejido nervioso, enfermedad de Huntington y enfermedades infecciosas como infecciones fúngicas, bacterianas y virales. En otra realización el trastorno es un trastorno proliferativo. En una realización el trastorno 15 proliferativo es cáncer. El cáncer puede incluir tumores sólidos o tumores malignos hematológicos.

La invención también proporciona agentes para el tratamiento de un trastorno provocado por, asociado con o acompañado por alteraciones de la proliferación celular y/o angiogénesis incluyendo un compuesto de fórmula (I) tal como se da a conocer en el presente documento. En una realización el agente es un agente anticancerígeno. En 20 otra realización el agente es un agente antiangiogénesis.

En una realización el agente contiene un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib).

La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el 25 tratamiento de un trastorno provocado por, asociado con o acompañado por alteraciones de la proliferación celular y/o angiogénesis. En una realización el trastorno es un trastorno proliferativo. En una realización específica el trastorno es un cáncer.

Los compuestos de la presente invención muestran sorprendentemente baja toxicidad, junto con una potente 30 actividad antiproliferativa.

Aún en una realización adicional la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), especialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno, enfermedad o estado que puede tratarse mediante la inhibición de la histona desacetilasa. 35

En una realización el método incluye la administración de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tal como se describe en el presente documento.

En una realización el trastorno se selecciona del grupo que consiste en pero no se limita a trastornos proliferativos 40 (por ejemplo cáncer); enfermedades neurodegenerativas incluyendo enfermedad de Huntington, enfermedades de poliglutamina, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, convulsiones, degeneración nigroestriatal, parálisis supranuclear progresiva, distonía de torsión, tortícolis espasmódica y discinesia, temblor familiar, síndrome de Gilles de la Tourette, enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, enfermedad de Pick, hemorragia intracerebral esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, polineuropatía intersticial hipertrófica, retinitis pigmentosa, atrofia óptica hereditaria, paraplejia espástica hereditaria, ataxia progresiva y 45 síndrome de Shy-Drager; enfermedades metabólicas incluyendo diabetes tipo 2; enfermedades degenerativas del ojo incluyendo glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración miópica macular, glaucoma rubeótico, queratitis intersticial, retinopatía diabética, anomalía de Peter, degeneración retiniana, retinopatía de celofán; distrofia de Cogan; distrofia de la córnea; neovascularización del iris (rubeosis); neovascularización de la córnea; retinopatía de la prematuridad; edema macular; agujero macular; Pucker macular, blefaritis marginal, miopía, crecimiento benigno de la conjuntiva; enfermedades inflamatorias y/o enfermedades del sistema inmunitario incluyendo artritis reumatoide (AR), osteoartritis, artritis crónica juvenil, enfermedad de injerto contra huésped, psoriasis, asma, espondiloartropatía, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, hepatitis alcohólica, diabetes, síndrome de Sjogrens, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, glomerulopatía 50 membranosa, dolor discogénico, lupus eritematoso sistémico, dermatitis por contacto alérgica; enfermedad que implica angiogénesis incluyendo cáncer, psoriasis, artritis reumatoide; trastornos psicológicos incluyendo enfermedad bipolar, esquizofrenia, depresión y demencia; enfermedades cardiovasculares incluyendo insuficiencia cardíaca, reestenosis, hipertrofia cardíaca y arteriosclerosis; enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis quística y angiofibroma; enfermedades infecciosas incluyendo infecciones fúngicas, tales como *Candida Albicans*, infecciones bacterianas, infecciones virales, tales como herpes simple, infecciones protozoarias, tales como malaria, infección por *Leishmania*, infección por *Trypanosoma brucei*, toxoplasmosis y coccidiosis, y trastornos hematopoyéticos incluyendo talasemia, anemia y anemia falciforme . 55 60

La invención también proporciona agentes para el tratamiento de un trastorno, enfermedad o estado que puede 65 tratarse mediante la inhibición de la histona desacetilasa incluyendo un compuesto de fórmula (I) tal como se da a conocer en el presente documento. En una realización el agente es un agente anticancerígeno.

La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, enfermedad o estado que puede tratarse mediante la inhibición de la histona desacetilasa.

5 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), especialmente en una cantidad eficaz, un método para inhibir la proliferación celular.

10 Aún en un aspecto incluso adicional la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo en un paciente que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). En una realización el método incluye la administración de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tal como se describe en el presente documento. En una realización el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Huntington.

15 La invención también proporciona agentes para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo incluyendo un compuesto de fórmula (I) tal como se da a conocer en el presente documento. En una realización el agente es preferiblemente un agente anti-enfermedad de Huntington

20 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo. En una realización el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Huntington.

25 Aún en un aspecto incluso adicional la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), especialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o un trastorno del sistema inmunitario en un paciente. En una realización el método incluye la administración de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tal como se describe en el presente documento. En una realización la enfermedad inflamatoria y/o el trastorno del sistema inmunitario es artritis reumatoide. En otra realización la enfermedad inflamatoria y/o el trastorno del sistema inmunitario es lupus eritematoso sistémico.

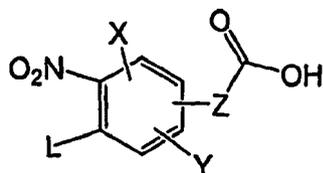
30 La invención también proporciona agentes para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o un trastorno del sistema inmunitario incluyendo un compuesto de fórmula (I) tal como se da a conocer en el presente documento.

35 La invención también proporciona agentes para el tratamiento de una enfermedad del ojo mediada por la inhibición de HDAC incluyendo un compuesto de fórmula (I) tal como se da a conocer en el presente documento. En una realización, la enfermedad del ojo es degeneración macular. En otra realización, la enfermedad del ojo es glaucoma. En otra realización, la enfermedad del ojo es degeneración retiniana.

40 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o un trastorno del sistema inmunitario. En una realización la enfermedad inflamatoria y/o el trastorno del sistema inmunitario es artritis reumatoide, en otra realización la enfermedad inflamatoria y/o el trastorno del sistema inmunitario es lupus eritematoso sistémico.

45 La invención también proporciona métodos de preparación de los compuestos de la invención. En una realización la invención proporciona un método de síntesis de compuestos de fórmula I tal como se define anteriormente incluyendo el método:

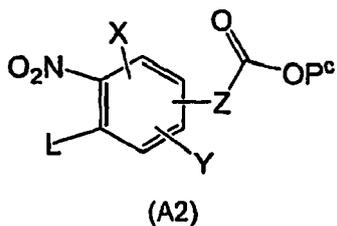
(a) proporcionar un compuesto de fórmula (A1):



(A1)

50 en la que X, e Y Z son tal como se definieron anteriormente y L es un grupo saliente;

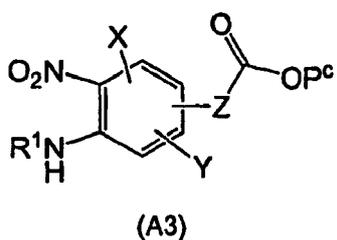
(b) proteger el grupo carboxilo para producir un compuesto de fórmula (A2):



en la que X, e Y Z son tal como se definieron anteriormente L es un grupo saliente y P^C es un grupo protector de carboxilo;

5

(c) desplazar el grupo saliente con una amina de fórmula R¹NH₂ para producir un compuesto de fórmula (A3):

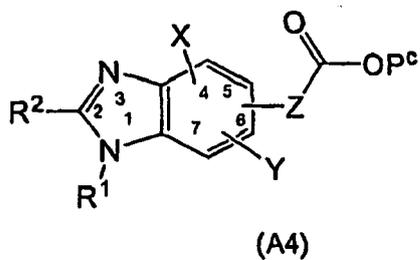


10 en la que X, Y, Z son tal como se definieron anteriormente, R¹ es tal como se definió anteriormente o una forma protegida del mismo, y P^C es un grupo protector de carboxilo;

(d) hacer reaccionar opcionalmente el compuesto para funcionalizar adicionalmente R¹;

15 (e) reducir el grupo nitro;

(f) hacer reaccionar el producto reducido con un compuesto de fórmula R²CO₂H o un compuesto de fórmula R²CHO y ciclar el producto así producido para producir un compuesto de fórmula (A4):



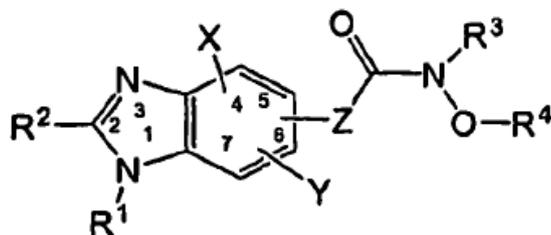
20

en la que X, Y, Z son tal como se definieron anteriormente, R¹ y R² son tal como se definieron anteriormente o formas protegidas de los mismos, y P^C es un grupo protector de carboxilo;

25 (g) convertir el compuesto en un compuesto de fórmula I;

en el que (d) puede llevarse a cabo tras uno cualquiera de (c) (e) o (f) y además en el que (e) y (f) pueden llevarse a cabo secuencial o simultáneamente.

30 Aún en un aspecto incluso adicional la invención proporciona un método de síntesis de compuestos de fórmula I tal como se definió anteriormente:

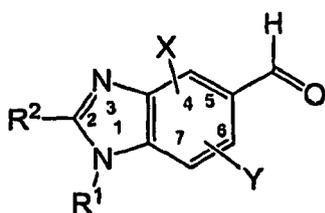


Fórmula I

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, e Y Z son tal como se definieron anteriormente, incluyendo el método:

(a) proporcionar un aldehído de fórmula (B1):

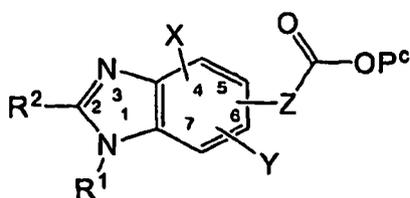
5



(B1)

en la que R^1 , R^2 , X, e Y son tal como se definieron anteriormente;

10 (b) someter el aldehído a reacción con un agente de olefinación sustituido de manera apropiada para producir un compuesto de fórmula (B2):



(B2)

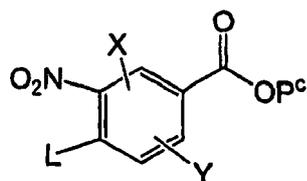
15 en la que R^1 , R^2 , X, Y, y Z son tal como se definieron anteriormente, y P^C es H o un grupo protector de carboxilo;

(c) convertir el compuesto en un compuesto de fórmula I.

En una realización de este método (a) incluye:

20

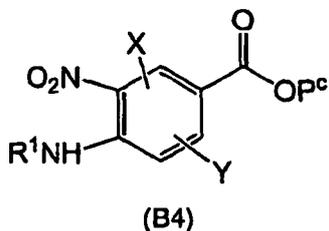
(a1) proporcionar un compuesto de fórmula (B3):



(B3)

25 en la que X e Y son tal como se definieron anteriormente, L es un grupo saliente y P^C es un grupo protector de carboxilo;

(a2) desplazar el grupo saliente con una amina de fórmula R^1NH_2 para producir un compuesto de fórmula (B4):



5 en la que X, e Y son tal como se definieron anteriormente, R^1 es tal como se definió anteriormente o una forma protegida del mismo, y P^C es un grupo protector de carboxilo;

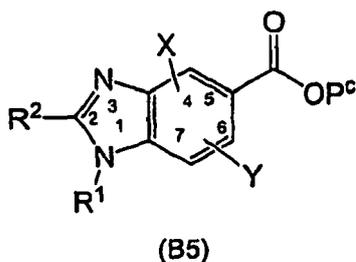
(a3) hacer reaccionar opcionalmente el compuesto para funcionalizar adicionalmente R^1 ;

10

(a4) reducir el grupo nitro;

(a5) hacer reaccionar el producto reducido con un compuesto de fórmula R^2CO_2H o un compuesto de fórmula R^2CHO y ciclar el producto así producido para producir un compuesto de fórmula (B5):

15



20 en la que X, e Y son tal como se definieron anteriormente, R^1 y R^2 son tal como se definieron anteriormente o formas protegidas de los mismos, y P^C es un grupo protector de carboxilo;

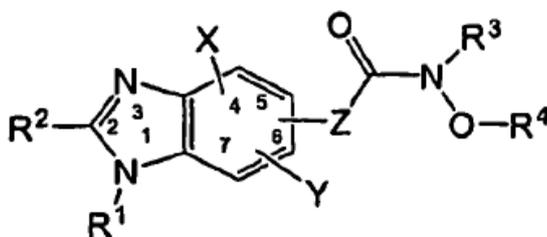
20

(a6) convertir el compuesto de fórmula (B5) en el correspondiente aldehído;

25 en la que (a3) puede llevarse a cabo tras uno cualquiera de (a2), (a4), (a5) o (a6) y además en la que (a4) y (a5) pueden llevarse a cabo secuencial o simultáneamente.

25

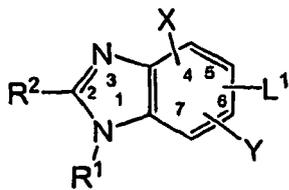
Aún en un aspecto incluso adicional la invención proporciona un método de síntesis de compuestos de fórmula I tal como se definió anteriormente:



Fórmula I

30 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, e Y Z son tal como se definieron anteriormente, incluyendo el método:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula (C1):

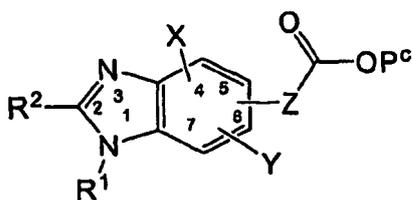


(C1)

en la que X e Y son tal como se definieron anteriormente, R^1 y R^2 son tal como se definieron anteriormente o formas protegidas de los mismos, y L^1 es un grupo saliente;

5

(b) convertir el compuesto (C1) en un compuesto de fórmula (C2):



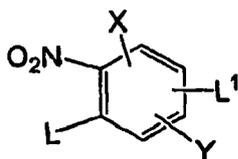
(C2)

10 en la que X, e Y Z son tal como se definieron anteriormente, R^1 y R^2 son tal como se definieron anteriormente o formas protegidas de los mismos, y P^c es H o un grupo protector de carboxilo;

(c) convertir el compuesto en un compuesto de fórmula I.

15 En una forma de esta realización (a) incluye:

(a1) proporcionar un compuesto de fórmula (C3):

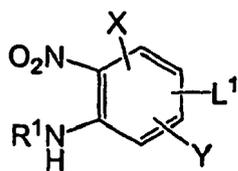


(C3)

20

en la que X e Y son tal como se definieron anteriormente y L y L^1 son grupos salientes;

(a2) desplazar el grupo saliente (L) con un amino de fórmula R^1NH_2 para producir un compuesto de fórmula (C4):



(C4)

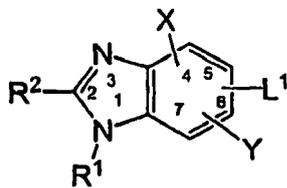
25

en la que X e Y son tal como se definieron anteriormente, R^1 es tal como se definió anteriormente o una forma protegida del mismo, y L^1 es un grupo saliente;

30 (a3) hacer reaccionar opcionalmente el compuesto para funcionalizar adicionalmente R^1 ;

(a4) reducir el grupo nitro;

(a5) hacer reaccionar el producto reducido con un compuesto de fórmula R^2CO_2H o un compuesto de fórmula R^2CHO y ciclar el producto así producido para producir un compuesto de fórmula (C1):



(C1)

5

en el que (a3) puede llevarse a cabo tras uno cualquiera de (a2), (a4) o (a5) y además en el que (a4) y (a5) puede llevarse a cabo secuencial o simultáneamente.

10 Descripción detallada de la invención

En esta memoria descriptiva se usan un cierto número de términos que son bien conocidos para un destinatario experto. No obstante, en aras de la claridad se definirán varios términos.

15 Tal como se usa en el presente documento, la expresión “no sustituido” significa que no hay ningún sustituyente o que los únicos sustituyentes son hidrógeno.

La expresión “opcionalmente sustituido” tal como se usa en toda la memoria descriptiva indica que el grupo puede o no estar adicionalmente sustituido o condensado (de manera que forma un sistema policíclico condensado), con uno o más grupos sustituyentes. Preferiblemente los grupos sustituyentes son uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxícicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, cicloalquiloxilo, cicloalqueniloxilo, heterocicloalquiloxilo, heterocicloalqueniloxilo, ariloxilo, fenoxilo, benciloxilo, heteroariloxilo, arilalquiloxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquiloxilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, aminosulfinilaminoalquilo, -COOH, -COR⁵, -C(O)OR⁵, CONHR⁵, NHCOR⁵, NHCOOR⁵, NHCONHR⁵, C(=NOH)R⁵, -SH, -SR⁵, -OR⁵ y acilo.

“Alquilo”, como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático lineal o ramificado, preferiblemente un alquilo C₁-C₁₄, más preferiblemente alquilo C₁-C₁₀, lo más preferiblemente C₁-C₆ a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de sustituyentes alquilo C₁-C₆ lineales y ramificados adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hexilo y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

40 “Alquilamino” incluye tanto monoalquilamino como dialquilamino, a menos que se especifique. “Monoalquilamino” significa un grupo -NH-alquilo, en el que el alquilo es tal como se definió anteriormente. “Dialquilamino” significa un grupo -N(alquilo)₂, en el que cada alquilo puede ser igual o diferente y cada uno es tal como se define en el presente documento para alquilo. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

45 “Arlamino” incluye tanto mono-arilamino como di-arilamino a menos que se especifique. Mono-arilamino significa un grupo de fórmula aril-NH-, en el que el arilo es tal como se define en el presente documento. Di-arilamino significa un grupo de fórmula (aril)₂N- en el que cada arilo puede ser igual o diferente y cada uno es tal como se define en el presente documento para arilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

50 “Acilo” significa un grupo alquil-CO- en el que el grupo alquilo es tal como se describe en el presente documento. Los ejemplos de acilo incluyen acetilo y benzilo. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

55 “Alquenilo” como un grupo o parte de un grupo indica un grupo de hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado preferiblemente que tiene 2-14 átomos de carbono, más preferiblemente 2-12 átomos de carbono, lo más preferiblemente 2-6 átomos de carbono, en la

cadena normal. El grupo puede contener una pluralidad de dobles enlaces en la cadena normal y la orientación con respecto a cada uno es E o Z independientemente. Los grupos alqueno a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo y nonenilo. El grupo pueden ser un grupo terminal o un grupo puente.

5 “Alcoxilo” se refiere a un grupo -O-alquilo en el que alquilo es tal como se define en el presente documento. Preferiblemente el alcoxilo es un alcoxilo C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxilo y etoxilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

10 “Alqueniloxilo” se refiere a un grupo -O-alqueno en el que alqueno es tal como se define en el presente documento. Grupos alqueniloxilo preferidos son grupos alqueniloxilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

15 “Alquiniloxilo” se refiere a un grupo -O-alquino en el que el alquino es tal como se define en el presente documento. Grupos alquiniloxilo preferidos son grupos alquiniloxilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

20 “Alcoxicarbonilo” se refiere a un grupo -C(O)-O-alquilo en el que el alquilo es tal como se define en el presente documento. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

25 “Alquilsulfinilo” significa un grupo -S(O)-alquilo en el que el alquilo es tal como se definió anteriormente. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆. Los grupos alquilsulfinilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfinilo y etilsulfinilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

“Alquilsulfonilo” se refiere a un grupo -S(O)₂-alquilo en el que el alquilo es tal como se definió anteriormente. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a metilsulfonilo y etilsulfonilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

30 “Alquino como un grupo o parte de un grupo significa un grupo de hidrocarburo alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado preferiblemente que tiene de 2-14 átomos de carbono, más preferiblemente 2-12 átomos de carbono, más preferiblemente 2-6 átomos de carbono en la cadena normal. Las estructuras a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etinilo y propinilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

35 “Alquilaminocarbonilo” se refiere a un grupo alquilamino-carbonilo en el que alquilamino es tal como se definió anteriormente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

40 “Cicloalquilo” se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico o condensado o espiro policíclico, que contiene preferiblemente desde 3 hasta 9 carbonos por anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, a menos que se especifique lo contrario. Incluye sistemas monocíclicos tales como ciclopropilo y ciclohexilo, sistemas bicíclicos, tales como decalina, y sistemas policíclicos tales como adamantano. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

45 “Cicloalqueno” significa un sistema de anillos multicíclico o monocíclico no aromático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y preferiblemente que tiene de 5-10 átomos de carbono por anillo. Los anillos de cicloalqueno monocíclico a modo de ejemplo incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo. El grupo cicloalqueno puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

50 La discusión anterior de sustituyentes alquilo y cicloalquilo también se aplica a las partes de alquilo de otros sustituyentes, tales como sin limitación, sustituyentes alcoxilo, alquilaminas, alquilcetonas, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilsulfinilo y éster alquílico y similares.

55 “Cicloalquilalquilo” significa un grupo cicloalquil-alquilo en el que los restos cicloalquilo y alquilo son tal como se describieron anteriormente. A modo de ejemplo los grupos monocicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

60 “Halógeno” representa cloro, flúor, bromo o yodo.

65 “Heterocicloalquilo” se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico saturado o parcialmente saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre, oxígeno, preferiblemente desde 1 hasta 3 heteroátomos en al menos un anillo. Cada anillo tiene preferiblemente desde 3 hasta 10 miembros, más preferiblemente de 4 a 7 miembros. Los ejemplos de sustituyentes heterocicloalquilo adecuados incluyen pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofuranilo, piperidilo, piperazilo, tetrahidropirano, morfino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano y 1,4-oxatiapano. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

“Heterocicloalqueno” se refiere a un heterocicloalquilo tal como se describió anteriormente pero que contiene al menos un doble enlace. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

5 “Heterocicloalquilalquilo” se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquilo en el que los restos heterocicloalquilo y alquilo son tal como se describieron anteriormente. A modo de ejemplo los grupos heterocicloalquilalquilo incluyen (2-tetrahidrofuril)metilo, (2-tetrahidrotiofuril)metilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

10 “Heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada preferiblemente que tiene desde 2 hasta 14 átomos, más preferiblemente de 2 a 10 átomos en la cadena, uno o más de éstos es un heteroátomo seleccionado de S, O, y N. Los heteroalquilos a modo de ejemplo incluyen éteres de alquilo, alquilaminas secundarias y terciarias, sulfuros de alquilo y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

15 “Ariilo” como un grupo o parte de un grupo indica (i) un carbociclo aromático, policíclico o condensado o monocíclico opcionalmente sustituido (estructura de anillo que tiene átomos de anillo que son todos carbonos) preferiblemente que tiene desde 5 hasta 12 átomos por anillo. Los ejemplos de grupos ariilo incluyen fenilo, naftilo y similares; (ii) un resto carbocíclico aromático bicíclico parcialmente saturado opcionalmente sustituido en el que un fenilo y un grupo cicloalquilo C₅₋₇ o cicloalqueno C₅₋₇ se condensan entre sí para formar una estructura cíclica, tal como tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

20 “Ariilalqueno” significa un grupo aril-alqueno en el que el ariilo y alqueno son tal como se describieron anteriormente. Los grupos ariilalqueno a modo de ejemplo incluyen fenilalilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

25 “Ariilalquilo” significa un grupo aril-alquilo en el que los restos ariilo y alquilo son tal como se describieron anteriormente. Los grupos ariilalquilo preferidos contienen un resto alquilo C₁₋₅. A modo de ejemplo los grupos ariilalquilo incluyen bencilo, fenetilo y naftelenometilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

30 “Ariilacilo” significa un grupo aril-acilo en el que los restos ariilo y acilo son tal como se describieron anteriormente. En general el resto ariilo se une a la parte alquilo del resto acilo, normalmente en el carbono terminal de la parte alquilo del resto acilo. Los grupos ariilacilo preferidos contienen un resto alquilo C₁₋₅ en el resto acilo. A modo de ejemplo los grupos ariilacilo incluyen 2-fenil-acetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

35 “Heteroarilo” o bien solo o bien parte de un grupo se refiere a grupos que contienen un anillo aromático (preferiblemente un anillo aromático de 5 ó 6 miembros) que tienen uno o más heteroátomos como átomos de anillo en el anillo aromático siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, carbazol, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, isooxazol, furazano, fenoxazina, 2-,3- o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4- o 5-isoquinolinilo, 1-, 2- o 3-indolilo y 2- o 3-tienilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

45 “Heteroarilalquilo” significa un grupo heteroaril-alquilo en el que los restos heteroarilo y alquilo son tal como se describieron anteriormente. Los grupos heteroarilalquilo preferidos contienen un resto alquilo inferior. Los grupos heteroarilalquilo a modo de ejemplo incluyen piridilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

50 “Alquilo inferior” como un grupo significa a menos que se especifique lo contrario, un grupo de hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, más preferiblemente de 1 a 4 carbonos tales como metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo) o butilo (n-butilo, isobutilo o terc-butilo). El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

55 En la fórmula (I), así como en las fórmulas (Ia) - (Ib) que definen subconjuntos de compuestos dentro de la fórmula (I), se muestra un sistema de anillo de bencimidazol. Dentro de este sistema de anillo, hay posiciones sustituibles en las posiciones de anillo 4, 5, 6 y 7. En cada una de las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), existe un requisito para la unión de un resto ácido en una de las posiciones de anillo. Este resto ácido puede proporcionarse mediante, pero no se limita a los grupos que contienen, un ácido hidroxámico o derivados de sal de tal ácido que cuando se hidrolice proporcionaría el resto ácido. En algunas realizaciones el resto ácido puede estar unido a la posición de anillo a través de un grupo alqueno tal como -CH₂- o -CH₂CH₂-, o un grupo alqueno tal como -CH=CH-. Las posiciones preferidas para la unión del resto ácido son las posiciones de anillo 5 y 6.

65 Se entiende que en la familia de los compuestos de fórmula (I) están incluidas formas isoméricas incluyendo diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros e isómeros geométricos en el isómero configuracional “E” o “Z” o una mezcla de los isómeros E y Z. También se entiende que algunas formas isoméricas tales como diastereómeros, enantiómeros e isómeros geométricos pueden separarse por métodos físicos y/o químicos y por los expertos en la técnica.

Algunos de los compuestos de las realizaciones dadas a conocer pueden existir como estereoisómeros individuales racematos, y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Todos los estereoisómeros individuales, racematos, y mezclas de este tipo de los mismos se pretende que estén dentro del alcance del contenido descrito y reivindicado.

5 Adicionalmente, la fórmula (I) pretende cubrir, cuando sea aplicable, formas solvatadas así como no solvatadas de los compuestos. Por tanto, cada fórmula incluye compuestos que tienen la estructura indicada, incluyendo las formas hidratadas así como las no hidratadas.

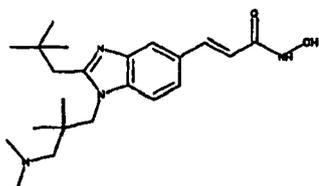
10 Además de los compuestos de fórmula (I), los agentes de inhibición de HDAC de las diversas realizaciones incluyen profármacos, sales farmacéuticamente aceptables y metabolitos activos de tales compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de tales metabolitos.

15 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos anteriormente identificados, e incluyen sales de adición de base y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquilsulfónico, arilsulfónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente
20 aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales metálicas preparadas a partir de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y zinc, y sales orgánicas preparadas a partir de bases orgánicas tales como colina, dietanolamina, morfolina. Otros ejemplos de sales orgánicas son: sales de amonio, sales cuaternarias tales como sal de tetrametilamonio; sales de adición de aminoácido tales como sales con glicina y arginina. Información
25 adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. En el caso de los agentes que son sólidos, se entiende por los expertos en la técnica que las sales, agentes y compuestos inventivos, pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, de los que todos se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención y
30 fórmulas especificadas.

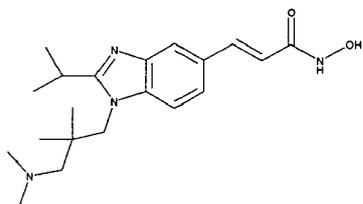
"Profármaco" significa un compuesto que puede convertirse *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo mediante hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo un profármaco de éster de un
35 compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede convertirse mediante hidrólisis *in vivo* en una molécula original. Los ésteres adecuados de los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo, son por ejemplo acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis- α -hidroxinaftoatos, gestisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos. Como otro ejemplo un profármaco de éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxilo puede convertirse mediante
40 hidrólisis *in vivo* en la molécula original. (Ejemplos de profármacos de ésteres are los descritos por F. J. Leinweber, Drug Metab. Res.,18:379,1987).

Los agentes de inhibición de HDAC preferidos incluyen los que tienen un valor de CI_{50} de 10 μ M o menos.

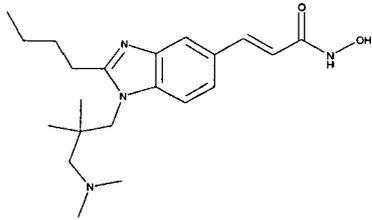
45 Los compuestos específicos de la invención incluyen los siguientes:



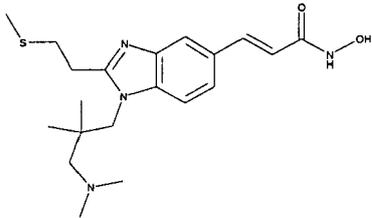
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,2-dimetilpropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



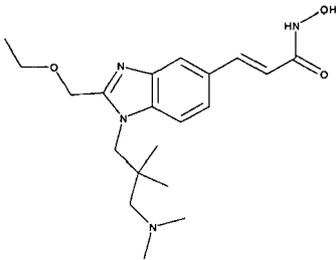
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isopropil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



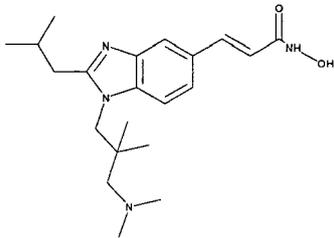
3-[2-butil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



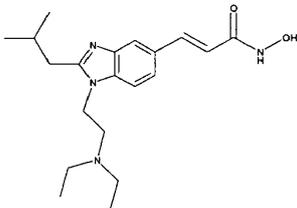
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2-metilsulfaniletil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



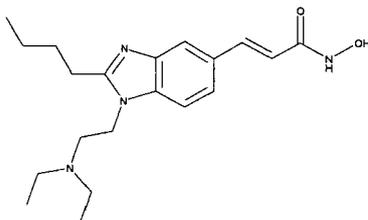
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



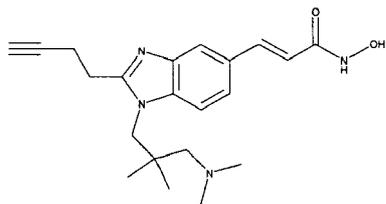
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



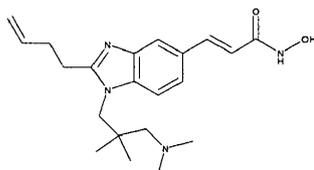
3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



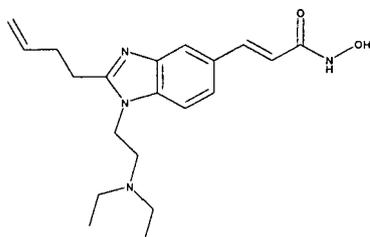
3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



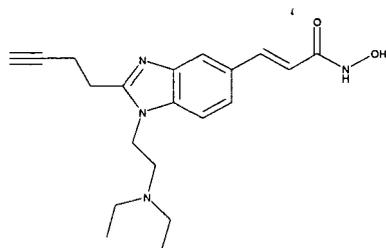
3-[2-but-3-inil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



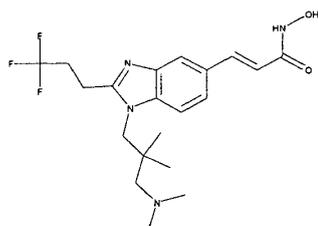
3-[2-but-3-enil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



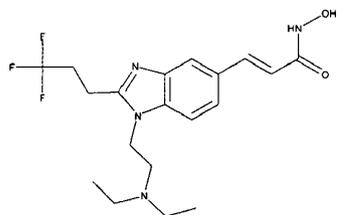
3-[2-but-3-enil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



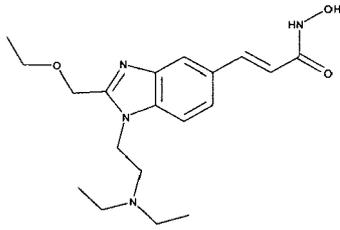
3-[2-but-3-inil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



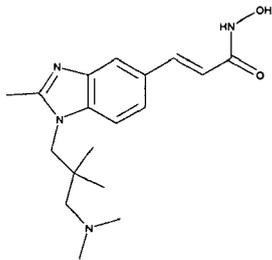
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



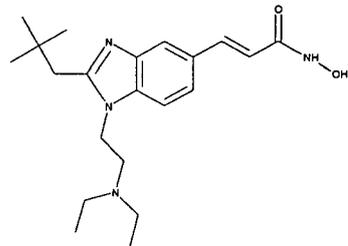
3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



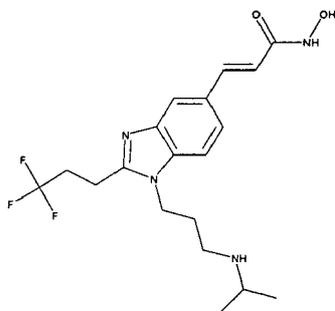
3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



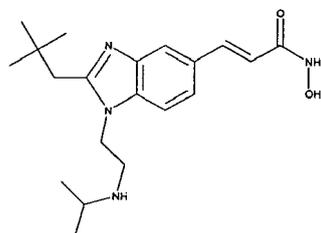
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



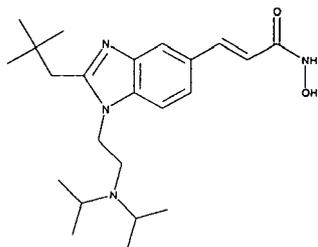
3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



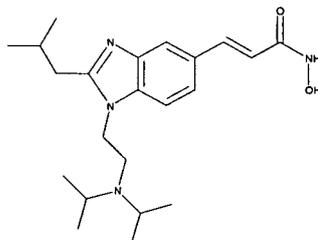
N-hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



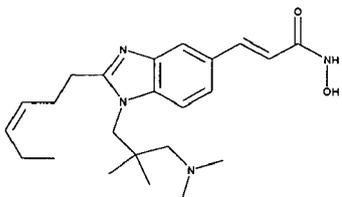
3-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



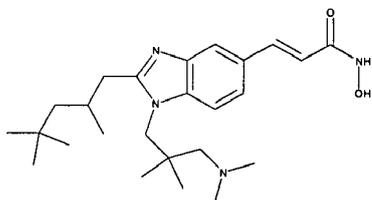
3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



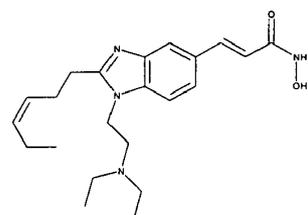
3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



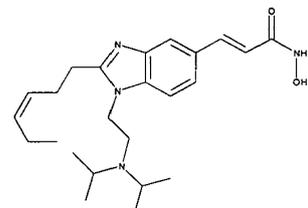
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



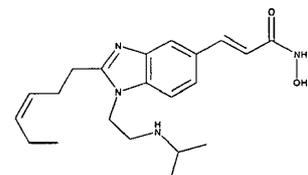
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,4,4-trimetilpentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



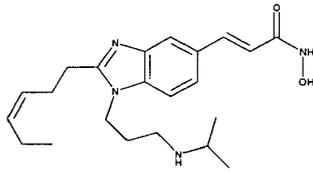
3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



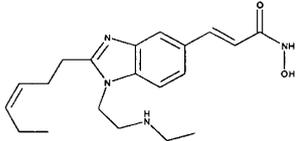
3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



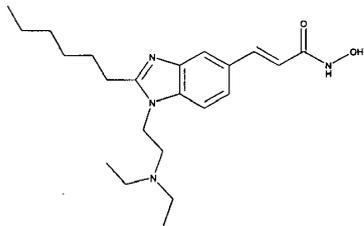
3-[2-hex-3-enil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



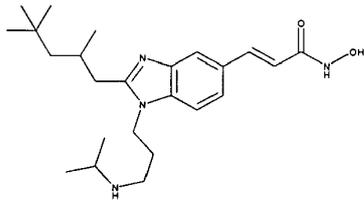
3-[2-hex-3-enil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



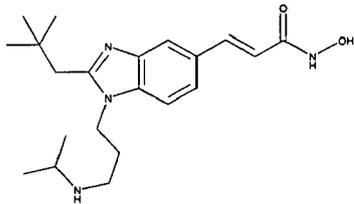
3-[1-(2-etilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



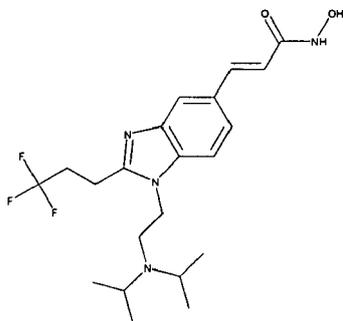
3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



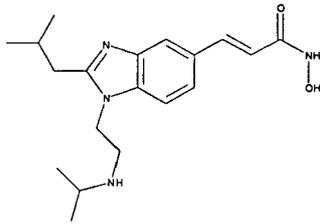
N-hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(2,4,4-trimetilpentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



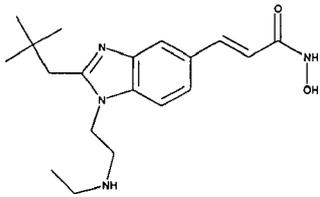
3-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



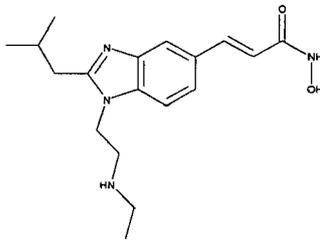
3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



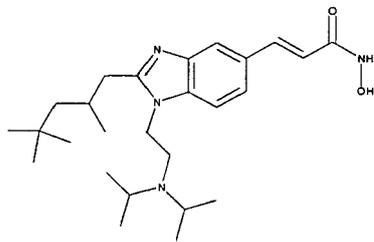
N-hidroxi-3-[2-isobutil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



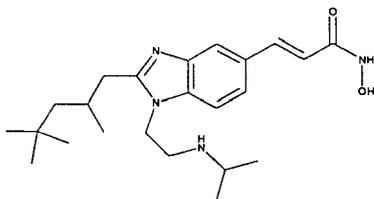
3-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



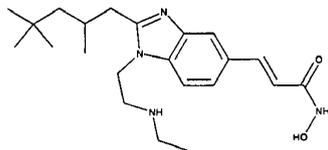
3-[1-(2-etilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



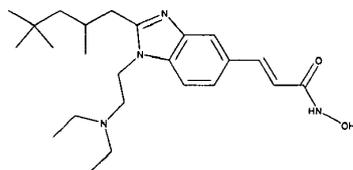
3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



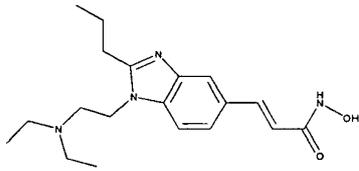
N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetilpentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



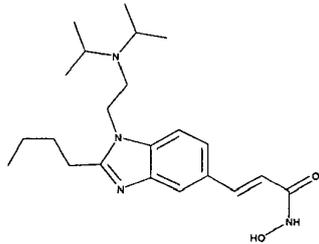
3-[1-(2-etilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



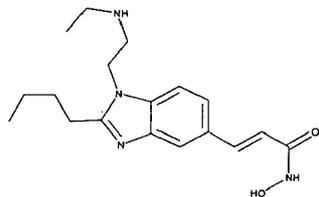
3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



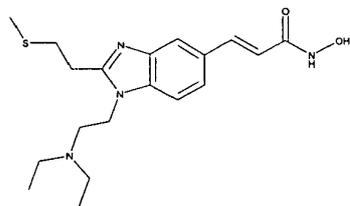
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-propil-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hidroxi-acrilamida



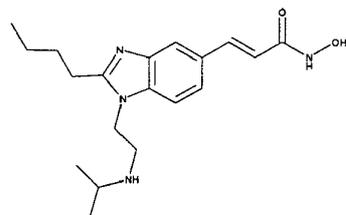
3-[2-butil-1-(2-diisopropilamino-ethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hidroxi-acrilamida



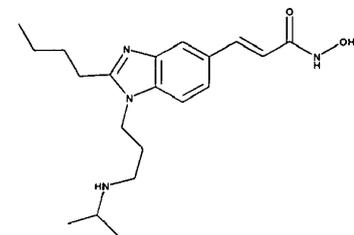
3-[2-butil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hidroxi-acrilamida



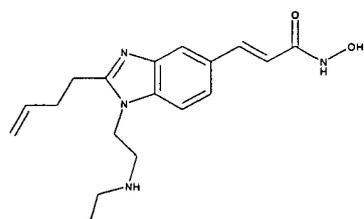
3-[1-(2-diethylamino-etil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hidroxi-acrilamida



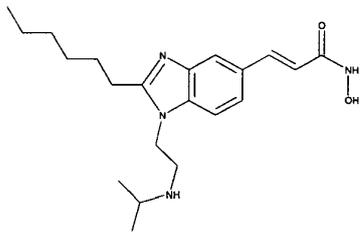
3-[2-butil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hidroxi-acrilamida



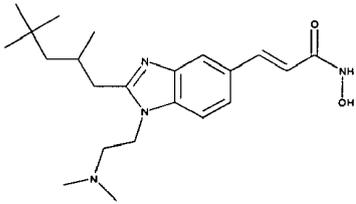
3-[2-butil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hidroxi-acrilamida



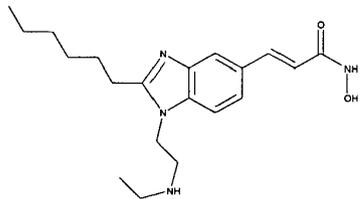
3-[2-but-3-enil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hidroxi-acrilamida



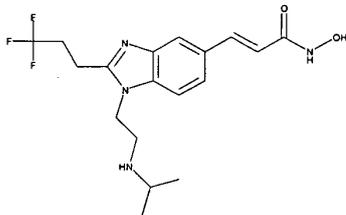
3-[2-hexil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



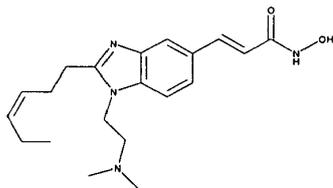
3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



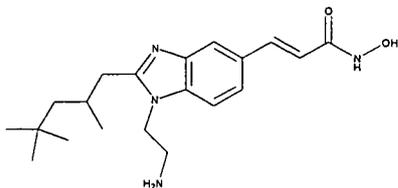
3-[1-(2-etilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



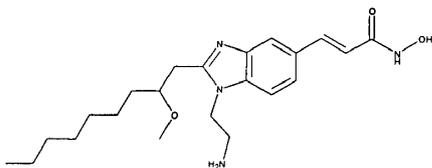
N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



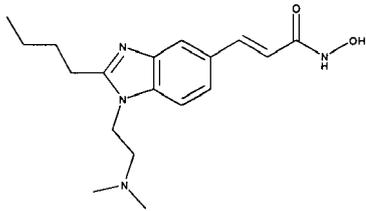
3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



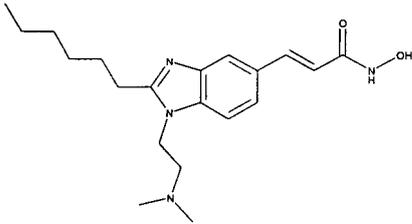
3-[1-(2-amino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



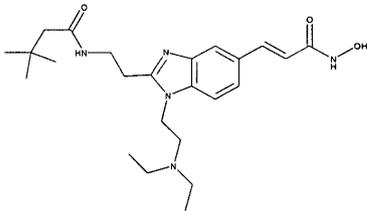
3-[1-(2-amino-etil)-2-(2-metoxi-nonil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



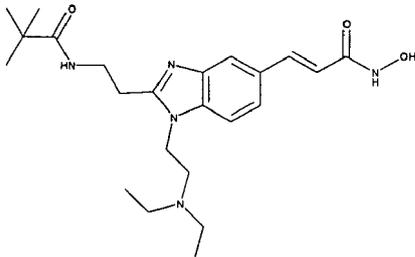
3-[2-butyl-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



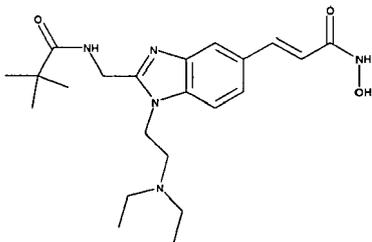
3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



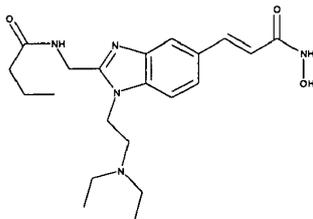
N-{2-[1-(2-dietilamino-etil)-5-(2-hidroxicarbamoil-vinil)-1H-benzoimidazol-2-il]-etil}-3,3-dimetil-butilamida



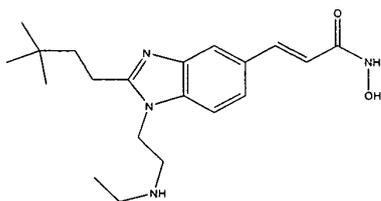
3-{1-(2-dietilamino-etil)-2-[2-(2,2-dimetilpropionilamino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxiacrilamida



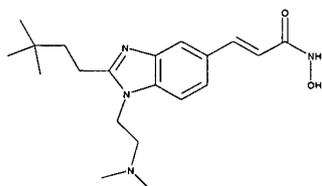
3-{1-(2-dietilamino-etil)-2-[(2,2-dimetil)-propionilamino]-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



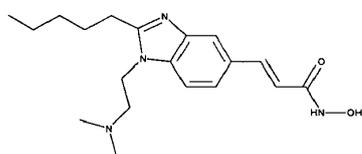
N-[1-(2-dietilamino-etil)-5-(2-hidroxicarbamoil-vinil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-butilamida



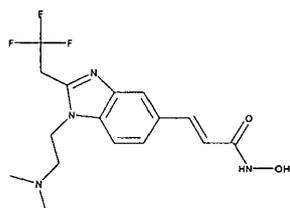
3-[1-(2-etilamino-etil)-2-(3,3-dimetil-butil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



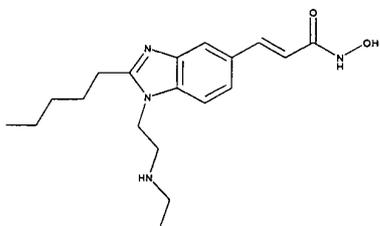
3-[2-(3,3-dimetil-butil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



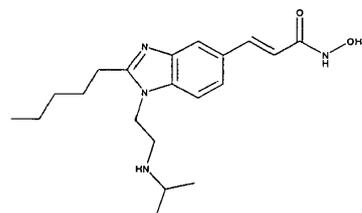
3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



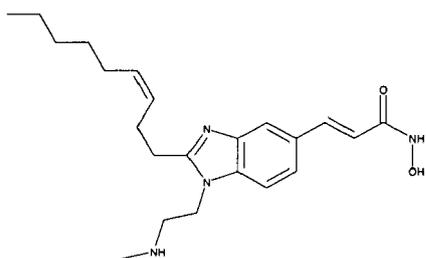
3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



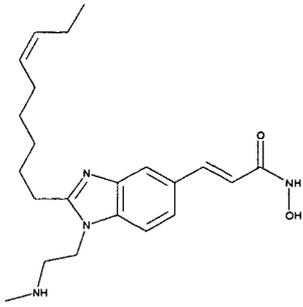
3-[1-(2-etilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



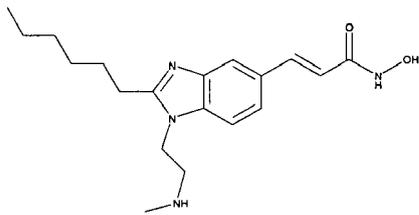
N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



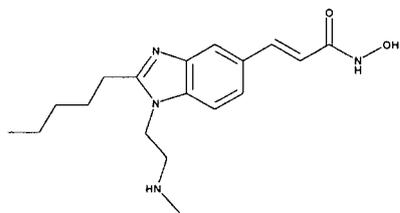
N-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-non-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



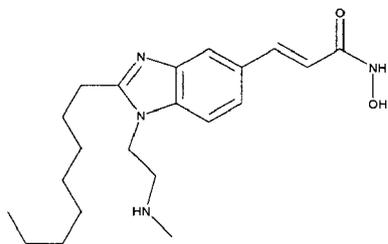
N-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-non-6-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



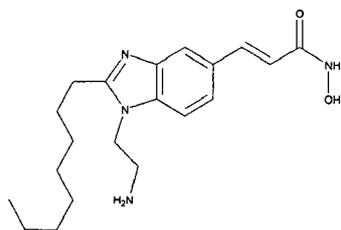
3-[2-hexil-1-(2-metilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



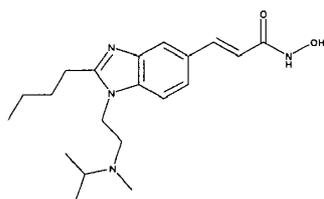
N-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



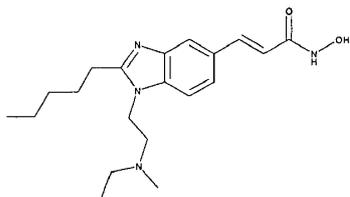
N-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



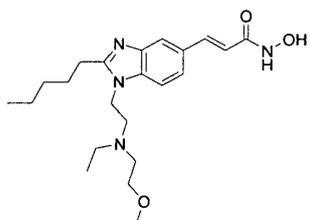
3-[1-(2-amino-etil)-2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxiacrilamida



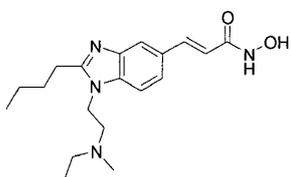
3-[2-butil-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



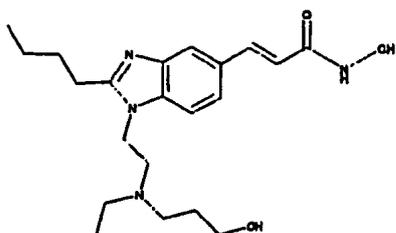
3-{1-[2-(etil-metil-amino)-etil]-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



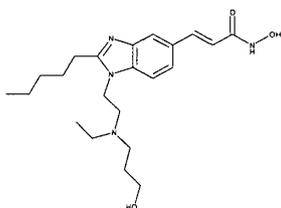
3-(1-{2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida



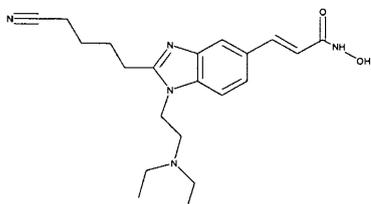
3-{2-butil-1-[2-(etil-metil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



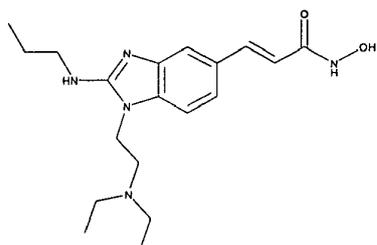
3-(2-butil-1-{2-[etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida



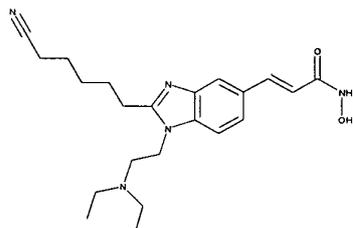
3-(1-{2-[etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida



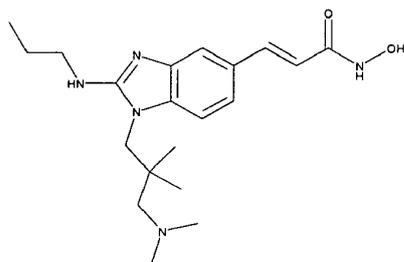
3-[2-(4-ciano-butil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



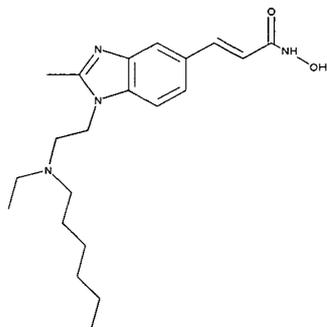
3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



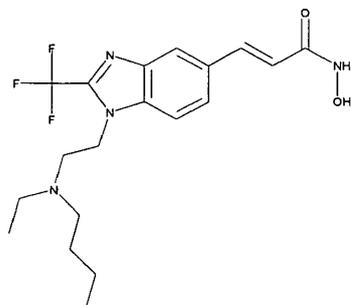
3-[2-(5-ciano-pentil)-1-(2-dietil-amino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



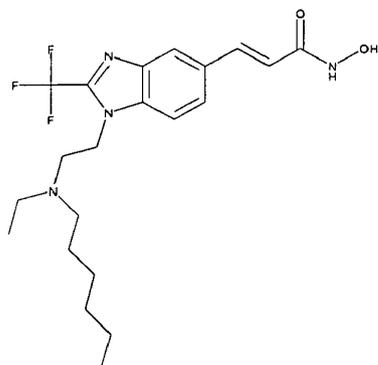
3-[1-(3-dimetil-amino-2,2-dimetil-propil)-2-propil-amino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



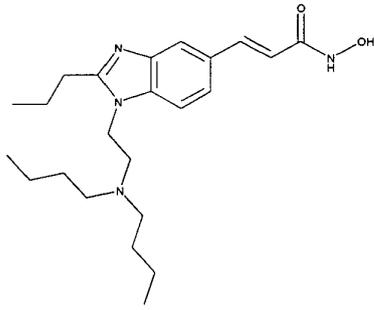
3-[1-[2-(etil-hexil-amino)-etil]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



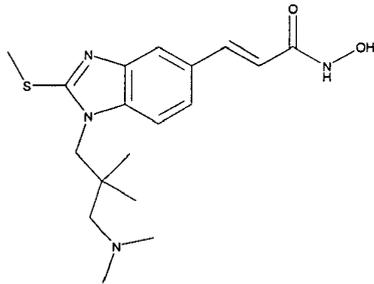
3-[1-[2-(butil-etil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



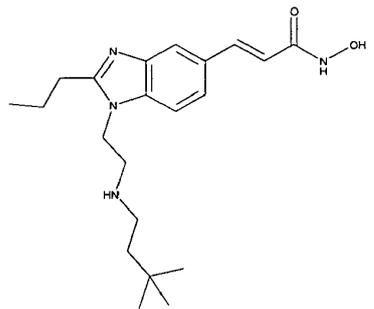
3-[1-[2-(etil-hexil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



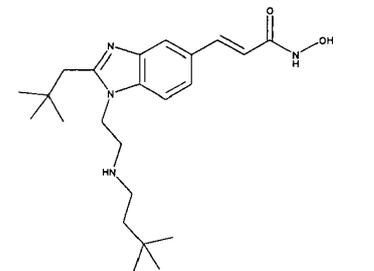
(E)-3-(1-(2-(dibutilamino)etil)-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida



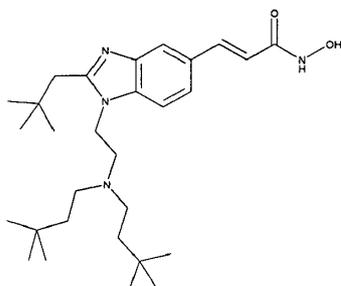
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



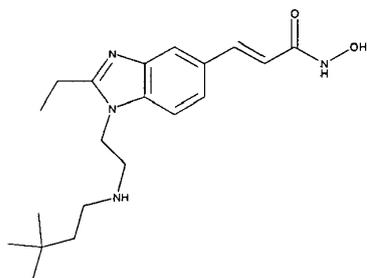
3-[1-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



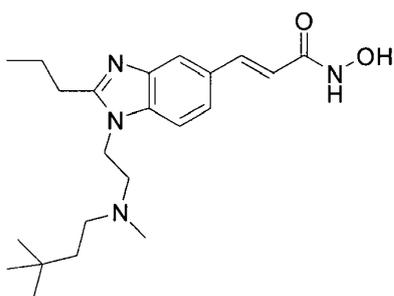
3-[1-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-2(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



3-[1-[2-[bis-(3,3-dimetil-butil)-amino]-etil]-2-(2,2-dimetilpropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



3-{1-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-2-etil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



3-(1-{2-[(3,3-dimetil-butil)-metil-amino]-etil}-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida

Los compuestos dados a conocer son compuestos de hidroxamato que contienen un resto de tipo ácido hidroxámico en uno de los sustituyentes que pueden ser inhibidores de desacetilasas, incluyendo pero sin limitarse a inhibidores de histona desacetilasas. Los compuestos de hidroxamato pueden ser adecuados para la prevención o el tratamiento de un trastorno provocado por, asociado con o acompañado por alteraciones de la proliferación celular y/o angiogénesis cuando se usan o bien solos o bien junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo de un trastorno de este tipo es cáncer.

La administración de compuestos dentro de la fórmula (I) a seres humanos puede ser cualquiera de los modos aceptados para la administración enteral tal como oral o rectal, o mediante administración parenteral tal como vías subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. La inyección puede ser en bolo o a través de infusión constante o intermitente. El compuesto activo normalmente se incluye en un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad suficiente para administrar al paciente una dosis terapéuticamente eficaz. En diversas realizaciones el compuesto inhibidor puede ser selectivamente tóxico o más tóxico para células que proliferan rápidamente, por ejemplo tumores cancerosos, que para células normales.

Tal como se usa en el presente documento el término "cáncer" es un término general que pretende abarcar el enorme número de estados que se caracterizan por el crecimiento anómalo no controlado de células.

Se prevé que los compuestos de la invención serán útiles en el tratamiento de diversos cánceres incluyendo pero sin limitarse a cánceres de huesos incluyendo sarcoma de Ewing, osteosarcoma, condrosarcoma y similares, tumores cerebral y del SNC incluyendo neuroma acústico, neuroblastomas, glioma y otros tumores cerebrales, tumores de la médula espinal, cánceres de mama incluyendo adenocarcinoma ductal, carcinoma de mama metastásico ductal, cánceres colorrectales, adenocarcinomas colorrectales avanzados, cánceres de colon, cánceres endocrinos incluyendo carcinoma adenocortical, cáncer pancreático, cáncer de hipófisis, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer de timo, neoplasia endocrina múltiple, cánceres gastrointestinales incluyendo cáncer de estómago, cáncer esofágico, cáncer de intestino delgado, cáncer de hígado, cáncer de conducto biliar extra hepático, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer vesícula biliar, cánceres genitourinario incluyendo cáncer testicular, cáncer peniano, cáncer de próstata, cánceres ginecológicos incluyendo cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer vaginal, cáncer de útero/endometrio, cáncer de la vulva, cáncer trofoblástico gestacional, cáncer de las trompas de Falopio, sarcoma uterino, cánceres de cabeza y cuello incluyendo cáncer de cavidad oral, cáncer de labio, cáncer de la glándula salival, cáncer de laringe, cáncer de la hipofaringe, cáncer de orofaringe, cáncer nasal, cáncer paranasal, cáncer de la nasofaringe, leucemias incluyendo leucemia infantil, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células plasmáticas, eritroleucemia, mielomas, trastornos hematológicos incluyendo síndromes mielodisplásicos, trastornos mieloproliferativos, anemia aplásica, anemia de Fanconi, macroglobulinemia de Waldenstrom, cánceres de pulmón incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma, linfomas incluyendo enfermedad de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma periférico de células T, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma de células B, linfoma de Burkitt, cánceres de ojo incluyendo retinoblastoma, melanoma intraocular, cánceres de piel incluyendo cáncer de piel melanoma, no melanoma, carcinoma de células escamosas, cáncer de célula de Merkel, sarcomas de tejido blando tales como sarcoma de tejido blando en niños, sarcoma de tejido blando

en adultos, sarcoma de Kaposi, cánceres del sistema urinario incluyendo cáncer de riñón, tumor de Wilms, cáncer de vejiga, cáncer de uretra y cáncer de células de transición.

5 A modo de ejemplo los cánceres que pueden tratarse por los compuestos de la presente invención son cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal (por ejemplo carcinoma de células renales), cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer colorrectal y cáncer cerebral.

10 Los cánceres a modo de ejemplo que pueden tratarse por los compuestos de la presente invención incluyen pero no se limitan a leucemias tales como eritroleucemia, leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia de células T aguda y linfoma tal como linfoma de células B (por ejemplo linfoma de Burkitt), linfoma cutáneo de células T (LCCT) y linfoma periférico de células T.

15 Los cánceres a modo de ejemplo que pueden tratarse por los compuestos de la presente invención incluyen tumores sólidos y tumores malignos hematológicos. En otra realización, los cánceres preferidos que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención son cáncer de colon, cáncer de próstata, hepatoma y cáncer de ovario.

En otra realización, los cánceres que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención a modo de ejemplo son cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas y mesotelioma.

20 En otra realización, los cánceres que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención a modo de ejemplo son carcinoma de células claras/mesonefoma, cáncer intestinal y cáncer pancreático.

Los compuestos también pueden usarse en el tratamiento de un trastorno que implica, que se relaciona con o asociado con la desregulación de la histona desacetilasa (HDAC).

25 Existen varios trastornos que se han implicado por o que se conoce que están mediados al menos en parte por la actividad de HDAC, conociéndose que la actividad de HDAC desempeña un papel en el desencadenamiento de la aparición de la enfermedad, o cuyos síntomas se sabe que o se ha demostrado que se alivian por inhibidores de HDAC. Los trastornos de este tipo que se esperaría que fueran susceptibles al tratamiento con los compuestos de la invención incluyen los siguientes pero no se limitan a: trastornos proliferativos (por ejemplo cáncer); enfermedades neurodegenerativas incluyendo enfermedad de Huntington, enfermedades de poliglutamina, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, convulsiones, degeneración nigroestriatal, parálisis supranuclear progresiva, distonía de torsión, tortícolis espasmódica y discinesia, temblor familiar, síndrome de Gilles de la Tourette, enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, enfermedad de Pick, hemorragia intracerebral esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, polineuropatía intersticial hipertrófica, retinitis pigmentosa, 30 atrofia óptica hereditaria, paraplejía espástica hereditaria, ataxia progresiva y síndrome de Shy-Drager; enfermedades metabólicas incluyendo diabetes tipo 2; enfermedades degenerativas del ojo incluyendo glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración miópica macular, glaucoma rubeótico, queratitis intersticial, retinopatía diabética, anomalía de Peter, degeneración retiniana, retinopatía de celofán; distrofia de Cogan; distrofia de la córnea; neovascularización del iris (rubeosis); neovascularización de la córnea; retinopatía de la prematuridad; edema macular; agujero macular; Pucker macular; blefaritis marginal, miopía, crecimiento benigno de la conjuntiva; enfermedades inflamatorias y/o enfermedades del sistema inmunitario incluyendo artritis reumatoide (AR), osteoartritis, artritis crónica juvenil, enfermedad de injerto contra huésped, psoriasis, asma, espondiloartropatía, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, hepatitis 45 alcohólica, diabetes, síndrome de Sjogrens, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, glomerulopatía membranosa, dolor discogénico, lupus eritematoso sistémico, dermatitis por contacto alérgica; enfermedad que implica angiogénesis incluyendo cáncer, psoriasis, artritis reumatoide; trastornos psicológicos incluyendo enfermedad bipolar, esquizofrenia, depresión y demencia; enfermedades cardiovasculares incluyendo insuficiencia cardiaca, reestenosis, hipertrofia cardiaca y arteriosclerosis; enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis quística y angiofibroma; enfermedades infecciosas incluyendo infecciones fúngicas, tales como *Candida Albicans*, infecciones bacterianas, infecciones virales, tales como herpes simple, infecciones protozoarias, tales como malaria, infección por *Leishmania*, infección por *Trypanosoma brucei*, toxoplasmosis y coccidiosis, y trastornos hematopoyéticos incluyendo talasemia, anemia y anemia falciforme.

55 En el uso de los compuestos de la invención pueden administrarse en cualquier forma o modo que haga al compuesto biodisponible. Un experto en la técnica de preparar formulaciones puede seleccionar rápidamente la forma y el modo de administración apropiados dependiendo de las características particulares de los compuestos seleccionados, el estado que va a tratarse, el estadio del estado que va a tratarse y otras circunstancias relevantes. Se remite al lector a Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, Mack Publishing Co. (1995) para información adicional.

60 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en forma de una composición farmacéutica en combinación con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención, aunque son en sí eficaces, se formulan y se administran normalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables ya que estas formas son normalmente más estables, cristalizan más fácilmente y tienen solubilidad aumentada.

Los compuestos se usan, sin embargo, en forma de composiciones farmacéuticas que se formulan dependiendo del modo de administración deseado. Como tal en una realización adicional la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones se preparan de maneras bien conocidas en la técnica.

La invención en otras realizaciones proporciona un kit o envase farmacéutico que comprende uno o más recipientes cargados con uno o más de los componentes de las composiciones farmacéuticas de la invención. En un kit o envase de este tipo puede encontrarse un contenido que tiene una dosificación unitaria del/de los agente(s). Los kits pueden incluir una composición que comprende un agente eficaz o bien como concentrados (incluyendo composiciones liofilizadas), que pueden diluirse adicionalmente antes de su uso o bien pueden proporcionarse en la concentración de uso, en la que los viales pueden incluir una o más dosificaciones. Convenientemente, en los kits, pueden proporcionarse dosificaciones únicas en viales estériles de manera que el médico pueda emplear los viales directamente, en los que los viales tendrán la cantidad y concentración deseadas de agente(s). Asociado con tal(es) recipiente(s) pueden encontrarse varios materiales por escrito tales como instrucciones de uso, o una notificación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, notificación que refleja la aprobación por la agencia de fabricación, el uso o la venta para la administración en seres humanos.

Los compuestos de la invención pueden usarse o administrarse en combinación con uno o más fármacos adicionales que son fármacos quimioterapéuticos o fármacos inhibidores de HDAC y/o procedimientos (por ejemplo cirugía, radioterapia) para el tratamiento del trastorno/enfermedades mencionados. Los componentes pueden administrarse en la misma formulación o en formulaciones separadas. Si se administran en formulaciones separadas los compuestos de la invención pueden administrarse secuencial o simultáneamente con el/los otro(s) fármaco(s).

Además de poder administrarse en combinación con uno o más fármacos adicionales que incluyen fármacos quimioterapéuticos o fármacos inhibidores de HDAC los compuestos de la invención pueden usarse en una terapia de combinación. Cuando esto se realiza los compuestos se administran normalmente en combinación entre sí. Por tanto uno o más de los compuestos de la invención pueden administrarse o bien simultáneamente (como una preparación combinada) o secuencialmente con el fin de lograr un efecto deseado. Esto es especialmente deseable cuando el perfil terapéutico de cada compuesto es diferente de manera que el efecto combinado de los dos fármacos proporciona un resultado terapéutico mejorado.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención para la inyección parenteral comprenden emulsiones, suspensiones, dispersiones o disoluciones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para la reconstitución de dispersiones o disoluciones inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de vehículos, disolventes, diluyentes, portadores acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservante, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsorbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede provocarse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción tal como monoestearato de aluminio y gelatina.

Si se desea, y para la distribución más eficaz, los compuestos pueden incorporarse en sistemas de administración dirigida o de liberación lenta tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana o mediante la incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio estéril inyectable justo antes de su uso.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o diluyentes 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 tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol etílico 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 píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes de tamponamiento.

- 5 Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina cargada blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

10 Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cortezas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos, en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el/los principio(s) activo(s) sólo, o de forma preferente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

15 Si se desea, y para la distribución más eficaz, los compuestos pueden incorporarse en sistemas de administración dirigida o de liberación lenta tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas.

20 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

25 Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen elixires, jarabes, suspensiones, disoluciones y emulsiones farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos.

30 Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes de suspensión y emulsionantes, agentes edulcorantes, aromatizantes y de perfume.

35 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma tragacanto y mezclas de los mismos.

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

45 Las formas farmacéuticas para la administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, parches, pulverizadores, pomadas e inhalantes. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón, o propelente necesario que puedan requerirse.

50 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para efectuar resultados beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones. Una cantidad eficaz es normalmente suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, invertir, ralentizar o retrasar la evolución del estado patológico. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse fácilmente mediante un médico de diagnóstico encargado mediante el uso de técnicas convencionales y mediante los resultados observados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz se consideran varios factores incluyendo pero sin limitarse a, la especie del animal, su tamaño, edad y salud general, el estado específico

55 implicado, la gravedad del estado, la respuesta del paciente al tratamiento, el compuesto particular administrado, el modo de administración, la biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosis seleccionado, el uso de otras medicaciones y otras circunstancias relevantes.

60 Una dosificación preferida estará en un intervalo desde aproximadamente 0,01 hasta 300 mg por kilogramo de peso corporal al día. Una dosificación más preferida estará en el intervalo desde 0,1 hasta 100 mg por kilogramo de peso corporal al día, más preferiblemente desde 0,2 hasta 80 mg por kilogramo de peso corporal al día, incluso más preferiblemente de 0,2 a 50 mg por kilogramo de peso corporal al día. Una dosis adecuada puede administrarse en múltiples subdosis al día.

65 Tal como se trató anteriormente, los compuestos de las realizaciones dadas a conocer inhiben las histona desacetilasas. La actividad enzimática de una histona desacetilasa puede medirse usando metodologías conocidas

[Yoshida M. *et al.*, J. Biol. Chem., 265, 17174 (1990), J. Taunton *et al.*, Science 1996 272: 408]. En determinadas realizaciones, el inhibidor de histona desacetilasa interacciona con y/o reduce la actividad de más de una histona desacetilasa conocida en la célula, que puede ser o bien de la misma clase de histona desacetilasa o bien de clase diferente de histona desacetilasa. En algunas realizaciones distintas, el inhibidor de histona desacetilasa interacciona y reduce la actividad de principalmente una histona desacetilasa, por ejemplo HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3 o HDAC-8 que pertenece a enzimas HDAC de clase I [De Ruijter A.J.M. *et al.*, Biochem. J., 370, 737-749 (2003)]. Los HDAC también pueden dirigirse a sustratos distintos de histona para regular una variedad de funciones biológicas implicadas en la patogenia de la enfermedad. Estos sustratos distintos de histona incluyen Hsp90, α -tubulina, p53, NF κ b y HIF1a [Drummond *et al.*, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45:495 (2004)]. Determinados inhibidores de histona desacetilasa preferidos son aquellos que interaccionan con, y/o reducen la actividad de una histona desacetilasa que está implicada en tumorigenesis, y estos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas. Los ejemplos de tales estados o enfermedades proliferativas celulares incluyen cáncer (incluye cualquier metástasis), psoriasis, y trastornos proliferativos de células del músculo liso tales como reestenosis. Los compuestos inventivos pueden ser particularmente útiles para tratar tumores tales como cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y/o cuello o cáncer renal, gástrico o pancreático y cáncer cerebral así como tumores malignos hematológicos tales como linfomas y leucemias. Además, los compuestos inventivos pueden ser útiles para tratar una enfermedad proliferativa que es resistente al tratamiento con otros agentes quimioterápicos; y para tratar un estado hiperproliferativo tal como leucemias, psoriasis y reestenosis. En otras realizaciones, los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar estados antes del cáncer o hiperplasia incluyendo poliposis adenomatosa familiar, pólipos adenomatosos colónicos, displasia mieloide, displasia endometrial, hiperplasia endometrial con atipia, displasia cervical, neoplasia intraepitelial vaginal, hiperplasia prostática benigna, papilomas de la laringe, queratosis actínica y solar, queratosis seborreica y queratoacantoma. En una realización preferida hiperplasia o estados antes del cáncer a modo de ejemplo que pueden tratarse por los compuestos de esta invención son poliposis adenomatosa familiar, pólipos adenomatosos colónicos y displasia mieloide.

Adicionalmente los compuestos de las diversas realizaciones dadas a conocer en el presente documento pueden ser útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario.

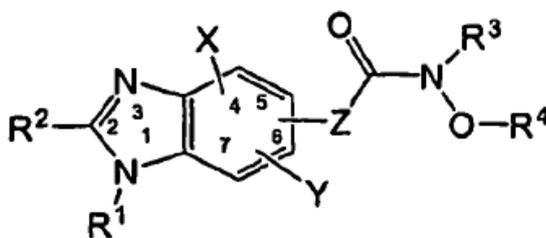
En una realización el trastorno se selecciona del grupo que consiste en cáncer, enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario (por ejemplo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico), angiofibroma, enfermedades cardiovascular, enfermedades fibróticas, diabetes, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad neurodegenerativa aguda y crónica como enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, alteraciones de tejido nervioso y enfermedades infecciosas como infecciones fúngicas, bacterianas y virales. En otra realización el trastorno es un trastorno proliferativo. Aún en otra realización, el trastorno proliferativo es cáncer.

Los inhibidores de histona desacetilasa de la invención tienen efectos antiproliferativos significativos y promueven la diferenciación, detención del ciclo celular en la fase G1 o G2, e inducen apoptosis.

SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE DESACETILASA

La presente invención también proporciona diversas rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención.

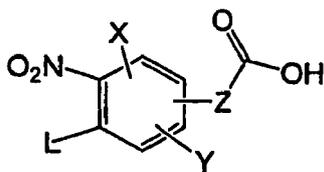
En una realización el método de síntesis de compuestos de fórmula I tal como se definió anteriormente:



Fórmula I

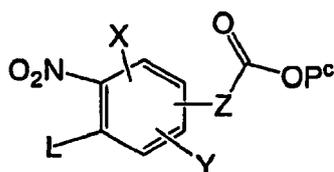
incluye:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula (A1):



(A1)

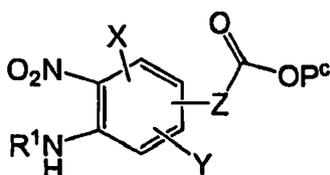
(b) proteger el grupo carboxilo para producir un compuesto de fórmula (A2):



(A2)

5

(c) desplazar el grupo saliente con una amina de fórmula R^1NH_2 para producir un compuesto de fórmula (A3):



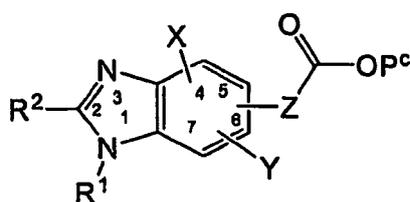
(A3)

10

(d) hacer reaccionar opcionalmente el compuesto para funcionalizar adicionalmente R^1 ;

(e) reducir el grupo nitro;

15 (f) hacer reaccionar el producto reducido con un compuesto de fórmula R^2CO_2H o un compuesto de fórmula R^2CHO y ciclar el producto así producido para producir un compuesto de fórmula (A4):



(A4)

20 (g) convertir el compuesto en un compuesto de fórmula 1;

en el que (d) puede llevarse a cabo tras uno cualquiera de (c) (e) o (f) y además en el que (e) y (f) pueden llevarse a cabo secuencial o simultáneamente.

25 La secuencia de reacción empleada anteriormente normalmente utiliza un grupo protector de carboxilo. La expresión "grupo protector" se refiere a un grupo químico que presenta las siguientes características: 1) reacciona selectivamente con la funcionalidad deseada en buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable frente a las reacciones proyectadas para las que se desea la protección; 2) puede retirarse selectivamente del sustrato protegido para producir la funcionalidad deseada; y 3) puede retirarse en buen rendimiento mediante reactivos compatibles con el/los otro(s) grupo(s) funcional(es) presente(s) o generados(s) en tales reacciones proyectadas. Ejemplos de grupos protectores adecuados pueden encontrarse en Greene *et al.* (1991) *Protective Groups In Organic Synthesis*, 2ª Ed. (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York). Diversos grupos protectores de carboxilo bien conocidos pueden usarse y la metodología elegida para unir el grupo protector dependerá de la

30

elección del grupo protector que va a usarse tal como entendería un destinatario experto en la técnica. En una realización el grupo protector es un grupo protector de alquilo para formar el éter. Éstos pueden producirse de diversas maneras sin embargo se encuentra normalmente que puede accederse fácilmente a ellos a través de la reacción del ácido libre con un alcohol en condiciones ácidas. Un ejemplo de un alcohol adecuado para este fin es metanol sin embargo también pueden usarse otros alcoholes tales como etanol, propanol, butanol y similares.

La secuencia de reacción detallada anteriormente también se aprovecha de un grupo saliente ubicado de manera adecuada en el material de partida para facilitar la reacción con la amina en (b). Un grupo saliente es un grupo químico que se desplaza fácilmente mediante el resto químico que entra deseado. Por consiguiente en cualquier situación la elección del grupo saliente dependerá de la capacidad del grupo particular para desplazarse mediante el resto químico que entra. Los grupos salientes adecuados son bien conocidos en la técnica, véase por ejemplo "Advanced Organic Chemistry" Jerry March 4ª Ed. Págs. 351-357, Oak Wick y Sons NY (1997). Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alcoxilo (tal como etoxilo, metoxilo), sulfoniloxilo, opcionalmente arilsulfonilo sustituido y similares. Los ejemplos específicos incluyen cloro, yodo, bromo, fluoro, etoxilo, metoxilo, metonsulfonilo, triflato y similares. Se prefiere que el grupo saliente sea o bien cloro o bien bromo. El desplazamiento del grupo saliente normalmente se lleva a cabo mediante reacción del compuesto que contiene el grupo saliente con un nucleófilo tal como una amina que experimenta sustitución aromática nucleófila para desplazar el grupo saliente. Esto normalmente implica reacción del compuesto que contiene el grupo saliente en un disolvente que no interfiere con un exceso de amina. La amina puede variar y se elige normalmente para proporcionar el patrón de sustitución apropiado tras el desplazamiento del grupo saliente. La reacción de sustitución también puede catalizarse mediante cualquiera de diversos catalizadores bien conocidos en la técnica tal como paladio, cobre y similares.

En algunas realizaciones puede desearse luego funcionalizar adicionalmente el grupo R^1 introducido en el desplazamiento o bien en esta fase o en una última fase en la síntesis. Esto puede lograrse de diversas maneras dependiendo de la funcionalidad exacta del grupo R^1 introducido. Por ejemplo si el grupo R^1 contiene un grupo NH entonces puede hacerse reaccionar adicionalmente con otros agentes para añadir funcionalidad adicional. Por ejemplo puede hacerse reaccionar con un ácido, un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido en condiciones convencionales para introducir un enlace de amida. Alternativamente puede hacerse reaccionar con un aldehído en condiciones reductoras (aminación reductora) para formar un alquilamina (a través de la imina). Alternativamente puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación tal como un haluro de alquilo para producir la correspondiente amina alquilada. La amina también puede hacerse reaccionar con un cloruro de arilo o alquilsulfonilo para introducir un grupo arilo o alquilsulfonilo en la amina. También puede ser que la amina introducida esté en una forma protegida en cuyo caso puede ser necesario retirar el grupo protector de amina en condiciones convencionales antes llevarse a cabo las modificaciones tratadas anteriormente. Si esto se realiza el grupo protector normalmente se retira en condiciones convencionales (dependiendo de la naturaleza exacta de grupo protector) y entonces se hace reaccionar tal como se trató anteriormente.

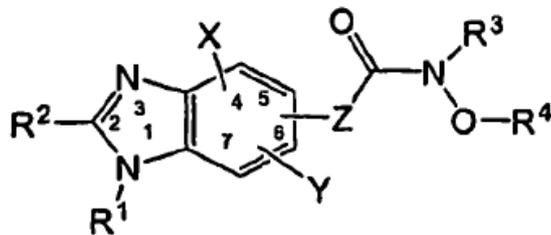
La secuencia de reacción también implica una reducción del grupo nitro. La reducción del grupo nitro puede llevarse a cabo usando cualquier técnica bien conocida en la técnica. Por ejemplo puede reducirse usando agentes reductores fuertes tales como $LiAlH_4$ o $NaBH_4$ (normalmente en un disolvente alcohólico). También puede lograrse mediante reacción con trifenilfosfina en agua o mediante reacción con $SnCl_2$ o Zn (normalmente en un disolvente alcohólico o ácido acético o una combinación de los mismos). La reducción puede realizarse en cualquier disolvente adecuado aunque se realiza normalmente en un disolvente hidroxílico tal como metanol o etanol en presencia de ácido acético.

El procedimiento implica normalmente entonces la reacción del resto nitro reducido con un grupo carboxilo o un aldehído para producir un producto que entonces se cicla para producir el producto ciclado. Esto implica normalmente la adición de una cantidad estequiométrica del grupo carboxilo o el aldehído a una disolución de la di-amina en condiciones de reacción adecuadas. Estas condiciones inducen normalmente la deshidratación del producto de reacción tal como el aparato Dean Stark o la presencia de un agente de acoplamiento tal como DCC.

La reducción del resto nitro para producir un producto reducido y la reacción del producto reducido con un resto carbonilo (ácido o aldehído) seguido por ciclación intramolecular puede llevarse a cabo de una manera secuencial o pueden llevarse a cabo simultáneamente en una operación en un solo recipiente:

La síntesis implica la conversión de los compuestos así formados en los compuestos de la invención. Esto puede llevarse a cabo de diversas maneras pero se logra de la manera más conveniente mediante reacción con clorhidrato de hidroxilamina para producir el ácido hidroxámico libre. La entrada a otras especies de ácido hidroxámico dentro del alcance de la invención puede lograrse fácilmente a través del uso de diferentes derivados de hidroxilamina.

En otra realización el método de síntesis de los compuestos de fórmula I tal como se definió anteriormente:

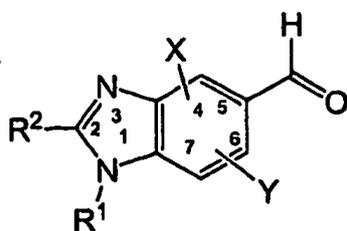


Fórmula I

incluye:

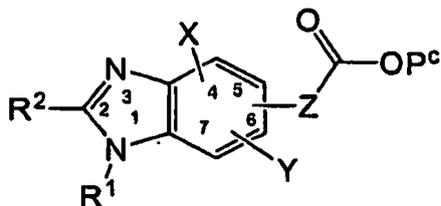
5

(a) proporcionar un aldehído de fórmula (B1):



(B1)

10 (b) someter el aldehído a reacción con un agente de olefinación sustituido de manera apropiada para producir un compuesto de fórmula (B2):



15 (c) convertir el compuesto en un compuesto de fórmula 1.

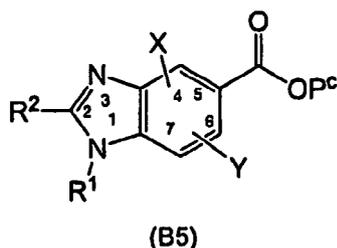
Esta secuencia emplea una olefinación para introducir la funcionalidad deseada en el anillo de seis miembros. El agente de olefinación usado puede ser cualquier agente de olefinación bien conocido en la técnica. En una realización, el agente de olefinación es un reactivo de Wittig (un fosforano o iluro fosforoso). Puede accederse fácilmente a reactivos de este tipo mediante reacción de una sal de fosonio con una base. En otra realización, el agente de olefinación es un reactivo de Horner Emmons o Wadsworth Emmons que es un iluro de fosfonato $(RO)_2P(O)-CH_2R$ al que puede accederse fácilmente a través de la reacción de Arbuzov. En cada uno de estos ejemplos, la reacción se lleva a cabo en condiciones convencionales. La selección acertada del reactivo permite acceder a una amplia variedad de productos.

25 Como con la secuencia anterior, el producto se convierte entonces en los compuestos de la invención usando las técnicas descritas anteriormente.

El aldehído usado como material de partida en la secuencia descrita anteriormente puede proporcionarse usando cualquier metodología bien conocida en la técnica. En una realización el aldehído se produce:

30

(1) proporcionando un compuesto de fórmula (B3) tal como se describió anteriormente:



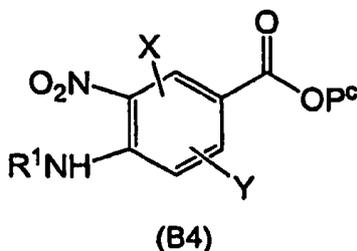
(2) convirtiendo el compuesto en el aldehído.

- 5 El compuesto (B5) puede convertirse en el aldehído a través de una variedad de técnicas bien conocidas en la técnica. En una realización, la conversión incluye en primer lugar la reducción del grupo carboxilo protegido al alcohol seguido por oxidación del alcohol. La reducción del grupo carboxilo puede llevarse a cabo usando cualquier técnica bien conocida en la técnica. Por ejemplo, puede incluir el tratamiento del grupo carboxilo protegido con un agente reductor fuerte tal como DIBAL, LiAlH_4 , LiBH_4 , trimetilborohidruro de litio, $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ (en THF a reflujo) y trietoxisilano en un disolvente que no interfiere. Alternativamente, en vez de reducir el grupo carboxilo protegido en su totalidad al alcohol, puede reducirse selectivamente de manera directa a aldehído usando condiciones convencionales.

15 Una vez que se ha obtenido el alcohol, puede oxidarse al aldehído usando varias técnicas bien conocidas en la técnica. Esto puede implicar la reacción del alcohol con oxidantes tales como dicromato de ácido, KMnO_4 , BR_2 , MNO_2 , tétroxido de rutenio y similares. La reacción también puede llevarse a cabo mediante el uso de reactivo de Jones. La conversión también puede llevarse a cabo mediante deshidrogenación catalítica o mediante reacción con agentes tales como N-bromosuccinimida o compuestos relacionados. Estas condiciones de oxidación normalmente se llevan a cabo en condiciones convencionales.

20 El compuesto de fórmula (B5) puede proporcionarse de cualquier manera bien conocida en la técnica. En una realización, proporcionar el compuesto de fórmula (B5) incluye:

25 (1) proporcionar un compuesto de fórmula (B4):



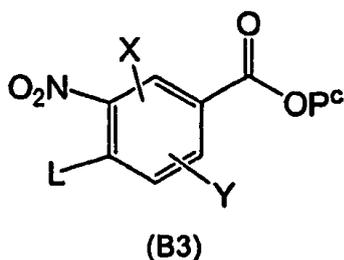
(2) reducir el grupo nitro;

- 30 (3) hacer reaccionar el producto reducido con un compuesto de fórmula $\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$ o un compuesto de fórmula R^2CHO y ciclar el producto así producido para producir (B5).

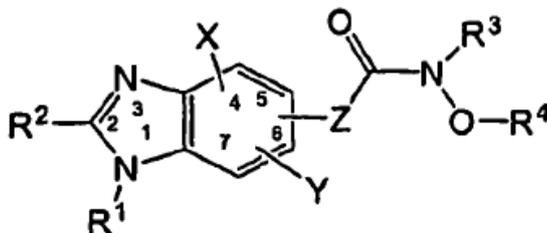
35 La reducción del compuesto nitro y la reacción del producto reducido así producido seguido por ciclación se llevan a cabo normalmente usando las metodologías tal como se trató anteriormente.

Proporcionar un compuesto de fórmula (B4) generalmente incluye:

(1) proporcionar un compuesto de fórmula (B3):

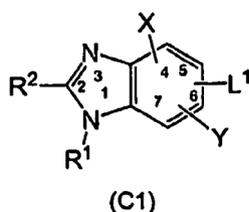


- (2) desplazar el grupo saliente con una amina de fórmula R^1NH_2 para producir un compuesto de fórmula (B4): La reacción de la amina para desplazar el grupo saliente normalmente se produce en presencia de una base. Puede usarse cualquier base adecuada incluyendo ejemplos de bases adecuadas aminas terciarias impedidas, carbonatos de metales alcalinotérreos y cualquier base inorgánica, que sea compatible con el grupo carboxílico protegido a modo de ejemplo. Las bases específicas incluyen carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio y bicarbonato de potasio.
- 5
- 10 En otra realización se proporciona un método de síntesis de compuestos de fórmula I tal como se definió anteriormente:

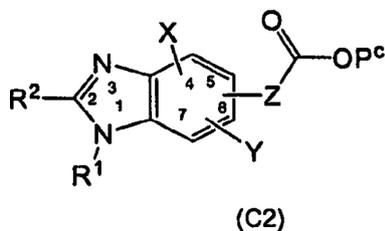


Fórmula I

- (a) proporcionar un compuesto de fórmula (C1):
- 15



- (b) convertir el compuesto de fórmula (C1) en un compuesto de fórmula (C2):

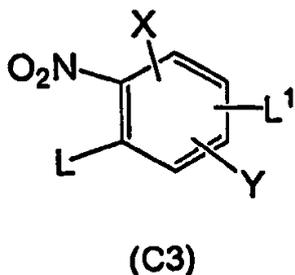


- (c) convertir el compuesto en un compuesto de fórmula 1.
- 20

- La conversión del compuesto de fórmula (C1) en un compuesto de fórmula (C2) puede llevarse a cabo usando cualquiera de una amplia gama de condiciones bien conocidas en la técnica. En general, puede usarse cualquier reacción de sustitución aromática electrófila para introducir la funcionalidad deseada. Un ejemplo de una reacción adecuada es una reacción de Heck.
- 25

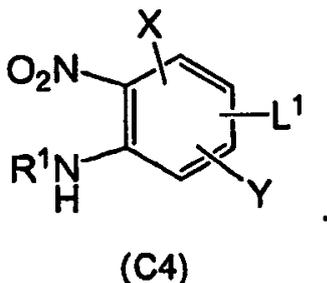
El compuesto de fórmula (C1) puede proporcionarse (1) proporcionando un compuesto de fórmula (C4) y convirtiendo un compuesto de fórmula (C4) en un compuesto de fórmula (C1). Esto implica normalmente (a4) reducir el grupo nitro para producir un producto reducido y hacer reaccionar el producto reducido con un compuesto de fórmula R^2CO_2H o un compuesto de fórmula R^2CHO seguido por ciclación intramolecular del producto así producido para producir un compuesto de fórmula (C1). Estos procedimientos se llevan a cabo normalmente usando la metodología tal como se trató anteriormente.

El compuesto de fórmula (C4) se proporciona normalmente proporcionando un compuesto de fórmula (C3):



10

y desplazando el grupo saliente (L) con una amina de fórmula R^1NH_2 para producir un compuesto de fórmula (C4):



15

La reacción de desplazamiento se lleva a cabo normalmente usando la metodología tal como se trató anteriormente.

Los agentes de las diversas realizaciones pueden prepararse usando las rutas de reacción y esquemas de síntesis tal como se describe a continuación, empleando las técnicas disponibles en la técnica usando materiales de partida que están fácilmente disponibles. La preparación de compuestos particulares de las realizaciones se describe en detalle en los siguientes ejemplos, pero el experto reconocerá que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar varios otros agentes de las diversas realizaciones. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no mostrados a modo de ejemplo puede realizarse satisfactoriamente mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo protegiendo de manera apropiada los grupos que interfieren, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, o haciendo modificaciones rutinarias de condiciones de reacción. Una lista de grupos protectores adecuados en síntesis orgánica puede encontrarse en T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1991. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones dadas a conocer en el presente documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de las diversas realizaciones.

30

Pueden obtenerse o prepararse reactivos útiles para sintetizar los compuestos según técnicas conocidas en la técnica.

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas en la siguiente descripción están en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario.

35

Varios materiales de partida y otros reactivos se adquirieron de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd., y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Se adquirieron tetrahidrofurano (THF) y N,N-dimetilformamida (DMF) de Aldrich en frascos con sello de garantía y se usaron tal como se recibieron. Se purificaron todos los disolventes usando métodos convencionales en la técnica, a menos que se indique lo contrario.

40

Se realizaron las reacciones expuestas a continuación a una presión de nitrógeno, argón positiva o con un tubo de secado, a temperatura ambiental (a menos que se indique lo contrario), en disolventes anhidros, y los matraces de reacción están equipados con tabiques de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringa. Se secó en horno y/o se calentó en horno el material de vidrio. Se realizó cromatografía en capa fina analítica en placas 60 F 254 de gel de sílice con soporte de vidrio (E Merck (0,25 mm)) y se eluyó con las razones (v/v) de disolvente apropiadas. Las reacciones se sometieron a ensayo mediante CCF y se terminó tal como se evaluó mediante el consumo de material de partida.

Se visualizaron las placas de CCF mediante absorción UV o con un reactivo de pulverización de p-anisaldehído o un reactivo de ácido fosfomolibdico (Aldrich Chemical, al 20% en peso en etanol) que se activó con calor, o tiñendo en cámara de yodo. Se realizaron normalmente tratamientos finales duplicando el volumen de reacción con el disolvente de reacción o disolvente de extracción y lavando entonces con las disoluciones acuosas indicadas usando el 25% en volumen del volumen de extracción (a menos que se indique lo contrario). Se secaron las disoluciones de producto sobre sulfato de sodio anhidro antes de la filtración, y la evaporación de los disolventes fue a presión reducida en un evaporador rotatorio y se observó como se eliminaban los disolventes a vacío. Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida [Still *et al.*, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)] usando gel de sílice 60 (Merck KGaA, 0,040-0,063 mm, ASTM 230-400 de malla) y una razón de gel de sílice: material bruto de aproximadamente 20:1 a 50:1, a menos que se indique lo contrario. Se realizó hidrogenolisis a la presión indicada o a presión ambiental.

Se registraron los espectros de RMN en un espectrómetro Bruker AVANCE 400 que funcionaba a 400 MHz para ^1H -RMN y 100 MHz para ^{13}C -RMN. Se obtienen espectros de RMN como disoluciones en CDCl_3 (notificado en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,26 ppm y 77,14 ppm) o CD_3OD (3,3 y 49,3 ppm), o $\text{DMSO}-d_6$ (2,50 y 39,5 ppm) o un patrón de tetrametilsilano interno (0,00 ppm) cuando sea apropiado. Se usaron otros disolventes de RMN según fuese necesario. Cuando se notifican multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, a = ensanchado, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes. Las constantes de acoplamiento, cuando se facilitan, se notifican en Hertz.

Se obtuvieron espectros de masas usando CL/EM o bien en ESI o bien en APCI. No se corrige ningún punto de fusión.

Todos los productos finales tenían una pureza superior al 90% (mediante HPLC a longitudes de onda de 254 nm y/o 220 nm). Condiciones de HPLC analítica para comprobar la pureza: columna IS Xterra® RP18 de 3,5 μm 4,6 x 20 mm; 2,0 ml/min., gradiente de B al 5-65% a lo largo de 4 min., luego b al 65-95% a lo largo de 1 min. y B al 95% a lo largo de 0,1 min. adicionales; disolvente A: H_2O con ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA); disolvente B: acetonitrilo con TFA al 0,1%.

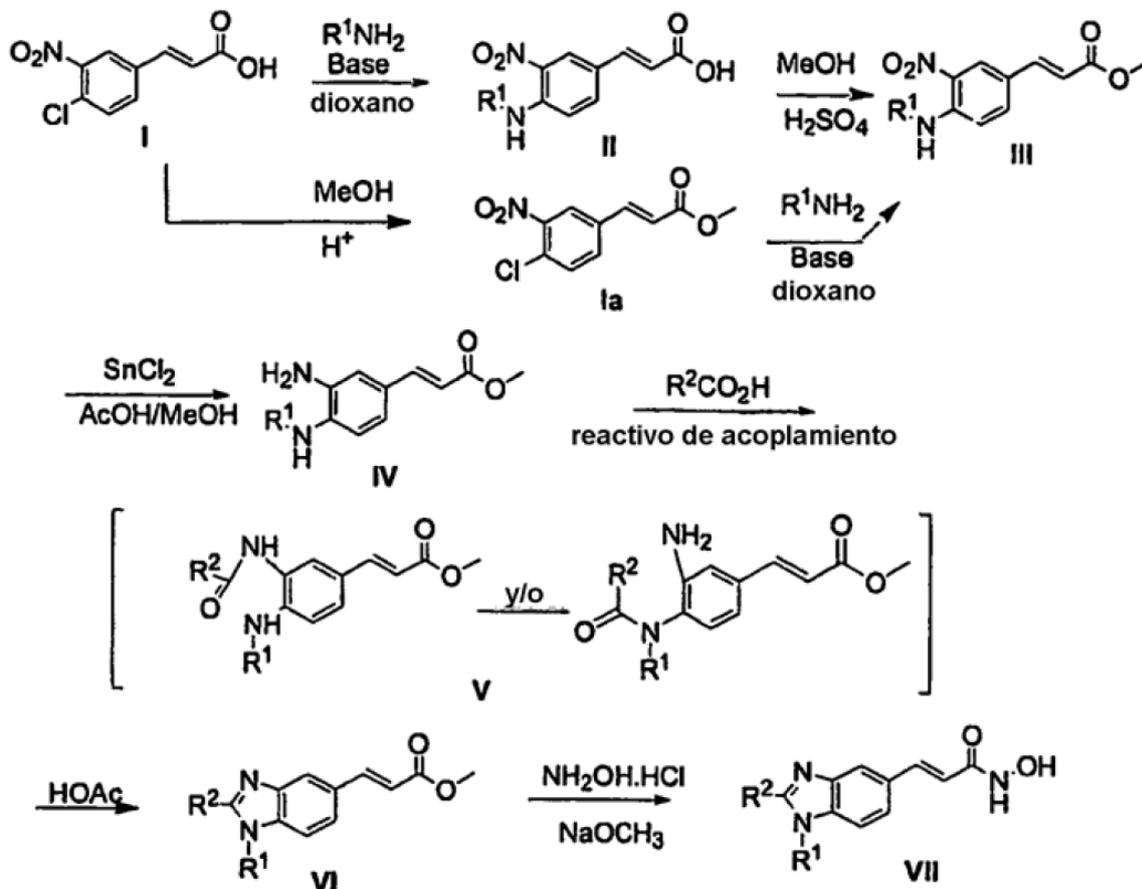
Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar las realizaciones dadas a conocer y no deben interpretarse como limitativos de las mismas. Pueden prepararse compuestos adicionales, distintos de los descritos a continuación, usando el siguiente esquema de reacción descrito o variaciones o modificaciones apropiadas del mismo.

SÍNTESIS

Los esquemas I y II ilustran los procedimientos usados para preparar compuestos de fórmula Ib, en la que X e Y son hidrógenos, los compuestos (VII) de fórmula Ia pueden prepararse mediante un procedimiento análogo, por ejemplo, mediante la elección del material de partida apropiado. Por ejemplo, en el caso de que Z sea $-\text{CH}=\text{CH}-$ y esté unido en la posición C_5 en la fórmula Ib, tal(es) compuesto(s) puede(n) sintetizarse mediante el método análogo ilustrado en el esquema I y II partiendo de un ácido cinámico sustituido (por ejemplo ácido *trans*-3-nitro-4-clorocinámico), componente de amina apropiado (R^1NH_2), componente de ácido carboxílico ($\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$, esquema I) o aldehído (R^2CHO , esquema II), e hidroxilamina o N-alkilhidroxilamina apropiada (NHR^3OH en el que R^3 es tal como se definió anteriormente en la fórmula Ia).

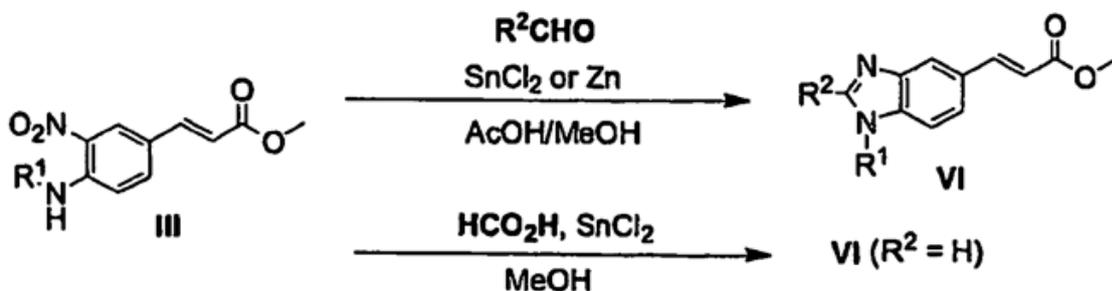
Específicamente, los compuestos de hidroxamato de fórmula Ib pueden sintetizarse mediante la ruta sintética mostrada en el esquema I. La reacción de ácido *trans*-4-cloro-3-nitrocínámico (I) con una amina R^1NH_2 en presencia de una base (por ejemplo trietilamina) en un disolvente apropiado (por ejemplo dioxano) dio (II). El tratamiento de (II) en metanol bajo catálisis ácida (por ejemplo ácido sulfúrico) dio como resultado esterificación proporcionando (III). Alternativamente, el ácido carboxílico (I) puede esterificarse al éster metílico (Ia) y entonces se substituyó el cloruro por el componente de amina apropiado R^1NH_2 dando el compuesto (III). El grupo nitro de (III) puede reducirse mediante agente reductor apropiado (por ejemplo cloruro de estaño (II)) y se acopló la fenilendiamina (IV) resultante con un $\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$ ácido dando amida (V) que se cicló posteriormente en un disolvente apropiado (por ejemplo ácido acético) dando bencimidazol (VI) (J. Med. Chem. 2001, 44, 1516-1529). Se obtuvieron los compuestos de hidroxamato (VI) a partir de éster metílico (VI) mediante un método de síntesis conocido (J. Med. Chem., 2002, 45, 753-757).

Esquema I



- 5 Alternativamente, tal como se representa en el esquema II, se preparó el compuesto (VI) mediante reacción con un componente de aldehído apropiado R^2CHO en presencia de un agente reductor de grupo nitró (por ejemplo cloruro de estaño (II), o polvo de zinc) en un solo recipiente (Tetrahedron Letters, 2000, 41, 9871-9874). Se usó ácido fórmico para preparar el compuesto (VI) cuando $\text{R}^2 = \text{H}$.

Esquema II



- 10 En ambos esquemas I y II, el anillo de bencimidazol puede construirse mediante una etapa de ciclación que implica o bien un aldehído o bien un ácido carboxílico. Las siguientes etapas de reacción 1-4 se refieren al uso de ácido carboxílico para la ciclación de (IV) a través de (V) para formar derivados de bencimidazol (VI), seguido por la conversión del éster (VI) al hidroxamato (VII). Para la ciclación en un solo recipiente de (III) a (VI), véanse los procedimientos en el ejemplo 1.

Etapa 1: Reducción del grupo nitro

5 A una disolución agitada previamente de material de partida (III, 1,0 mmoles) en 50 ml de codisolvente (ácido acético glacial:metanol= 2:8), se le añadió cloruro de estaño (5,0 mmoles). Se calentó la disolución resultante hasta 55°C durante la noche y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y se neutralizó la mezcla con bicarbonato de sodio a pH 8. Se extrajo el producto bruto con diclorometano (20 ml) tres veces. Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua (15 ml) dos veces y salmuera (15 ml) una vez y se secaron adicionalmente sobre Na₂SO₄ durante 1 hora. Se filtró y se concentró; se purificó el producto de diamino (IV) mediante cromatografía ultrarrápida.

10

Etapa 2: Formación de amida

15 A una disolución agitada previamente de ácido carboxílico (1,1 mmoles), producto de diamino (IV, 1,0 mmoles) y PyBOP (1,1 mmoles) en 10 ml de diclorometano seco, se le añadió DIEA (3,0 mmoles) a través de una jeringa. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se purificó el producto de amida (V) mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Etapa 3: Ciclación

20 Se trató el producto de amida (V), obtenido en la etapa 2, con 5 ml de ácido acético glacial, se calentó la disolución resultante hasta 75°C durante 24 horas. Tras enfriar hasta ta, se eliminó el disolvente a vacío dando el producto (VI) casi cuantitativamente.

Etapa 4: Formación de ácido hidroxámico

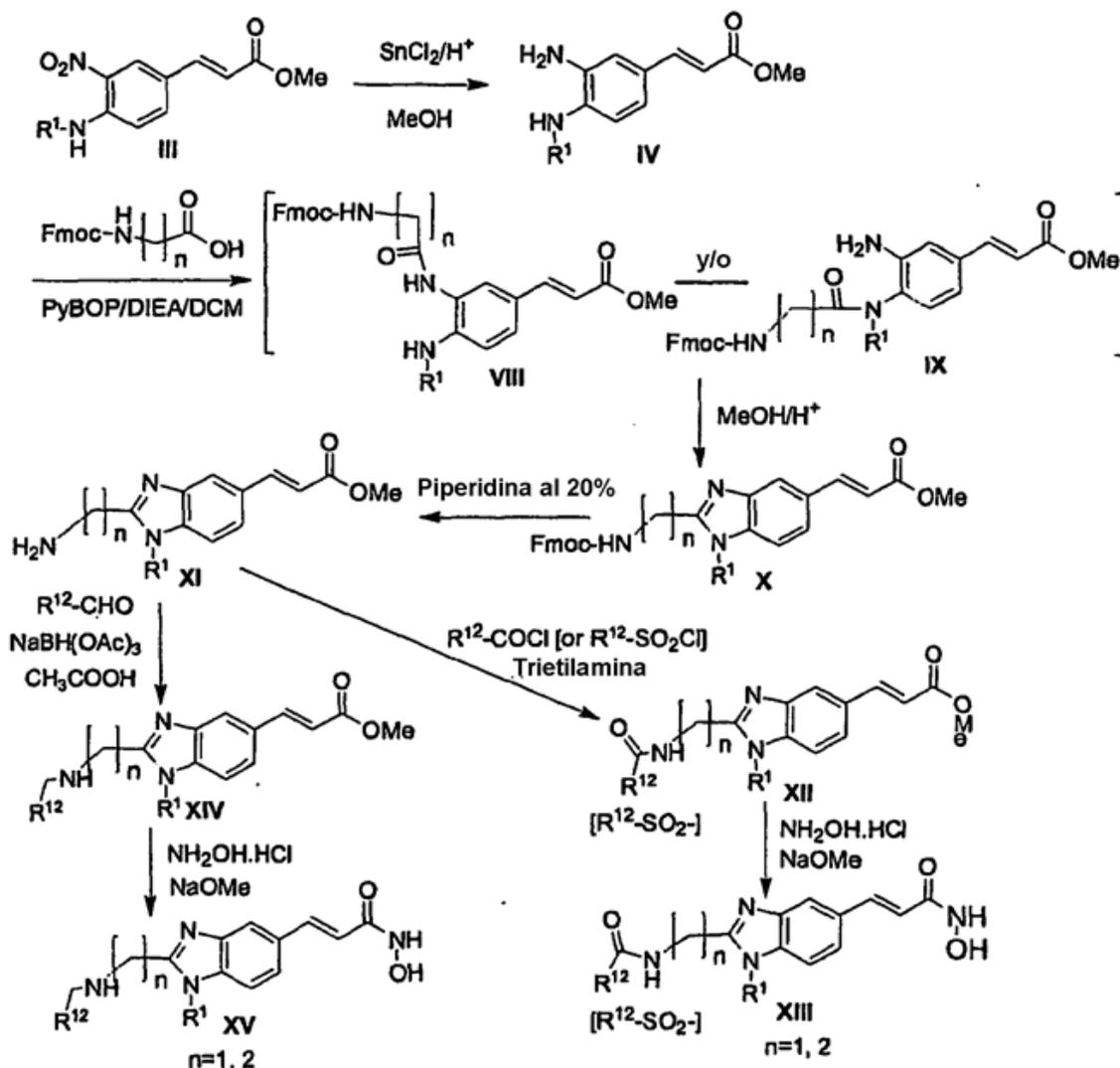
25

A una disolución agitada de éster (VI) y NH₂OH·HCl (10 equiv.) en MeOH (0,5 M) se le añadió disolución de NaOMe (20 equiv.) a -78°C. Entonces se dejó calentar lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se monitorizó la reacción mediante CL/EM y se completó en aproximadamente 15-60 min. Entonces se añadió lentamente HCl 1 N en la mezcla de reacción a 0°C. Se separó el producto deseado mediante HPLC preparativa de fase inversa y se liofilizaron las fracciones que contenían el producto deseado. Se obtuvo el producto de hidroxamato (VI) como sal de TFA (el rendimiento aislado varía entre el 40 - 70%).

30

35 El esquema III ilustra otro procedimiento alternativo usado para preparar compuestos de fórmula Ib, en la que X e Y son hidrógenos y R² se selecciona del grupo R¹¹S(O)R¹³-, R¹¹S(O)₂R¹³-, R¹¹C(O)N(R¹²)R¹³-, R¹¹SO₂N(R¹²)R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)R¹³-, R¹¹N(R¹²)SO₂R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)N(R¹²)R¹³- y heteroalquilo. Por ejemplo, en el caso de que Z sea -CH=CH- y se una a la posición C₅ en la fórmula Ib, tal(es) compuesto(s) (XIII) puede(n) sintetizarse mediante el método análogo ilustrado en los esquema I y partiendo de (III) apropiado, aminoácidos protegidos con Fmoc apropiados, aldehídos o cloruros de ácidos apropiados e hidroxilamina.

Esquema III

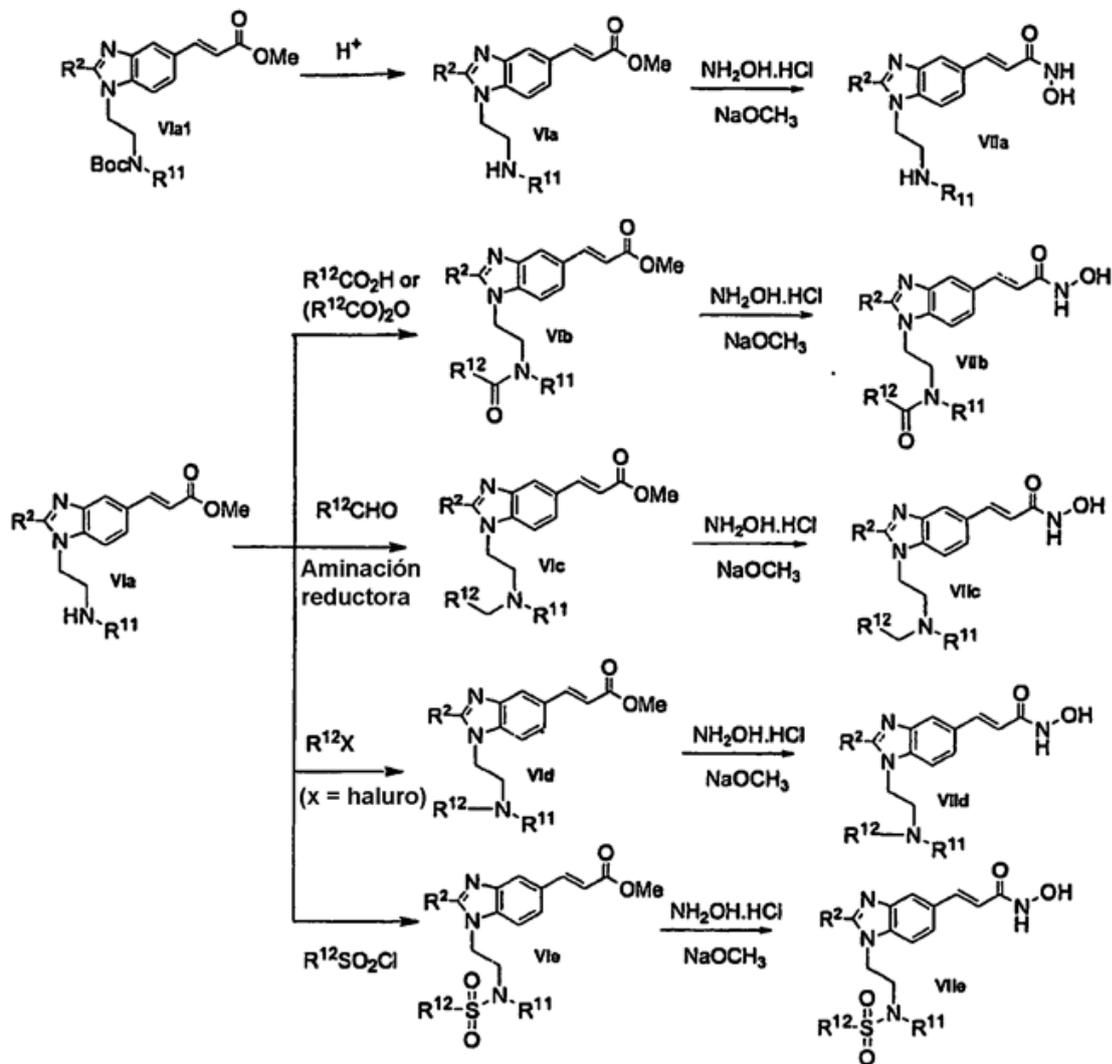


Más específicamente, por ejemplo, los compuestos de hidroxamato de fórmula Ib, en la que X y Y son hidrógenos, R^2 se selecciona del grupo $\text{R}^{11}\text{S(O)R}^{13-}$, $\text{R}^{11}\text{S(O)}_2\text{R}^{13-}$, $\text{R}^{11}\text{C(O)}_n(\text{R}^{12})\text{R}^{13-}$, $\text{R}^{11}\text{SO}_2\text{N(R}^{12})\text{R}^{13-}$, $\text{R}^{11}\text{N(R}^{12})\text{C(O)R}^{13-}$, $\text{R}^{11}\text{N(R}^{12})\text{SO}_2\text{R}^{13-}$, $\text{R}^{11}\text{N(R}^{12})\text{C(O)}_n(\text{R}^{12})\text{R}^{13-}$ y heteroalquilo; y Z está unido a la posición C5, pueden sintetizarse mediante la ruta sintética mostrada en el esquema III. Se reduce el producto intermedio (III) apropiado con cloruro de estaño para dar las correspondientes diaminas (IV). La reacción de acoplamiento con aminoácidos protegidos con Fmoc apropiados en presencia de PyBOP dio producto(s) de acoplamiento (VIII) y/o (IX). Sin separación adicional, se sometieron (VIII) y/o (IX) a ciclación en condiciones ácidas y se produjeron benzimidazol (X). El producto intermedio clave (XI) puede obtenerse tratando (X) con piperidina al 20%. El tratamiento de (XI) con un cloruro de ácido apropiado o un cloruro de sulfonilo apropiado dio (XII) y se obtuvieron los compuestos objetivo (XIII) usando un método similar descrito en el esquema I.

Cuando (XI) se hizo reaccionar con un aldehído apropiado en condiciones de reducción (NaBH(OAc)_3 / CH_3COpH), se obtuvo (XIV) y puede transformarse en correspondientes derivados de hidroxamato (XV) mediante los mismos métodos descritos anteriormente.

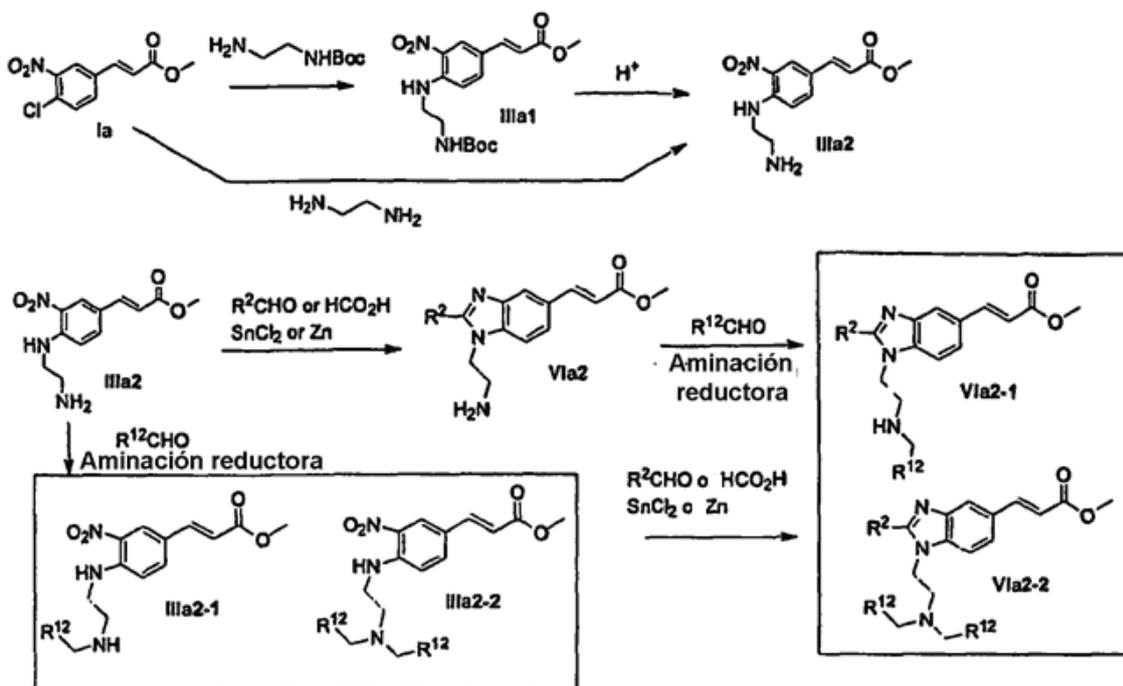
El esquema IV ilustra algunas reacciones para modificar adicionalmente la cadena lateral de R^1 . Si la cadena lateral de R^1 contenía un grupo protector tal como Boc en el compuesto (VIa1), podría eliminarse antes de la conversión en el ácido hidroxámico final (VIIa). El producto intermedio (VIa) podría modificarse mediante acilación, alquilación reductora, alquilación o sulfonilación para formar nuevos análogos (VIb, VIc, VIId y VIe) a través de nuevos productos intermedios (VIb, VIc, VIId y VIe). También se aplicaron los métodos descritos anteriormente en R^1 = heterociclos, por ejemplo, R^1 = *N*-Boc-piperidin-3-ilo, *N*-Boc-piperidin-4-ilo y *N*-Boc-pirrolidin-3-ilo.

Esquema IV



5 El esquema V ilustra algún método alternativo para preparar (Vla) y (Vlc). Se preparó la amina primaria (IIIa2) o bien a partir de (Ia) o bien a través de (IIIa1). La derivatización del grupo amino (por ejemplo, aminación reductora) podría realizarse o bien a partir de (IIIa2) o bien a partir de (Vla2). Los productos, es decir, (IIIa2-1) y (Vla2-1), podrían derivatizarse adicionalmente (por ejemplo, aminación reductora de la amina secundaria).

Esquema V



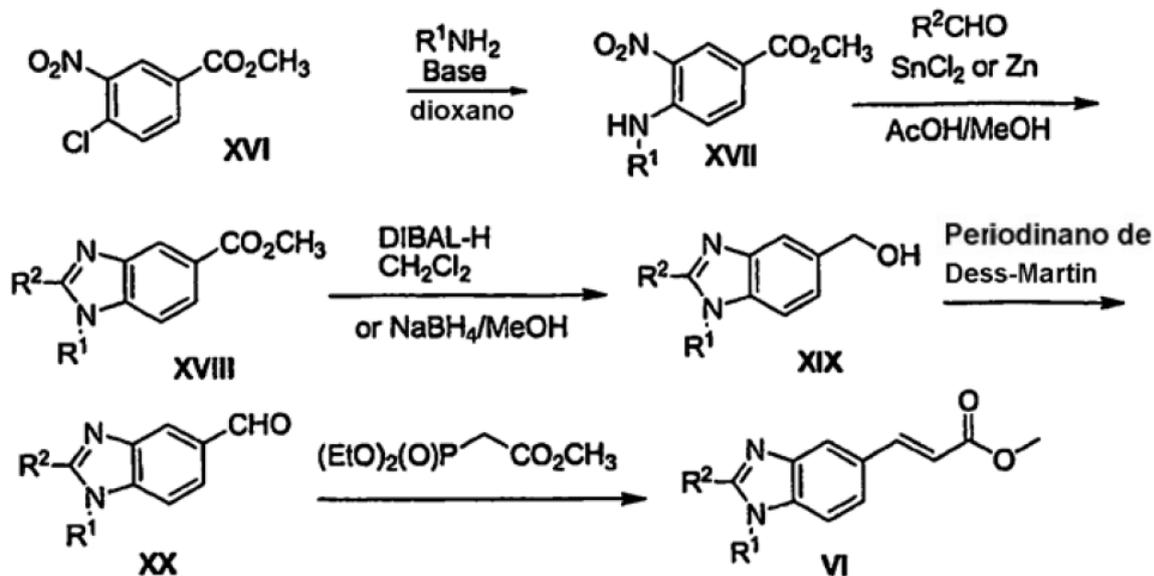
Los esquemas VI y VII ilustran algunos métodos alternativos para preparar (VI) formando en primer lugar el anillo de bencimidazol e introduciendo el doble enlace después.

5

En el esquema VI, se hizo reaccionar el compuesto (XVI) con una amina R^1NH_2 en presencia de una base (por ejemplo trietilamina) en un disolvente apropiado (por ejemplo dioxano) dando (XVII). Se formó el anillo de bencimidazol (XVIII) haciendo reaccionar el compuesto (XVII) con aldehído R^2CHO en presencia de un agente reductor de grupo nitro (por ejemplo cloruro de estaño (II), polvo de zinc u otro agente reductor apropiado) en un solo recipiente. Se convirtió el éster (XVIII) en el aldehído (XX) a través de un procedimiento de reducción y oxidación. Finalmente, se obtuvo (VI) haciendo reaccionar el aldehído (XX) con un reactivo de Wittig o Wittig-Homer.

10

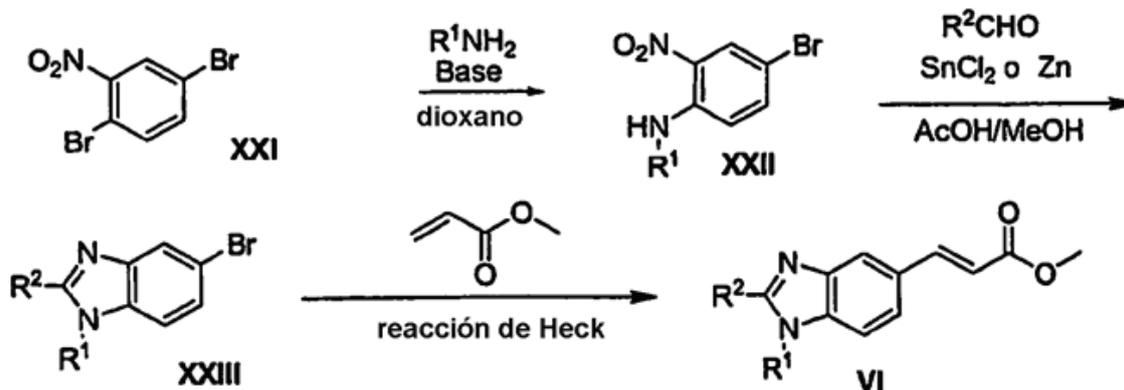
Esquema VI



15 En el esquema VII, se hizo reaccionar el compuesto (XXI) con una amina R^1NH_2 en presencia de una base (por ejemplo trietilamina) en un disolvente apropiado (por ejemplo dioxano) dando (XXII). Se formó el anillo de

bencimidazol (XXIII) haciendo reaccionar el compuesto (XXII) con aldehído R^2CHO en presencia de un agente reductor de grupo nitro (por ejemplo cloruro de estaño (II), polvo de zinc u otro agente reductor apropiado) en un solo recipiente. Finalmente, se convirtió el bromuro (XXIII) en (VI) en condición de reacción de Heck.

Esquema VII



5

Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para permitir que los expertos en la técnica entiendan más claramente y practiquen el contenido de los mismos. No deben considerarse como limitativos del alcance de la descripción, sino meramente que son ilustrativos y representativos del mismo.

10

Preparación de productos intermedios III

Se preparó el compuesto (III) o bien a partir de (I) a través de (II) o bien a partir de (I) a través de (Ia) (esquema I y V). Los siguientes son ejemplos de (III).

15

Producto intermedio 1

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico

20 Se calentó una mezcla de éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-acrílico (Ia, 0,658 g, 2,72 mmoles), N,N-dimetiletilendiamina (0,90 ml, 8,20 mmoles) y trietilamina (1,2 ml, 8,6 mmoles) en dioxano (20 ml) a 80°C durante 5 h. Se evaporó la disolución y se añadieron al residuo DCM y Na_2CO_3 acuoso. Se concentraron extractos de DCM (x3) y se añadieron al residuo EtOAc-hexano. Se filtró el sólido rojo resultante dando el compuesto del título (0,672 g, 84,2%). Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,2%, $t_R = 1,59$ min. CL-EM (ESI) m/z: 294 ($[M+H]^+$). 1H -RMN ($CDCl_3 + CD_3OD$) δ 8,21 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 9,0, 2,1 Hz), 7,48 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,20 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,70 (3H, s), 3,34 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,56 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,23 (6H, s); ^{13}C -RMN ($CDCl_3 + CD_3OD$) δ 167,3, 145,4, 142,6, 134,0, 131,1, 127,1, 121,3, 114,8, 114,0, 56,7, 51,1, 44,6, 40,1.

25

Producto intermedio 2

30

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-dietilamina-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico.

Sólido amarillo. CL-EM (ESI) m/z: 322 ($[M+H]^+$). 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 8,73 (1H, similar a t, J = 4,3 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 9,2, 2,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,29 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,80 (3H, s), 3,35 (2H, td, J = 5,4, 6,0 Hz), 2,77 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,59 (4H, q, J = 7,1 Hz), 1,07 (6H, t, J = 7,1 Hz).

35

Producto intermedio 3

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-etilamino-otilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico

40

Sólido rojo. CL-EM (ESI) m/z: 294 ($[M+H]^+$). 1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ 8,49 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 9,1, 1,9 Hz), 7,62 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,52 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,75 (2H, td, J = 6,5, 6,2 Hz), 3,70 (3H, s), 3,08 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,93 (4H, q, J = 7,2 Hz), 1,17 (6H, t, J = 7,2 Hz).

45

Producto intermedio 4

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-isopropilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico

Sólido rojo. CL-EM (ESI) m/z: 308 ($[M + H]^+$). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8,58 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 9,1, 1,9 Hz), 7,60 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,14 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,49 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,70 (3H, s), 3,56 (2H, enmascarado por el pico de agua, identificado por COSY), 3,10 (1H, septete, J = 6,4 Hz), 2,94 (2H, t, J = 6,2 Hz), 1,10 (6H, d, J = 6,4 Hz).

5

Producto intermedio 5

Éster metílico del ácido 3-[4-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico.

10 Sólido rojo. CL-EM (ESI) m/z: 336 ($[M + H]^+$). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,73 (1H, s a o t), 8,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,28 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,80 (3H, s), 3,21 (2H, d, J = 4,6 Hz), 2,36 (2H, s), 2,34 (6H, s), 1,04 (6H, s).

Producto intermedio 6

15

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-diisopropilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico

20 Sólido amarillo. CL-EM (ESI) m/z: 350 ($[M + H]^+$). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,76 (1H, similar a t, J = 4,3 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,3, 2,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,29 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,79 (3H, s), 3,31 (2H, td, J = 5,3, 6,1 Hz), 3,08 (2H, septete, J = 6,6 Hz), 2,84 (2H, t, J = 6,2 Hz), 1,07 (12H, d, J = 6,6 Hz).

Producto intermedio 7

25 Éster metílico del ácido 3-[4-(2-metilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico

Sólido rojo. CL-EM (ESI) m/z: 280 ($[M + H]^+$). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,54 (1H, similar a t, J = 4,2 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,31 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,80 (3H, s), 3,45 (2H, td, J = 5,8, 5,6 Hz), 2,96 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,50 (3H, s).

30

Producto intermedio 8

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico (IIIa1)

35 Etapa 1:

Se agitó una suspensión del ácido *trans*-4-cloro-3-naftrocínámico (I, 5,057 g, 22,22 mmoles) en MeOH (40 ml) y DCM (20 ml) y se enfrió en un baño con nieve carbónica/acetona. Se añadió SOCl_2 (1,0 ml, 13,8 mmoles) a la mezcla anterior. Se retiró el baño con nieve carbónica, entonces se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó a 40°C hasta que se completó la reacción. Se evaporó la disolución hasta sequedad para dar un sólido amarillo pálido (5,364 g, 99,9%). Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,5%; t_R = 2,96 min. CL-EM (ESI) m/z: 210 y 212 (señal muy débil, $[M+H-\text{MeOH}]^+$).

40

Etapa 2:

45

Se calentó una mezcla de éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-acrílico (Ia, 0,243 g, 1,00 mmol), N-Boc-etilendiamina (0,316 ml, 2,0 mmoles) y trietilamina (0,50 ml, 3,59 mmoles) en dioxano (7 ml) a 80°C durante aproximadamente 80 h. Se evaporó la disolución y se añadió al residuo MeOH. Se filtró el sólido resultante y se lavó con MeOH. Se obtuvo éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico (IIIa1) como sólido amarillo brillante (0,193 g, 52,6%). Pureza mediante HPLC a 254 nm: 96,0-98,1%; t_R = 3,27 min. CL-EM (ESI) m/z: 366 ($[M + H]^+$), 310 (M+H-56), 266 (M+H-Boc). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,41 (1H, similar a t a, NHAr), 8,31 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 9,0, 1,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,30 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,80 (3H, s), 3,52 (2H, m), 3,45 (2H, m), 1,45 (9H, s); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 166,9, 155,7, 145,8, 142,3, 134,1, 131,5, 127,1, 121,8, 115,4, 113,9, 79,5, 51,2, 42,7, 39,1, 27,9.

50

55

Producto intermedio 9

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico (IIIa2)

60 Método 1:

Eliminar el grupo protector Boc de (IIIa1) en condición ácida: 1) HCl/MeOH; 2) TFA/DCM.

Método 2:

Al éster (Ia, 2,47 g, 10,2 mmoles) en dioxano (102 ml, 0,1 M) se le añadió etilendiamina (producto de Merck. n.º 8.00947, 2,04 ml, 30,6 mmoles) seguido por trietilamina (2,8 ml, 20,47 mmoles). Se calentó la mezcla resultante hasta 90°C y se agitó durante 20 horas. Se confirmó que se completó la reacción usando HPLC (en la que el producto IIIa2 $t_R = 1,6$ min., material de partida la $t_R = 3,1$ min.). Tras completarse, se eliminó el disolvente y se disolvió el producto bruto en DCM. Se lavó la disolución con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado, tras la eliminación del disolvente dio el compuesto del título IIIa2. Rendimiento = 98%, CL-EM m/z: 266 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1

Preparación de 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (1)

Se preparó el compuesto del título (1) según el esquema 1 y II, usando materiales de partida apropiados.

Etapa 1:

A una disolución agitada previamente de ácido *trans*-4-cloro-3-nitrocínámico (I, 11 g, 48 mmoles) en dioxano (200 ml) se le añadió trietilamina (20 ml, 126 mmoles), seguido por 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamina (20 ml, 143 mmoles). Se dejó la mezcla de reacción agitar a 100°C durante 1-2 días hasta que se hubo convertido completamente todo el material de partida. Entonces, se eliminó el disolvente a vacío seguido por la adición de H_2O (250 ml) para disolver el residuo. Se añadió HCl conc. hasta $\text{pH} \approx 1$ con precipitación naranja. Se filtró la suspensión y se lavó el residuo con H_2O varias veces para obtener (II) como un sólido naranja (13 g, 84%). CL-EM (ESI) m/z: 322 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Etapa 2:

Se disolvió el compuesto (II, 13 g, 40,5 mmoles) en MeOH (250 ml) seguido por la adición de H_2SO_4 conc. (5 ml). Se dejó la mezcla de reacción agitar a 80°C durante 18 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se añadió H_2O (250 ml) para disolver el residuo. Se añadió Na_2CO_3 hasta $\text{pH} \approx 8-9$, posteriormente, se añadió MeOH y se agitó durante 1 hora. Entonces, se filtró la suspensión a vacío y se lavó el residuo con H_2O varias veces para obtener el éster (III) como un sólido naranja (10 g, 74%). CL-EM (ESI) m/z: 336 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Etapa 3:

A una disolución agitada de éster (III, 1 equiv.) y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5 equiv.) en AcOH y MeOH (0,2 M, mezcla 1:9) se le añadió 3,3-dimetil-butiraldehído (1,5 equiv.). Se calentó la mezcla resultante hasta 45°C con agitación. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida a 30-35°C. Al sólido resultante, se le añadieron 20 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente, se ajustó cuidadosamente el valor de pH de la mezcla a 9-10 mediante adición de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ conc. Se agitó la mezcla durante media hora, seguido por centrifugación si era necesario para separar la fase orgánica. Se recogió la fase orgánica. Se extrajeron la fase acuosa y el residuo (precipitado sólido aceitoso) otras 3 veces más con acetato de etilo tal como se describió anteriormente. Se secaron los contenidos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo aceitoso resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida (el rendimiento aislado del producto ciclado (VI) varía entre el 50-90%). CL-EM (ESI) m/z: 386 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Etapa 4:

A una disolución agitada de éster (VI) y $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (10 equiv.) en MeOH (0,5 M) se le añadió NaOMe (20 equiv.) a -78°C. Entonces se dejó la mezcla de reacción calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Se monitorizó la reacción mediante CL/EM y se completó en aproximadamente 15 min. Entonces se añadió lentamente HCl 1 N en la mezcla de reacción a 0°C. Se separó el producto deseado mediante HPLC prep. y se liofilizaron las fracciones que contenían el producto deseado. Se obtuvo el producto (VII) como sal de TFA (el rendimiento aislado varía entre el 40 - 70%). Pureza mediante HPLC a 254 nm: 100%, $t_R = 0,78$ min. CL-EM (ESI) m/z: 387 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,05 (15H, s), 2,91 (6H, s), 2,92 (2H, s), 3,32 (2H, sa), 4,35 (2H, s), 6,49 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 15,76$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,85 (1H, s), 9,22 (1H, sa), 10,72 (1H, sa); ^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 162,6, 154,2, 138,0, 135,3 (a), 134,7, 131,5, 122,8, 119,2, 115,2, 114,0, 66,5, 51,1, 46,7, 38,4, 38,3, 33,6, 29,1, 22,8.

Ejemplo 2

Preparación de 3-[1-(3-dimetil)amino-2,2-dimetil-propil)-2-isopropil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxiacrilamida (2)

- 5 Se preparó el compuesto del título (2) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 100%, $t_R = 0,54$ min. CL-EM (ESI) m/z: 359 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,05 (6H, s), 1,40 (6H, d, J = 6,36 Hz), 2,92 (6H, s), 3,36 (2H, s), 3,58 (1H, m, J = 6,4 Hz), 4,44 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,90 (1H, s), 9,71 (1H, sa), 10,80 (1H, sa).

10

Ejemplo 3

Preparación de 3-[2-butil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (3)

- 15 Se preparó el compuesto del título (3) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Rendimiento: 74 mg como sal de TFA. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,0%, $t_R = 0,89$ min. CL-EM (ESI) m/z: 373 ([M+ H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 7,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,53 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,55 (2H, s), 3,43 (2H, s), 3,24 (2H, solapado con CD₂HOD), 3,00 (6H, s), 1,90 (2H, pentete, J = 7,2 Hz), 1,49 (2H, m), 1,21 (6H, s), 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz); ¹³C-RMN (CD₃OD) δ 165,5 (a), 158,2, 139,8, 135,3, 135,1, 132,4, 126,4, 120,6 (a), 115,6, 114,3, 68,7, 53,5, 47,8 (Mex2), 39,5, 29,9, 27,2, 23,6 (Mex2), 23,3, 13,9.

20

Ejemplo 4

- 25 Preparación de 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2-metilsulfaniletíl)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (4)

Se preparó el compuesto del título (4) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Rendimiento: 17 mg como sal de TFA. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 96,2%, $t_R = 0,75$ min. CL-EM (ESI) m/z: 391 ([M+ H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,92 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,60 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,49 (2H, s), 3,50 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,37 (2H, s), 3,03 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,95 (6H, s), 2,18 (3H, s), 1,25 (6H, s); ¹³C-RMN (CD₃OD) δ 163,7, 154,6, 138,2, 133,9, 132,8, 132,5, 124,1, 118,2, 113,3, 113,2, 66,7, 51,5, 45,9 (Mex2), 37,6, 29,9, 26,2, 21,7 (Mex2), 13,7.

30

Ejemplo 5

Preparación de 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (6)

- 40 Se preparó el compuesto del título (6) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 96,2%, $t_R = 0,82$ min. CL-EM (ESI) m/z: 373 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): δ 10,80 (1H, s), 9,47 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,54 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,39 (2H, s), 3,33 (2H, s), 2,97 (2H, d, J = 7,26 Hz), 2,92 (6H, s), 2,35 (1H, qn), 1,09 (6H, s), 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz).

45

Ejemplo 6

Preparación de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (7)

- 50 Se preparó el compuesto del título (7) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,0%, $t_R = 0,56$ min. CL-EM (ESI) m/z: 359 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): δ 10,81 (1H, s), 10,13 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,53 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,72 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,30 (2H, d), 2,93 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,27 (1H, m), 1,24 (6H, t, J = 7,2 Hz), 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz) ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) δ 162,7, 158,5, 158,2, 155,2, 138,4, 133,9, 131,0, 123,0, 118,6, 116,0, 111,6, 48,8, 46,8, 34,1, 27,1, 22,2, 8,5.

55

Ejemplo 7

Preparación de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (8)

- 60 Se preparó el compuesto del título (8) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Rendimiento: 61 mg (20% en dos etapas) como sal de TFA. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 98,1%, $t_R = 0,59$ min. CL-EM (ESI) m/z: 359 ([M+ H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 7,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,85 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 15,7 Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,96 (2H, solapado con DHO, identificado por COSY), 3,69 (2H, similar a t, J = 7,6 Hz), 3,44 (4H, q, J = 7,6 Hz), 3,26 (2H, t, J = 7,9 Hz), 1,94 (2H,

pentete, $J = 7,5$ Hz), 1,57 (2H, m), 1,40 (6H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,05 (3H, t, $J = 7,3$ Hz); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 165,5, 157,7, 140,0, 134,8, 134,0, 133,8, 126,5, 119,9, 115,1, 113,6, 50,2, 48,7 (2C), 40,5, 29,4, 26,6, 23,3, 13,9, 8,9 (2C). (pico de TFA 163,4, 163,0, 162,7, 162,3; 122,3, 119,5, 116,6). Se preparó la sal de diclorhidrato de 8 según los procedimientos descritos en el ejemplo 50, etapas 4 y 5, usando materiales de partida apropiados. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,79 (sa, 1H), 10,92 (s muy ancho, 1H), 8,18 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,97 (1H, s), 7,79 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 6,65 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 5,01 (2H, similar a t, $J = 7,7$ Hz), 3,48 (2H, m), 3,30-3,19 (6H, m), 1,87 (2H, pentete, $J = 7,8$ Hz), 1,47 (2H, sextete, $J = 7,5$ Hz), 1,29 (6H, t, $J = 7,2$ Hz), 0,97(3H, t, $J = 7,3$ Hz); ^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 162,3, 156,0, 137,3 (CH), 132,8, 132,3, 132,0 (a, identificado por HMBC), 124,7 (CH), 120,2 (CH), 113,1 (2xCH), 48,2, 46,3, 39,0, 28,1, 25,0, 21,7, 13,6, 8,3.

Ejemplo 8

Preparación de 3-[2-but-3-inil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxiacrilamida (9)

Se preparó el compuesto del título (9) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 98,3%; $t_R = 0,52$ min.; CL-EM (ESI) m/z: 369 ($[\text{M} + \text{H}]^+$). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (sa, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 2H), 7,63 - 7,59 (m, 2H), 6,52 (d, $J = 15,79$ Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,26 (t, $J = 7,24$ Hz, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,88 (t, $J = 2,54$ Hz, 1H), 2,81 (dt, $J = 2,48, 7,70$ Hz, 2H), 1,09 (s, 6H); ^{13}C -RMN ($\text{DMSO}d_6$) δ 162,8, 155,3, 138,4, 138,0, 135,9, 130,5, 122,3, 118,4, 117,8, 116,4, 114,9, 112,9, 111,9, 82,8, 72,3, 66,9, 50,9, 46,7. 25,8, 22,8, 16,2.

Ejemplo 9

Preparación de 3-[2-but-3-enil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxiacrilamida (10)

Se preparó el compuesto del título (10) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99%; $t_R = 0,80$ min.; CL-EM (ESI) m/z: 371 ($[\text{M} + \text{H}]^+$). ^1H -RMN (CD_3OD) δ 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,94 - 5,84 (m, 1H), 5,10 (dd, $J = 1,4, 17,1$ Hz, 1H), 5,03 (dd, $J = 1,1, 10,2$ Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,66 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,19 (s, 6H); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 165,7, 157,6, 140,2, 136,3, 135,9, 134,7, 134,5, 125,9, 120,2, 117,9, 115,2, 103,6, 68,8, 53,4, 39,6, 32,0, 27,2, 23,7.

Ejemplo 10

Preparación de 3-[2-but-3-enil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (11)

Se preparó el compuesto del título (11) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. HPLC: 99,4%; $t_R = 0,52$ min.; CL-EM (ESI) m/z: 357 ($[\text{M} + \text{H}]^+$). ^1H -RMN (CD_3OD) δ 7,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 15,87$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,96 - 5,86 (m, 1H), 5,13 (dd, $J = 1,4, 17,1$ Hz, 1H), 5,05 (dd, $J = 1,1, 10,2$ Hz, 1H), 4,93 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 3,38 - 3,31 (m, 6H), 2,65 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,35 - 1,32 (m, 6H); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 165,8, 157,0, 140,5, 136,6, 135,9, 134,6, 134,2, 126,1, 119,5, 117,7, 116,0, 113,3, 50,4, 40,4, 31,7, 26,7, 9,1.

Ejemplo 11

Preparación de 3-[2-but-3-inil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (12)

Se preparó el compuesto del título (12) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. HPLC: 99,6%; $t_R = 0,37$ min.; CL-EM (ESI) m/z: 355 ($[\text{M} + \text{H}]^+$). ^1H -RMN (CD_3OD) δ 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,87 - 4,79 (picos enmascarados), 3,54 - 3,50 (m, 2H), 3,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,24 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 2,73 (dt, $J = 2,4, 6,9$ Hz, 2H), 2,30 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 165,9, 156,1, 140,9, 138,1, 135,2, 133,4, 125,6, 118,8, 117,0, 112,8, 82,4, 72,1, 50,6, 40,2, 26,7, 26,4, 17,3, 9,1.

Ejemplo 12

Preparación de 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (13)

Se preparó el compuesto del título (13) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 96,5%; $t_R = 0,80$ min.; CL-EM (ESI) m/z: 413 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Ejemplo 13

Preparación de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (14)

Se preparó el compuesto del título (14) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 96,4%; $t_R = 1,37$ min.; CL-EM (ESI) m/z : 399 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,25 (6H, t), 2,96 (2H, m), 3,31 (6H, m), 3,44 (2H, m), 4,72 (2H, m), 6,51 (1H, m), 7,51 (2H, m), 7,65 (1H, m), 7,83 (1H, m), 10,45 (1H, sa).

Ejemplo 14

Preparación de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (15)

Se preparó el compuesto del título (15) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 98,1%; $t_R = 0,48$ min.; CL-EM (ESI) m/z : 361($[M+H]^+$).

Ejemplo 15

Preparación de 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (16)

Se preparó el compuesto del título (16) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 99,5%; $t_R = 0,30$ min.; CL-EM (ESI) m/z : 331 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,13 (6H, s), 2,78 (2H, m), 2,89 (6H, s), 3,33 (2H, m), 4,42 (3H, s), 6,57 (1H, m), 7,57-7,69 (2H, m), 7,95 (2H, m), 9,68 (1H, sa), 10,81 (1H, sa).

Ejemplo 16

Preparación de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (17)

Se preparó el compuesto del título (17) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,9%, $t_R = 0,95$ min. CL-EM (ESI) m/z : 373 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD $_3$ OD) δ 7,85 (2H, t, $J = 8,3$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 6,51 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 4,93 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 3,54 (2H, t, $J = 8,1$ Hz), 3,31 (4H, qt, $J = 7,3$ Hz), 3,10 (2H, s), 1,27 (6H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,06 (9H, s); ^{13}C -RMN (CD $_3$ OD) δ 163,7, 153,3, 138,3, 133,1, 131,9, 124,5, 118,3, 117,1, 113,5, 111,8, 48,1, 39,1, 37,5, 32,9, 27,8, 7,1.

Ejemplo 17

Preparación de N-hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (18)

Se preparó el compuesto del título (18) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 96,8%; $t_R = 0,72$ min. CL-EM (ESI) m/z : 399 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,18 (6H, d), 2,07 (2H, m), 2,95 (4H, m), 3,27 (3H, m), 4,43 (2H, m), 6,52 (1H, m), 7,55 (2H, m), 7,61 (1H, m), 7,84 (1H, m), 8,65 (2H, sa).

Ejemplo 18

Preparación de 3-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (19)

Se preparó el compuesto del título (19) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 98,1%, $t_R = 0,86$ min. CL-EM (ESI) m/z : 359 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD $_3$ OD) δ 7,86 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,73 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 6,45 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 4,83 (2H, t, $J = 6,42$ Hz), 3,52 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,36 (1H, qt, $J = 6,5$ Hz), 3,13 (2H, s), 1,26 (6H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,04 (9H, s); ^{13}C -RMN (CD $_3$ OD) δ 161,2, 153,4, 138,3, 133,0, 124,4, 113,6, 112,0, 51,1, 41,8, 41,1, 37,3, 33,1, 27,8, 17,2.

Ejemplo 19

Preparación de 3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (20)

Se preparó el compuesto del título (20) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 96,8%, $t_R = 0,94$ min. CL-EM (ESI) m/z : 400 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD $_3$ OD) δ 7,86 (1H, s), 7,80 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 6,52 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 4,96 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,84 (2H, m), 3,53 (2H, t, $J = 8,3$ Hz), 3,06 (2H, s), 1,38 (12H, d, $J = 6,5$ Hz), 1,05 (9H, s); ^{13}C -RMN (CD $_3$ OD) δ 160,2, 153,1, 138,2, 133,2, 131,9, 124,6, 113,5, 111,8, 54,9, 423,0, 40,5, 37,7, 33,0, 27,8, 16,3.

Ejemplo 20

Preparación de 3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (21)

- 5 Se preparó el compuesto del título (21) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 95,3%; $t_R = 0,76$ min. CL-EM (ESI) m/z: 387 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD_3OD) δ 7,85 (1H, s), 7,71 (2H, s), 7,66 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 6,51 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 4,75 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,86 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,50 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 2,98 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 2,26 (1H, m), 1,41 (12H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,06 (6H, d, $J = 6,6$ Hz).

10

Ejemplo 21

Preparación de 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxiacrilamida (22)

- 15 Se preparó el compuesto del título (22) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,9%; $t_R = 1,24$ min.; CL-EM (ESI) m/z: 399 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,69 - 5,59 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,55 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,24 (s, 6H), 2,91 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 165,7, 157,9, 140,2, 135,8, 134,6, 134,5, 126,1, 125,9, 120,1, 115,2, 114,6, 68,7, 533, 47,9, 39,6, 27,6, 25,9, 23,7, 21,4, 14,4.

20

Ejemplo 22

Preparación de 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (23)

25

Se preparó el compuesto del título (23) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 98,6%; $t_R = 1,61$ min.; CL-EM (ESI) m/z: 429 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD_3OD) δ 8,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,35 - 3,29 (m, 1H), 3,23 (s, 6H), 2,52 (sa, 2H), 1,50 - 1,45 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 3,8$ Hz, 6H), 1,12 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H), 1,02 (s, 6H); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 165,6, 157,4, 139,9, 135,2, 135,1, 132,9, 126,4, 120,6, 115,7, 114,6, 68,6, 53,3, 51,4, 47,9, 39,7, 36,3, 31,9, 31,3, 30,2, 23,8, 22,3.

30

Ejemplo 23 (Ejemplo de referencia)

35

Preparación de 3-[2-ciclohexil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxiacrilamida (24)

Se preparó el compuesto del título (24) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,9%; $t_R = 0,96$ min.; CL-EM (ESI) m/z: 399 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD_3OD): δ 8,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,22 (s, 6H), 3,29 - 3,26 (m, 2H), 2,12 - 2,09 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 3H), 1,78 - 1,59 (m, 3H), 1,41 (s, 6H); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 165,7, 161,3, 140,1, 135,4, 134,8, 134,0, 126,1, 120,3, 119,6, 116,7, 115,5, 114,9, 68,7, 53,1, 47,9, 39,2, 37,0, 32,4, 26,6, 26,3, 23,6.

40

Ejemplo 24 (Ejemplo de referencia)

45

Preparación de 3-[2-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (25)

- 50 Se preparó el compuesto del título (25) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,9%; $t_R = 0,91$ min.; CL-EM (ESI) m/z: 409 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 25

- 55 Preparación de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (26)

Se preparó el compuesto del título (26) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. HPLC: 99,9%; $t_R = 1,14$ min.; CL-EM (ESI) m/z: 385 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD_3OD) δ 7,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,57 - 5,44 (m, 2H), 3,72 - 3,68 (m, 2H), 3,44 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 3,35 - 3,30 (picos enmascarados), 2,73 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 0,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 165,6, 157,2, 140,2, 135,9, 134,8, 134,6, 134,2, 126,4, 126,1, 119,8, 115,6, 113,5, 50,4, 40,5, 26,9, 25,4, 21,4, 14,4, 8,9.

60

Ejemplo 26

Preparación de 3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (27)

- 5 Se preparó el compuesto del título (27) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. HPLC: 99,9%; $t_R = 1,22$ min.; CL-EM (ESI) m/z: 413 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD_3OD) δ 7,94 - 7,89 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,63 - 5,44 (m, 2H), 3,99 - 3,91 (m, 2H), 3,69 - 3,64 (m, 2H), 3,36 - 3,26 (picos enmascarados), 2,72 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 1,50 (d, $J = 6,5$ Hz, 12H), 0,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 165,6, 157,0, 140,2, 135,9, 135,4, 134,5, 134,3, 126,6, 126,3, 126,2, 119,8, 115,8, 113,3, 56,9, 45,3, 41,9, 27,2, 25,5, 21,4, 18,2, 14,4.

Ejemplo 27

Preparación de 3-[2-hex-3-enil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (28)

- 15 Se preparó el compuesto del título (28) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,9%; $t_R = 1,12$ min.; CL-EM (ESI) m/z: 371 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD_3OD) δ 8,00 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,77 - 7,75 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,57 - 5,42 (m, 2H), 4,92 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,54 - 3,48 (m, 1H), 3,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,72 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 0,87 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 28

Preparación de 3-[1-(2-etilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (29)

- 25 Se preparó el compuesto del título (29) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,9%; $t_R = 1,23$ min.; CL-EM (ESI) m/z: 385 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD_3OD) δ 7,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,57 - 5,42 (m, 2H), 4,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 3,32 - 3,30 (picos enmascarados), 3,28 - 3,24 (m, 2H), 2,71 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,33 (sa, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 165,6, 156,3, 139,9, 136,8, 136,2, 135,2, 133,8, 132,8, 126,7, 125,8, 120,4, 114,6, 114,1, 52,2, 43,5, 42,9, 27,2, 26,5, 25,5, 21,4, 19,2, 14,4.

Ejemplo 29

Preparación de 3-[2-hex-3-enil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (30)

- 35 Se preparó el compuesto del título (30) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,9%; $t_R = 1,04$ min.; CL-EM (ESI) m/z: 357 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD_3O) δ 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,57 - 5,42 (m, 2H), 4,87 (picos enmascarados), 3,68 (sa, 2H), 3,35 - 3,30 (picos enmascarados), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 2,72 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 165,6, 157,3, 140,5, 135,8, 134,9, 134,6, 134,2, 126,2, 126,1, 118,7, 115,9, 113,7, 113,6, 46,5, 45,0, 42,7, 26,4, 25,4, 21,4, 14,4, 11,4.

Ejemplo 30

Preparación de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (31)

- 50 Se preparó el compuesto del título (31) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 100%; $t_R = 1,31$ min. CL-EM m/z: 387 ($[M+H]^+$). 1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ 0,88 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,26 (6H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,34 (4H, m), 1,44 (2H, m), 1,85 (2H, m), 3,12 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,31 (4H, m), 3,52 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 4,81 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 6,59 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,94 (1H, s).

Ejemplo 31

Preparación de 3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxiacrilamida (32)

- 60 Se preparó el compuesto del título (32) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: HPLC: 97,5%; $t_R = 1,68$ min. CL-EM m/z: 415 ($[M+H]^+$). 1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ 0,89 (9H, s), 0,98 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,23 (6H, d, $J = 6,5$ Hz), 2,08-2,29 (4H, m), 2,27 (1H, m), 2,98-3,12 (4H, m), 3,29 (1H, m), 4,53 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 6,60 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,98 (1H, s), 8,75 (2H, sa).

Ejemplo 32

Preparación de 3-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (33)

- 5 Se preparó el compuesto del título (33) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99%, $t_R = 1,01$ min. CL-EM m/z: 375 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 0,98 (9H, s), 1,24 (6H, sa), 2,17 (2H, sa), 3,14 (4H, m), 3,28 (1H, sa), 4,53 (2H, sa), 6,65 (1H, d, $J = 15,5$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 15,5$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,02 (1H, s), 8,03 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,85 (2H, sa).

10 Ejemplo 33

Preparación de 3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxiacrilamida (34)

- 15 Se preparó el compuesto del título (34) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. HPLC: 97,5%; $t_R = 0,93$ min. CL-EM (ESI) m/z: 427 ($[M+H]^+$). 1H -RMN(DMSO- d_6) δ 1,35 (12H, m), 2,94 (2H, m), 3,24 (2H, m), 3,45 (2H, t), 3,80 (2H, m), 4,68 (2H, t), 6,48 (1H, m), 7,55 (3H, m), 7,85 (1H, m), 9,48 (1H, sa).

20 Ejemplo 34

Preparación de N-hidroxi-3-[2-isobutil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (35)

- 25 Se preparó el compuesto del título (35) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 98,3%, $t_R = 0,51$ min. CL-EM (ESI) m/z: 345 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD $_3$ OD) δ 7,78 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,76 (1H, s), 7,68 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 6,42 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 4,70 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,48 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,37 (1H, m), 3,01 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 2,21 (1H, m), 1,27 (6H, d, $J = 6,5$ Hz), 1,00 (6H, d, $J = 6,6$ Hz); ^{13}C -RMN (CD $_3$ OD) δ 160,3, 155,3, 138,5, 134,1, 131,5, 124,2, 113,9, 111,4, 51,1, 42,0, 40,3, 33,4, 27,3, 20,6, 17,2.

30 Ejemplo 35

Preparación de 3-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (36)

- 35 Se preparó el compuesto del título (36) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Rendimiento: 74%. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,9%, $t_R = 0,71$ min. CL-EM (ESI) m/z: 345 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD $_3$ O) δ 7,81 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,75 (1H, s), 7,69 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,40 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,81 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,51 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,10 (2H, s), 3,06 (2H, qt, $J = 7,3$ Hz), 1,23 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,04 (9H, s); ^{13}C -RMN (CD $_3$ OD) δ 161,0, 153,3, 138,5, 132,7, 132,2, 124,2, 117,5, 113,9, 111,9, 44,2, 43,0, 41,0, 37,4, 33,0, 27,9, 9,5.

40

Ejemplo 36

Preparación de 3-[1-(2-etilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (37)

- 45 Se preparó el compuesto del título (37) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,9%, $t_R = 0,40$ min. CL-EM (ESI) m/z: 331 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD $_3$ OD) δ 7,81 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,73 (1H, s), 7,67 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,36 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 4,74 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,54 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,10 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 3,06 (2H, d, $J = 9,5$ Hz), 2,21 (1H, m), 1,23 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,04 (6H, d, $J = 6,6$ Hz); ^{13}C -RMN (CD $_3$ OD) δ 163,7, 161,1, 154,8, 138,6, 133,2, 132,6, 132,4, 124,2, 117,2, 113,9, 111,6, 44,4, 43,0, 40,5, 33,4, 27,3, 20,6, 9,5.

50

Ejemplo 37

Preparación de 3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxiacrilamida (38)

- 55 Se preparó el compuesto del título (38) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. HPLC: 99,0%; $t_R = 1,62$ min.: CL-EM (ESI) m/z: 443 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD $_3$ OD) δ 7,96 - 7,94 (m, 2H), 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,13 - 5,06 (picos enmascarados), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,71 - 3,67 (m, 2H), 3,33 - 3,24 (picos enmascarados), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 2,38 - 2,36 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,51 (s, 6H), 1,41 - 1,40 (m, 2H), 1,09 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,94 (s, 9H); ^{13}C -RMN (CD $_3$ O) δ 165,5, 156,5, 140,1, 134,8, 134,7, 134,0, 126,5, 120,0, 114,6, 113,6, 56,9, 51,7, 45,2, 42,0, 35,9, 31,9, 30,6, 30,2, 22,6, 18,3.

60

Ejemplo 38

Preparación de N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (39)

- 5 Se preparó el compuesto del título (39) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 97,9%; $t_R = 1,49$ min.; CL-EM (ESI) m/z: 401 ($[M+H]^+$). 1H -RMN(CD_3OD) δ 7,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,97 - 4,89 (picos enmascarados), 3,70 - 3,66 (m, 2H), 3,53 - 3,47 (m, 1H), 3,34 - 3,28 (picos enmascarados), 3,22 - 3,15 (m, 1H), 2,31 - 2,29 (m, 1H), 1,39 - 1,38 (m, 9H), 1,07 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,9 (s, 9H); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 165,5, 156,9, 140,5, 134,7, 134,4, 126,3, 118,9, 115,9, 113,8. 53,2, 51,5, 44,2, 42,8, 35,7, 31,9, 30,9, 30,2, 29,6, 19,1, 18,8.

Ejemplo 39

- 15 Preparación de 3-[1-(2-etilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (40)

Se preparó el compuesto del título (40) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 100,0%; $t_R = 1,57$ min.; CL-EM (ESI) m/z: 387 ($[M+H]^+$). 1H -RMN(CD_3OD) δ 7,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,78 - 7,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,96 - 4,89 (picos enmascarados), 3,70 - 3,68 (m, 2H), 3,36 - 3,28 (picos enmascarados), 3,26 - 3,14 (m, 3H), 2,31 - 2,30 (m, 1H), 1,40 - 1,32 (m, 5H), 1,07 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,92 (s, 9H); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 165,6, 156,9, 140,6, 134,9, 134,5, 134,2, 126,2, 118,7, 116,0, 113,7, 51,6, 46,5, 45,0, 42,7, 35,8, 31,9, 30,8, 30,2, 22,6, 11,4.

Ejemplo 40

Preparación de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (41)

30 Se preparó el compuesto del título (41) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 85,6%; $t_R = 1,55$ min. CL-EM m/z: 415 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD_3OD) δ 7,91 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 7,80 (a, d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 7,68 (d, 2H, $J = 15,8$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 4,96 (a, q, 2H), 3,64 (a, q, 2H), 3,43 (q, 4H, $J = 7,3$ Hz), 1,40 (t, 8H), 1,09 (a, d, 4H, $J = 6,6$ Hz), 0,94 (a, s, 10H); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 156,8, 140,4, 135,8, 134,4, 134,3, 126,1, 115,8, 113,2, 119,7, 119,2, 61,6, 50,3, 40,3, 35,8, 31,9, 22,6, 9,0.

Ejemplo 41

Preparación de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (42)

40 Se preparó el compuesto del título (42) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254nm: 99,0%; $t_R = 0,68$ min. CL-EM (ESI) m/z: 345 ($[M+H]^+$). 1H -RMN(CD_3OD) δ 8,15 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 6,63 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 5,08 (a, t, 2H), 3,70 (a, t, 2H), 3,44 (a, m, 4H), 3,35 (t, 2H), 2,03 (a, m, 2H), 1,44 (t, 6H, $J = 7,2$ Hz), 1,20 (t, 3H); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 165,5, 157,4, 139,8, 135,5, 133,5, 132,3, 120,7, 120,7, 114,5, 114,3, 40,8, 28,5, 21,0, 13,9, 9,1.

Ejemplo 42

Preparación de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (45)

50 Se preparó el compuesto del título (45) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Rendimiento: 17 mg (en dos etapas) como sal de TFA. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 80%; $t_R = 0,50$ min. CL-EM (ESI) m/z: 377 ($[M + H]^+$). 1H -RMN (CD_3OD) δ 7,79 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,66 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 6,44 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 4,83 (2H, enmascarado por DHO, identificado por COSY), 3,57 (2H, m), 3,41 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,32 (4H), 3,01 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,89 (3H, s), 1,30 ~1,25 (9H, t solapado).

Ejemplo 43

Preparación de 3-[2-butil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (46)

60 Se preparó el compuesto del título (46) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 98,4%; $t_R = 1,56$ min. CL-EM m/z: 345 ($[M+H]^+$). 1H -RMN($DMSO-d_6$) δ 0,95 (3H, t), 1,22 (6H, m), 1,42 (2H, m), 1,80 (2H, m), 3,13 (2H, m), 3,41 (3H, t), 4,69 (2H, t), 6,58 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,90 (2H, m), 9,14 (2H, sa).

Preparación de la base libre del compuesto del título:

A una disolución agitada previamente del éster metílico (1 eq.) en metanol seco, se le añadió $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (12 eq.). Se agitó la mezcla en baño de agua con hielo durante aproximadamente 10 min., seguido por la adición de disolución de metóxido de sodio (20 eq.). HPLC mostró la reacción completada tras 20 min., se observó menos del 1% del ácido.

Se trató el producto bruto anterior con 1 M de HCl hasta que se disolvió todo el precipitado (pH de aproximadamente 1-2). Se ajustó cuidadosamente el valor de pH a aproximadamente 7-8 usando NaOH o NaHCO_3 , se recogió el precipitado que se formó mediante filtración. Se lavó el sólido con agua una vez. Se suspendió el sólido anterior en metanol y agua de nuevo y se trató con HCl 6 N hasta que se disolvió todo, se ajustó cuidadosamente el valor de pH a aproximadamente 7-8 usando NaOH y NaHCO_3 . Se recogió de nuevo el precipitado que se formó, mediante filtración; se obtuvo el compuesto de base libre secando a vacío, el rendimiento fue de aproximadamente el 80%-85%.

Preparación de la sal de ácido clorhídrico del compuesto del título:

Se suspendió el anterior compuesto de base libre en metanol y agua y se trató con HCl 6 N (2,8 eq.). La disolución se volvió transparente. Tras eliminar el metanol en un evaporador rotatorio, se obtuvo la sal de ácido clorhídrico mediante liofilización. Se recristalizó adicionalmente en metanol (pureza mediante HPLC a 254 nm: > 99%).

Ejemplo 44

Preparación de 3-[2-butil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (47)

Se preparó el compuesto del título (47) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 98,2%; $t_R = 1,72$ min. CL-EM (ESI) m/z: 359 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,95 (3H, t), 1,22 (6H, m), 1,45 (2H, m), 1,82 (2H, m), 2,14 (2H, m), 3,17 (4H, m), 3,28 (1H, m), 4,52 (2H, t), 6,62 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,89 (2H, m), 8,80 (2H, sa).

Ejemplo 45 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-[1-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-butil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (48)

Se preparó el compuesto del título (48) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 96,7%, $t_R = 1,35$ min. CL-EM m/z: 433 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,94 (3H, s), 1,41 (2H, m), 1,77 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,99-3,10 (2H, m), 3,24 (4H, m), 3,68 (2H, m), 4,38 (2H, s), 5,01 (1H, m), 6,65 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,47-7,49 (3H, m), 7,61 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,69 (3H, m), 7,97 (1H, s), 8,60 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 10,35 (2H, s), 11,95 (1H, s).

Ejemplo 46

Preparación de 3-[2-butil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (44)

Se preparó el compuesto del título (44) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 98%; CL-EM m/z: 331 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,88 (s a, 1H), 9,12 (s a, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,62 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz), 6,59 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 4,67 (similar a t, 2H), 3,42 (s a, 2H), 3,08 (q, 2H, $J = 7,7$ Hz, Pr- CH_2), 3,05 (s a, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 0,95 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); ^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 162,6, 156,2, 138,0, 135,0, 133,5, 131,6, 123,5, 119,2, 114,8, 112,1, 44,5, 42,4, 40,6, 28,2, 25,2, 21,7, 13,5, 10,8.

Ejemplo 47

Preparación de 3-[2-but-3-enil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (49)

Se preparó el compuesto del título (49) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. HPLC: 99,0%; $t_R = 1,61$ min.; CL-EM m/z: 329 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H -RMN (CD_3OD) δ 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,02 - 5,92 (m, 1H), 5,19 (dd, $J = 17,1, 1,3$ Hz, 1H), 5,12 (dd, $J = 10,2, 0,9$ Hz, 1H), 4,80 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,62 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,22 - 3,16 (m, 2H), 2,71 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 178,3, 157,1, 140,7, 136,5, 133,9, 125,9, 118,8, 117,6, 116,2, 113,2, 101,5, 67,6, 46,4, 44,9, 42,4, 31,6, 26,7, 20,7, 11,4.

Ejemplo 48

Preparación de 3-[2-hexil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (50)

- 5 Se preparó el compuesto del título (50) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 94,4%, $t_R = 1,32$ min. CL-EM (ESI) m/z: 373 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD_3OD) δ 7,80 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,74 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 13,6 Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,65 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,48 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,38 (1H, qt, J = 6,5 Hz), 3,13 (2H, t, J = 5,9 Hz), 1,82 (2H, t, J = 6,7 Hz), 1,44 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,29 (7H, m), 0,84 (6H, d, J = 7,0 Hz).

10

Ejemplo 49

Preparación de 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (51)

- 15 Se preparó el compuesto del título (51) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 100%, $t_R = 1,49$ min. CL-EM m/z: 331 ($[M+H]^+$). 1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ 0,85 (9H, s), 1,03 (2H, d, J = 6,4 Hz), 1,34 (2H, m), 2,27 (1H, m), 3,00 (6H, s), 3,24-3,27 (4H, m), 4,79 (3H, m), 6,53 (1H, d, J = 15,72 Hz), 7,62 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,86 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 8,4 Hz).

20

Ejemplo 50

Preparación de 3-[1-(2-etilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (52)

- 25 Se preparó el compuesto del título (52) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Se describieron los procedimientos modificados o detallados tal como sigue.

Etapa 3:

- 30 A una disolución agitada de éster metílico del ácido 3-[4-(2-etilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico (8,174 g, 27,87 mmoles) y heptaldehído (4,85 g, 42,47 mmoles, 1,52 eq.) en AcOH y MeOH (1:9 v/v, 300 ml) se le añadió $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (31,45 g, 139,4 mmoles, 5 eq.) en porciones. Se calentó la mezcla resultante hasta 40°C con agitación. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida por debajo 40°C. Se diluyó el residuo resultante con EtOAc (50 ml) luego se basificó (pH >10) con Na_2CO_3 acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (x3). La filtración puede ser necesaria para retirar los precipitados blancos o la suspensión derivados del estaño con el fin de obtener fases claramente separadas. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo aceitoso resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, $\varnothing 67 \times 65$ mm, gradiente de MeOH/DCM de disolvente desde el 0 hasta 10%). Se obtuvo el éster metílico del ácido 3-[1-(2-etilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico como sólido amarillo (4,445 g, 44,6%). Pureza mediante HPLC a 254 nm: 98,8%, $t_R = 1,71$ min. CL-EM (ESI) m/z: 358 ($[M + H]^+$). 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 7,88 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,4, 1,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,43 (1H, d, J = 15,9 Hz), 4,22 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,80 (3H, s), 3,01 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,65 (2H, q, J = 7,1 Hz), 1,91 (2H, pentete, J = 7,8 Hz), 1,46 (2H, m), 1,35 (4H, m), 1,07 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,0 Hz). El sólido puede recristalizarse en hexanos-éter para dar un sólido amarillo pálido o blanco con pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,2%.

45

En otro experimento partiendo de 2,725 g de éster metílico del ácido 3-[4-(2-etilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico, se obtuvo el compuesto del título con rendimiento del 52,8% (1,753 g).

- 50 Etapa 4:

- A una disolución de éster metílico del ácido 3-[1-(2-etilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico (4,428 g, 12,39 mmoles) y $NH_2OH \cdot HCl$ (8,66 g, 124,7 mmoles) en MeOH seco (50 ml) que se agitó y se enfrió en un baño con nieve carbónica-acetona, se le añadió una disolución de NaOMe en MeOH (al 25%, 4,37 M, 55 ml, 240 mmoles). Entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM (habitualmente la reacción se completa en un plazo de 30-90 min.) y se extinguió mediante la adición de HCl 6 N (40 ml). Se añadió la mezcla (pureza mediante HPLC a 254 nm = 94,6%) a agua Milli-Q, se ajustó el pH a -8 mediante NaOH 1 N y se evaporó para eliminar el disolvente orgánico. Se lavó el residuo resultante con agua Milli-Q (x3) y se redisolvió en MeOH-DCM, se filtró la disolución y se diluyó con agua Milli-Q. Se evaporó la suspensión para eliminar el disolvente orgánico y se lavó el residuo resultante con agua Milli-Q (x2). Se obtuvo la base libre del compuesto del título (pureza mediante HPLC a 254 nm = 98%). La base libre podría recristalizarse en MeOH-acetato de etilo para dar un sólido amarillo pálido o blanco.

60

Etapa 5: Formación de sal de ácido clorhídrico.

Se disolvió la base libre anterior en MeOH y HCl 6 N en exceso (pH final <2) y se evaporó la disolución transparente hasta sequedad y entonces se diluyó con MeOH, se evaporó junto con PhMe (x1) y EtOAc (x2). Se recrystalizó el sólido en MeOH-EtOAc dando un sólido amarillo pálido o blanco (3,298 g, 61,7%). Pureza mediante PLC a 254 nm: 98,4-99,6%, $t_R = 1,23$ min. CL-EM (ESI) m/z: 359 ($[M + H]^+$). 1H -RMN (CD_3OD) δ 9,33 (residual NH), 8,03 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,16 (1H, d, J = 15,7 Hz), 6,34 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,88 (2H, solapado con DHO, identificado por COSY), 3,63 (2H, similar a t a), 3,32 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,15 (2H, q, J = 7,1), 1,94 (2H, pentete, J = 7,1), 1,53 (2H, pentete, J = 6,7 Hz), 1,42-1,31 (4H, m), 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,88 (3H, t, J = 7,0 Hz); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 163,4, 155,8, 138,1, 133,0, 132,0, 130,3, 125,1, 117,4, 112,8, 112,5, 44,5, 43,2, 41,1, 30,5, 28,0, 25,3, 25,2, 21,6, 12,4, 9,6. Anal. ($C_{20}H_{30}N_4O_2 \cdot 2HCl$) Cl: calculado, 16,44; hallado, 16,00.

Ejemplo 51

15 Preparación de N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (53)

Se preparó el compuesto del título (53) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. HPLC: 98,1%; $t_R = 0,63$ min. CL-EM m/z: 385 ($[M+H]^+$).

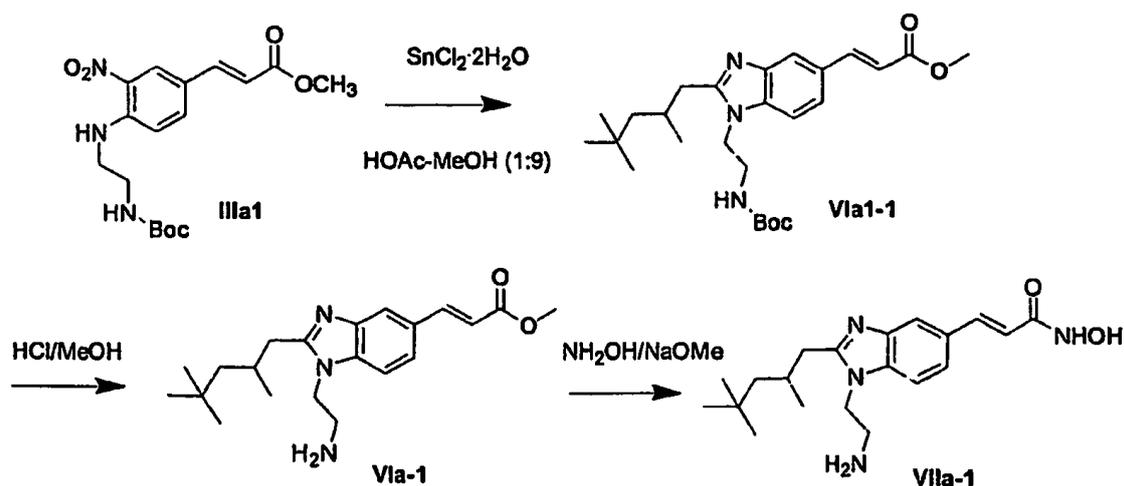
20 Ejemplo 52

Preparación de 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (54)

Se preparó el compuesto del título (54) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,9%, $t_R = 0,96$ min. CL-EM (ESI) m/z 357 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD_3OD) δ 7,87 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,49 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,44 (1H, d, J = 15,8 Hz), 5,44 (1H, m), 5,38 (1H, m), 4,84 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,61 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,20 (2H, t, J = 4,2 Hz), 2,97 (6H, s), 2,61 (4H, qt, J = 7,1 Hz), 1,93 (2H, qn, J = 7,7 Hz), 0,78 (3H, t, J = 7,5 Hz); ^{13}C -RMN (CD_3OD) δ 163,6, 160,0, 155,1, 138,1, 134,1, 133,1, 131,9, 131,6, 124,7, 123,9, 118,2, 117,2, 114,3, 113,1, 111,8, 53,2, 42,1, 38,8, 24,8, 23,3, 19,4, 12,4.

Ejemplo 53

Preparación de 3-[1-(2-amino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (55)



Etapa 1:

40 A una disolución agitada de éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbanilamino-etilamino)-3-nitrofenil]-acrílico (IIIa1, 65,2 mg, 0,178 mmoles) y 3,5,5-trimetilhexanal (45 μ l, 0,26 mmoles) en un disolvente mezclado de AcOH-MeOH (1:9 v/v, 2 ml) y DCM (1 ml) se le añadió $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (184 mg, 0,815 mmoles). Se calentó la mezcla resultante hasta 40°C con agitación durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se añadió el residuo resultante a Na_2CO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos dieron el producto bruto (VIa1-1, 91 mg) con pureza mediante HPLC a 254 nm: 49,3%, $t_R = 3,02$ min. y 7,9%, $t_R = 1,97$ min. (producto des-Boc). CL-EM (ESI) m/z: 458 ($[M + H]^+$) y 358 ($[M + H]^+$, producto des-Boc).

Etapa 2:

Se disolvió el producto bruto anterior (VIa1-1) en MeOH (4 ml) y HCl 6 N (1 ml) y se calentó a 70°C durante 30 min. Se evaporó la disolución hasta sequedad y se evaporó junto con PhMe (x2) y MeOH (x1). Se repartió el residuo (producto bruto VIa-1, 81,9 mg) en dos partes (43,4 mg, igual a 0,0945 mmoles de IIIa1, y 38,5 mg igual a 0,0839 mmoles de IIIa1).

Etapa 3:

Se preparó el compuesto del título (55) según la etapa 4 descrita en el ejemplo 1, usando producto bruto (VIa-1, 38,5 mg). Se obtuvo VIIa-1 como sal de TFA (2,3 mg, 4,7% de IIIa1). Pureza mediante HPLC a 254 nm: 92,7%, t_R = 1,46 min. CL-EM (ESI) m/z: 359 ($[M + H]^+$). 1H -RMN (CD_3OD) δ 7,81 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,47 (1H, a d, J = 14,6 Hz), 4,63 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,38 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 15,5, 6,5 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 15,3, 8,6 Hz), 2,20 (1H, sa o m), 1,33 (1H, dd, J = 14,1, 3,4 Hz), 1,25 (1H, dd, J = 14,0, 6,6 Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,83 (9H, s).

Ejemplo 54

Preparación de 3-[1-(2-amino-etil)-2-(2-metoxi-nonil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (56)

Se preparó el compuesto del título (56) según los procedimientos descritos en el ejemplo 53, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 91,8%, t_R = 1,93 min. CL-EM (ESI) m/z: 403 ($[M + H]^+$). 1H -RMN (CD_3OD) δ algunos picos identificados: 7,81 (1H, s), 7,70 ~ 7,58 (3H, m), 6,46 (1H, a d, J = 14,4 Hz), 4,62 (2H, m), 3,69 (1H, sa o m), 3,38 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,67 (1H, m), 1,58 (1H, m), 1,50-1,20 (10H, m), 0,82 (3H, t, J = 6,2 Hz).

Ejemplo 55

Preparación de 3-[2-butil-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (57)

Se preparó el compuesto del título (57) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 100%, t_R = 0,42 min. CL-EM m/z: 331 ($[M + H]^+$). 1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 (3H, m), 1,83 (2H, m), 3,09 (2H, t, J = 7,72 Hz), 3,54 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,74 (2H, t, J = 7,6 Hz), 6,57 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,62 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,97 (1H, s), 10,68 (2H, sa).

Ejemplo 56

Preparación de 3-[2-hexil-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (58)

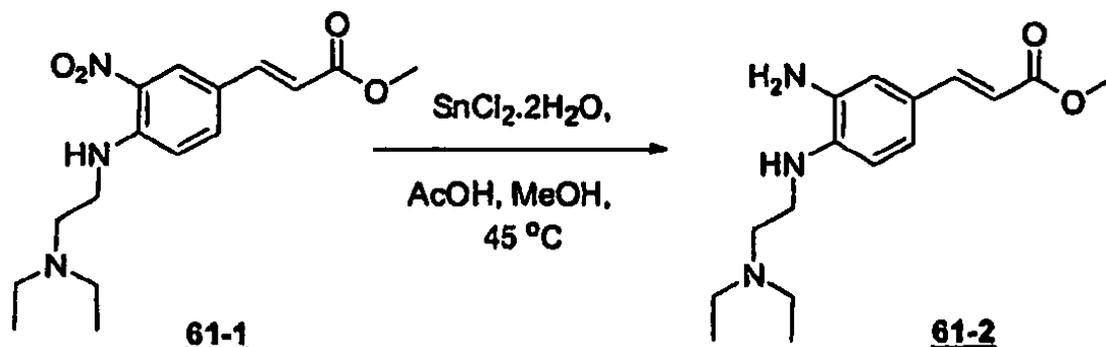
Se preparó el compuesto del título (58) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 100%, t_R = 0,42 min. CL-EM m/z: 359 ($[M + H]^+$). 1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ 0,89 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,28-1,54 (6H, m), 1,85 (2H, m), 2,92 (6H, s), 3,09 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,51 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,76 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,57 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (1H, s), 10,68 (2H, sa).

Ejemplo 57

Preparación de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (61)

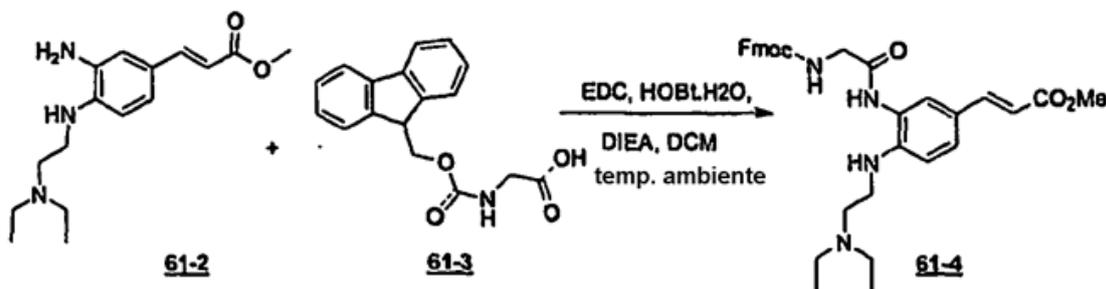
Se preparó el compuesto del título (61) según los procedimientos descritos a continuación, se realizaron las etapas 1 y 2 como en el esquema I:

Etapa 3:



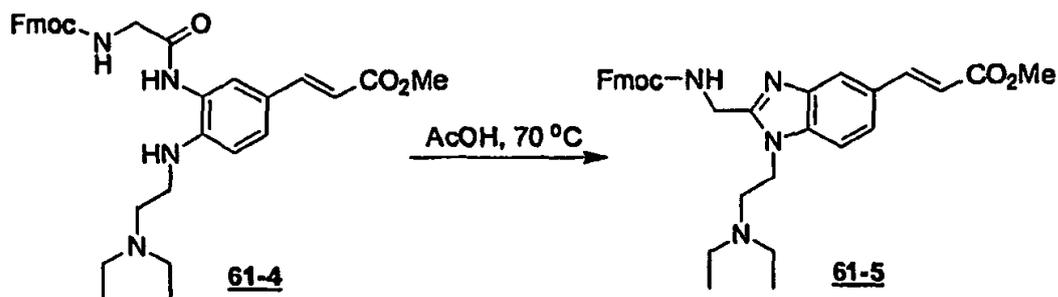
- 5 A una disolución agitada previamente de éster metílico del ácido 3-[4-(2-dietilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico (61-1, 280 mg, 1,0 mmol) en ácido acético glacial (5 ml), se le añadió cloruro de estaño (1,18 g, 10,0 mmoles). Se calentó la disolución resultante hasta 45°C durante 17 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío. Se añadieron agua (20 ml) y diclorometano (20 ml) al residuo y se agitaron durante 30 minutos. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar un residuo aceitoso. Se añadieron 100 ml de dietil éter y se agitó durante 4 horas. Se obtuvo el producto éster metílico del ácido 3-[3-amino-4-(2-dietilamino-etilamino)-fenil]-acrílico con un rendimiento del 54,9% (207,6 mg). CL-EM m/z: 292 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Etapa 4



- 15 A una disolución agitada previamente de éster metílico del ácido 3-[3-amino-4-(2-dietilamino-etilamino)-fenil]-acrílico (61-2, 1,93 g, 6,65 mmoles) y diclorometano (13,3 ml) se le añadió una disolución de cóctel de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (2,55 g, 13,31 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,04 g, 13,31 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (2,20 ml, 13,31 mmoles) y diclorometano (26,6 ml). Tras agitar durante 0,5 h, se añadió Fmoc-Gly-OH (61-3, 2,97 g, 9,98 mmoles). Cuando el material de partida ha reaccionado completamente, se añadió acetato de etilo (100 ml) para diluir la mezcla. Se lavaron los contenidos orgánicos con hidrogenocarbonato de sodio saturado (2 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml), antes de secar en sulfato de sodio. Entonces se filtró la mezcla y se concentró a vacío. Se obtuvo el producto éster metílico del ácido 3-[3-amino-4-(2-dietilamino-etilamino)-fenil]-acrílico con un rendimiento del 67,3% (2,54 g). CL-EM m/z: 571 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Etapa 5

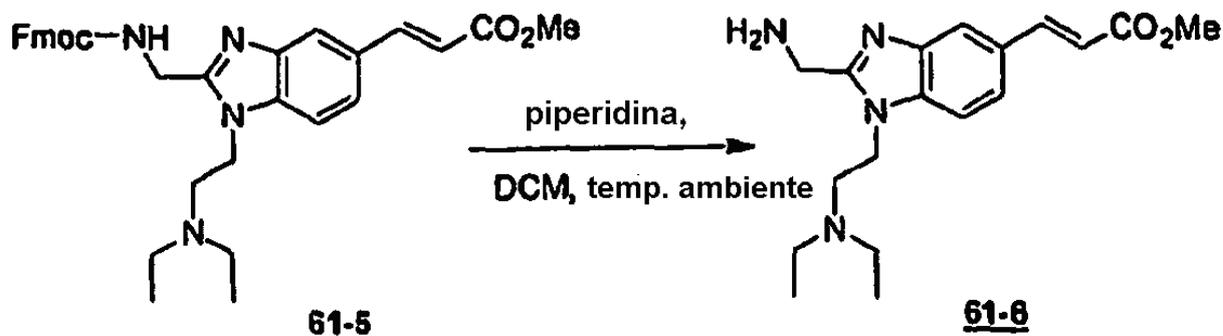


- 30 Se añadió ácido acético glacial (8,9 ml) a éster metílico del ácido 3-[3-amino-4-(2-dietilamino-etilamino)-fenil]-acrílico (61-4, 2,54 g, 4,46 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante 14 h. Cuando la reacción se ha

completado, se concentró la mezcla a vacío. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio saturado (20 ml) y se usó diclorometano (3 x 20 ml) para extraer la fase acuosa. Se secaron los contenidos orgánicos combinados en sulfato de sodio antes de filtrarse y concentrarse a vacío. Se obtuvo el producto éster metílico del ácido 3-{1-(2-detilamino-etil)-2-[(9H-fluoren-9-ilmtoxocarboxilamino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrílico (61-5) con el 66,1% (1,62 g). CL-EM m/z: 553 ([M+H]⁺).

5

Etapa 6

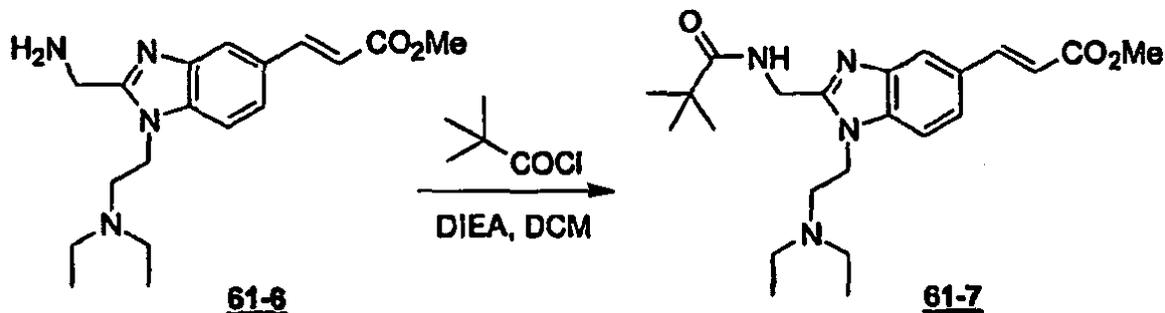


10

A una disolución agitada previamente de éster metílico del ácido 3-{1-(2-detilamino-etil)-2-[(9-fluoren-9-ilmtoxocarboxilamino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrílico (61-5, 1,62 g, 2,94 mmoles) y diclorometano (8,90 ml) se le añadió piperidina (1,45 ml, 14,69 mmoles). Cuando la reacción se ha completado, se concentró la mezcla a vacío. Se separó el producto deseado mediante HPLC preparativa de fase inversa. Tras la liofilización, se obtuvieron 0,52 g (53,6%) de éster metílico del ácido 3-[2-aminometil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico como polvo. CL-EM m/z: 331 ([M+H]⁺).

15

Etapa 7

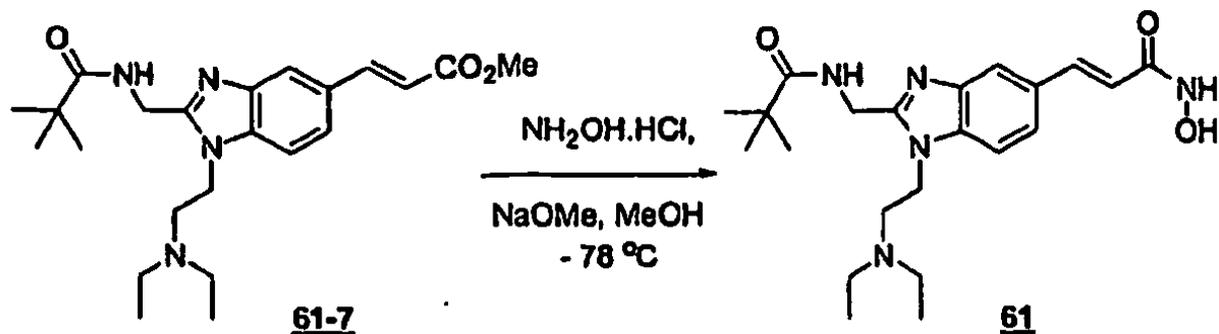


20

A una disolución agitada previamente de éster metílico del ácido 3-[2-aminometil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico (61-6, 0,10 g, 0,23 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (97 μ l, 0,58 mmoles) y diclorometano (1,17 ml) se le añadió cloruro de 2,2-dimetil-propionilo (34,6 μ l, 0,28 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Cuando la reacción se ha completado, se añadió acetato de etilo (20 ml) para diluir la mezcla. Se lavaron los contenidos orgánicos con hidrogenocarbonato de sodio saturado (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), antes de secar en Na₂SO₄. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío. Se obtuvo el producto éster metílico del ácido 3-{1-(2-dietilamino-etil)-2-[(2,2-dimetilpropionilamino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrílico (61-7) en 76,6% (74,1 mg). CL-EM m/z: 415 ([M+H]⁺).

25

Etapa 8



- 5 A una disolución agitada de éster metílico del ácido 3-{1-(2-dietilamino-etil)-2-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrílico (61-7, 73,8 mg, 0,18 mmoles) y clorhidrato de hidroxilamina (124 mg, 1,78 mmoles) en MeOH (0,3 ml) se le añadió metóxido de sodio (al 30% en metanol) (0,8 ml, 3,6 mmoles) a -78°C . Entonces se dejó la mezcla de reacción calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Se monitorizó la reacción mediante CL/EM y se completó en aproximadamente 15 min. Entonces se añadió HCl 1 N lentamente a la mezcla de reacción a 0°C .
- 10 Se separó el producto deseado mediante HPLC preparativa de fase inversa. Tras la liofilización, Se obtuvieron 22,2 mg (24,3%) de 3-{1-(2-dietilamino-etil)-2-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida como polvo. Pureza mediante HPLC: 99,5%, $t_R = 0,94$ min. CL-EM m/z: 416 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,75 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,42 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 1,37 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,22 (s, 9H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD) δ 182,5, 168,9, 162,2, 161,9, 154,8, 140,8, 137,9, 135,0, 133,9, 126,0, 119,3, 117,1, 112,9, 50,9, 40,5, 39,7, 36,7, 27,6, 9,1.

Ejemplo 58

- 20 Preparación de N-{2-[1-(2-dietilamino-etil)-5-(2-hidroxycarbamoil-vinil)-1H-benzoimidazol-2-il]-etil}-3,3-dimetil-butilamida (59)

Se preparó el compuesto del título (59) según los procedimientos descritos en el ejemplo 57, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 94,0%; $t_R = 0,99$ min. CL-EM m/z: 444 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

25

Ejemplo 59

Preparación de N-[1-(2-dietilamino-etil)-5-(2-hidroxycarbamoil-vinil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-butilamida (62)

- 30 Se preparó el compuesto del título (62) según los procedimientos descritos en el ejemplo 57, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 85,1%; $t_R = 0,58$ min.; CL-EM m/z: 402 ($[\text{M} + \text{H}]^+$). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,88 - 7,56 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,99 - 4,79 (m, picos enmascarados), 4,81 (s, 2H), 3,74 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,46 - 3,41 (m, 4H), 2,31 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD) δ 117,1, 165,9, 154,6, 140,9, 129,6, 128,4, 127,3, 125,9, 118,6, 112,8, 111,5, 50,7, 40,4, 38,4, 36,4, 19,9, 14,0, 9,0.

35

Ejemplo 60

Preparación de 3-[2-(3,3-dimetil-butil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (63)

40

Se preparó el compuesto del título (63) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. HPLC: 99,0%; $t_R = 0,93$ min.; CL-EM m/z: 359 ($[\text{M} + \text{H}]^+$). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,5 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 - 7,74 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,89 (sa, 2H), 3,72 (sa, 2H), 3,29 - 3,18 (m, 4H), 1,90 - 1,86 (m, 2H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,09 (s, 9H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OD) δ 165,7, 158,4, 140,4, 134,9, 134,5, 134,2, 126,2, 122,5, 119,2, 115,6, 113,4, 55,3, 44,0, 40,8, 40,7, 31,3, 29,3, 22,9.

45

Ejemplo 61

Preparación de 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-(3,3-dimetil-butil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (64)

50

Se preparó el compuesto del título (64) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. HPLC: 99,0%; $t_R = 0,83$ min.; CL-EM m/z: 359 ($[\text{M} + \text{H}]^+$). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,94 (d, $J = 7,8$ Hz,

1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,93 (sa, 2H), 3,76 (sa, 2H), 3,22 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,09 (s, 6H), 1,91 - 1,87 (m, 2H), 1,08 (s, 9H); ¹³C-RMN (CD₃OD) δ 165,4, 158,4, 140,2, 134,5, 134,2, 133,2, 126,5, 118,8, 115,3, 113,9, 46,4, 45,1, 42,9, 40,6, 31,3, 29,2, 22,9, 11,4.

5 Ejemplo 62

Preparación de 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (65)

10 Se preparó el compuesto del título (65) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 98,5%; t_R = 0,78 min. CL-EM m/z: 345([M + H]⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,89 (3H, m), 1,38 (4H, m), 1,83 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,04 (2H, m), 3,50 (2H, t), 4,70 (2H, m), 6,55 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,61 (1H, m), 7,81 (2H, m), 10,42 (1H, sa).

15 Ejemplo 63

Preparación de 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (64)

20 Se preparó el compuesto del título (64) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 91,1%; t_R = 0,68 min. CL-EM m/z: 357 ([M+H]⁺).

Ejemplo 64

Preparación de 3-[1-(2-etilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (68)

25 Se preparó el compuesto del título (68) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 98,4%; t_R = 0,87 min. CL-EM m/z: 345([M+H]⁺).

Ejemplo 65

30 Preparación de N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (71)

35 Se preparó el compuesto del título (71) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 97,4%; t_R = 0,95 min. CL-EM m/z: 359 ([M + H]⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,89 (3H, m), 1,22 (6H, d), 1,38 (4H, m), 1,82 (2H, m), 2,99 (3H, m), 4,56 (2H, m), 6,51 (1H, d), 7,59 (2H, d), 7,64 (1H, m), 7,88 (1H, m), 8,74 (2H, sa).

Ejemplo 66

40 Preparación de 3-[2-hexil-1-(2-metilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (74)

45 Se preparó el compuesto del título (74) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 96,0%; t_R = 1,12 min. CL-EM m/z: 345 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 7,76 (2H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 (1H, d, J = 15,7 Hz), 6,43 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,81 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,49 (2H, sa), 3,15 (2H, dt, J = 4,8 Hz), 2,71 (3H, s), 1,85 (2H, qn, J = 5,1 Hz), 1,46 (2H, m), 1,33 (4H, m), 0,85 (3H, t, J = 7,1 Hz); ¹³C-RMN (CD₃OD) δ 163,7, 157,8, 138,5, 132,7, 124,2, 117,6, 113,7, 111,2, 40,2, 32,2, 30,5, 28,0, 25,6, 25,1, 21,6, 12,3.

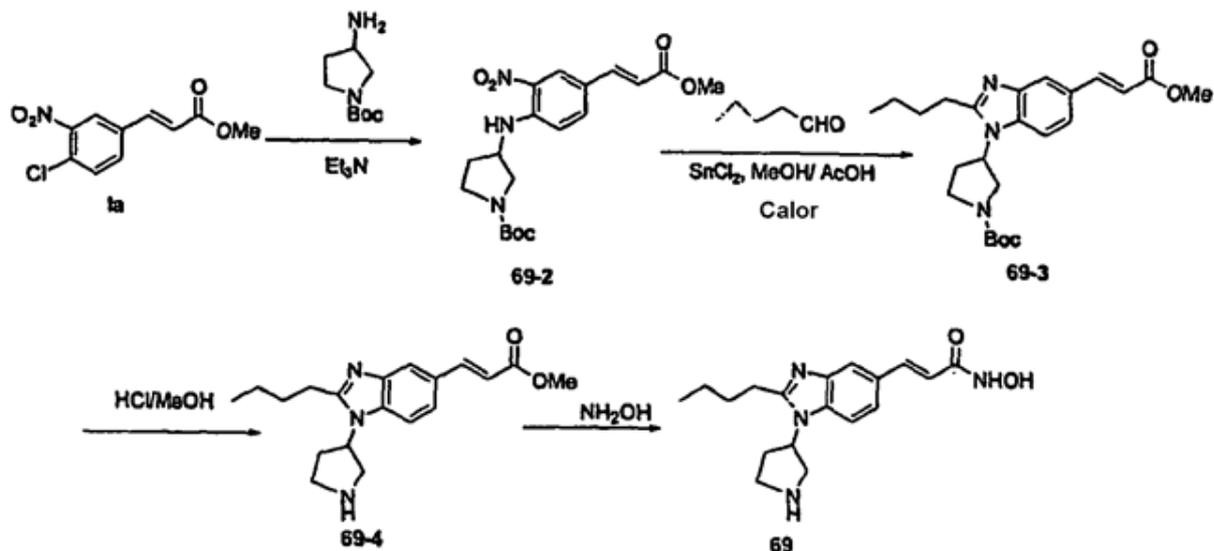
Ejemplo 67

50 Preparación de N-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (75)

55 Se preparó el compuesto del título (75) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 97,8%; t_R = 0,80 min. CL-EM m/z: 331 ([M + H]⁺). ¹H-RMN(DMSO-d₆) δ 0,89 (3H, m), 1,38 (4H, m), 1,84 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,14 (2H, m), 3,38 (2H, t), 4,70 (2H, m), 6,57 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,73 (1H, m), 7,96 (2H, m), 9,13 (2H, s).

Ejemplo 68 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-(2-butil-1-pirrolidin-3-il-1H-benzimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (69)



5

Etapa 1

A una disolución de trans-4-cloro-3-nitrocinnamato de metilo (1a, 4,8 g, 20 mmoles) en trietilamina (5,5 ml, 40 mmoles) se le añadió éster terc-butílico del ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico (11,2 g, 60 mmoles), entonces se calentó la mezcla resultante hasta 100°C durante 8 horas, luego se añadió otra porción de trans-4-cloro-3-nitrocinnamato de metilo (4,8 g, 20 mmoles) y trietilamina (5,5 ml, 40 mmoles), se dejó la mezcla resultante agitar durante la noche a 100°C, entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 200 ml de DCM y 80 ml de una disolución de HCl 1 M. Tras la separación de la fase de DCM, se extrajo la disolución acuosa con DCM una vez más, y se combinó con la disolución de DCM anterior, que luego se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, entonces se filtró a través de columna corta de gel de sílice, y se aclaró con mezcla de acetato de etilo y hexanos (2:1) hasta que se hubo aclarado completamente la banda de color naranja. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, se obtuvo el residuo 69-2 (aproximadamente el 80% de rendimiento en la mayoría de los casos) como sólido naranja, que es lo suficientemente puro (pureza del 95% por HPLC) para la siguiente etapa. CL-EM m/z: 292 ([M-Boc + H]⁺).

20

Etapa 2

A una disolución del compuesto 69-2 (7,84 g, 20,0 mmoles) en 100 ml de mezcla de MeOH y AcOH (1:9) se le añadieron el correspondiente aldehído (3,0 ml, 30,0 mmoles) y cloruro de estaño (22,6 g, 100 mmoles), se agitó la mezcla resultante a 42°C durante 24 h. Entonces se diluyó la mezcla usando acetato de etilo (300 ml) a temperatura ambiente, y entonces se extinguió con carbonato de sodio sat. (30 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora adicional, entonces se decantó la fase orgánica a otro matraz cónico. Se suspendió el sólido que quedaba en el matraz de reacción con otra porción de acetato de etilo (300 ml), que entonces se decantó y se combinó con una porción anterior de acetato de etilo y entonces se filtró a través de columna corta de gel de sílice y se aclaró con acetato de etilo, tras la eliminación del filtrado a presión reducida, el residuo era lo suficientemente puro para la siguiente etapa y también puede purificarse en columna (hexanos:EtOAc = 1:2) para dar un sólido amarillo pálido 69-3 (3,8 g, 44%). CL-EM m/z: 456 ([M + H]⁺).

35

Etapa 3

A un matraz cargado con el compuesto 69-3 (456 mg, 1 mmol) se le añadió HCl 1,25 M en MeOH (4 ml), entonces se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas, que luego se evaporó hasta sequedad a presión reducida dando el compuesto 4 como sal de HCl, que es bastante puro para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM m/z: 356 ([M + H]⁺).

40

Etapa 4

A una disolución del producto bruto anterior 69-4 (aproximadamente 0,16 mmoles) en MeOH (0,5 ml) se le añadió una disolución madre de NH₂OH preparada previamente (2,0 M, 2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la extinción con TFA (0,4 ml), se sometió la mezcla resultante a purificación mediante

45

HPLC produciendo 25 mg de 3-(2-butil-1-pirrolidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida. Pureza mediante HPLC: 98%; CL-EM m/z: 329 ([M + H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 0,95 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (2H, m), 1,77 (2H, m), 2,52-2,82 (2H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,80 (2H, m), 5,55 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,78-7,92 (2H, m).

5

Ejemplo 69 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-(2-butil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (70)

10 Se preparó el compuesto del título (70) según los procedimientos descritos en el ejemplo 78, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 98%; CL-EM m/z: 343 ([M + H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 0,96 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (2H, m), 1,79 (2H, m), 2,21 (2H, m), 2,82 (2H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,26 (1H, m), 3,60 (2H, m), 4,98 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,82 (1H, s) (1H, d, J = 8,0 Hz).

15 Ejemplo 70 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-(2-hexil-1-pirrolidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (80)

20 Se preparó el compuesto del título (80) según los procedimientos descritos en el ejemplo 68, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 98%; CL-EM m/z: 357 ([M + H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 0,84 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,22-1,38 (4H, m), 1,44 (2H, m), 1,81 (2H, m), 2,52-2,82 (2H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,80 (2H, m), 5,56 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,84 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 9,2 Hz).

25 Ejemplo 71 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-[2-butil-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (81)

30 Se preparó el compuesto del título (81) según los procedimientos descritos en el ejemplo 68, usando 69-4 a través de aminación reductora para introducir un grupo metilo. Pureza mediante HPLC: 98%; CL-EM m/z: 343 ([M + H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 0,99 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,52 (2H, m), 1,83 (2H, m), 2,65-2,92 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,15-3,25 (2H, m), 3,58 (1H, a.), 3,90 (2H, m), 5,73 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,88 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 9,2 Hz).

35 Ejemplo 72 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-(2-hexil-1-piperidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (82)

40 Se preparó el compuesto del título (82) según los procedimientos descritos en el ejemplo 68, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 97%; CL-EM m/z: 343 ([M + H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 0,99 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,52 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,04 (1H, m), 2,20 (2H, m), 2,61 (1H, m), 3,12-3,22 (2H, m), 3,49 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,78 (1H, t, J = 12,0 Hz), 4,98 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,86 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,8 Hz).

45 Ejemplo 73 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-(2-butil-1-piperidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (83)

50 Se preparó el compuesto del título (83) según los procedimientos descritos en el ejemplo 68, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 97%; CL-EM m/z: 371 ([M + H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,22-1,42 (4H, m), 1,47 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,04 (1H, m), 2,20 (2H, m), 2,62 (1H, m), 3,12-3,22 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,68 (1H, m), 3,78 (1H, t, J = 12,0 Hz), 5,01 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,86 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,8 Hz).

55 Ejemplo 74 (Ejemplo de referencia)

Preparación de (E)-N-hidroxi-3-(1-(1-metilpiperidin-3-il)-2-pentil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida (86)

60 Se preparó el compuesto del título (86) según los procedimientos descritos en el ejemplo 71, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 99,3% , t_R = 1,06 min.; CL-EM m/z: 371 ([M + H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,21 (sa, 1H), 3,69 (sa, 2H), 3,69 - 3,66 (m, 1H), 3,37 - 3,27 (picos enmascarados), 3,03 (s, 3H), 2,66 (sa, 1H), 2,29 - 2,22 (m, 3H), 1,94 - 1,90 (m, 2H), 1,54 - 0,94 (m, 4H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ¹³C-RMN (CD₃OD) δ 165,6, 157,6, 139,9, 134,6, 134,1, 132,5, 126,3, 120,4, 115,5, 115,2, 54,9, 54,4, 53,3, 44,1, 32,4, 27,5, 27,3, 26,8, 23,2, 23,1, 14,2.

65

Ejemplo 75 (Ejemplo de referencia)

Preparación de (*E*)-3-(2-hexil-1-(1-(2-hidroxi-etil)piperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida (90)

- 5 Se preparó el compuesto del título (90) según los procedimientos descritos en el ejemplo 68, usando materiales de partida apropiados y alquilación de la piperidina con 2-bromoetanol. CL-EM m/z: 415 ([M + H]⁺).

Ejemplo 76 (Ejemplo de referencia)

- 10 Preparación de N-hidroxi-3-[1-(1-pentil-piperidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (94)

Se preparó el compuesto del título (94) según los procedimientos descritos en el ejemplo 68, usando materiales de partida apropiados (ácido fórmico para la formación del anillo de bencimidazol y aminación reductora de la piperidina con pentanal). Pureza mediante HPLC: 95%; CL-EM m/z: 357 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 9,04 (s, 1H), 7,94 (sa, 2H), 7,78 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 6,57 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 5,14 - 5,10 (m, 1H), 3,85 (dd, 2H, J = 88,0, 9,0 Hz), 3,48 - 3,13 (m, 4H), 2,43 - 2,12 (m, 4H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,39 - 1,29 (m, 4H), 0,94 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

- 15

Ejemplo 77 (Ejemplo de referencia)

- 20 Preparación de N-hidroxi-3-[1-(1-fenil-piperidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (96)

Se preparó el compuesto del título (96) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 98,6%; CL-EM m/z: 391 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,93 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 7,35 - 7,24 (m, 6H), 6,56 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 5,10 (t, 1H, J = 11,4 Hz), 3,91 (dd, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 3,15 - 3,11 (m, 2H), 2,46 - 2,13 (m, 6H).

- 25

Ejemplo 78 (Ejemplo de referencia)

- 30 Preparación de N-hidroxi-3-{1-[1-(3-fenil-propil)-piperidin-3-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrilamida (97)

Se preparó el compuesto del título (97) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 94,5%; CL-EM: 405 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,68 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,31 - 7,17 (m, 6H), 6,54 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 3,71 (dd, 2H, J = 66 Hz, 10,9 Hz), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 3,13 - 3,05 (m, 2H), 2,73 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,38 - 2,04 (m, 8H).

- 35

Ejemplo 79 (Ejemplo de referencia)

- 40 Preparación de 3-[1-[1-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (99)

Se preparó el compuesto del título (99) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 91,9%; t_R = 1,10 min. CL-EM m/z: 357 ([M+H]⁺). ¹H-RMN(DMSO-d₆) δ 0,91 (9H, s), 1,52 (4H, m), 3,09 (1H, m), 3,29 (6H, m), 6,52 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,80 (1H, m), 8,82 (1H, s), 10,25 (1H, sa).

- 45

Ejemplo 80 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-[1-[2-(etil-metil-amino)-etil]-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (79)

- 50 Se preparó el compuesto del título (79) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 99%; t_R = 0,68 min. CL-EM m/z: 359 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,89 (3H, m), 1,23 (3H, m), 1,38 (4H, m), 1,84 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,10 (2H, m), 3,28 (2H, m), 3,52 (2H, m), 4,77 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,71 (1H, m), 7,92 (2H, m), 10,48 (1H, sa).

- 55

Ejemplo 81

Preparación de 3-[2-butil-1-[2-(etil-metil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (85)

- 60 Se preparó el compuesto del título (85) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 95,8%; t_R = 1,04 min. CL-EM m/z: 345 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,95 (3H, m), 1,25 (3H, m), 1,46 (2H, m), 1,81 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,13 (2H, m), 3,27 (2H, m), 3,54 (2H, m), 4,80 (2H, m), 6,60 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,75 (1H, m), 7,92 (2H, m), 10,59 (1H, sa).

Ejemplo 82

Preparación de 3-(2-butil-1-{2-[etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)N-hidroxi-acrilamida (91)

- 5 Se preparó el compuesto del título (91) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 93,5%; $t_R = 0,50$ min. CL-EM (m/z): 389 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 0,94 (3H, m), 1,25 (3H, m), 1,46 (2H, m), 1,83 (4H, m), 3,04 (2H, m), 3,31 (4H, m), 3,50 (4H, m), 4,72 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,61 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,90 (1H, m), 10,20 (1H, sa).

10 Ejemplo 83

Preparación de 3-(1-{2-[etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida (92)

- 15 Se preparó el compuesto del título (92) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 93,5%; $t_R = 0,50$ min. CL-EM (m/z): 389 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 0,94 (3H, m), 1,25 (3H, m), 1,46 (2H, m), 1,83 (4H, m), 3,04 (2H, m), 3,31 (4H, m), 3,50 (4H, m), 4,72 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,61 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,90 (1H, m), 10,20 (1H, sa).

Ejemplo 84 (Ejemplo de referencia)

- 20 Preparación de 3-{1-[2-(butil-etil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (95)
- Se preparó el compuesto del título (95) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 99,9%; CL-EM m/z: 331 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD₃OD) δ 9,29 (s, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 6,53 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz), 5,0 - 4,95 (m, 2H), 3,86 - 3,78 (m, 2H), 3,42 (dd, 2H, $J = 13,3, 7,1$ Hz), 3,28 - 3,26 (m, 2H), 1,74 - 1,71 (m, 2H), 1,43 (qt, 2H, $J = 7,4, 3,8$ Hz), 1,38 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,00 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Ejemplo 85

- 30 Preparación de 3-[2-(4-ciano-butil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (101)
- Se preparó el compuesto del título (101) según los procedimientos descritos en el ejemplo 57, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,9%. CL-EM (ESI) m/z: 384 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD₃OD) δ 7,78 (1H, s), 7,76 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 6,44 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,70 (2H, en pico de agua), 3,50 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,32 (4H, qt, $J = 7,3$ Hz), 3,07 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 2,50 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,99 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 1,78 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,29 (6H, t, $J = 7,3$ Hz).

Ejemplo 86 (Ejemplo de referencia)

- 40 Preparación de 3-{1-[2-(butil-isopropil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (108)
- Se preparó el compuesto del título (108) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 98,8%; $t_R = 1,33$ min. CL-EM m/z: 345 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 0,90 (3H, m), 1,25 (6H, d), 1,35 (2H, m), 1,64 (2H, m), 3,09 (2H, m), 3,51 (1H, m), 3,73 (2H, m), 4,74 (2H, m), 6,52 (1H, d), 7,53 (2H, m), 7,64 (1H, m), 7,80 (1H, m), 8,62 (1H, m), 9,40 (1H, sa), 10,72 (1H, sa).

Ejemplo 87 (Ejemplo de referencia)

- 50 Preparación de N-hidroxi-3-{1-[2-(isopropil-pentil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrilamida (109)
- Se preparó el compuesto del título (109) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. CL-EM m/z: 359 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 0,88 (3H, t), 1,25 (10H, m), 1,64 (2H, m), 3,12 (2H, m), 3,51 (1H, a), 3,60 (1H, a), 3,73 (1H, a), 4,74 (2H, t), 6,51 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,63 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,93 (1H, s), 8,65 (1H, s), 9,46 (1H, a).

Ejemplo 88

- 60 Preparación de 3-[2-(5-ciano-pentil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (110)
- Se preparó el compuesto del título (110) según los procedimientos descritos en el ejemplo 57, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 95,4%. CL-EM (ESI) m/z: 347 ($[M+H]^+$). 1H -RMN (CD₃OD) δ 7,96 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,90 (1H, s), 7,81 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 15,6$ Hz); 6,55 (1H, d, $J = 15,5$ Hz), 4,96 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,69 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,44 (4H, qt, $J = 7,2$ Hz), 3,31 (2H, incluido en el pico de MeOD), 2,51

(2H, t, $J = 6,9\text{ Hz}$), 2,05-1,98 (2H, m), 1,78 (2H, m, $J = 7,4\text{ Hz}$), 1,70 (2H, m, $J = 6,4\text{ Hz}$), 1,41 (3H, t, $J = 7,2\text{ Hz}$).

Ejemplo 89 (Ejemplo de referencia)

5 Preparación de 3-(1-{2-[(3,3-dimetil-butil)-etil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (111)

Se preparó el compuesto del título (111) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 97,7%; CL-EM m/z: 359 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, $J = 8,9\text{ Hz}$), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J = 8,6\text{ Hz}$), 7,51 (d, 1H, $J = 15,7\text{ Hz}$), 6,46 (d, 1H, $J = 15,7\text{ Hz}$), 4,98 - 4,93 (m, 2H), 3,77 - 3,75 (m, 2H), 3,38 (dd, 2H, $J = 13,3, 7,2\text{ Hz}$), 3,22 - 3,18 (m, 2H), 1,60 - 1,59 (m, 2H), 1,33 (t, 3H, $J = 7,1\text{ Hz}$), 0,91 (s, 9H).

10 Sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 9,90 (sa, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,64 (d, 1H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 7,61 (d, 1H, $J = 15,6\text{ Hz}$), 7,52 (d, 1H, $J = 15,8\text{ Hz}$), 4,76 - 4,72 (t, 2H, $J = 7,0$), 3,65 - 3,60 (m, 2H), 3,32 - 3,24 (m, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H), 1,52 - 1,47 (m, 2H), 1,22 (t, 3H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 0,87 (s, 9H).

Ejemplo 90 (Ejemplo de referencia)

20 Preparación de 3-{1-[2-(etil-propil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (112)

Se preparó el compuesto del título (112) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 98,1%; CL-EM m/z: 315 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 9,43 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,53 (d, 1H, $J = 15,7\text{ Hz}$), 6,50 (d, 1H, $J = 15,5\text{ Hz}$), 5,00 - 4,96 (m, 2H), 3,78 (t, 2H, $J = 6,1\text{ Hz}$), 3,37 (dd, 2H, $J = 14,2, 7,2\text{ Hz}$), 3,22 - 3,19 (m, 2H), 1,75 (qt, 2H, $J = 7,5\text{ Hz}$), 1,33 (t, 3H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 0,99 (t, 3H, $J = 7,3\text{ Hz}$).

Ejemplo 91 (Ejemplo de referencia)

30 Preparación de N-hidroxi-3-(1-{2-[isopropil-(2-metil-pentil)-amino]-etil]-1H-benzoimidazol-5-il)-acrilamida (113)

Se preparó el compuesto del título (113) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. CL-EM m/z: 373($[\text{M}+\text{H}]^+$). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0,86 - 0,97 (7H, m), 1,14 - 1,28 (12H, m), 4,70 (2H, a), 6,49 (1H, d), 7,58 - 7,62 (2H, m), 7,73 (1H, d), 7,91 (1H, s), 8,48 (1H, s).

Ejemplo 92

Preparación de 3-{1-[2-(etil-hexil-amino)-etil]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (116)

40 Se preparó el compuesto del título (116) según los procedimientos descritos en el ejemplo 57, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 98,2%, $t_R = 1,27\text{ min}$. CL-EM (ESI) m/z: 373 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,85 (1H, s), 7,78 (1H, d, $J = 8,4\text{ Hz}$), 7,70 (1H, d, $J = 8,7\text{ Hz}$), 7,15 (1H, d, $J = 15,9\text{ Hz}$), 6,53 (1H, d, $J = 15,9\text{ Hz}$), 4,81 (2H), 3,63 (2H, t, $J = 7,7\text{ Hz}$), 3,41 (2H, qt, $J = 7,2\text{ Hz}$), 3,29 (2H), 2,82 (3H, s), 1,74 (2H, m), 1,37 (11H, m), 0,93 (3H, t, $J = 6,9\text{ Hz}$).

Ejemplo 93

Preparación de 3-{1-[2-(butil-etil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (117)

50 Se preparó el compuesto del título (117) según los procedimientos descritos en el ejemplo 57, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 97,3%, $t_R = 1,50\text{ min}$. CL-EM (ESI) m/z: 399 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,95 (1H, s), 7,70 (2H, s), 7,62 (1H, d, $J = 15,9\text{ Hz}$), 6,46 (1H, d, $J = 15,8\text{ Hz}$), 5,24 (2H), 3,50 (2H, t, $J = 8,8\text{ Hz}$), 3,31 (2H, qt, $J = 7,2\text{ Hz}$), 3,17 (2H), 1,63 (2H, m), 1,35 (2H, qt, $J = 7,5\text{ Hz}$), 1,29 (3H, t, $J = 7,2\text{ Hz}$), 0,92 (3H, t, $J = 7,4\text{ Hz}$).

Ejemplo 94

Preparación de 3-{1-[2-(etil-hexil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (118)

60 Se preparó el compuesto del título (118) según los procedimientos descritos en el ejemplo 57, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 94,6%. $t_R = 2,07\text{ min}$. CL-EM (ESI) m/z: 427 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,04 (1H, s), 7,80 (2H, s), 7,72 (1H, d, $J = 15,8\text{ Hz}$), 6,56 (1H, d, $J = 15,6\text{ Hz}$), 4,85 (2H), 3,61 (2H, t, $J = 8,5\text{ Hz}$), 3,42 (2H, qt, $J = 7,2\text{ Hz}$), 3,26 (2H), 1,75 (2H, m), 1,39 (9H, m, $J = 7,5\text{ Hz}$), 0,93 (3H, t, $J = 7,0\text{ Hz}$).

Ejemplo 95 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-[1-(2-dipropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (120)

- 5 Se preparó el compuesto del título (120) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 100%. CL-EM m/z: 331 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,86 (6H, d), 1,64 (4H, m), 3,09 (4H, m), 3,60 (2H, m), 4,76 (2H, m), 6,53 (1H, d), 7,55 (2H, m), 7,65 (1H, m), 7,88 (1H, m), 8,75 (1H, m), 9,93 (1H, sa).

10 Ejemplo 96 (Ejemplo de referencia)

Preparación de N-hidroxi-3-(1-{2-[isopropil-(3-metil-butil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-acrilamida (121)

- 15 Se preparó el compuesto del título (121) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 98,7%; t_R = 1,02 min. CL-EM (m/z): 358 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,88 (6H, d), 1,28 (6H, m), 1,59 (3H, m), 3,10 (3H, m), 3,68 (2H, m), 4,71 (2H, m), 6,50 (1H, d), 7,50 (2H, m), 7,59 (1H, m), 7,63 (1H, m), 8,52 (1H, m), 9,50 (1H, sa), 10,70 (1H, sa).

20 Ejemplo 97 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-(1-{2-[(3,3-dimetil-butil)-metil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (122)

- 25 Se preparó el compuesto del título (122) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 97,8%; t_R = 0,93 min. CL-EM m/z: 345 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,84 (9H, s), 1,52 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,17 (2H, m), 3,68 (2H, m), 4,80 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,59 (2H, m), 7,86 (1H, m), 7,90 (1H, m), 8,82 (1H, m), 10,10 (1H, sa).

Ejemplo 98 (Ejemplo de referencia)

- 30 Preparación de 3-(1-{2-[(2-etil-butil)-metil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (123)

Se preparó el compuesto del título (123) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 97,7%; t_R = 0,87 min. CL-EM m/z: 345 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,81 (6H, m), 1,29 (4H, m), 1,69 (1H, m), 2,89 (3H, s), 3,08 (2H, m), 3,59 (2H, m), 4,77 (2H, m), 6,53 (1H, d), 7,52 (2H, m), 7,86 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,80 (1H, m), 9,54 (1H, sa).

Ejemplo 99 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-[1-{2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil}-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (126)

- 40 Se preparó el compuesto del título (126) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 100%; t_R = 1,01 min. CL-EM m/z: 331 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,88 (9H, s), 1,44 (2H, m), 2,92 (2H, m), 3,50 (2H, m), 4,66 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,58 (2H, m), 7,82 (1H, m), 7,90 (1H, m), 8,74 (1H, m).

45 Ejemplo 100 (Ejemplo de referencia)

Preparación de N-hidroxi-3-{1-[2-(metil-pent-4-enil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrilamida (127)

- 50 Se preparó el compuesto del título (127) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 100%; t_R = 0,92 min. CL-EM m/z: 329 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,17 (2H, m), 2,06 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,10 (2H, m), 3,65 (2H, m), 4,80 (2H, m), 5,03 (2H, m), 5,75 (1H, m), 6,57 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,69 (1H, m), 7,90 (1H, m), 7,97 (1H, m), 8,92 (1H, m), 10,29 (1H, sa).

55 Ejemplo 101 (Ejemplo de referencia)

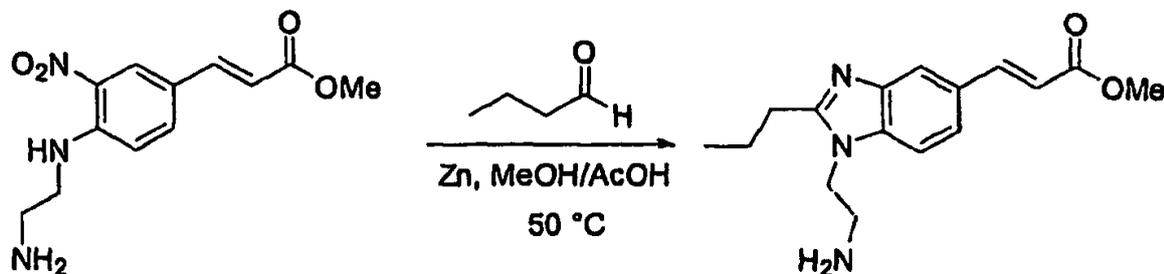
Preparación de 3-(1-{2-[(3,3-dimetil-butil)-propil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (128)

- 60 Se preparó el compuesto del título (128) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 99,0%; t_R = 1,18 min. CL-EM m/z: 373 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,88 (12H, m), 1,51 (2H, m), 1,64 (2H, m), 3,10 (4H, m), 3,63 (2H, m), 4,76 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,65 (2H, m), 7,80 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,83 (1H, m), 9,93 (1H, sa).

Ejemplo 102

Preparación de 3-[1-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (130)

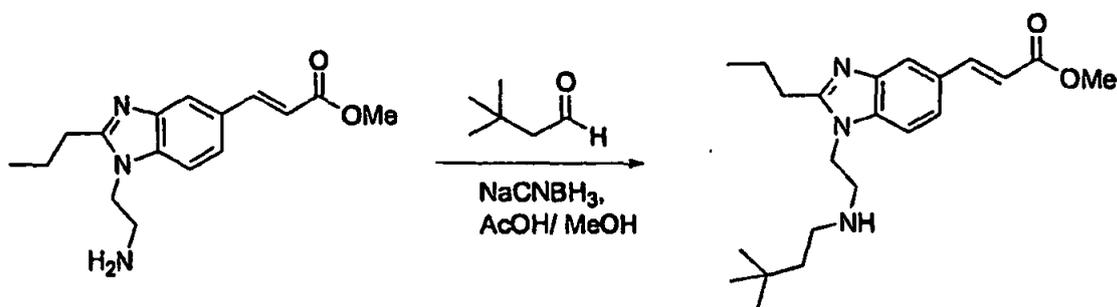
5 Etapa 1: Ciclación



10 Al material de partida (IIIa2, 3,34 g, 12,6 mmoles) en AcOH al 20% en MeOH (33 ml, 0,2 M) se le añadió butiraldehído (1,7 ml, 18,9 mmoles) seguido por polvo de zinc (4,12 g, 63 mmoles). Se calentó la mezcla resultante hasta 50°C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Tras completar la reacción se monitorizó mediante HPLC y CL-EM. Entonces se evaporó el disolvente hasta sequedad y se disolvió el producto bruto con acetato de etilo, posteriormente se añadió carbonato de sodio acuoso saturado hasta pH = 9 y se centrifugó la mezcla a 9000 rpm durante 10 min. Se decantó el líquido y se aclaró el sólido con acetato de etilo (sonicado). Se extrajo el líquido

15 con acetato de etilo y entonces se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, MeOH al 3% en DCM) dando éster metílico del ácido 3-[1-(2-amino-etil)-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico. Rendimiento = 25%, CL-EM m/z: 288 ([M+H]⁺).

20 Etapa 2: Aminación reductora



25 Al éster metílico del ácido 3-[1-(2-amino-etil)-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico (1,2 g, 4,2 mmoles) en MeOH (40 ml) se le añadió 3,3-dimetil-butiraldehído (0,524 ml, 4,2 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a ta durante 2 horas antes de la adición de ácido acético (2 ml) y cianoborohidruro de sodio (0,395 g, 6,3 mmoles) y se agitó la reacción a ta durante 30 minutos adicionales. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en DCM, después de lo cual se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera. Se purificó la fase orgánica combinada, tras el tratamiento final, mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, MeOH al 4% en DCM). CL-EM m/z: 372 ([M+H]⁺).

30 Etapa 3: Formación de ácido hidroxámico.

Se preparó el compuesto del título (130) según los procedimientos descritos en el ejemplo 1 (etapa 4), usando materiales de partida apropiados. Sal de TFA de 130: Pureza mediante HPLC: 99,9%; CL-EM m/z: 373 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 7,89 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 6,44 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 4,81 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,65 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,23 - 3,19 (m, 2H), 3,16 - 3,12 (m, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 2H), 1,65 - 1,61 (m, 2H), 1,16 (t, 3H, 7,3 Hz), 0,96 (s, 9H). Se preparó la sal de diclorhidrato de 130 según los procedimientos descritos en el ejemplo 50, etapas 4 y 5, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 98,1%; CL-EM m/z: 373 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,89 (1H, s a), 9,77 (2H, a, -NH₂⁺), 8,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,97 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,64 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,88 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,41 (2H, m), 3,26 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91 (2H, m), 1,90 (2H, sextete, J = 7,6 Hz), 1,56 (2H, m), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,88 (9H, s); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 162,4, 155,9, 137,4 (CH), 132,8, 132,4, 131,8 (a), 124,6 (CH), 120,2 (CH), 113,2 (CH), 113,0 (CH), 44,9, 44,0, 41,1, 38,6, 29,4 (Cq), 28,9, 27,1, 19,9, 13,5.

Ejemplo 103

Preparación de 3-[1-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (131)

Se preparó el compuesto del título (131) según los procedimientos descritos en el ejemplo 102, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 92%; CL-EM m/z: 401([M+H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 4,91-4,81 (m, 2H), 3,58 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,13-3,08 (m, 4H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

Ejemplo 104

Preparación de 3-[1-[2-[bis-(3,3-dimetil-butil)-amino]-etil]-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (132)

Se preparó el compuesto del título (132) según los procedimientos descritos en el ejemplo 102, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 96%; CL-EM m/z: 485([M+H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 5,00 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,67 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,13 - 3,08 (m, 2H), 1,68 - 1,64 (m, 4H), 1,14 (s, 9H), 0,96 (s, 18H).

Ejemplo 105 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-[1-[2-(2,2-dimetil-propilaminoetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (133)

Se preparó el compuesto del título (133) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 99,9%; CL-EM m/z: 317([M+H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,82 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 4,92 - 4,78 (m, 2H), 3,64 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,98 (s, 2H), 1,09 (s, 9H).

Ejemplo 106 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-(1-[2-[(2,2-dimetil-propil)-propil-amino]-etil]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (134)

Se preparó el compuesto del título (134) según los procedimientos descritos en el ejemplo 76, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 99,9%; CL-EM m/z: 359 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 9,07 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 4,99 - 4,97 (m, 2H), 3,74 (t, 2H = 7,0 Hz), 3,32 - 3,20 (m, 4H), 1,85 - 1,82 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 0,92 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 107

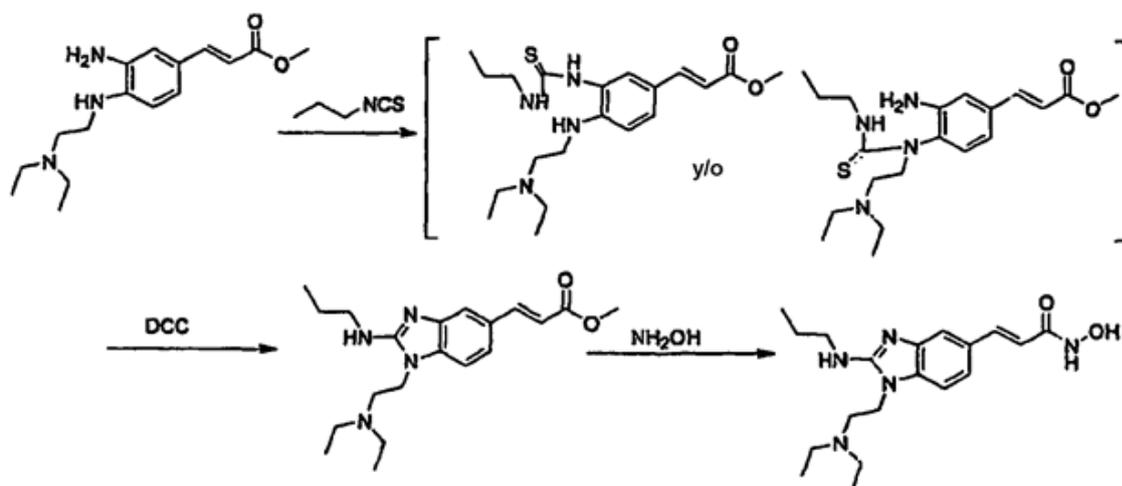
Preparación de 3-[1-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-2-etil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (135)

Se preparó el compuesto del título (135) según los procedimientos descritos en el ejemplo 102, usando materiales de partida apropiados. Pureza mediante HPLC: 94,3%; CL-EM m/z: 359 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 7,69 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 4,80 - 4,70 (m, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 3,20 - 3,19 (m, 2H), 2,95 - 2,90 (m, 2H), 1,56 - 1,52 (m, 2H), 1,42 (t, 3H, 7,4 Hz), 0,81 (s, 9H).

Ejemplo 108

Preparación de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (105)

Se preparó el compuesto del título (105) según el siguiente esquema sintético.



Pureza mediante HPLC: 100%. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0,97 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,22 (6H, m), 1,68 (2H, m), 3,09-3,60 (10H, m), 6,47 (1H, d, $J = 15,80$ Hz), 7,52-7,64 (4H, m), 9,03 (2H, sa), 10,10 (1H, s), 10,81 (1H, s).

5

Ejemplo 109

Preparación de 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxiacrilamida (115)

10

Se preparó el compuesto del título (115) usando el método análogo al compuesto (105). Pureza mediante HPLC: 97%. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0,97 (3H, t, $J = 7,28$), 1,15 (6H, s), 1,69 (2H, m, $J = 7,28$ Hz), 2,89 (6H, s), 3,28 (2H, s), 3,42 (2H, m), 4,15 (2H, s), 6,47 (2H, d, $J = 15,80$), 7,49-7,75 (4H, m), 8,94 (1H, sa), 9,42 (1H, sa), 10,81 (1H, sa), 13,44 (1H, sa).

15

Ejemplo 110

Preparación de 3-(1-{2-[(3,3-dimetil-butil)-metil-amino]-etil}-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida (136)

20

Se preparó el compuesto del título (136) haciendo reaccionar 3-{1-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (130) con formaldehído (10 eq.) y NaBH_3CN (3 eq.) en MeOH. Sal de TFA de 136: pureza mediante HPLC a 254 nm, 99,8%; CL-EM (ESI) m/z : 387 ($[\text{M} + \text{H}]^+$). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,85 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,84 (1H, s), 7,74 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 6,52 (1H, d, $J = 15,5$ Hz), 4,81 (2H, m), 3,62 (2H, similar a t a), 3,20 (2H, m), 3,13 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,01 (3H, s), 1,93 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,10 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 0,93 (9H, s).

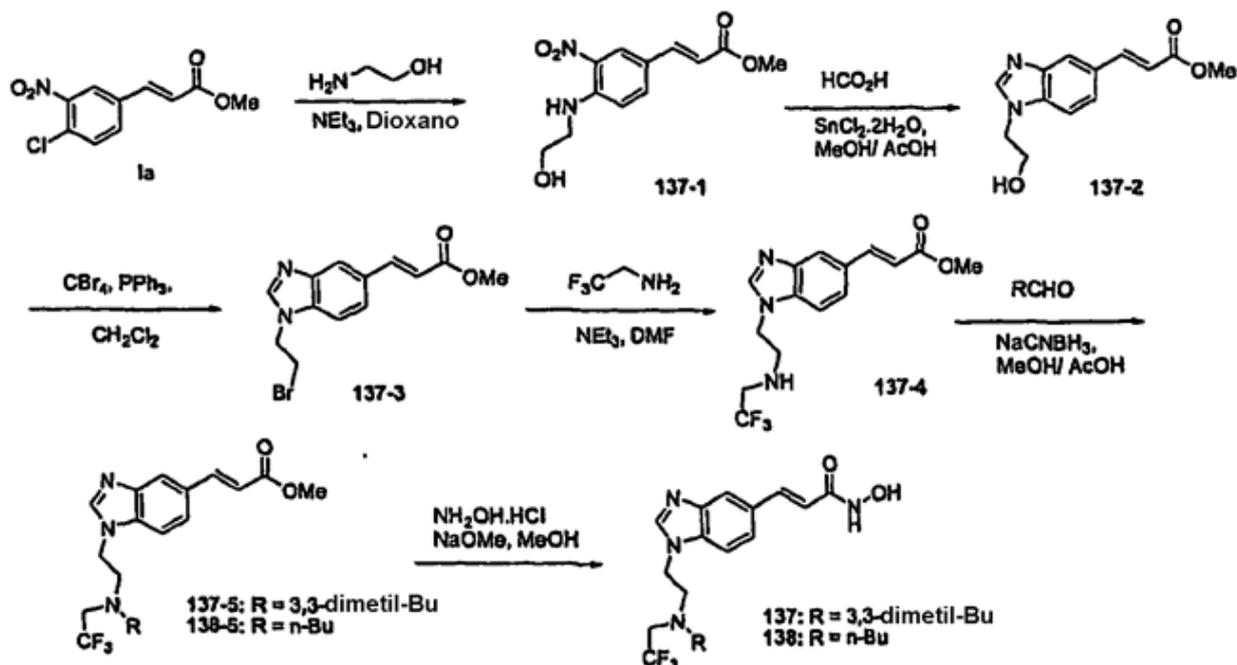
25

Ejemplo 111 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-(1-{2-[(3,3-dimetil-butil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (137)

30

Se preparó el compuesto del título (137) como sal de TFA según los procedimientos descritos tal como sigue.



Etapa 1

- 5 A una disolución de éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-acrílico (1a, 3 g, 12 mmoles) en dioxano (100 ml) se le añadió 2-aminoetanol (2,2 ml, 37 mmoles) y trietilamina (3,4 ml, 25 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 48 horas cuando todo el material de partida se ha convertido en el producto. Se evaporó el disolvente resultante en el compuesto 137-1. Se lavó el sólido con agua (x 3) y se secó sobre Na₂SO₄. Rendimiento: 88%. Pureza a 254 nm: 98%, t_R = 2,4 min. CL-EM m/z: 267 ([M+H]⁺).

10

Etapa 2

- 15 A una disolución de éster metílico del ácido 3-[4-(2-hidroxi-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico (137-1, 0,200 g, 0,75 mmoles) en MeOH (3,7 ml) se le añadieron HCO₂H (0,226 ml, 6 mmoles) y SnCl₂·2H₂O (0,982 g, 3,7 mmoles). Se dejó la mezcla de reacción agitar a 50°C durante 16 horas. Se eliminó el disolvente y se basificó el residuo y entonces se extrajo con acetato de etilo. Se usó el producto bruto sin purificar para la siguiente etapa. CL-EM m/z: 247 ([M+H]⁺).

20

Etapa 3

- 25 A una disolución de éster metílico del ácido 3-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico bruto (137-2, 0,120 g, 0,49 mmoles) en CH₂Cl₂ (3,5 ml) se le añadieron PPh₃ (0,383 g, 1,46 mmoles) y CBr₄ (0,485 g, 1,46 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y entonces se lavó con agua (x2) y salmuera (x1), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el compuesto 137-3 mediante HPLC preparativa de fase inversa. Rendimiento: 80%. Pureza a 254 nm: 99,9%, t_R = 1,2 min. CL-EM m/z: 309/311 ([M+H]⁺).

30

Etapa 4

- 35 A una disolución de éster metílico del ácido 3-[1-(2-bromo-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico (137-3, 72 mg, 0,23 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2,5 ml) en un vial de 4 ml se le añadieron 2,2,2-trifluoroetilamina (185 ml, 2,32 mmoles) y trietilamina (321 ml, 2,32 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 16 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (x2). Entonces, se lavó la fase orgánica combinada con agua (x1) y salmuera (x1). Se usó el producto bruto sin purificar para la siguiente etapa de reacción. CL-EM m/z: 328 ([M+H]⁺).

35

Etapa 5

- 40 Se disolvió el éster metílico del ácido 3-{1-[2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrílico bruto anterior (137-4) en MeOH (2 ml) y AcOH (0,5 ml). Entonces, se añadió 3,3-dimetilbutiraldehído (42 ml, 0,336 mmoles) y se agitó la mezcla resultante durante 2 horas antes de la adición de NaCNBH₃ (21 mg, 0,336 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente y se redisolvió el residuo en CH₂Cl₂ y se

lavó con NaHCO₃ sat. (x2), agua (x2) y salmuera (x1). El 137-5 bruto: CL-EM m/z 412 ([M+H]⁺).

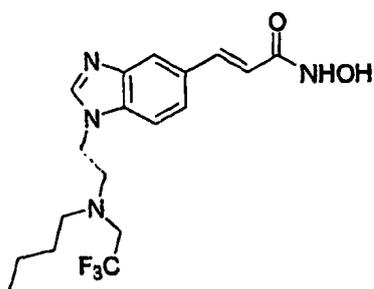
Etapa 6

- 5 Entonces se convirtió el 137-5 bruto en el compuesto del título (137) como sal de TFA según los procedimientos descritos en el ejemplo 1. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,9%, t_R = 2,4 min. CL-EM m/z: 413 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 0,79 (9H, s), 1,04 -1,08 (2H, m), 2,60 - 2,64 (2H, m), 3,11 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,20 (2H, q, J = 9,7 Hz), 4,54 (2H, t, J = 5,3 Hz), 6,61 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,74 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,85 - 7,96 (2H, m), 7,99 (1H, s), 9,11 (1H, s).

10 Ejemplo 112 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-(1-{2-[butil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-etil]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (138)

- 15 Se preparó el compuesto del título (138) según los procedimientos descritos en el ejemplo 111, usando materiales de partida apropiados.



- 20 Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,9%, t_R = 2,8 min. CL-EM m/z: 385 ([M+H]⁺). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 0,79 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,15 - 1,24 (4H, m), 2,64 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,12 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,20 (2H, q, J = 9,7 Hz), 4,55 (2H, t, J = 5,4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,74 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,83 - 7,92 (2H, m), 7,98 (1H, s), 9,07 (1H, s).

Los siguientes compuestos son ejemplos representativos preparados mediante los métodos dados a conocer o análogos a los dados a conocer en los ejemplos 1-112 anteriores:

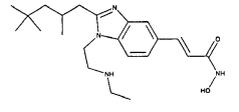
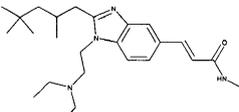
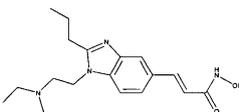
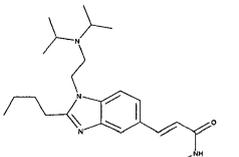
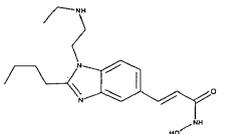
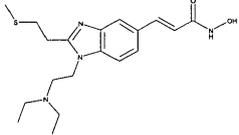
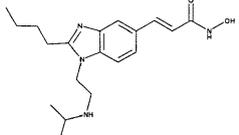
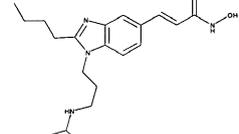
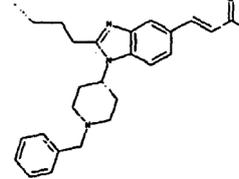
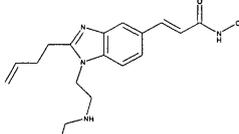
Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
1		387	3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,2-dimetilpropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
2		359	3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isopropil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
3		373	3-[2-butil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
4		391	3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2-metilsulfaniletíl)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
5		375	3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
6		373	3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
7		359	3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
8		359	3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
9		369	3-[2-but-3-inil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
10		371	3-[2-but-3-enil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
11		357	3-[2-but-3-enil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
12		355	3-[2-but-3-inil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
13		413	3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
14		399	3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
15		361	3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
16		331	3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
17		373	3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
18		399	N-hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
19		359	3-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
20		401	3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
21		387	3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
22		399	3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
23		429	3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
24		399	3-[2-ciclohexil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
25		409	3-[2-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
26		385	3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
27		413	3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
28		371	3-[2-hex-3-enil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
29		385	3-[2-hex-3-enil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
30		357	3-[1-(2-etilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

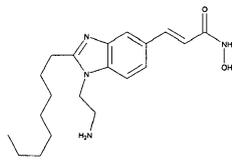
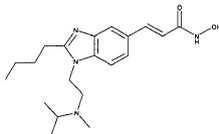
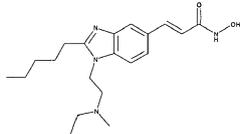
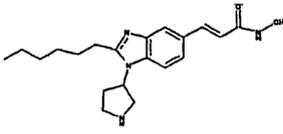
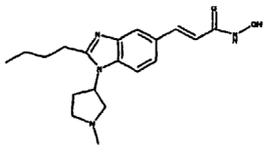
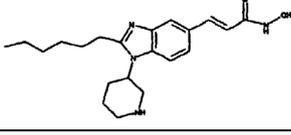
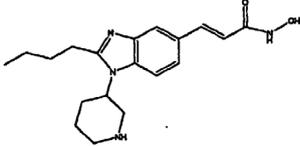
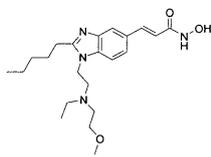
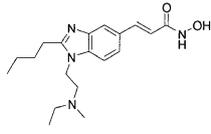
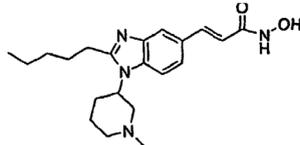
Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
31		387	3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-hexil-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
32		415	N-hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(2,4,4-trimetilpentil)-1H-benzimidazol-5-il]-acrilamida
33		373	3-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
34		427	3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
35		345	N-hidroxi-3-[2-isobutil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-acrilamida
36		345	3-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
37		331	3-[1-(2-etilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
38		443	3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
39		401	N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetilpentil)-1H-benzimidazol-5-il]-acrilamida

Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
40		387	3-[1-(2-etilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
41		415	3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
42		345	3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
43		387	3-[2-butil-1-(2-diisopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
44		331	3-[2-butil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
45		377	3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
46		345	3-[2-butil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
47		359	3-[2-butil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
48		433	3-[1-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-butil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
49		329	3-[2-but-3-enil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
50		373	3-[2-hexil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
51		387	3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
52		359	3-[1-(2-etilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
53		385	N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
54		357	3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
55		359	3-[1-(2-amino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
56		403	3-[1-(2-amino-etil)-2-(2-metoxi-nonil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
57		331	3-[2-butil-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
58		359	3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
59		444	N-{2-[1-(2-dietilamino-etil)-5-(2-hidroxicarbamoil-vinil)-1H-benzoimidazol-2-il]-etil}-3,3-dimetil-butilamida
60		430	3-{1-(2-dietilamino-etil)-2-[2-(2,2-dimetilpropionilamino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
61		416	3-{1-(2-dietilamino-etil)-2-[(2,2-dimetil)-propionilamino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
62		402	N-[1-(2-dietilamino-etil)-5-(2-hidroxicarbamoil-vinil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-butilamida
63		359	3-[1-(2-etilamino-etil)-2-(3,3-dimetil-butil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
64		359	3-[2-(3,3-dimetil-butil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
65		345	3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
66		357	3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
67		396	N-hidroxi-3-[1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida

Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
68		345	3-[1-(2-etilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
69		329	3-(2-butil-1-pirrolidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
70		343	3-(2-butil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
71		359	N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
72		385	N-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-non-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
73		385	N-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-non-6-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
74		345	3-[2-hexil-1-(2-metilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
75		331	N-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
76		373	N-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida

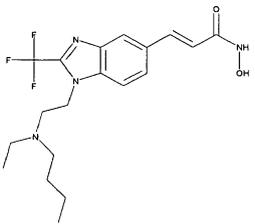
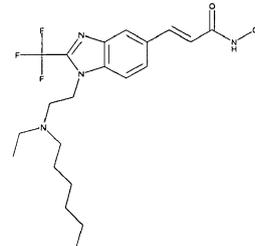
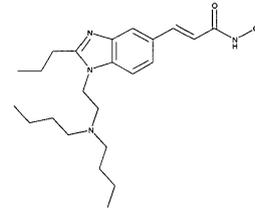
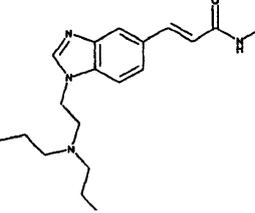
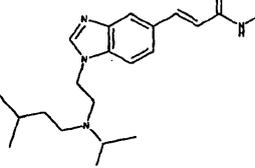
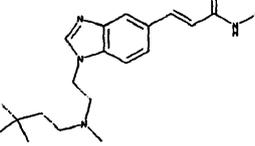
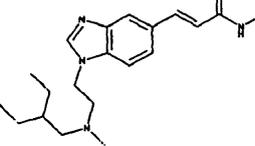
Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
77		359	3-[1-(2-amino-etil)-2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
78		359	3-{2-butil-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
79		359	3-{1-[2-(etil-metil-amino)-etil]-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
80		357	3-(2-hexil-1-pirrolidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
81		343	3-[2-butil-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
82		371	3-(2-hexil-1-piperidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
83		343	3-(2-butil-1-piperidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
84		403	3-(1-{2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
85		345	3-{2-butil-1-[2-(etil-metil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
86		371	N-hidroxi-3-[1-(1-metil-piperidin-3-il)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida

Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
87		359	3-{1-[2-(etil-hexil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
88		345	3-{1-[2-(etil-pentil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
89		373	3-{1-[2-(etil-heptil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
90		415	3-{2-hexil-1-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-3-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
91		389	3-(2-butil-1-[2-[etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
92		403	3-(1-[2-[etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil]-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
93		377	(E)-N-hidroxi-3-(1-(1-fenilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida

Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
94		357	(E)-N-hidroxi-3-(1-(1-pentilpiperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
95		331	3-{1-[2-(butil-etil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
96		391	(E)-N-hidroxi-3-(1-(1-fenilpiperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
97		405	(E)-N-hidroxi-3-(1-(1-(3-fenilpropil)-piperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
98		391	(E)-N-hidroxi-3-(1-(1-(3-fenilpropil)-pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
99		357	3-{1-[1-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
100		303	(E)-3-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida

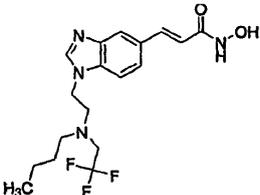
Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
101		384	3-[2-(4-ciano-butil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
102		343	(E)-3-(1-(1-butilpiperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
103		355	(E)-N-hidroxi-3-(1-(1-(pent-4-enil)piperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
104		371	(E)-3-(1-(1-(3,3-dimetilbutil)-piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
105		360	3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
107		331	(E)-N-hidroxi-3-(1-(2-(isopropil-(propil)amino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
108		345	3-{1-[2-(butil-isopropil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
109		359	N-hidroxi-3-{1-[2-(isopropil-pentilamino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrilamida

Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
110		398	3-[2-(5-ciano-pentil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
111		359	3-(1-{2-[(3,3-dimetil-butil)-etilamino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
112		317	3-{1-[2-(etil-propil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
113		373	N-hidroxi-3-(1-{2-[isopropil-(2-metil-pentil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-acrilamida
114		399	(E)-N-hidroxi-3-(1-{2-(isopropil(4,4,4-trifluorobutil)-amino)etil}-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
115		374	3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
116		373	3-{1-[2-(etil-hexil-amino)-etil]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida

Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
117		399	3-{1-[2-(butil-etil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
118		427	3-{1-[2-(etil-hexil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
119		401	(E)-3-(1-(2-(dibutilamino)etil)-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
120		331	3-[1-(2-dipropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
121		359	N-hidroxi-3-(1-[2-[isopropil-(3-metil-butil)-amino]-etil]-1H-benzoimidazol-5-il)-acrilamida
122		345	3-(1-[2-[(3,3-dimetil-butil)-metilamino]-etil]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
123		345	3-(1-[2-[(2-etil-butil)-metilamino]-etil]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida

Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
124		415	(E)-3-(1-(2-(bis(3,3-dimetil-butil)amino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
125		359	(E)-3-(1-(2-(diisobutilamino)-etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
126		331	3-{1-[2-(3,3-dimetilbutilamino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
127		329	N-hidroxi-3-{1-[2-(metil-pent-4-enil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrilamida
128		373	3-(1-{2-[(3,3-dimetil-butil)-propilamino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
129		363	3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
130		373	3-{1-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida

Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
131		401	3-[1-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
132		485	3-[1-{2-[bis-(3,3-dimetil-butil)-amino]-etil}-2-(2,2-dimetilpropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
133		317	3-{1-[2-(2,2-dimetilpropilamino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
134		359	3-(1-{2-[(2,2-dimetil-propil)-propilamino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
135		359	3-{1-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-2-etil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
136		387	3-(1-{2-[(3,3-dimetil-butil)-metil-amino]-etil}-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
137		413	3-(1-{2-[(3,3-dimetil-butil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida

Compuesto	Estructura	m/z[M+H] ⁺	NOMBRE
138		385	3-(1-(2-[butil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etil)-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida

PRUEBAS BIOLÓGICAS Y ENSAYOS ENZIMÁTICOS

Purificación y expresión de la proteína GST-HDAC1 recombinante

5 Se preparó una biblioteca de ADNc humano usando células SW620 cultivadas. Se clonó por separado la amplificación de la región codificante de HDAC1 humana de esta biblioteca de ADNc en el vector pDEST20 de expresión de baculovirus (GATEWAY Cloning Technology, Invitrogen Pte Ltd). Se confirmó el constructor pDEST20-HDAC1 mediante secuenciación del ADN. Se preparó el baculovirus recombinante usando el método Bac-To-Bac siguiendo las instrucciones del fabricante (Invitrogen Pte Ltd). Se determinó que el título de baculovirus mediante ensayo de placas era de aproximadamente 10⁸ UFP/ml.

15 Se realizó la expresión de GST-HDAC1 infectando células SF9 (Invitrogen Pte Ltd) con baculovirus pDEST20-HDAC1 a MOI=1 durante 48 h. Se incubó el lisado celular soluble con perlas de glutatión-Sepharose 4B equilibradas previamente (Amersham) a 4°C durante 2 h. Se lavaron las perlas con tampón PBS 3 veces. Se eluyó la proteína GST-HDAC1 mediante tampón de elución que contenía Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, Triton X-100 al 1% y glutatión reducido 10 mM o 20 mM. Se dializó la proteína GST-HDAC1 purificada con tampón de almacenamiento de HDAC que contenía Tris 10 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM y MgCl₂ 3 mM. Se añadió glicerol al 20% a la proteína GST-HDAC1 purificada antes del almacenamiento a -80°C.

Ensayo de HDAC *in vitro* para la determinación de valores de CI₅₀

25 Se ha llevado a cabo el ensayo en un formato de 96 pocillos y se ha aplicado el ensayo de actividad de HDAC basado en fluorescencia BIOMOL. La reacción estaba compuesta por tampón de ensayo, que contenía Tris 25 mM, pH 7,5, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1 mM, BSA 1 mg/ml, compuestos sometidos a prueba, una concentración apropiada de enzima HDAC1, sustrato genérico *Flur de lys* 500 uM para enzima HDAC1 y posteriormente se incubó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió el revelador *Flur de lys* y se incubó la reacción durante 10 min. En resumen, la desacetilación del sustrato sensibiliza el revelador, que entonces genera un fluoróforo. Se excita el fluoróforo con luz a 360 nm y se detecta la luz emitida (460 nm) en un lector de placas fluorométrico (sistema de detección Tecan Ultra Microplate, Tecan Group Ltd.).

35 Se ha usado el software analítico, Prism 4,0 (GraphPad Software Inc) para generar la CI₅₀ de una serie de datos. Se define la CI₅₀ como la concentración de compuesto requerida para la inhibición del 50% de la actividad de la enzima HDAC.

Se muestran los resultados de la inhibición de la enzima HDAC de compuestos representativos en la tabla 1 (la unidad es micromolar).

Tabla 1. CI₅₀ de la actividad de la enzima HDAC1 (la unidad es micromolar)

Compuesto	CI ₅₀ (μM)	Compuesto	CI ₅₀ (μM)	Compuesto	CI ₅₀ (μM)
1	0,042	47	0,21	93	0,23
2	0,38	48	0,43	94	0,064
3	0,15	49	0,11	95	0,052
4	0,12	50	0,036	96	0,080
5	0,17	51	0,066	97	0,10
6	0,18	52	0,025	98	0,32
7	0,091	53	0,10	99	0,12

ES 2 367 811 T3

Compuesto	Cl ₅₀ (μM)	Compuesto	Cl ₅₀ (μM)	Compuesto	Cl ₅₀ (μM)
8	0,052	54	0,048	100	0,19
9	0,21	55	0,037	101	0,08
10	0,14	56	0,029	102	0,54
11	0,070	57	0,090	103	0,10
12	0,064	58	0,030	104	0,41
13	0,42	59	0,077	105	0,13
14	0,077	60	0,10	107	0,074
15	0,085	61	0,070	108	0,043
17	0,13	62	0,054	109	0,048
19	0,064	63	0,051	110	0,044
20	0,26	64	0,10	111	0,029
21	0,38	65	0,078	112	0,12
22	0,064	66	0,34	113	0,016
23	0,045	68	0,034	114	0,063
24	0,51	70	0,068	116	0,10
25	0,23	71	0,040	117	0,19
26	0,040	72	0,017	118	0,48
27	0,23	73	0,026	119	0,18
28	0,021	74	0,028	120	0,11
29	0,13	75	0,050	121	0,079
30	0,021	76	0,018	122	0,037
31	0,045	77	0,026	123	0,027
32	0,060	78	0,044	124	0,085
33	0,23	79	0,040	125	0,16
34	0,88	80	0,040	126	0,042
35	0,082	81	0,12	127	0,078
36	0,096	82	0,10	128	0,031
37	0,091	83	0,19	129	0,77
38	0,56	84	0,063	130	0,036
39	0,024	85	0,11	131	0,066
40	0,027	86	0,16	133	0,072
41	0,062	87	0,10	134	0,22

Compuesto	Cl ₅₀ (μM)	Compuesto	Cl ₅₀ (μM)	Compuesto	Cl ₅₀ (μM)
42	0,15	88	0,047	135	0,074
43	0,33	89	0,080	136	0,053
44	0,054	90	0,51	137	0,093
45	0,053	91	0,060	138	0,10
46	0,049	92	0,050		

Ensayo de proliferación basado en células para determinar los valores de GI₅₀

5 Se obtuvieron líneas celulares de cáncer de colon humano (Colo205, HCT116), línea celular de cáncer de ovario (A2780), línea celular de hepatoma (HEP3B), línea celular de cáncer de próstata (PC3) de ATCC o ECACC. Se cultivaron las células Colo205 en RPMI 1640 que contenía L-glutamina 2 mM, FBS al 5%, piruvato de Na 1,0 mM, 1 U/ml de penicilina y 1 μg de estreptomina. Se cultivaron las células HCT116 en McCoy's que contenía RPMI 1640 que contenía L-glutamina 2 mM, FBS al 5%, 1 U/ml de penicilina y 1 μg de estreptomina. Se cultivaron las células A2780 en RPMI 1640 que contenía L-glutamina 2 mM, FBS al 5%, 1 U/ml de penicilina y 1 μg de estreptomina. Se cultivaron las células HEP3B en EMEM que contenía L-glutamina 2 mM, FBS al 5%, aminoácido no esencial al 1%, piruvato de Na 1 mM, 1 U/ml de penicilina y 1 μg de estreptomina. Se cultivaron células PC3 en F12K, L-glutamina 2 mM, FBS al 5%, 1 U/ml de penicilina y 1 μg de estreptomina. Se sembraron las células PC3, Colo205 y HCT116 en placa de 96 pocillos a 1000, 5000 y 6000 células por pocillo respectivamente. Se sembraron las células A2780 y HEP3B en placa de 96 pocillos a 4000 células por pocillo respectivamente. Se incubaron las placas a 37°C, CO₂ al 5%, durante 24 h. Se trataron las células con compuestos a diversas concentraciones durante 96 h. Entonces se monitorizó el crecimiento celular usando ensayo de proliferación celular CyQUANT® (Invitrogen Pte Ltd). Se representaron gráficamente las curvas de respuesta a la dosis para determinar los valores de IC₅₀ para los compuestos usando XL-fit (ID Business Solution, Emeryville, CA). Se define la IC₅₀ como la concentración de compuesto requerida para la inhibición del 50% del crecimiento celular.

20 Se muestran en las tablas 2 y 3 los resultados de la actividad de inhibición del crecimiento o celular de compuestos representativos. Los datos indicaron que los compuestos de esta invención son activos en la inhibición del crecimiento de células tumorales.

25 Tabla 2. Actividad de inhibición del crecimiento o celular en células Colo205 (la unidad es micromolar)

Compuesto	IC ₅₀ (μM)	Compuesto	IC ₅₀ (μM)	Compuesto	IC ₅₀ (μM)
1	0,50	47	3,6	93	2,14
2	2,12	48	0,78	94	0,60
3	2,22	49	1,75	95	0,57
4	2,62	50	0,17	96	0,70
5	2,58	51	0,26	97	0,67
6	2,69	52	0,21	99	1,89
7	0,81	53	1,05	100	2,25
8	0,56	54	0,46	101	2,44
9	1,87	55	0,91	102	2,08
10	1,77	56	0,90	103	0,48
11	0,48	57	0,65	104	1,99
12	0,51	58	0,38	105	1,77
13	5,5	59	2,28	107	0,63
14	0,63	60	2,48	108	0,44
15	1,50	61	1,32	109	0,49
17	1,19	62	2,60	110	1,74
19	0,53	63	0,54	111	0,21

Compuesto	IC ₅₀ (μM)	Compuesto	IC ₅₀ (μM)	Compuesto	IC ₅₀ (μM)
20	2,66	64	0,73	112	0,88
21	2,51	65	0,56	113	0,61
22	0,75	66	8,8	114	0,72
23	0,19	68	0,52	116	0,70
24	2,99	70	7,0	117	1,80
25	2,38	71	0,24	118	1,88
26	0,37	72	0,16	119	0,77
27	1,42	73	0,23	120	0,49
28	0,18	74	0,55	121	0,49
29	1,92	75	1,20	122	0,15
30	0,31	76	0,29	123	0,15
31	0,42	77	0,67	124	0,54
32	0,74	78	0,54	125	0,68
33	2,11	79	0,45	126	0,42
34	4,4	80	1,37	127	0,34
35	0,66	81	1,00	128	0,14
36	0,86	82	1,23	129	3,9
37	1,09	83	4,9	130	0,15
38	1,94	84	1,03	131	0,33
39	0,23	85	1,52	133	0,56
40	0,16	86	2,08	134	2,30
41	0,92	87	1,07	135	0,26
42	0,98	88	0,55	136	0,39
43	1,86	89	0,87	137	1,97
44	0,87	90	8,1	138	1,96
45	0,54	91	2,40		
46	0,48	92	1,82		

Tabla 3. Actividad de la inhibición del crecimiento o celular en varias líneas celulares de cáncer

Compuesto	Líneas celulares			
	HCT116	A2780	PC3	HEP3B
1	++	+++	+++	++
7	+	+	++	
8	++	++	+++	+
22	+	+++	+++	
23	++	+++	+++	
30	++	+++	+++	
40	+++	+++	+++	
44	+	++	+++	
46	+++	+++	+++	++
50	+++	+++	+++	

Compuesto	Líneas celulares			
	HCT116	A2780	PC3	HEP3B
52	+++	+++	+++	
58	+++	+++	+++	+++
71	+++	+++	+++	
111				+++
130	+++	+++	+++	

("+++” para IC₅₀ < 0,5 µM, “++” para IC₅₀ entre 0,5 y 1,0 µM, “+” para IC₅₀ entre de 1,0 µM a 5,0 µM)

Ensayo de acetilación de histona H3

- 5 Un distintivo de la inhibición de la histona desacetilasa (HDAC) es el aumento en el nivel de acetilación de histonas. La acetilación de histonas, incluyendo H3, H4 y H2A puede detectarse mediante inmunotransferencia (de tipo Western). Se sembraron células Colo205, aproximadamente 5×10^5 células, en el medio descrito anteriormente, se cultivaron durante 24 h y posteriormente se trataron con agentes inhibidores de HDAC y un control positivo a una concentración final de 10 µM. Tras 24 h, se recogieron las células y se lisaron según las instrucciones del kit de lisis celular de mamíferos Sigma. Se cuantificó la concentración de proteína usando el método BCA (Sigma Pte Ltd). Se separó el lisado de proteína usando gel de bis-tris de SDS-PAGE al 4-12% (Invitrogen Pte Ltd) y se transfirió sobre una membrana de PVDF (BioRad Pte Ltd). Se exploró con sonda la membrana usando anticuerpo primario específico para histona H3 acetilada (Upstate Pte Ltd). Se usó el anticuerpo de detección, anticuerpo de cabra anti-conejo conjugado con HRP según las instrucciones de fabricación (Pierce Pte Ltd). Tras retirar el anticuerpo de detección de la membrana, se añadió un sustrato quimioluminiscente potenciado para la detección de HRP (Pierce Pte Ltd) sobre la membrana. Tras la retirada del sustrato, se expuso la membrana a una película de rayos X (Kodak) durante 1 s - 20 min. Se reveló la película de rayos X usando el procesador de películas de rayos X. La densidad de cada banda observada sobre la película revelada pudo analizarse cualitativamente usando el software UVP Bioimaging (UVP, Inc, Upland, CA). Entonces se normalizaron los valores frente a la densidad de la actina en las muestras correspondientes para obtener la expresión de la proteína.

Se muestran los resultados del ensayo de inmunotransferencia usando anticuerpo anti-histona H3 acetilada en la tabla 4 para los compuestos representativos de esta invención.

25 Tabla 4

Compuesto	Actividades de acetilación de histona (Histona 3)	Compuesto	Actividades de acetilación de histona (Histona 3)	Compuesto	Actividades de acetilación de histona (Histona 3)
1	Activo	30	Activo	49	Activo
2	Activo	32	Activo	50	Activo
3	Activo	35	Activo	52	Activo
7	Activo	36	Activo	55	Activo
8	Activo	37	Activo	58	Activo
11	Activo	39	Activo	63	Activo
12	Activo	40	Activo	65	Activo
14	Activo	41	Activo	68	Activo
17	Activo	42	Activo	71	Activo
19	Activo	44	Activo	74	Activo
22	Activo	45	Activo	130	Activo
26	Activo	46	Activo		
28	Activo	48	Activo		

Estos datos demuestran que los compuestos de esta invención inhiben histona desacetilasas, dando como resultado ese modo la acumulación de histonas acetiladas tales como H3.

Medición de la estabilidad microsómica

Las mediciones de la estabilidad metabólica en el ensayo *in vitro* usando microsomas hepáticos ayuda en la predicción del aclaramiento hepático *in vivo* y la estabilidad del compuesto hacia las reacciones de biotransformación de fase I mediadas por las isozimas P450.

Se adquirió el microsoma hepático humano combinado (HLM) de BD Gentest (BD BioSciences). Las incubaciones consistían en el compuesto de prueba (5 μ M) o compuesto control (verapamilo), disolución A del sistema generador de NADPH (NADP⁺ 25 mM, glucosa-6-fosfato 66 mM, MgCl₂ 66 mM en H₂O), disolución B del sistema generador de NADPH (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 40 U/ml en citrato de sodio 5 mM) y de proteína microsómica 1,0 mg/ml, respectivamente, en tampón fosfato de potasio 100 mM (pH 7,4). Se incubaron las muestras durante 0, 5, 15, 30, 45, 60 min. Se terminó la reacción con acetonitrilo al 80% enfriado con hielo y DMSO al 20%. Se centrifugaron posteriormente las muestras a 4°C durante 15 min. a 2.000 rpm. Se transfirieron 100 μ l del sobrenadante a la placa CL-EM para análisis. Antes del análisis cuantitativo, se ajustó el compuesto en máquina CL/EM para obtener la condición de EM optimizada. Se realizó la cromatografía líquida sobre una columna Luna C18 (Phenomenex U.S.A., Torrance, CA) (2 x 50 mm, 5 mM). Se calcula el % del compuesto que permanece (mediante el área) en cada punto de tiempo con respecto al tiempo 0 min. Se representa el % restante frente al tiempo (min.) para obtener la curva y usar el software Prism para obtener el $t_{1/2}$. Éstos se demuestran en la tabla 5.

Tabla 5

Compuesto	$t_{1/2}$ (min.)	Compuesto	$t_{1/2}$ (min.)
1	>30	52	>30
2	>30	58	>30
8	>30	63	>30
11	>30	68	>30
12	>30	71	>30
14	>30	74	>30
19	>30	78	>30
35	>30	80	>30
40	>30	88	>30
44	>30	108	>30
46	>30	130	>30

Se espera que el $t_{1/2}$ >30 min. *in vitro* medido para los compuestos anteriores significa que se espera que la contribución al aclaramiento del compuesto debido al metabolismo sea baja en la situación *in vivo* y por tanto ayude en la producción de una semivida más larga y un aumento de la exposición de los compuestos.

Los resultados anteriores demostraron que los compuestos de fórmula (I) eran metabólicamente estables en el ensayo de microsoma hepático humano. Junto con las propiedades fisicoquímicas apropiadas, por ejemplo, peso molecular, logP y alta solubilidad, los compuestos anteriores podrían presentar una exposición farmacológica y un efecto adecuados en el organismo cuando se administra por vía intravenosa o especialmente por vía oral.

Estudios farmacocinéticos (PK) *in vivo*

Se disolvió el compuesto en una disolución apropiada (solución salina o DMA y Cremaphor en solución salina) a 1 mg/ml para la administración intravenosa (i.v.), o en metilcelulosa al 0,5%, Tween 80 al 0,1% en agua a 5 mg/ml para la administración oral. Se aleatorizaron ratones según el peso corporal, se agruparon en tres por punto de tiempo. Se administraron a los ratones dosis i.v. únicas (10 mg/kg) a través de la vena de la cola, o dosis orales únicas (50 mg/kg) a través de sonda nasogástrica. En los puntos de tiempo predefinidos (antes de la dosis, 5 ó 10, 30 min., 1, 2, 4, 8 y 24 h), se sacrificó un grupo de ratones mediante sobredosis con CO₂ y se extrajeron muestras de sangre mediante punción cardiaca. Se centrifugaron inmediatamente las muestras de sangre durante 10 min. a 3000 rpm para separar el plasma, y se mantuvo el plasma congelado a -80°C hasta el análisis mediante CL/EM/EM. Antes del análisis de muestras, se desarrolló el método para el ensayo CL/EM/EM. Se validó el método para la señal-respuesta de los patrones de calibración, la estabilidad del inyector automático para la curva de calibración intradía e interdía de -15 horas usando ocho patrones de calibración excluyendo el blanco de plasma. Se prepararon las muestras de QC a tres concentraciones diferentes por triplicado para determinar la exactitud y precisión. Se compararon las muestras de QC extraídas con muestras no extraídas para determinar la eficacia de extracción del

analito. Se determinó el LLOQ usando muestras por triplicado de 1 ng/ml y 2 ng/ml para obtener la exactitud y precisión en el extremo inferior. Se analizaron las muestras usando el método validado. Se analizaron los datos mediante el modelo no compartimental usando el software WinNolin 4.0 (Pharsight, Mountain View, CA, EE.UU.). Se usaron los valores medios para los perfiles de concentración- tiempo del compuesto en plasma en el estudio PK en ratones.

El parámetro PK AUC_{0-último} que proporciona la información sobre la exposición global del fármaco *in vivo* es uno de los parámetros PK/PD clave que ayuda en la predicción de la eficacia de un compuesto anticancerígeno. Cuanto mayor sea el valor de AUC, mejor será la eficacia *in vivo* del compuesto a una potencia *in vitro* similar. Se mostraron los datos farmacocinéticos de compuestos seleccionados en la tabla 5 y en tabla 6 a continuación.

Tabla 6. Datos farmacocinéticos representativos [los compuestos estaban en forma de sal de ácido clorhídrico (2HCl), dosificados a 50 mg/kg, v.o.]

Compuesto	AUC _{0-último} (ng.h/ml)
1	1868
8	1836
130	1050

Los datos en la tabla 6 demostraron además que los compuestos con alta estabilidad metabólica tal como se muestra mediante los compuestos representativos en la tabla 5 junto con las propiedades fisicoquímicas apropiadas, por ejemplo, peso molecular, logP y alta solubilidad, permitieron producir una exposición farmacológica y un efecto adecuados en el animal cuando se administraron por vía oral.

20 Efecto antineoplásico (o antitumoral) *in vivo* de agentes de inhibición de HDAC:

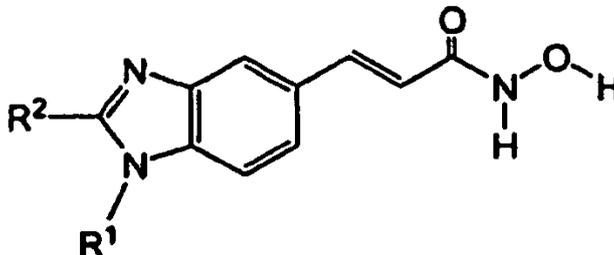
Entonces puede determinarse la eficacia de los compuestos de la invención usando estudios de xenoinjerto en animales *in vivo*. El modelo de xenoinjerto en animales es uno de los usados más comúnmente en modelos de cáncer *in vivo*.

En estos estudios, se les implantaría a ratones desnudos atímicos hembra (Harlan), de 12-14 semanas de edad, por vía subcutánea en el costado, 5×10^6 células de células de tumor de colon humano HCT116, o 5×10^6 células de células de tumor de ovario humano A2780, o 5×10^6 células de células de cáncer de próstata PC3. Cuando el tumor alcanza el tamaño de 100 mm³, los ratones desnudos con xenoinjerto se combinarían por parejas en diversos grupos de tratamiento. Los inhibidores de HDAC seleccionados pueden disolverse en vehículos apropiados y administrarse a ratones desnudos con xenoinjerto por vía intraperitoneal, por vía intravenosa o por vía oral diariamente durante 14-21 días. El volumen de dosificación será de 0,01 ml/g de peso corporal. Se preparará el paclitaxol, usado como control positivo, para la administración intravenosa en un vehículo apropiado. El volumen de dosificación para el paclitaxol será 0,01 ml/g de peso corporal. Se calculará el volumen tumoral cada dos días o dos veces a la semana tras la inyección usando la fórmula: Volumen (mm³)=(w²x l)/2, en la que w = anchura y l = longitud en mm de un tumor HCT116 o A2780 o PC3. Los compuestos de esta invención que se someten a prueba mostrarían una reducción significativa en el volumen tumoral con respecto a controles tratados sólo con vehículo. La histona acetilada con relación al grupo control tratado con vehículo cuando se mida se acumulará. Por tanto, el resultado indicará que los compuestos de esta invención son eficaces en el tratamiento de una enfermedad/trastorno proliferativo tal como cáncer.

Los detalles de las realizaciones específicas descritas en esta invención no han de interpretarse como limitaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



Fórmula 1

5 en la que

R¹ es un grupo de fórmula:

10 $-(CR^{20}R^{21})_m-(CR^{22}R^{23})_n-(CR^{24}R^{25})_o-NR^{26}R^{27}$;

R² se selecciona del grupo que consiste en: alquilo y heteroalquilo, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de ellos con uno o más sustituyentes opcionales seleccionándose cada sustituyente opcional del grupo que consiste en halógeno, =O, -CN, alquenoilo, alquinilo y alcoxilo;

15 cada R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenoilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo, alquenoiloxilo, alquinioloxilo, cicloalquiloiloxilo, heterocicloalquiloiloxilo, ariloxilo, arilalquiloiloxilo, fenoxilo, benciloxilo heteroariloxilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo -COOH, -C(O)OR³, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ y acilo, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de ellos; o

25 R²⁰ y R²¹ cuando se toman en conjunto pueden formar un grupo de fórmula =O o =S, y/o

R²² y R²³ cuando se toman en conjunto pueden formar un grupo de fórmula =O o =S, y/o

30 R²⁴ y R²⁵ cuando se toman en conjunto pueden formar un grupo de fórmula =O o =S;

cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo;

35 cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y un alquilo;

cada R²⁸ y R²⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

40 H, halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenoilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenoilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alquenoiloxilo, alquinioloxilo, cicloalquiloiloxilo, heterocicloalquiloiloxilo, ariloxilo, arilalquiloiloxilo, heteroariloxilo, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxilo, benciloxilo, COOH, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, SR⁵, y acilo, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de ellos, o R²⁶ y R²⁷ cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

m, n y o son números enteros seleccionados independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

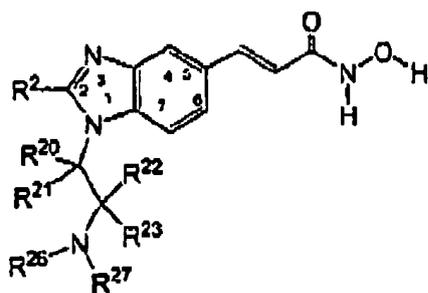
50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la suma de m+n+o es 2 ó 3.

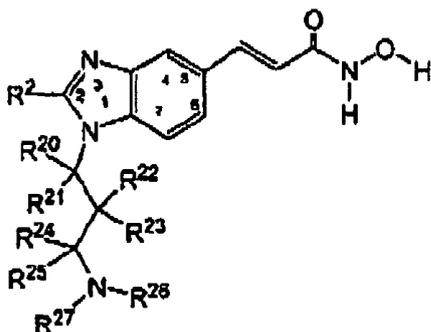
3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
- (CR²⁰R²¹)₂-NR²⁸R²⁷;
 - (CR²²R²³)₂-NR²⁸R²⁷;
 - (CR²⁴R²⁵)₂-NR²⁶R²⁷;
 - (CR²⁰R²¹)-(CR²²R²³)-NR²⁸R²⁷;
 - (CR²⁰R²¹)(CR²⁴R²⁵)-NR²⁶R²⁷;
 - (CR²²R²³)-(CR²⁴R²⁵)-NR²⁶R²⁷;
 - (CR²⁰R²¹)₃-NR²⁶R²⁷;
 - (CR²²R²³)₃-NR²⁶R²⁷;
 - (CR²⁴R²³)₃-NR²⁶R²⁷;
 - (CR²⁰R²¹)₂-(CR²²R²³)-NR²⁸R²⁷;
 - (CR²⁰R²¹)₂-(CR²⁴R²⁵)-NR²⁶R²⁷;
 - (CR²⁰R²¹)-(CR²²R²³)₂-NR²⁶R²⁷;
 - (CR²²R²³)₂-(CR²⁴R²⁵)-NR²⁸R²⁷;
 - (CR²⁰R²¹)-(CR²⁴R²⁵)₂-NR²⁶R²⁷;
 - (CR²²R²³)-(CR²⁴R²⁵)₂-NR²⁶R²⁷; y
 - (CR²⁰R²¹)-(CR²²R²³)-(CR²⁴R²⁵)-NR²⁶R²⁷.

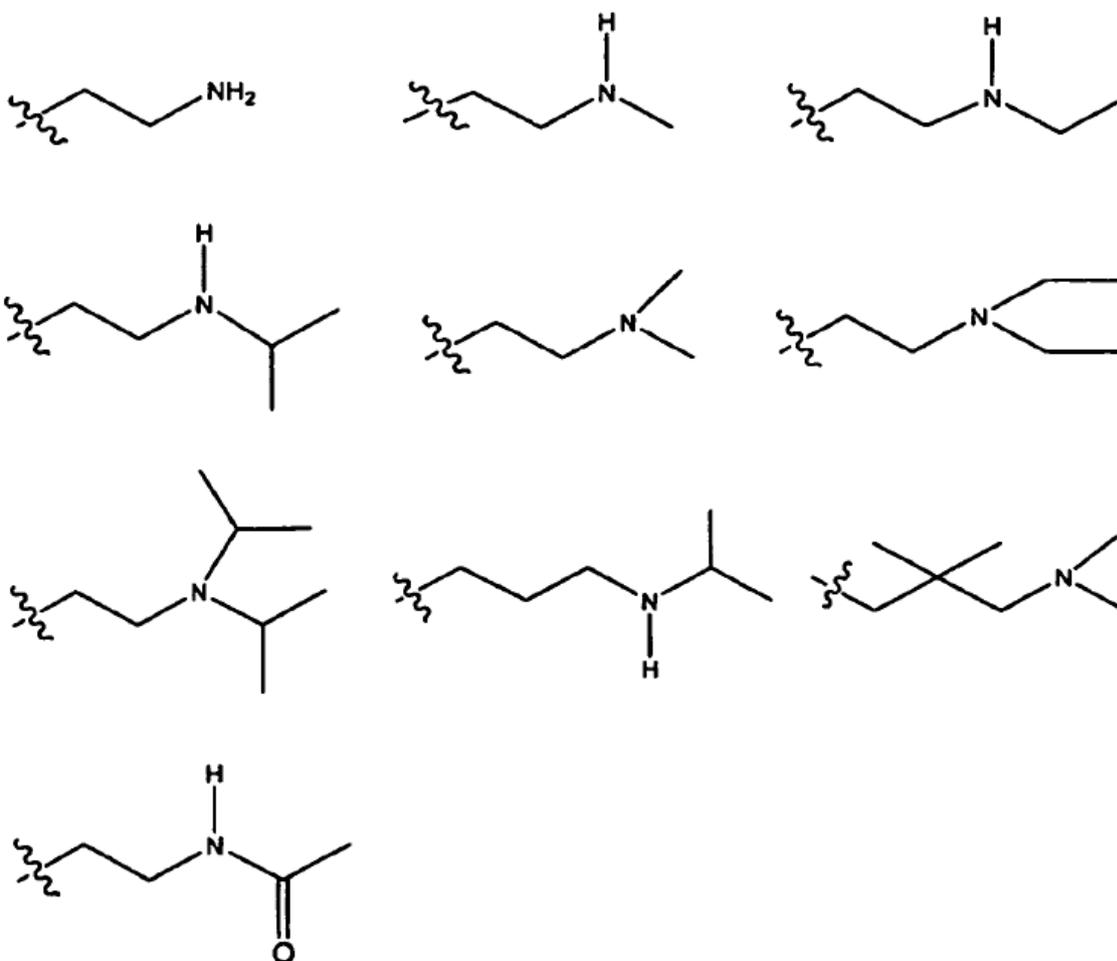
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionándose el compuesto del grupo que consiste en:

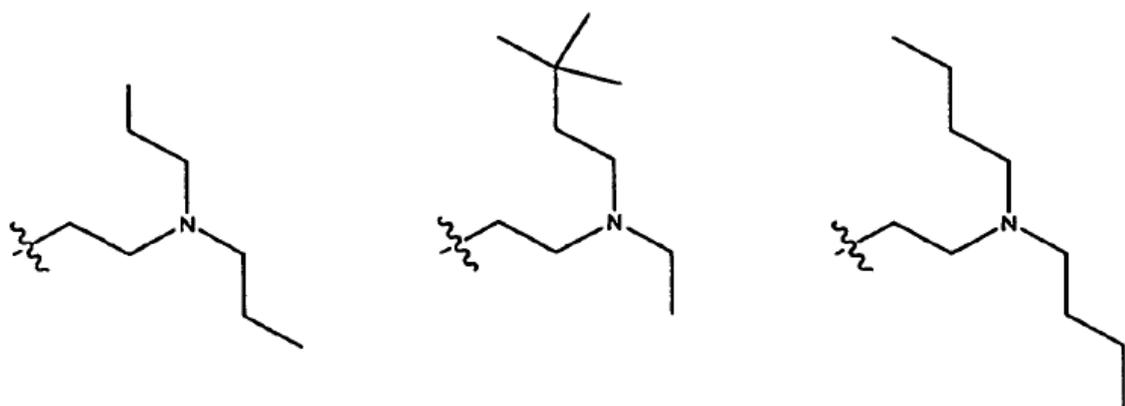
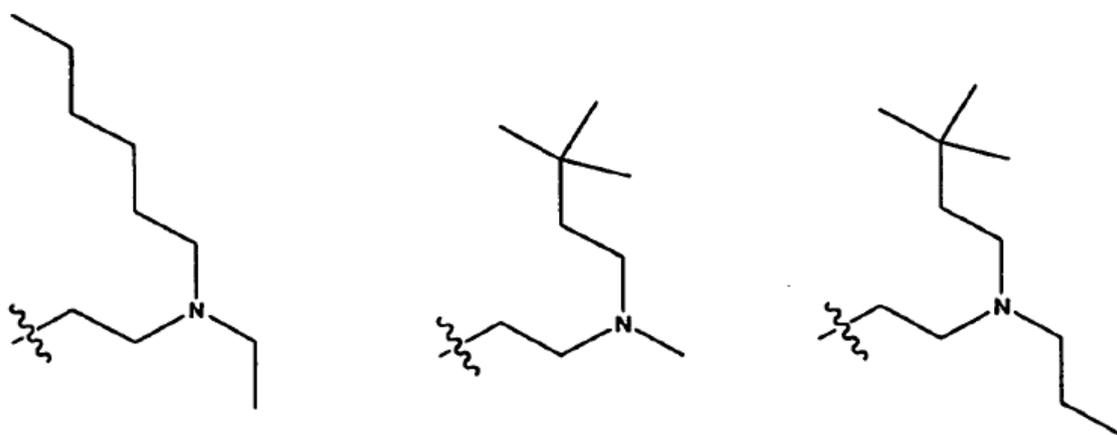
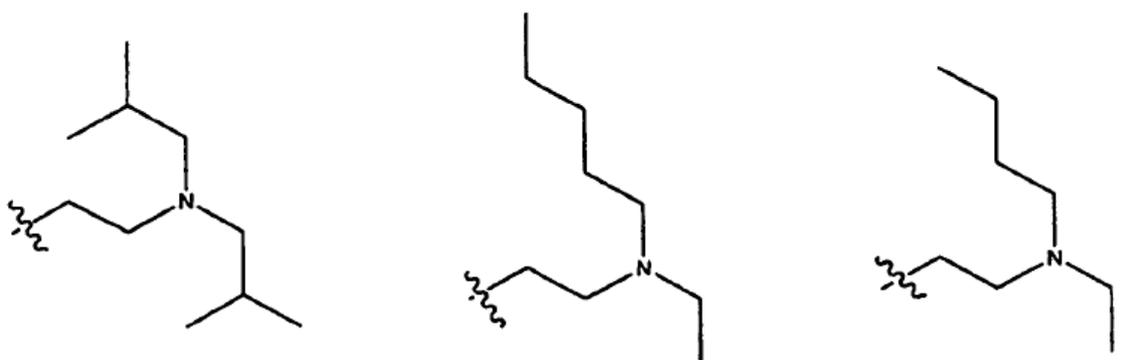


40
 y

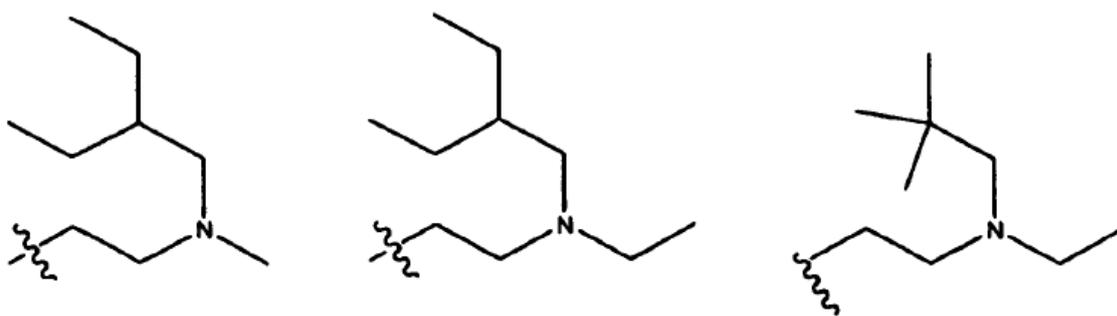


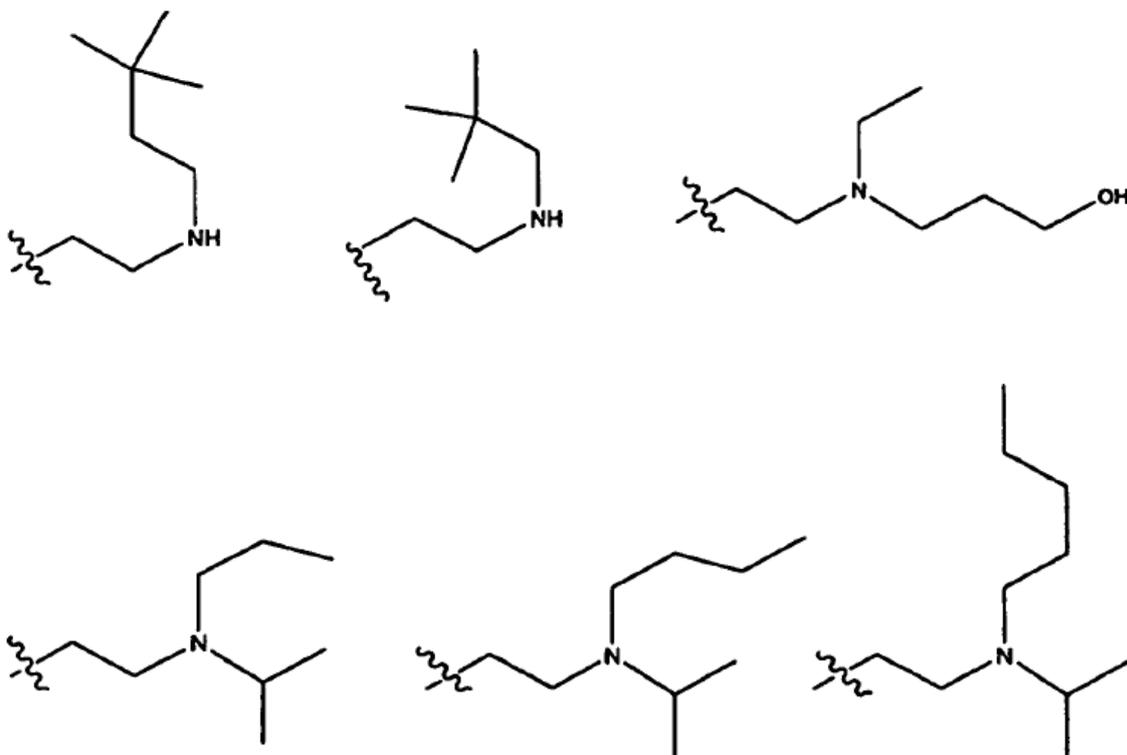
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno y alquinilo.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^{20} y R^{21} son H.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^{22} y R^{23} son metilo.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^{24} y R^{25} son H.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, alqueno, alquinilo, alcoialquilo y acilo.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, acetilo y 2-metoxi-etilo.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^1 es un grupo de fórmula:





5



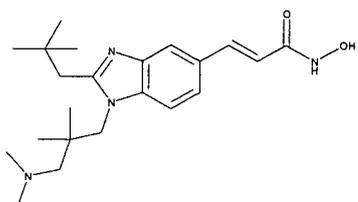


5 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R² es alquilo.

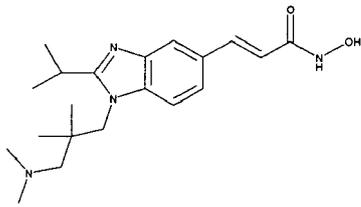
10 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R² se selecciona del grupo que consiste en: metilo; etoximetilo; 2-metanosulfanil-etilo; 2,2,2-trifluoro-etilo; propilo; 2,2-dimetil-propilo; isopropilo; 3,3,3-trifluoropropilo; butilo; isobutilo; 3,3-dimetil-butilo; but-3-enilo; but-3-inilo; pentilo; 2,4,4-trimetil-pentilo; hexilo; hex-3-enilo; octilo; non-3-enilo; non-6-enilo; 2-metoxi-nonilo, (CH₃)₃CCH₂CONH(CH₂)₂-; (CH₃)₃CCONH(CH₂)₂-; (CH₃)₃CCONH(CH₂)- y CH₃(CH₂)₂CONH(CH₂)₂-.

15 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en: halógeno, =O=S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, cicloalquiloxilo, cicloalqueniloxilo, heterocicloalquiloxilo, heterocicloalqueniloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxilo, -amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -SH y acilo.

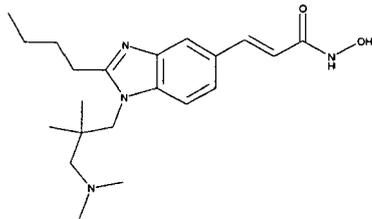
20 16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionados del grupo que consiste en:



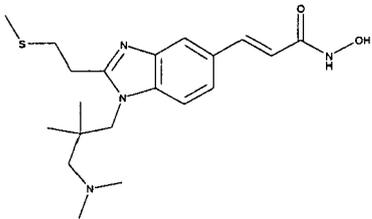
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,2-dimetilpropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



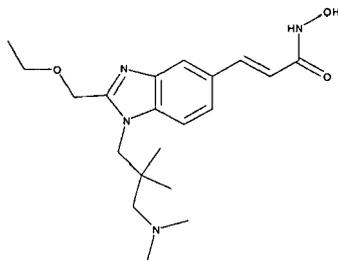
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isopropil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



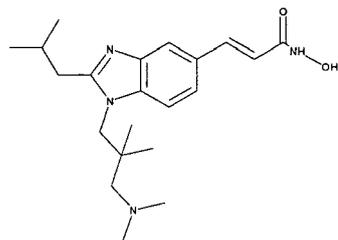
3-[2-butil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



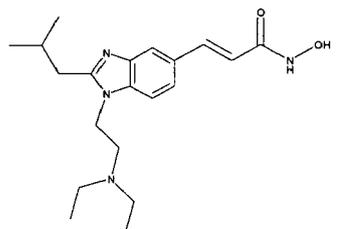
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2-metilsulfaniletil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



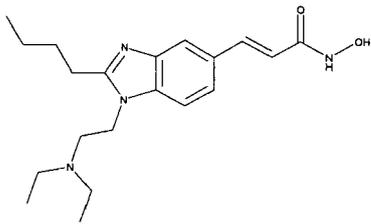
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



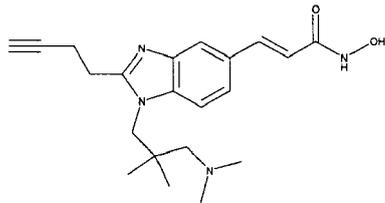
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



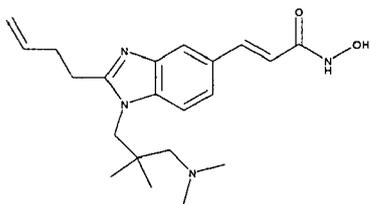
3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



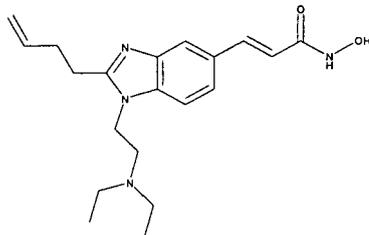
3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



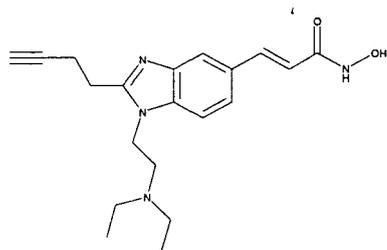
3-[2-but-3-inil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



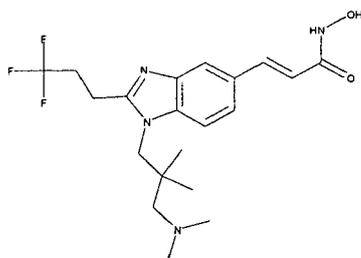
3-[2-but-3-enil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



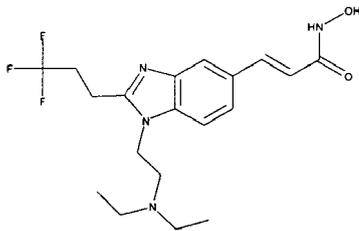
3-[2-but-3-enil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



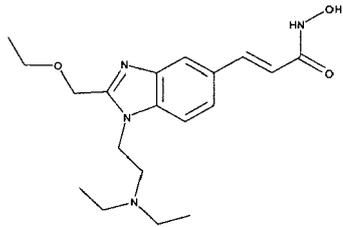
3-[2-but-3-inil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



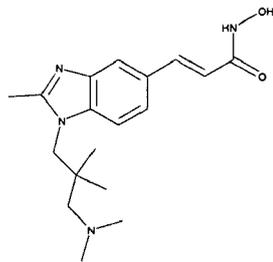
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



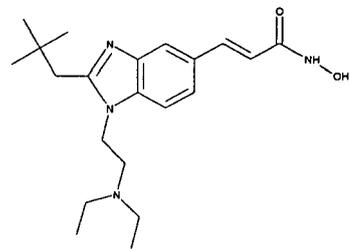
3-[1-(2-diethylamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



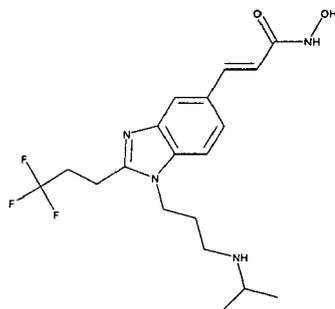
3-[1-(2-diethylamino-etil)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



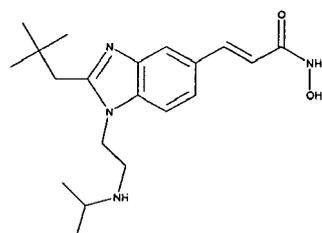
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



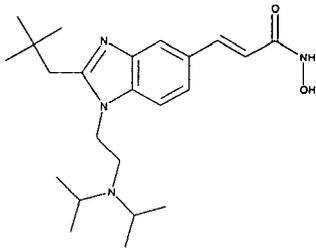
3-[1-(2-diethylamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



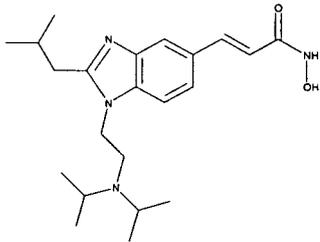
N-hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



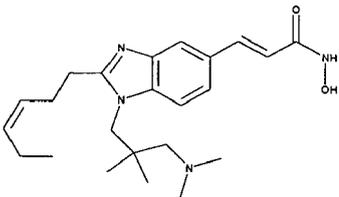
3-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



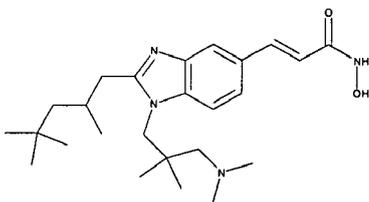
3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



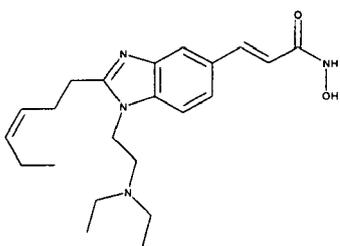
3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



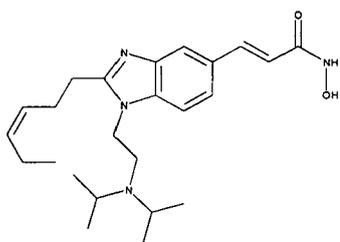
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



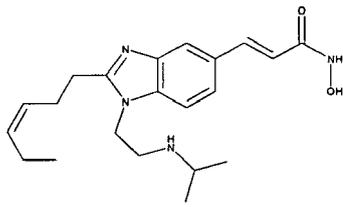
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,4,4-trimetilpentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



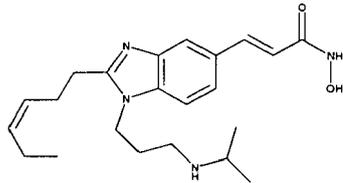
3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



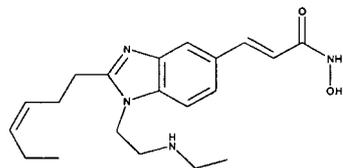
3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



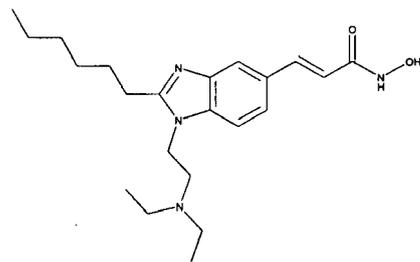
3-[2-hex-3-enil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



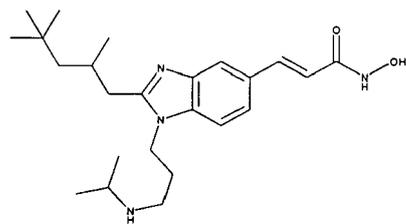
3-[2-hex-3-enil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



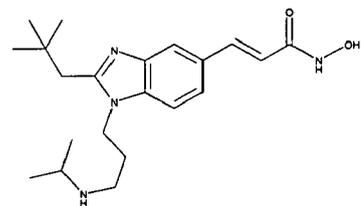
3-[1-(2-etilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



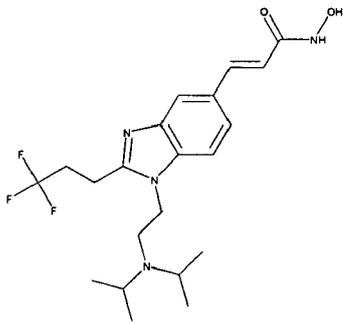
3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



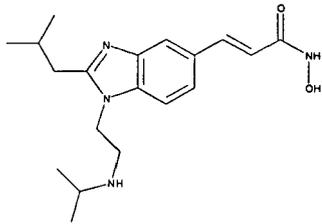
N-hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(2,4,4-trimetilpentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



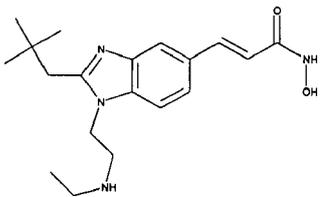
3-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



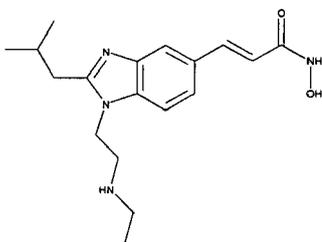
3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



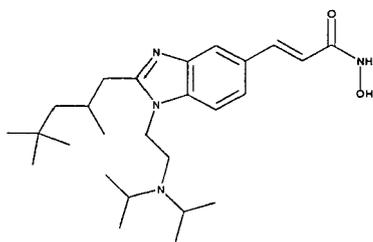
N-hidroxi-3-[2-isobutil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



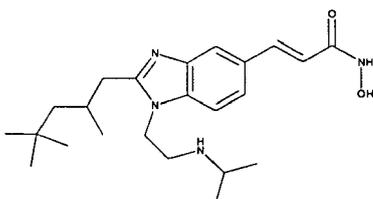
3-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



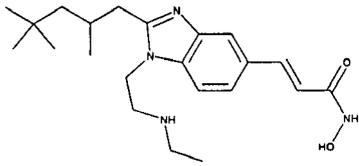
3-[1-(2-etilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



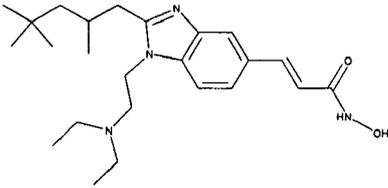
3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



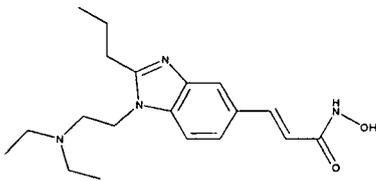
N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetilpentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



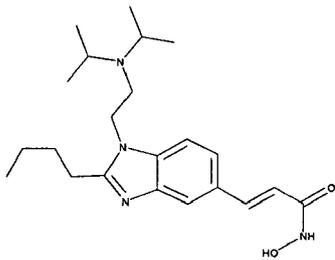
3-[1-(2-etilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



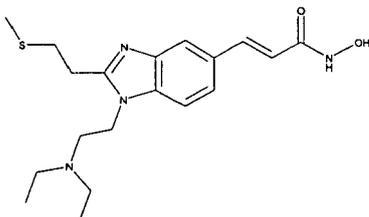
3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



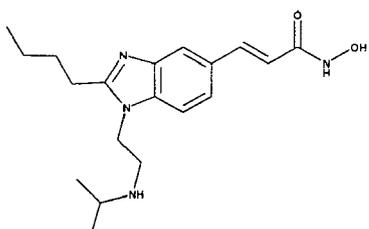
3-[2-butil-1-(2-diisopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



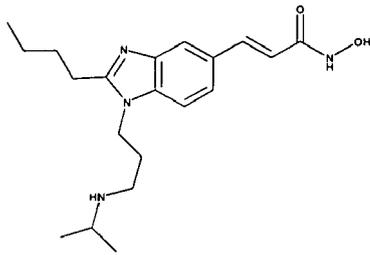
3-[2-butil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



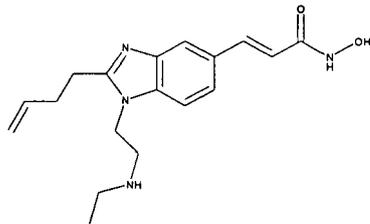
3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



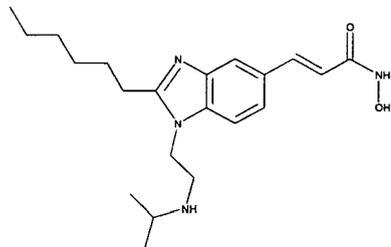
3-[2-butil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



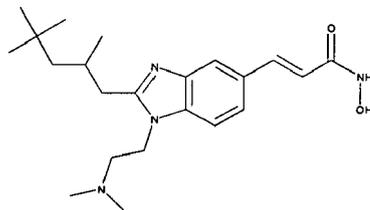
3-[2-butil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



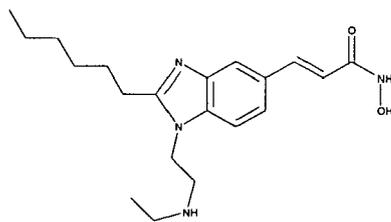
3-[2-but-3-enil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



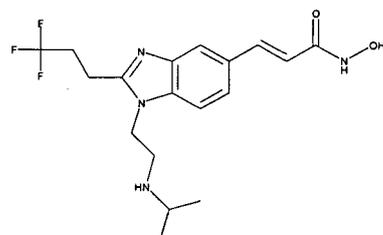
3-[2-hexil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



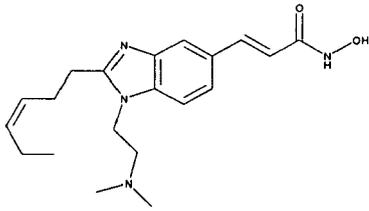
3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



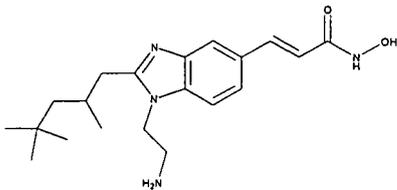
3-[1-(2-etilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



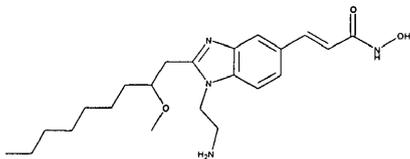
N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



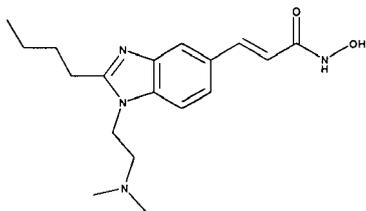
3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-hex-3-enil]-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



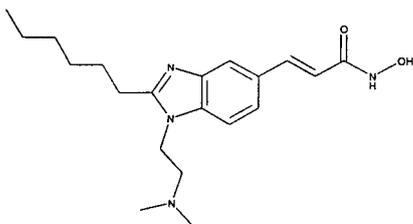
3-[1-(2-amino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



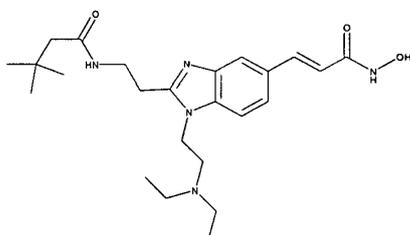
3-[1-(2-amino-etil)-2-(2-metoxi-nonil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



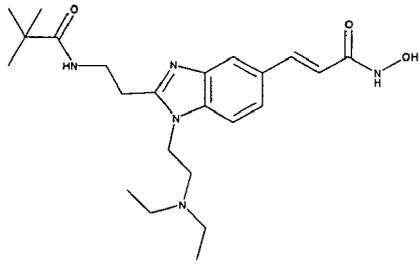
3-[2-butil-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



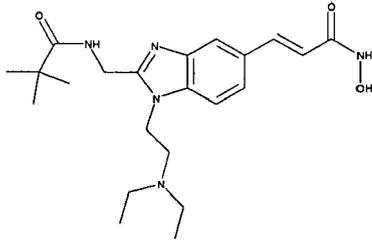
3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



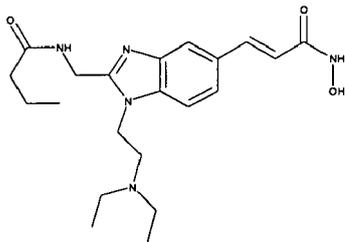
N-[2-[1-(2-dietilamino-etil)-5-(2-hidroxicarbamoil-vinil)-1H-benzoimidazol-2-il]-etil]-3,3-dimetil-butilamida



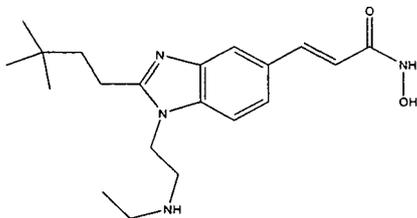
3-{1-(2-dietilamino-etil)-2-[2-(2,2-dimetilpropionilamino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



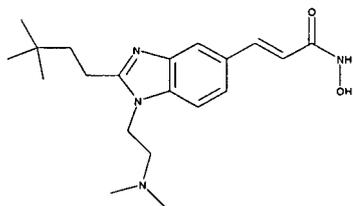
3-{1-(2-dietilamino-etil)-2-[(2,2-dimetil)-propionilamino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



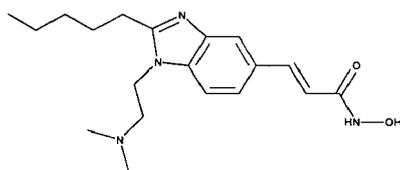
N-[1-(2-dietilamino-etil)-5-(2-hidroxicarbamoil-vinil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-butiramida



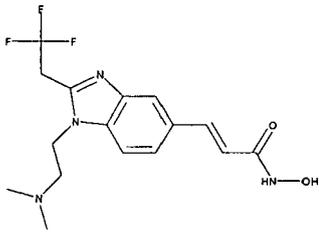
3-[1-(2-etilamino-etil)-2-(3,3-dimetil-butil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



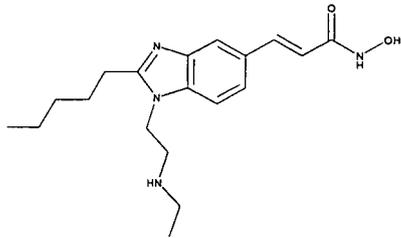
3-[2-(3,3-dimetil-butil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



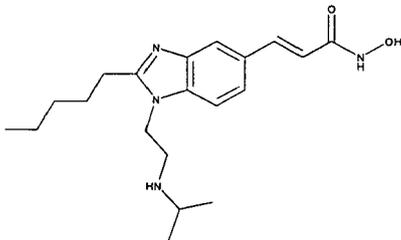
3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



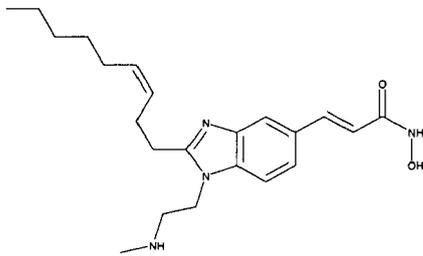
3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



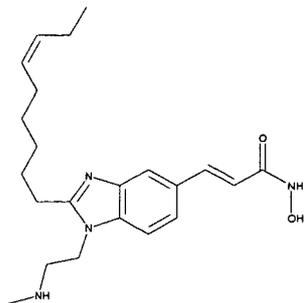
3-[1-(2-etilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



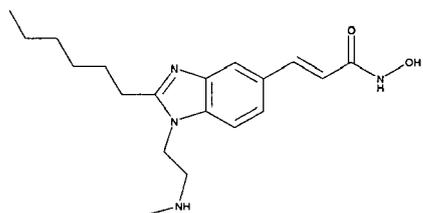
N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



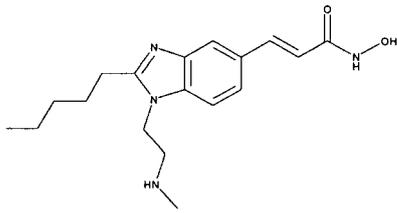
N-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-non-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



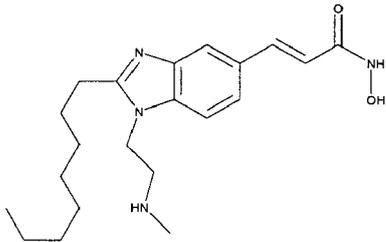
N-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-non-6-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



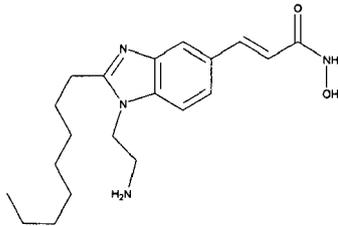
3-[2-hexil-1-(2-metilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



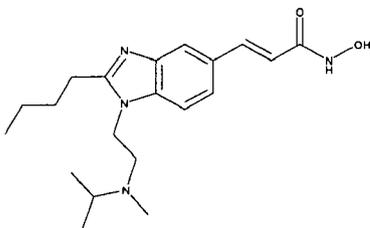
N-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



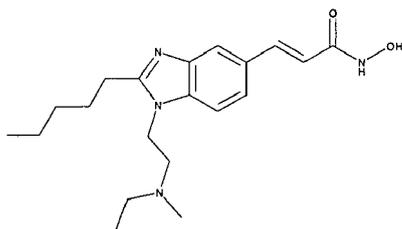
N-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



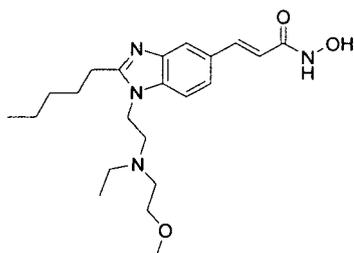
3-[1-(2-amino-etil)-2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



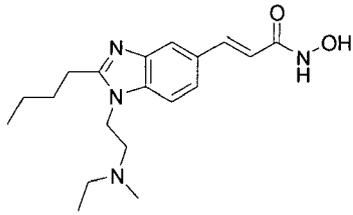
3-{2-butil-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



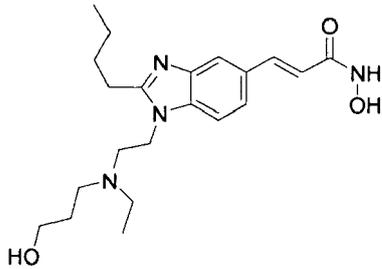
3-{1-[2-(etil-metil-amino)-etil]-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



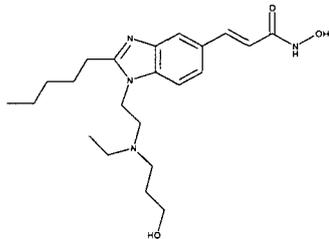
3-(1-{2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida



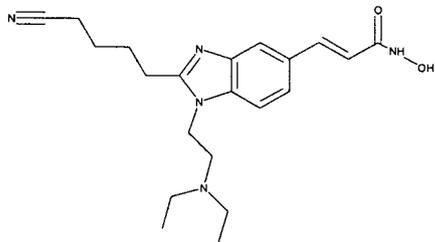
3-(2-butyl-1-[2-(etil-metil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida



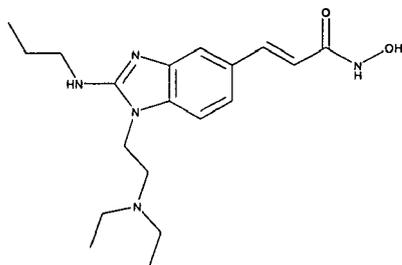
3-(2-butyl-1-[2-[etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida



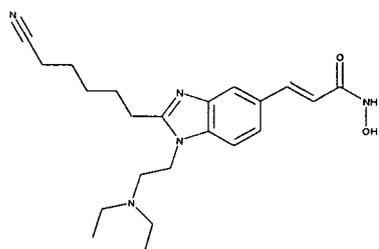
3-(1-[2-[etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil]-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida



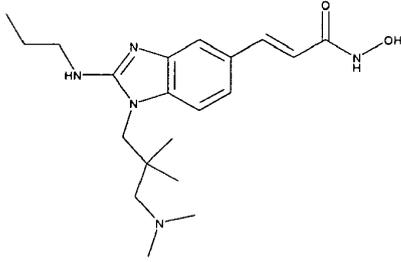
3-[2-(4-ciano-butil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



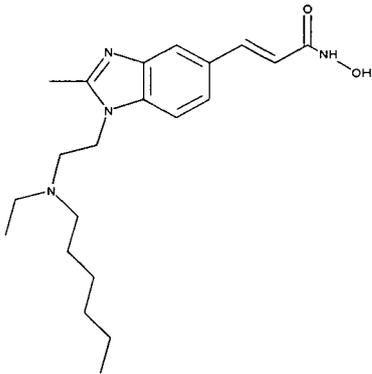
3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



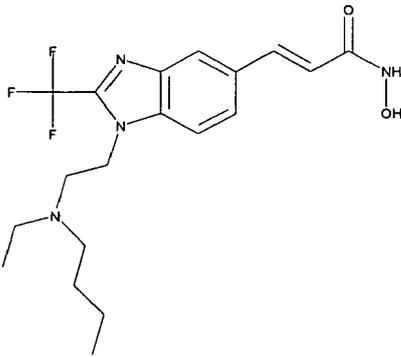
3-[2-(5-ciano-pentil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



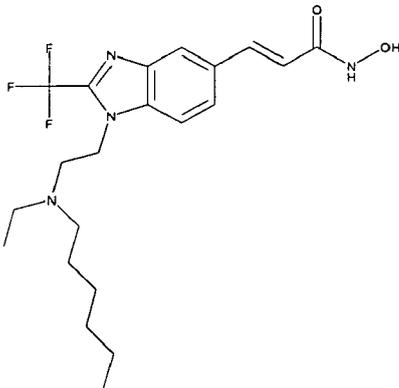
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-propilamino-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



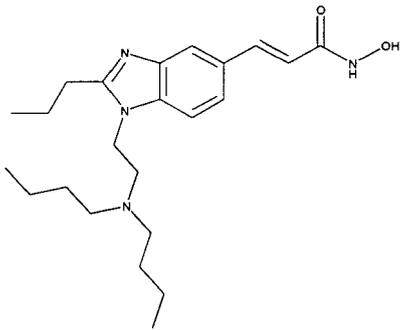
3-[1-[2-(etil-hexil-amino)-etil]-2-metil-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



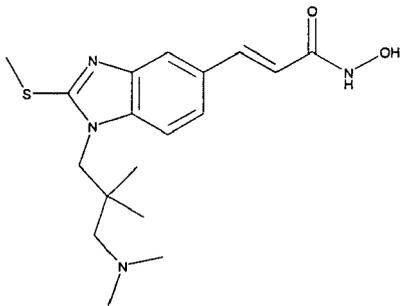
3-[1-[2-(butil-etil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



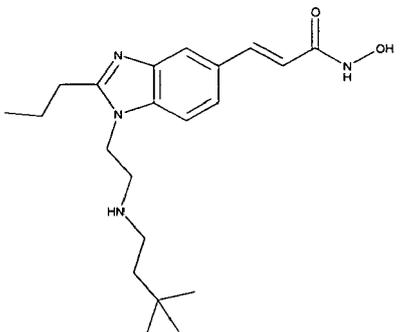
3-[1-[2-(etil-hexil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



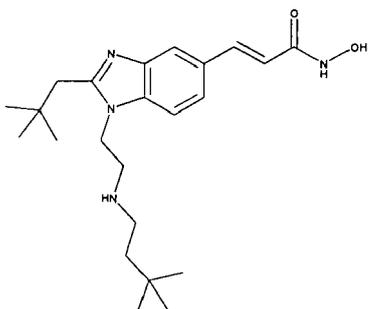
(E)-3-(1-(2-(dibutylamino)etil)-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida



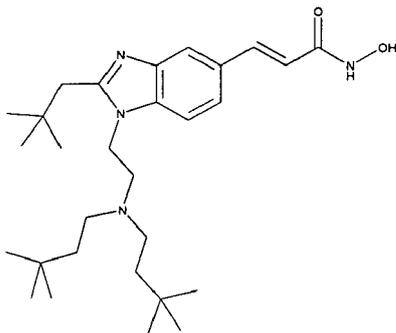
3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



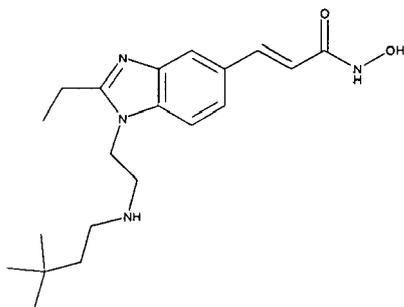
3-[1-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



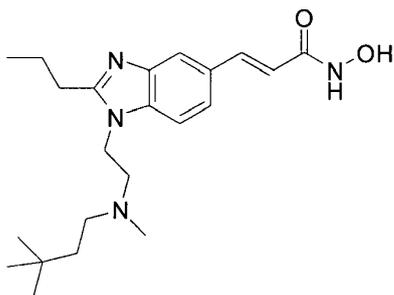
3-[1-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-2(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



3-[1-{2-[bis-(3,3-dimetil-butil)-amino]-etil}-2-(2,2-dimetilpropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



3-{1-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-2-etil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



3-(1-{2-[(3,3-dimetil-butil)-metil-amino]-etil}-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida.

17. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 5 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para el tratamiento de un trastorno provocado por, asociado con o acompañado por alteraciones de la proliferación celular y/o angiogénesis.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el trastorno es un trastorno proliferativo.
- 10 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el trastorno proliferativo es cáncer.
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el cáncer es cáncer de colon, cáncer de próstata, hepatoma y cáncer de ovario.
- 15 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para el tratamiento de un trastorno que puede tratarse mediante la inhibición de la histona desacetilasa.
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en trastornos proliferativos (por ejemplo cáncer); enfermedades neurodegenerativas incluyendo enfermedad de Huntington, enfermedades de poliglutamina, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, convulsiones, degeneración nigroestriatal, parálisis supranuclear progresiva, distonía de torsión, tortícolis espasmódica y discinesia, temblor familiar, síndrome de Gilles de la Tourette, enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, enfermedad de Pick, hemorragia intracerebral, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, polineuropatía intersticial hipertrófica, retinitis pigmentosa, atrofia óptica hereditaria, paraplejía espástica hereditaria, ataxia progresiva y síndrome de Shy-Drager; enfermedades metabólicas incluyendo diabetes tipo 2; enfermedades degenerativas del ojo incluyendo glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración miópica macular, glaucoma rubeótico, queratitis intersticial, retinopatía diabética, anomalía de Peter,
- 20
- 25

degeneración retiniana, retinopatía de celofán; distrofia de Cogan; distrofia de la córnea; neovascularización del iris (rubeosis); neovascularización de la córnea; retinopatía de la prematuridad; edema macular; agujero macular; Pucker macular; blefaritis marginal, miopía, crecimiento benigno de la conjuntiva; enfermedades inflamatorias y/o enfermedades del sistema inmunitario incluyendo artritis reumatoide (AR), osteoartritis, artritis crónica juvenil, enfermedad de injerto contra huésped, psoriasis, asma, espondiloartropatia, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, hepatitis alcohólica, diabetes, síndrome de Sjogrens, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, glomerulopatía membranosa, dolor discogénico, lupus eritematoso sistémico, dermatitis por contacto alérgica; enfermedad que implica angiogénesis incluyendo cáncer, psoriasis, artritis reumatoide; trastornos psicológicos incluyendo enfermedad bipolar, esquizofrenia, depresión y demencia; enfermedades cardiovasculares incluyendo insuficiencia cardiaca, reestenosis, hipertrofia cardiaca y arteriosclerosis; enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis quística y angiofibroma; enfermedades infecciosas incluyendo infecciones fúngicas, tales como *Candida Albicans*, infecciones bacterianas, infecciones virales, tales como herpes simple, infecciones protozoarias, tales como malaria, infección por *Leishmania*, infección por *Trypanosoma brucei*, toxoplasmosis y coccidiosis y trastornos hematopoyéticos incluyendo talasemia, anemia y anemia falciforme.

24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

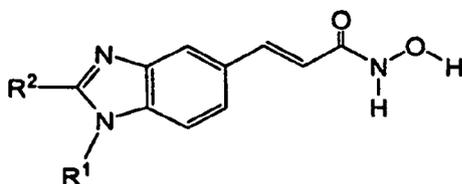
25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el cáncer es un maligno hematológico o un tumor sólido.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en el que los tumores malignos hematológicos se seleccionan de un grupo que consiste en linfoma de células B, leucemia y linfoma de células T.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático y cáncer cerebral.

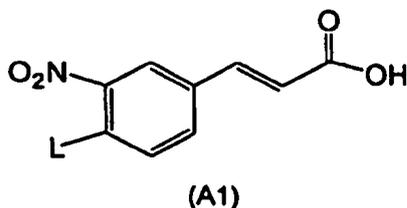
28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer de próstata, hepatoma y cáncer de ovario.

29. Un método de síntesis de compuestos de fórmula I como se define en la reivindicación 1:



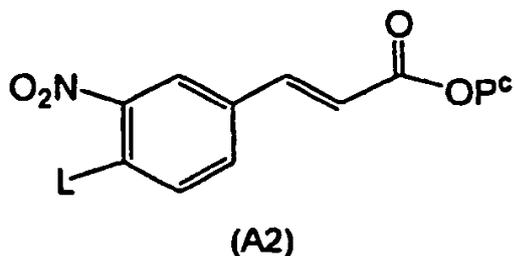
en la que R¹ y R² son tal como se define en la reivindicación 1, incluyendo el método:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula (A1):



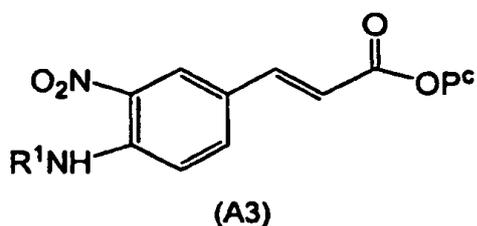
en la que L es un grupo saliente,

(b) proteger el grupo carboxilo para producir un compuesto de fórmula (A2):



en la que L es un grupo saliente y P^C es un grupo protector de carboxilo,

- 5 (c) desplazar el grupo saliente con una amina de fórmula R¹NH₂ para producir un compuesto de fórmula:

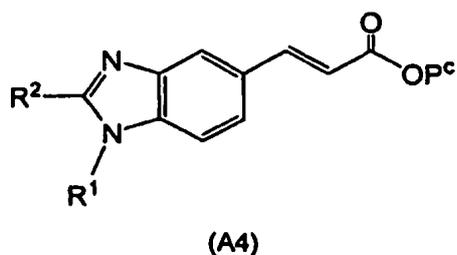


10 en la que R¹ es tal como se define en la reivindicación 1 o una forma protegida del mismo, y P^C es un grupo protector de carboxilo

(d) hacer reaccionar opcionalmente el compuesto para funcionalizar adicionalmente R¹

15 (e) reducir el grupo nitro;

(f) hacer reaccionar el producto reducido con un compuesto de fórmula R²CO₂H o un compuesto de fórmula R²CHO y ciclar el producto así producido para producir un compuesto de fórmula (A4):



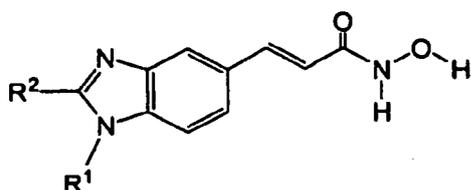
20 en la que R¹ y R² son tal como se define en la reivindicación 1 o formas protegidas del mismo, y P^C es un grupo protector de carboxilo

25 (g) convertir el compuesto en un compuesto de fórmula I;

en el que (d) puede llevarse a cabo tras uno cualquiera de de (c) (e) o (f) y además en el que (e) y (f) pueden llevarse a cabo secuencial o simultáneamente.

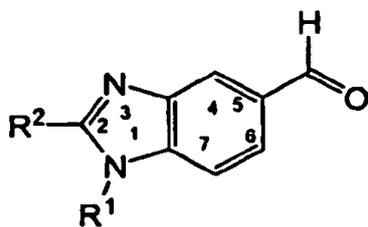
30. Un método de síntesis de compuestos de fórmula I como se define en la reivindicación 1:

30



en la que R^1 y R^2 , son tal como se define en la reivindicación 1, incluyendo el método:

(a) proporcionar un aldehído de fórmula (B1):



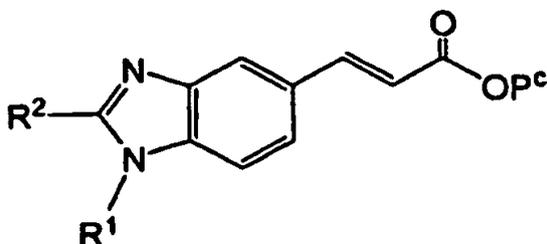
(B1)

5

en la que R^1 y R^2 son tal como se define en la reivindicación 1,

(b) someter el aldehído a reacción con un agente de olefinación sustituido de manera apropiada para producir un compuesto de fórmula (B2):

10



(B2)

en la que R^1 y R^2 son tal como se define en la reivindicación 1, y P^C es H o un grupo protector de carboxilo,

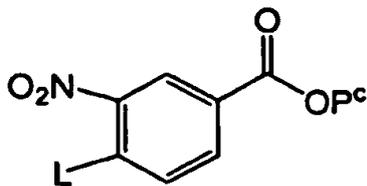
15

(c) convertir el compuesto en un compuesto de fórmula I.

31. Un método de acuerdo con la reivindicación 30, en el que (a) incluye:

(a1) proporcionar un compuesto de fórmula (B3):

20

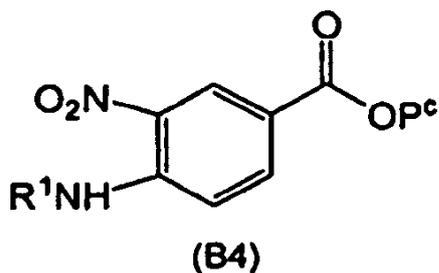


(B3)

en la que L es un grupo saliente y P^C es un grupo protector de carboxilo,

25

(a2) desplazar el grupo saliente con una amina de fórmula R^1NH_2 para producir un compuesto de fórmula (B4):



en la que R^1 es tal como se define en la reivindicación 1 o una forma protegida del mismo, y P^C es un grupo protector de carboxilo,

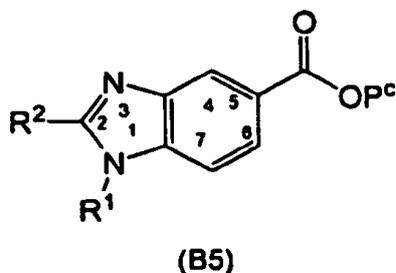
5

(a3) hacer reaccionar opcionalmente el compuesto para funcionalizar adicionalmente R^1 ,

(a4) reducir el grupo nitro,

10

(a5) hacer reaccionar el producto reducido con un compuesto de fórmula R^2CO_2H o un compuesto de fórmula R^2CHO y ciclar el producto así producido para producir un compuesto de fórmula (B5):



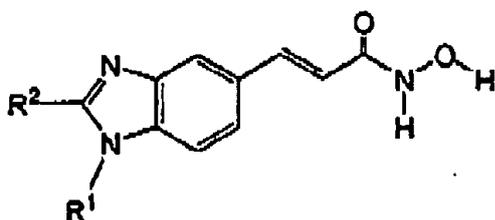
15 en la que R^1 y R^2 son tal como se define en la reivindicación 1 o formas protegidas del mismo, y P^C es un grupo protector de carboxilo,

(a6) convertir el grupo carboxilo protegido en el correspondiente aldehído,

20

en el que (a3) puede llevarse a cabo tras uno cualquiera de (a2), (a4), (a5) o (a6) y además en el que (a4) y (a5) pueden llevarse a cabo secuencial o simultáneamente.

32. Un método de síntesis de compuestos de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1:

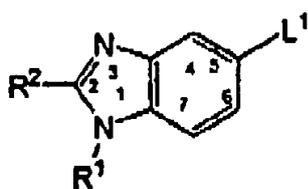


25

en el que R^1 y R^2 son tal como se define en la reivindicación 1, incluyendo el método:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula (C1):

30

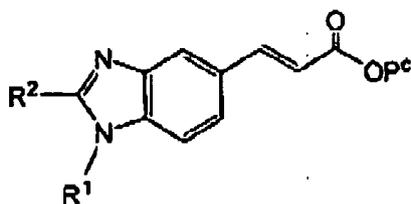


(C1)

en la que R^1 y R^2 son tal como se define en la reivindicación 1 o formas protegidas del mismo, y L^1 es un grupo saliente,

5

(b) convertir el compuesto en (a) en un compuesto de fórmula (C2):



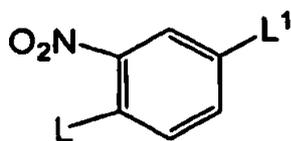
(C2)

10 en la que R^1 y R^2 son tal como se define en la reivindicación 1 o formas protegidas del mismo, y P^C es H o un grupo protector de carboxilo,

(c) convertir el compuesto en un compuesto de fórmula I.

15 33. Un método de acuerdo con la reivindicación 32, en el que (a) incluye:

(a1) proporcionar un compuesto de fórmula (C3):

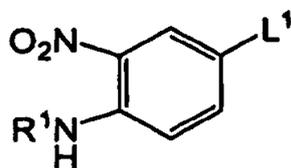


(C3)

20

en la que L y L^1 son grupos salientes,

(a2) desplazar el grupo saliente (L) con una amina de fórmula: R^1NH_2 para producir un compuesto de fórmula (C4):



(C4)

25

en la que R^1 es tal como se define en la reivindicación 1 o una forma protegida del mismo, y L^1 es un grupo saliente,

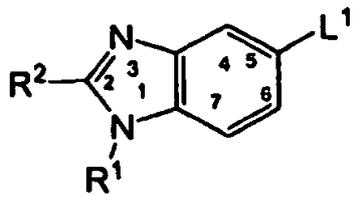
(a3) hacer reaccionar opcionalmente el compuesto para funcionalizar adicionalmente R^1 ,

30

(a4) reducir el grupo nitro,

(a5) hacer reaccionar el producto reducido con un compuesto de fórmula R^2CO_2H o un compuesto de fórmula R^2CHO y ciclar el producto así producido para producir un compuesto de fórmula (C1):

35



(C1)

en el que (a3) puede llevarse a cabo tras uno cualquiera de (a2), (a4) o (a5) y además en el que (a4) y (a5) pueden llevarse a cabo secuencial o simultáneamente.

- 5 34. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 33, en el que el compuesto producido tiene la fórmula:

