

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 461**

51 Int. Cl.:

C07D 263/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2006 E 06715718 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **10.10.2007 EP 1841747**

54 Título: **Derivados de oxazol del ácido hidroxámico y uso de los mismos**

30 Prioridad:

14.01.2005 KR 20050003735
10.01.2006 KR 20060002814

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.01.2013

73 Titular/es:

SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
99 Seorin-dong Jongro-gu
SEOUL 110-110, KR

72 Inventor/es:

CHO, JEONG-WOO;
LIM, SANG-CHUL;
MAENG, CHEOL-YOUNG;
HWANG, SUN-GWAN;
BAE, SUNG-JIN y
KIM, EUN-AE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 394 461 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

Derivados de oxazol del ácido hidroxámico y uso de los mismos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un derivado de oxazol útil para la inhibición de la histona desacetilasa. Más específicamente, la presente invención se refiere a un derivado oxazol del ácido hidroxámico útil para la inhibición de la histona desacetilasa y el uso del mismo.

Antecedentes del estado del arte

10 Las histonas son proteínas básicas que están asociadas con el ADN nuclear de las células eucariotas y en las que la acetilación reversible de los residuos de lisina se produce en ciertas posiciones de las moléculas de histona. Se considera que dicha acetilación de las proteínas histonas está involucrada en la formación de estructuras de orden superior de la cromatina, que desempeñan un papel en la regulación de la expresión de la información genética en conjunción con proteínas no histonas.

15 La regulación de la transcripción es un factor crítico en la diferenciación, proliferación y muerte de las células y tales procesos celulares están controlados por un grado de acetilación de las histonas nucleosomales. La histona desacetilasa (en adelante, denominada como HDAC) y la histona acetiltransferasa (en adelante, denominada como HAT) están relacionadas con la acetilación de la histona que desempeña un papel en la regulación de la expresión génica. En particular, entre una variedad de procesos nucleares, la regulación de la transcripción es crucial para la regulación de un ciclo celular, y la aparición de trastornos o disfunciones en la regulación del ciclo celular puede dar lugar a enfermedades tales como el cáncer e inflamación.

20 Recientemente se ha encontrado el hecho de que un inhibidor de HDAC inhibe el crecimiento de diferentes tipos de células cancerosas o induce la apoptosis de las mismas (Bandyopadhyay D et al. (2004) Cancer Research, 64, 7706 - 7710). Numerosos inhibidores de HDAC están actualmente en fase de ensayo clínico en pacientes, con el propósito de tratar cánceres sanguíneos y cánceres sólidos. Además, también se reportó que el inhibidor de HDAC está implicado en la proliferación y diferenciación celular, y por lo tanto exhibe propiedades anti-autoinmunes contra enfermedades autoinmunes tales como artritis, lupus, y enfermedades similares y tiene efectos neuroprotectores y antiinflamatorios (Spira et al. (2003) Current Opinion in Pharmacology, 3, 338 - 343, Marks et al. (2001) Nature review cancer, 1, 194 - 202). Además, el artículo recientemente publicado ha reportado la posibilidad de que el inhibidor de HDAC pueda ejercer efectos terapéuticos sobre la obesidad o la diabetes (Picard et al. (2004), Nature, 429, 771-776). Además, el inhibidor de HDAC, debido a los efectos anticancerígenos del mismo, puede ser utilizado como agente de sensibilización en quimioterapia o radioterapia. Recientemente, se sabe que el inhibidor de HDAC puede ser utilizado en tratamientos a través de la inducción de virus tales como el VIH (Cohen J et al. (2005), Science, 12, 999 - 1000).

35 Yujia et al. ("A novel series of histone deacetylase inhibitors incorporating hetero aromatic ring systems as connection units" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, 2003, 3817 - 3820) divulgan inhibidores de HDAC con base en ácidos hidroxámicos.

JP-2004250401 describe métodos de preparación de oxazoles del ácido hidroxámico.

Divulgación de la invención

Problema técnico

40 Como resultado de una investigación y estudio extensivos e intensivos, los inventores de la presente invención han sintetizado un derivado de oxazol del ácido hidroxámico y una sal farmacéuticamente útil del mismo, que son capaces de inhibir la actividad de la histona desacetilasa, y han encontrado que el derivado de oxazol así preparado tiene actividad anticancerosa, así como efectos terapéuticos y profilácticos sobre una variedad de enfermedades. Por lo tanto, se ha completado la presente invención con base en estos hallazgos.

45 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un derivado de oxazol del ácido hidroxámico capaz de inhibir la actividad de la histona desacetilasa, y una sal farmacéuticamente útil del mismo.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para preparar un derivado de oxazol del ácido hidroxámico útil como inhibidor de histona desacetilasa, y una sal farmacéuticamente útil del mismo.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende un derivado de oxazol del ácido hidroxámico capaz de inhibir la actividad de la histona desacetilasa como un ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar el uso de un derivado de oxazol del ácido hidroxámico como un inhibidor de histona desacetilasa que contiene al mismo como ingrediente activo.

Descripción breve de los dibujos

Los anteriores y otros objetivos, características y otras ventajas de la presente invención, se entenderán más claramente a partir de la siguiente descripción detallada tomada en conjunto con los dibujos adjuntos, en los que:

10 La Fig. 1 es una fotografía que muestra patrones de transferencias tipo Western de los anticuerpos de las histonas H3 y H4 en el Ejemplo Experimental 3;

La Fig. 2 es un gráfico de barras que muestra efectos apoptóticos mejorados sobre células cancerosas tras el tratamiento combinado de un derivado de oxazol del ácido hidroxámico de acuerdo con la presente invención con radiación en el Ejemplo Experimental 6, y

15 La Fig. 3 es un gráfico que muestra la inhibición mejorada sobre la capacidad de formar colonias de células cancerosas tras el tratamiento combinado de un derivado de oxazol del ácido hidroxámico de acuerdo con la presente invención con radiación en el Ejemplo Experimental 6.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

20 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los anteriores y otros objetivos pueden lograrse mediante la provisión de un derivado de oxazol del ácido hidroxámico representado como se define en la reivindicación 1, 2, 3 o 4.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar un derivado de oxazol del ácido hidroxámico y una sal farmacéuticamente útil de la misma.

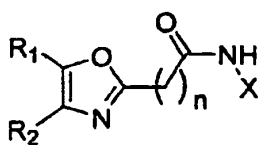
25 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de oxazol del ácido hidroxámico como un ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona un uso de un derivado de oxazol del ácido hidroxámico como un inhibidor de histona desacetilasa que comprende un derivado de oxazol del ácido hidroxámico o una sal farmacéuticamente útil del mismo como ingrediente activo.

A continuación, se describirá la presente invención con más detalle.

30 HDAC juega un papel clave en un mecanismo de transcripción que regula la expresión génica a través de la catalización de la acetilación de la histona que es importante para la expresión génica. Por lo tanto, el término "inhibidor de HDAC" como se usa aquí, significa que el inhibidor de HDAC se pueden utilizar para el tratamiento y prevención de enfermedades que resultan de una expresión génica anormal. Los ejemplos de enfermedades que pueden ser efectivamente tratadas o prevenidas por parte del inhibidor de HDAC incluyen varios tipos de cánceres tales como cánceres sanguíneos y cánceres sólidos, inflamación, diabetes, talasemia homocigota, cirrosis, leucemia promielocítica aguda (APL), fibrosis, rechazo de trasplante de órganos, enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas, enfermedades del sistema nervioso central (SNC) tales como demencia senil, enfermedad de Huntington (HD) y esquizofrenia, enfermedades cardiovasculares tales como la hipertrofia cardíaca y restenosis cardiovascular, osteoporosis (Vega R. et al. (2004), Cell, 119, 555 - 566), condiciones y síntomas relacionados con influenza o diferentes infecciones virales, dolor abdominal bajo y dolor de cuello, dolor de cabeza, odontalgia, esguince y miositis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades degenerativas articulares, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y psoriasis.

45 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan el derivado de oxazol del ácido hidroxámico y una sal farmacéuticamente útil del mismo, que son útiles como inhibidores de la histona desacetilasa que es efectiva para el tratamiento y prevención de las enfermedades anteriormente ilustradas, en particular cáncer o inflamación. Los derivados de oxazol del ácido hidroxámico y las sales farmacéuticamente útiles de los mismos de acuerdo con la presente invención están representados por la siguiente Fórmula 1:



(Fórmula 1)

en la que,

5 R₁ es alquilo (-SAC), o representa alquilo, cicloalquilo (-SCAC), arilo (-Ar), o alquilo sustituido por arilo (-SAC-Ar), preferiblemente arilo (-Ar);

R₂ es alquilo (-SAC), o representa alquilo, cicloalquilo (-SCAC), arilo (-Ar), o alquilo sustituido por arilo (-SAC-Ar), preferiblemente arilo (-Ar);

n es un número entero de 4 a 8; y

10 X es hidroxilo, alquilo amino (-SAC), o representa alquilo, cicloalquilo (-SCAC), arilo (-Ar), en los que los dobles enlaces contenidos en el alilo están sustituidos, o alquilo sustituido con arilo (-SAC-Ar), preferiblemente hidroxilo.

En los sustituyentes R₁ y R₂ del compuesto 1 de acuerdo con la presente invención, alquilo, cicloalquilo y arilo pueden ser más específicamente definidos de la siguiente manera.

15 Como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado o insaturado, que contiene 1 a 10 átomos de carbono. Aquí, uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo pueden ser sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de acilo, amino, carboalcoxi, carboxi, carboxiamino, ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, sulfoxi y guanido, en donde los átomos de hidrógeno pueden ser sustituidos con el número máximo sustituible independientemente de las secuencias y de las clases de esos sustituyentes.

20 Como se usa aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a un alquilo de 3 a 12 miembros que tiene una estructura anular, que incluye un hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado y que puede contener de 0 a 5 heteroátomos tales como oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo es un solo anillo de 3 a 12 miembros o un compuesto de anillo fusionado. Aquí, uno o más átomos de hidrógeno en el grupo cicloalquilo pueden ser sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste de acilo, amino, carboalcoxi, carboxi, carboxiamino, ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, sulfoxi y guanido, en donde los átomos de hidrógeno pueden ser sustituidos con el número máximo que puede ser sustituido independientemente de las secuencias (ordey) y de las clases de esos sustituyentes.

30 Los ejemplos específicos del grupo cicloalquilo pueden incluir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, morfolinilo, homomorfolinilo, tiomorfolinilo, homotiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropirranilo y similares.

35 Como se usa aquí, el término "arilo" pretende incluir tanto grupos aromáticos que consisten de hidrocarburos insaturados de 5 a 15 miembros que tienen una estructura de un solo anillo o anular fusionada y grupos heteroaromáticos que contienen de 1 a 5 heteroátomos tales como oxígeno, azufre e nitrógeno. Aquí, uno o más de los átomos de hidrógeno en el grupo arilo pueden ser sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste de acilo, amino, carboalcoxi, carboxi, carboxiamino, ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, sulfoxi y guanido, en donde los átomos de hidrógeno pueden ser sustituidos con el número máximo que puede ser sustituido independientemente de las secuencias y de las clases de esos sustituyentes.

40 Los ejemplos específicos del grupo arilo pueden incluir fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolinilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizínilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolopiridinilo, imidazopiridinilo, isotiazolilo, cinolinilo, carbazolilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobenzisoxazinilo, benzisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzisotioipirranilo,

5 benzopiraniolo, benzotipiraniolo, coumarinilo, isocoumarinilo, cromonilo, cromanonilo, piridinil-N-óxido, tetrahidroquinolinil-N-óxido, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, pirrolil-N-óxido, pirimidinil-N-óxido, pirazinil-N-óxido, quinolinil-N-óxido, indolil-N-óxido, indolinil-N-óxido, pirazinil-N-óxido, isoquinolil-N-óxido, quinazolinil-N-óxido, quinoxalinil-N-óxido, ftalazinil-N-óxido, imidazolinil-N-óxido, isoxazolil-N-óxido, oxazolil-N-óxido, tiazolil-N-óxido, indolizilil-N-óxido, indazolil-N-óxido, benzotiazolil-N-óxido, benzimidazolil-N-óxido, pirrolil-N-óxido, oxadiazolil-N-óxido, tiadiazolil-N-óxido, triazolil-N-óxido, tetrazolil-N-óxido y similares.

Como se usa aquí, el término "halo" denomina genéricamente flúor, cloro, bromo y yodo.

10 Mientras tanto, por conveniencia de explicación, se utilizan designaciones abreviadas para los siguientes compuestos a través de toda la presente memoria descriptiva:

- N,N-dimetil formamida: DMF

- Tetrahidrofurano: THF

- Trietilamina: TEA

- Metilo: Me

15 - Etilo: Et

los derivados de oxazol del ácido hidroxámico de la presente invención se seleccionan de entre los siguientes compuestos (1) a (20):

(1) hidroxiamida del ácido 7-(5-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il)-heptanoico

(2) hidroxiamida del ácido 7-[5-(2-metoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

20 (3) hidroxiamida del ácido 7-[5-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

(4) hidroxiamida del ácido 7-(4,5-difenil-oxazol-2-il)-heptanoico

(5) hidroxiamida del ácido 7-[5-(2-fluoro-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

(6) hidroxiamida del ácido 7-[5-(3-fluoro-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

(7) hidroxiamida del ácido 7-(4-fenil-5-p-tolil-oxazol-2-il)-heptanoico

25 (8) hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-etoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

(9) hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-fluoro-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

(10) hidroxiamida del ácido 7-[4,5-bis-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]-heptanoico

(11) hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-metoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]-heptanoico

(12) hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-dimetilamino-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

30 (13) hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-metoxi-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

(14) hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-dimetilamino-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

(15) hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fluoro-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

(16) hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-fluoro-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

(17) hidroxiamida del ácido 7-(4-fenil-5-piridin-4-il-oxazol-2-il)-heptanoico

35 (18) hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-metoxi-fenil)-4-piridin-4-il-oxazol-2-il]-heptanoico

(19) hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-etoxi-fenil)-4-piridin-4-il-oxazol-2-il]-heptanoico

(20) hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

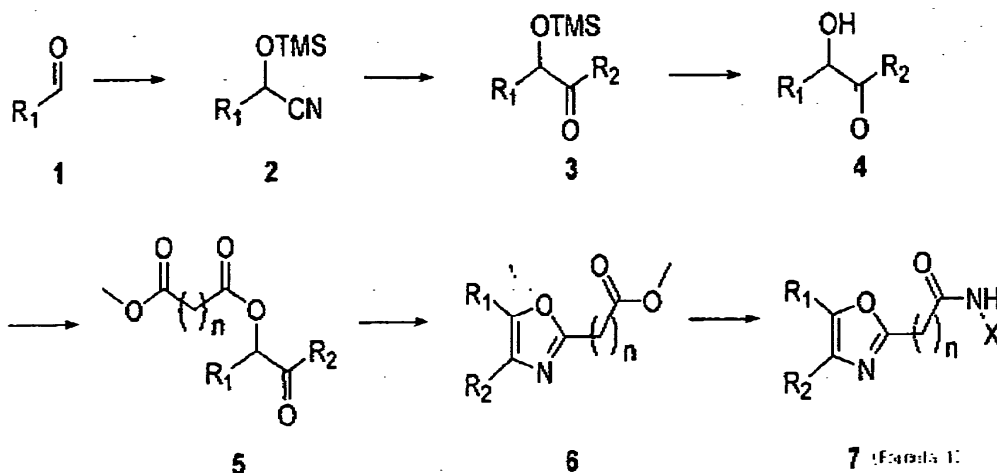
Además, la presente invención también proporciona un método para preparar derivados de oxazol del ácido hidroxámico de Fórmula 1 y una sal farmacéuticamente útil del mismo.

5 Una persona ordinariamente capacitada para la síntesis de compuestos en el arte a la cual pertenece la presente invención se dará cuenta que será posible preparar el derivado de oxazol del ácido hidroxámico de Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención, usando compuestos conocidos, o compuestos que puedan ser fácilmente preparados a partir de tales compuestos conocidos. Por lo tanto, la siguiente descripción relacionada con la preparación del derivado de oxazol del ácido hidroxámico de Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención presenta únicamente ejemplos ilustrativos de métodos de preparación del mismo, que puede involucrar cambios y modificaciones en secuencias de operaciones unitarias, etapas o similares, y debe entenderse que el alcance de la presente invención no se limita a los mismos.

15 Dependiendo de los materiales de partida, se puede preparar el derivado de oxazol del ácido hidroxámico de Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención con referencia a cualquiera de los siguientes esquemas de reacción 1 a 5.

En lo sucesivo, el método para la preparación del derivado de oxazol del ácido hidroxámico de acuerdo con el esquema de reacción 1 será descrito específicamente con base en las etapas respectivas.

[Esquema 1]



20 Un compuesto de aldehído 1 reacciona con cianuro de trimetil sililo (TMSCN) en presencia de un catalizador de yoduro de zinc en una solución de cloruro de metileno, obteniendo así un compuesto 2. Los ejemplos del compuesto de aldehído que puede ser utilizado como material de partida en la presente invención, incluyen, pero no se limitan a, benzaldehídos mono o disustituídos seleccionados de entre el grupo que consiste de 2-metoxibenzaldehído, 3-metoxibenzaldehído, 4-metoxibenzaldehído, 2-metilbenzalaldehído, 3-metilbenzalaldehído, 4-metilbenzalaldehído, 2-fluorobenzaldehído, 3-fluorobenzaldehído, 4-fluorobenzaldehído, 2-bromobenzaldehído, 3-bromobenzaldehído, 4-bromobenzaldehído, 2-clorobenzaldehído, 3-clorobenzaldehído, 4-clorobenzaldehído, 2,3-difluorobenzaldehído, 2,4-difluorobenzaldehído, 2,5-difluorobenzaldehído, 2,6-difluorobenzaldehído, 3,4-difluorobenzaldehído, 3,5-difluorobenzaldehído, 3,5-dibromobenzaldehído, 2,3-diclorobenzaldehído, 2,4-diclorobenzaldehído, 2,5-diclorobenzaldehído, 2,6-diclorobenzaldehído, 3,4-diclorobenzaldehído y 3,5-diclorobenzaldehído.

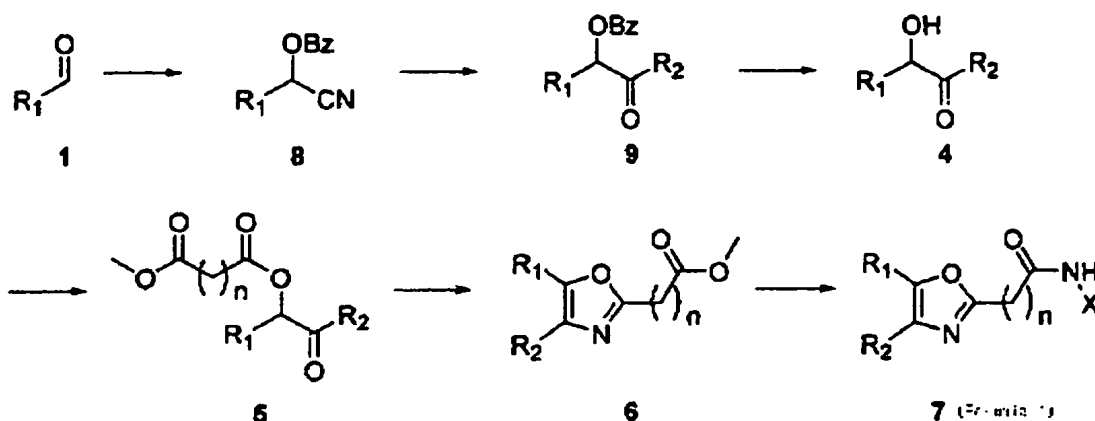
35 El compuesto 2 así obtenido reacciona con R_2MgBr en donde R_2 es arilo, más preferiblemente fenilo, preparando así un compuesto 3. Se añade una solución acuosa de trifluoruro de ácido acético al 90% al compuesto 3 para preparar un compuesto 4 del cual se remueve un grupo protector O, y el compuesto 4 reacciona con cloruro de acilo de metoxicarbonilo que tiene una cadena de metileno con una longitud variable en presencia de una base de amina tal como trietilamina, obteniendo así el compuesto 5. Aquí, los ejemplos del compuesto cloruro de acilo usado para la introducción de las cadenas de metileno (n) que tienen una longitud variable pueden incluir, pero no se limitan a, aquellos seleccionados de entre el grupo que consiste de cloruro de 3-(carbometoxi)propionilo, metil 4-

(cloroformil)butirato, metil 5-(cloroformil)pentanoato, éster etílico del ácido 6-(cloroformil)hexanoico, metil 8-cloro-8-oxooctanoato, metil 9-cloro-9-oxononanoato y metil 10-cloro-10-oxodecanoato.

Entonces, el compuesto 5 así obtenido reacciona con acetato de amonio en una solución de ácido acético para obtener un compuesto oxazol 6. El compuesto oxazol 6 así obtenido reacciona con una amina adecuada tal como amoníaco, hidracina o hidroxilamina, obteniendo así un compuesto final 7 (compuesto de Fórmula 1).

En lo sucesivo, el método para preparar el derivado de oxazol del ácido hidroxámico de acuerdo con el esquema de reacción 2 será descrito específicamente con base en las etapas respectivas.

[Esquema 2]



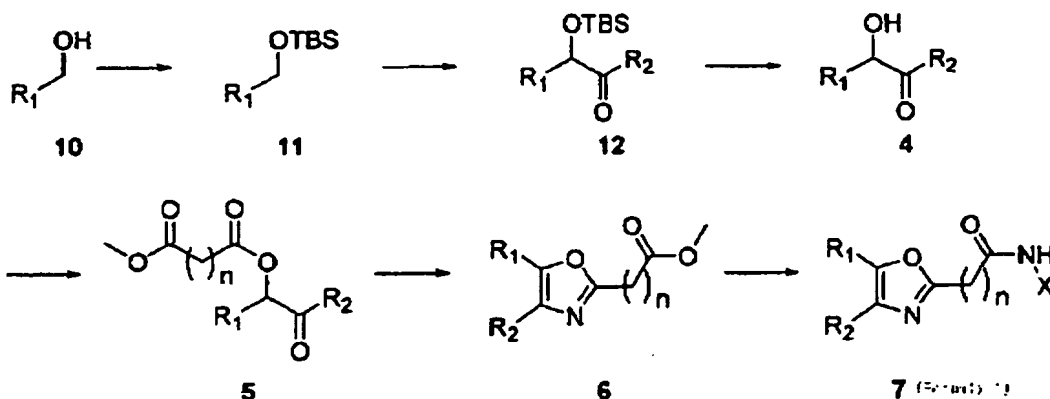
10

Primero, un compuesto de aldehído 1 reacciona con cianuro de sodio y cloruro de benzolio en presencia de un catalizador de cloruro de benciltrietilamonio, preparando así un compuesto 8. El compuesto 8 reacciona con hidruro de sodio y un aldehído para obtener un compuesto 9 que es luego añadido a una solución de tert-butóxido de potasio 1,0 M, obteniendo así un compuesto 4 del cual se remueve un grupo protector O. Se llevan a cabo procesos posteriores en la misma forma que en el Esquema 1.

15

En lo sucesivo, el método para preparar el derivado de oxazol del ácido hidroxámico de acuerdo con el esquema de reacción 3 será descrito con base en las etapas respectivas.

[Esquema 3]

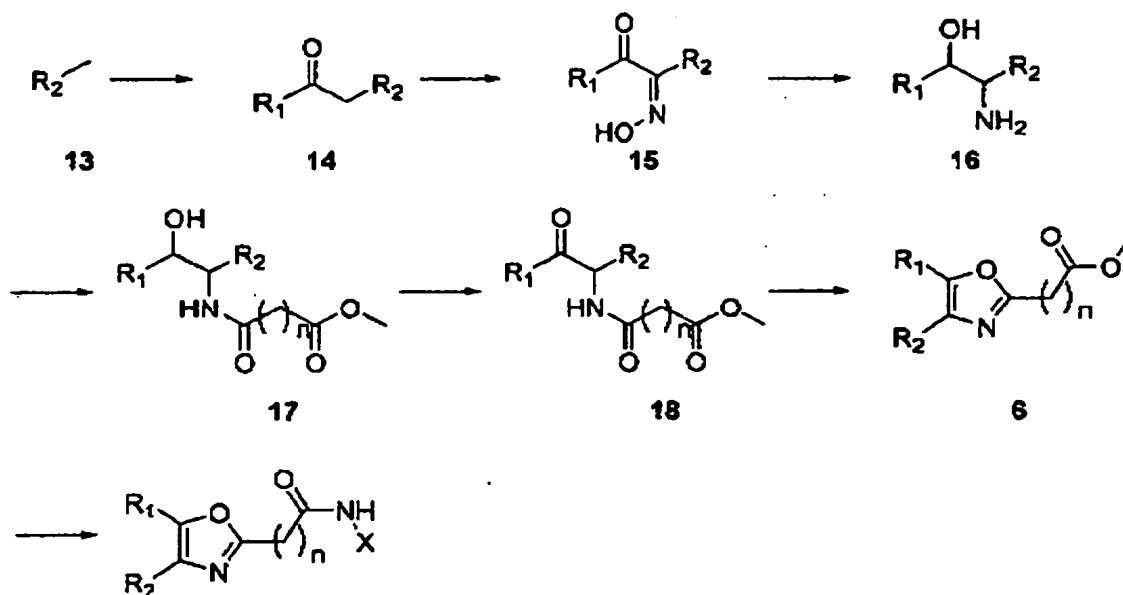


Primero, un compuesto derivado de metanol 10, por ejemplo 4-piridincarbinol, como material de partida, reacciona con cloruro de tetrabutildimetil sililo e imidazol para preparar un compuesto protegido en O 11. El compuesto 11 reacciona con diisopropil amida de litio y un derivado de N-metoxi-N-metilamida, por ejemplo N-metoxi-N-metilbenzamida, para obtener un compuesto 12. El compuesto 12 se trata con fluoruro de tetrabutil amonio para obtener un compuesto intermedio 4. Los procesos posteriores son los mismos que en el Esquema 1.

En lo sucesivo, el método para preparar el derivado de oxazol del ácido hidroxámico de acuerdo con el esquema de

reacción 4 será descrito con base en las etapas respectivas.

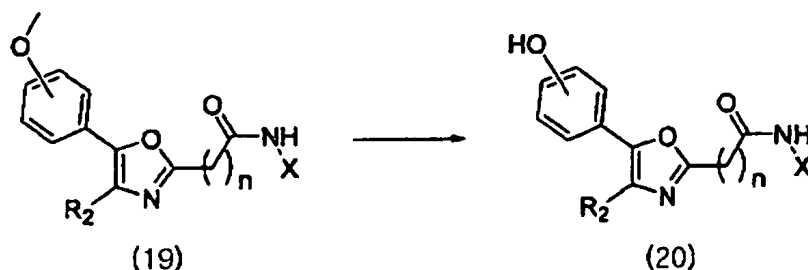
[Esquema 4]



5 Primero, un compuesto derivado de metano 13, por ejemplo 4-metilpiridina o 4-etoxi-N-metilbenzamida, como material de partida, reacciona con bistrimetil silil amida de litio y N-metoxi-N-metil amida sustituida para preparar así un compuesto 14. El compuesto 14 se trata con nitrito de sodio y ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, para obtener un compuesto de oxima 15. El compuesto de oxima resultante 15 se hidrogena utilizando un catalizador de paladio para obtener un compuesto 16. A continuación, a través de la misma reacción que en el proceso de síntesis del
10 compuesto 5 del esquema de reacción 1, un compuesto 17 puede ser sintetizado en el cual se introdujo una cadena de metileno en un grupo amina. Se somete el compuesto 17 a oxidación de Swern, luego reacciona con trifenil fosfina, yodo y trietil amina para obtener un compuesto intermedio 6. Los procesos posteriores son los mismos que en el Esquema 1.

En lo sucesivo, el método para preparar el derivado de oxazol del ácido hidroxámico de acuerdo con el esquema de reacción 5 será específicamente descrito con base en las etapas respectivas.

15 [Esquema 5]



20 Donde R₁ de la Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención es hidroxifenilo, se puede obtener un compuesto final 20 utilizando un material de partida 19 que tiene un grupo metoxifenilo como sustituyente, por ejemplo hidroxiamida del ácido 7-(5-(4-metoxifenil)-4-feniloxazol-2-il)heptanoico y una solución tribromoborano 1,0 M.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de oxazol del ácido hidroxámico representado por la Fórmula 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la presente invención, es posible preparar un derivado de oxazol del ácido hidroxámico útil para la

inhibición de la histona desacetilasa y una sal farmacéuticamente útil de la misma. Además, puede observarse que el compuesto así preparado, como se ilustrará por medio de ensayos clínicos en los siguientes Ejemplos Experimentales, es efectivo para el tratamiento y prevención de diferentes enfermedades, resultantes de expresión génica anormal por histona. Los ejemplos de enfermedades que pueden ser tratadas o prevenidas por medio de la inhibición de histona desacetilasa incluyen diferentes cánceres tales como cáncer sanguíneos y cánceres sólidos, inflamación, diabetes, talasemia homocigota, cirrosis, leucemia promielocítica aguda (APL), fibrosis, rechazo de trasplante de órganos, enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas, enfermedades del sistema nervioso central (SNC) enfermedad de Huntington (HD) y esquizofrenia, enfermedades cardiovasculares tales como la hipertrofia cardíaca y restenosis cardiovascular, condiciones y síntomas relacionados con influenza o diferentes infecciones virales, dolor, dolor de cabeza, odontalgia, esguince y miositis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades degenerativas articulares, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y psoriasis.

El derivado de oxazol del ácido hidroxámico de Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención puede ser formulado en diferentes formas de dosificación farmacéutica dependiendo del propósito deseado. En la preparación de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, se mezcla un ingrediente activo, específicamente el derivado de oxazol del ácido hidroxámico de Fórmula 1 con una variedad de vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser seleccionados dependiendo de la formulación deseada que va a ser preparada.

El ingrediente activo puede ser, dependiendo del propósito deseado, formulado en preparaciones inyectables, preparaciones transdérmicas o preparaciones orales y para fácil administración y dosificación uniforme, se prepara preferiblemente en una forma de dosificación unitaria.

En la preparación de las formulaciones destinadas a administración oral, se puede utilizar un vehículo convencional farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones, se pueden utilizar como vehículos agua, glicol, aceite y alcohol. Para formas sólidas de preparaciones tales como polvos, píldoras, cápsulas y tabletas, se pueden utilizar almidón, scarosa, caolín, lubricante, aglomerante y desintegrante como vehículo. Para fácil administración, las formas de dosificación más convenientes son tabletas y cápsulas, y las tabletas y píldoras se preparan preferiblemente en recubrimiento entérico.

En el caso de preparaciones parenterales, se utiliza convencionalmente agua esterilizada como el vehículo, y se pueden incluir otros ingredientes tales como auxiliares de disolución. Las preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones acuosas u oleosas para inyección estéril se pueden preparar utilizando dispersantes adecuados, agentes de humectación o agentes de suspensión por medio de técnicas conocidas. Los solventes utilizados aquí pueden incluir agua, solución de Ringer y solución isotónica de NaCl, y también se utiliza en forma convencional aceite fijo estéril como el medio disolvente o de suspensión. Cualquier aceite fijo no irritante que incluya mono y diglicérido puede ser utilizado para ese propósito y adicionalmente, se pueden utilizar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación inyectable.

En el caso de preparaciones transdérmicas, se pueden utilizar opcionalmente promotores de penetración y/o agentes humectantes adecuados como vehículo en combinación con un aditivo adecuado que no sea irritante para la piel. El aditivo se selecciona a partir de aquellos que promueven la administración a través de la piel y ayudan en la preparación de una composición deseada. Una preparación transdérmica se puede administrar en diferentes formas tal como parches transdérmicos, cremas o ungüentos.

Con el propósito de evitar que los ingredientes activos sean rápidamente removidos del cuerpo, la composición de acuerdo con la presente invención se puede formular en la forma de preparaciones de liberación prolongada. En este sentido, los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, implantes, sistemas de suministro microencapsulados, y polímeros biodegradables/ biocompatibles, que son conocidos en el arte.

El término "cantidad terapéuticamente afectiva" como se usa aquí significa una cantidad de ingrediente activo efectiva para mejorar o reducir los síntomas de una enfermedad que requiera del tratamiento, o para reducir o retardar el inicio de marcadores o síntomas clínicos de una enfermedad que requiera de prevención. La cantidad terapéuticamente afectiva puede ser determinada empíricamente por medio de experimentación con compuestos de interés en sistemas modelo conocidos *in vivo* e *in vitro* para una enfermedad que requiera de tratamiento.

Cuando el ingrediente activo, específicamente, el derivado de oxazol del ácido hidroxámico de Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención se administra para propósitos clínicos, una dosis diaria total que será administrada a un huésped en una sola dosis o una dosis dividida está preferiblemente en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de BW, pero un nivel de dosis específico para ciertos pacientes puede ser variado dependiendo de los tipos de compuestos que van a ser utilizados, del peso corporal, la edad, el sexo y las condiciones de los pacientes, el régimen dietético, el momento de administración de los fármacos, las vías de administración, la tasa de excreción, la mezcla de fármacos, y la severidad de la enfermedad y similares.

Si es necesario, el derivado de oxazol del ácido hidroxámico de Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención puede ser utilizado para formulación de una composición farmacéutica que sea efectiva en la forma de un profármaco del mismo.

5 Como se discutió anteriormente, el derivado de oxazol del ácido hidroxámico representado por la Fórmula 1 abarca sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Tales sales farmacéuticamnte aceptables no están particularmente limitadas mientras retengan la actividad de un compuesto original en el individuo al cual se le administran, y no causen efectos indeseables. Tales sales incluyen sales orgánicas e inorgánicas, y preferiblemente pueden incluir, pero no se limitan a, sales de los siguientes ácidos: acético, nítrico, aspártico, sulfónico, sulfúrico, maleico, glutámico, fórmico, succínico, fosfórico, ftálico, tánico, tartárico, bromhídrico, propiónico, bencenosulfónico, benzoico, esteárico, esilo, láctico, bicarbónico, bisulfúrico, bitartárico, oxálico, butírico, edetato de calcio, camsílico, carbónico, clorobenzoico, cítrico, edético, toluenosulfónico, edisílico, esílico, fumárico, glucéptico, pamóico, glucónico, glicolilarsanílico, metilnítrico, poligalacturónico, hexilresorcínico, malónico, hidrabámico, clorhídrico, yodhídrico, hidroxinaftoico, isetiónico, lactobiónico, mandélico, estólico, metilsulfúrico, múcico, napsílico, mucónico, p-nitrometanosulfónico, hexámico, pantoténico, monohidrógeno fosfórico, dihidrógeno fosfórico, salicílico, sulfámico, sulfanílico, metanosulfónico y teóclico.

La composición inhibidora de HDAC de acuerdo con la presente invención puede incluir además otros ingredientes que no inhiben la acción del ingrediente activo o ayudan en la acción del ingrediente activo, y puede ser formulada en varias formas conocidas en el arte.

Modo para la invención

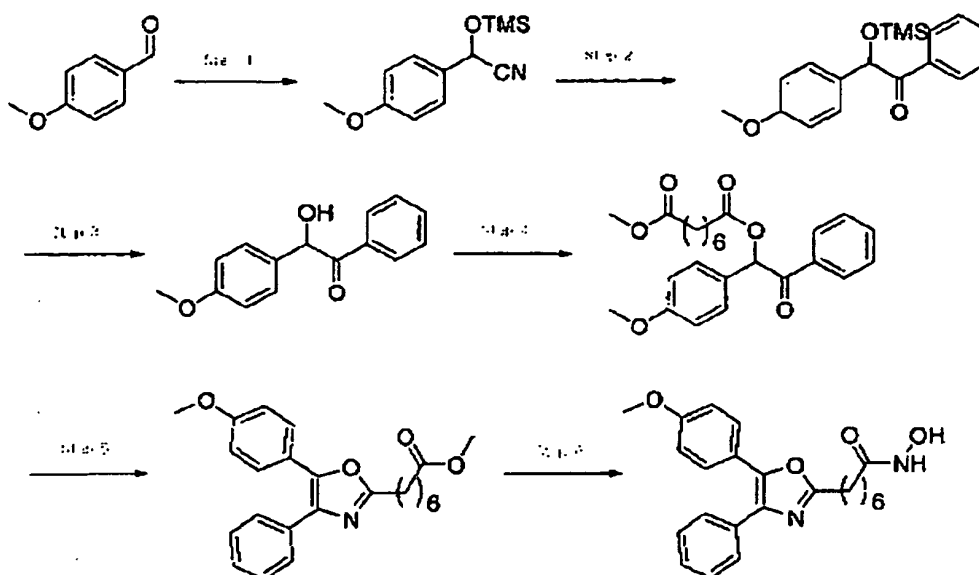
20 EJEMPLOS

A continuación, la presente invención será descrita en más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos. Estos ejemplos se presentan únicamente para ilustración de la presente invención y no deben ser considerados como limitantes del alcance y el espíritu de la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de la hidroxiamida del ácido 7-(5-(4-metoxifenil)-4-feniloxazol-2-il)heptanoico

25 El anterior compuesto del título fue preparado de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 6:

[Esquema 6]



Etapa 1: Preparación de (4-metoxifenil)-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo

30 A una solución de 4-metoxibenzaldehído (38,94 g, 0,286 moles) y yoduro de zinc (0,92g, 2,86 mmoles) en cloruro de metileno (200 mL) se le añadió lentamente una solución de cianuro de trimetilsililo (29,2 g, 0,294 moles) en cloruro de metileno (50 mL). Se agitó la solución de la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se diluyó con cloruro de metileno adicional (400 mL). Después de que se completó la reacción, se lavó la capa orgánica dos

veces con 100 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y luego se lavó sucesivamente dos veces con 100 mL de una solución de salmuera. Se secó la capa orgánica así obtenida sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró a presión reducida, para producir 69,65 g (rendimiento: 95%) de un producto deseado (4-metoxifenil)-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo como un aceite de color parduzco.

5 Etapa 2: Preparación de 2-(4-metoxifenil)-1-fenil-2-trimetilsilaniloxi-etanona

A una solución diluida de bromuro de fenilmagnesio 3,0 M (Aldrich, 39 mL, 0,12 moles) en éter dietílico anhidro (500 mL) se le añadió lentamente una solución de (4-metoxifenil)-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo (36,13 g, 0,11 moles), que había sido obtenida en la Etapa 1, en éter dietílico anhidro (50 mL) a 4°C. Después de completar la adición, se elevó la solución de la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se detuvo la reacción por medio de la adición lenta de solución de HCl 3 N (200 ml). Después de la separación de una capa orgánica y una capa acuosa, la capa orgánica así obtenida fue lavada dos veces con 100 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y luego lavada sucesivamente dos veces con 100 mL de una solución de salmuera. La capa orgánica obtenida fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada a presión reducida, para producir 30,54 g (rendimiento: 85%) de 2-(4-metoxifenil)-1-fenil-2-trimetilsilaniloxi-etanona como el producto deseado.

15 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 0.21 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 5.45 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.38 (d, 2H)

Etapa 3: Preparación de 2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-1-fenil-etanona

Se añadieron 30 g (0,091 moles) de 2-(4-metoxifenil)-1-fenil-2-trimetilsilaniloxi-etanona preparada en la Etapa 2 a 50 mL de una solución acuosa de ácido trifluoroacético al 90% y se agitó la solución de la reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se colocó un baño de hielo y se neutralizó la solución de la reacción resultante con la adición de carbonato de sodio. Luego, se añadieron 200 mL de acetato de etilo y 100 mL de agua para diluir la solución, seguido por la separación de las capas. La capa orgánica obtenida fue lavada dos veces con 100 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y luego lavada sucesivamente dos veces con 100 mL de una solución de salmuera. La capa orgánica así obtenida fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada a presión reducida para producir 17,25 g de un producto final que fue luego recristalizado a partir de acetato de etilo y hexano, para producir 14,38 g (rendimiento: 65%) de 2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-1-fenil-etanona pura.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 4.04 (s, 3H), 6.18 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.61 - 8.13 (m, 5H)

Etapa 4: Preparación del éster metílico del éster 1-(4-metoxifenil)-2-oxo-2-feniletílico del ácido octanodioico

A una solución de 2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-1-fenil-etanona (8,2 g, 0,034 moles) preparada en la Etapa 3 y trietilamina (5,21 g, 0,051 moles) en cloruro de metileno (100 mL) se le añadió lentamente una solución del éster metílico del ácido 7-clorocarbonilheptanoico (5,64 g, 0,034 moles) en cloruro de metileno (20 mL). Se agitó una solución final de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se diluyó con 200 mL de cloruro de metileno. La capa orgánica obtenida fue lavada dos veces con 100 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y luego lavada sucesivamente dos veces con 100 mL de una solución de salmuera. Se secó la capa orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio, secó y concentró a presión reducida, para producir 12,90 g (rendimiento: 92%) del éster metílico del éster 1-(4-metoxifenil)-2-oxo-2-feniletílico del ácido octanodioico.

35 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 1.34 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 2.26 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.91 (s, 1H), 6.89 - 7.93 (m, 9H)

Etapa 5: Preparación del éster metílico del ácido 7-[5-(4-metoxifenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

40 Se diluyeron 10 g (24,24 mmoles) del ácido octanodioico del éster metílico del éster 1-(4-metoxifenil)-2-oxo-2-feniletílico de acuerdo con la Etapa 4 con la adición de 60 mL de ácido acético, seguido por la adición de 7,56 g (96,96 mmoles) de acetato de amonio, y se calentó la mezcla resultante a 100°C durante 4 horas. Después de remover un exceso añadido de ácido acético a presión reducida, se diluyó el producto concentrado con 400 mL de acetato de etilo y se añadieron 200 mL de agua para disolver las sales, seguido por la separación de las capas. La capa orgánica obtenida fue lavada dos veces con 200 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y luego lavada sucesivamente dos veces con 200 mL de una solución de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, filtró, concentró a presión reducida y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de desarrollo (fase móvil): mezcla de acetato de etilo:hexano en una proporción de 1:9), para producir 4,76 g (rendimiento: 50%) del éster metílico del ácido 7-[5-(4-metoxifenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico.

50 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 1.42 (m, 4H), 1.66 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.89 - 7.93 (m, 9H)

Etapa 6: Preparación de hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-metoxifenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

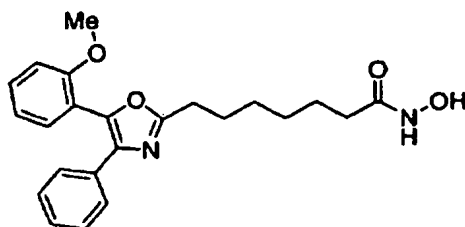
5 Se disolvieron 4,76 g (12,1 mmoles) del éster metílico del ácido 7-[5-(4-metoxifenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico preparado en la Etapa 5 en 20 mL de una solución de tetrahidrofurano y metanol en una proporción de 1:1, y se añadieron a la misma 3 g de una solución acuosa de N-hidroxilamina al 50%. Se agitó la solución de la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se añadieron adicionalmente a la misma 8 g de una solución acuosa de N-hidroxilamina al 50%, seguido por agitación adicional a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de remover el solvente a presión reducida, se añadieron 100 mL de acetato de etilo y 100 mL de agua a la solución resultante que fue luego agitada brevemente. Se filtraron los materiales sólidos resultantes y se lavó con agua y éter dietílico, para producir 0,19 g del compuesto del título.

10 RMN ¹H (CD₃OD, 200 MHz), ppm (d): 1.42 (m, 4H), 1.66 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.95 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.85 - 8.25 (m, 4H).

Los compuestos de los siguientes Ejemplos 2 a 12 fueron preparados de acuerdo con el método del Ejemplo 1.

Ejemplo 2: Preparación de hidroxiamida del ácido 7-[5-(2-metoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

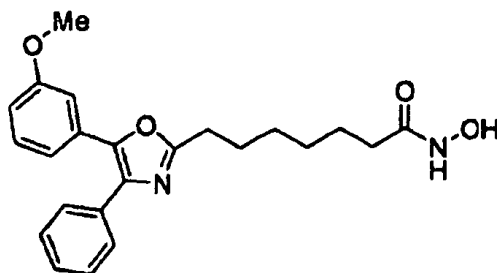
15 Se preparó hidroxiamida del ácido 7-[5-(2-metoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico de la siguiente fórmula en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto por que se utilizó 2-metoxibenzaldehído como material de partida.



RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 1.19 - 1.53 (m, 4H), 1.57 - 1.73 (m, 2H), 1.75 - 1.93 (m, 2H), 2.03 - 2.21 (m, 2H), 2.80 - 2.90 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 6.91 - 7.13 (m, 2m), 7.20 - 7.62 (m, 7H), 9.52 (br s, 1H)

Ejemplo 3: Preparación de hidroxiamida del ácido 7-[5-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

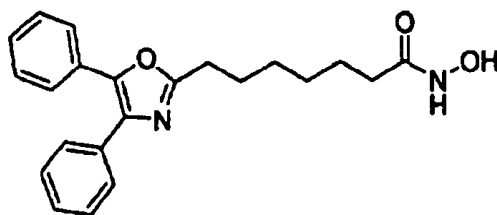
20 Se preparó hidroxiamida del ácido 7-[5-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico de la siguiente fórmula en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto porque se utilizó 3-metoxibenzaldehído como material de partida.



RMN ¹H (acetona-d₆, 200 MHz), ppm (d): 1.30 - 1.54 (m, 4H), 1.56 - 1.74 (m, 2H), 1.75 - 1.90 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 6.92 - 7.71 (m, 9H), 9.03 (br s, 1H), 10.13 (br s, 1H)

25 Ejemplo 4: Preparación de hidroxiamida del ácido 7-(4,5-difenil-oxazol-2-il)-heptanoico

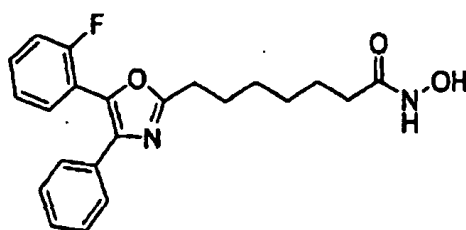
Se preparó hidroxiamida del ácido 7-(4,5-difenil-oxazol-2-il)-heptanoico de la siguiente fórmula en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto porque se utilizó benzaldehído como material de partida.



RMN ^1H (acetona- d_6 , 200 MHz), ppm (d): 1.28 - 1.56 (m, 4H), 1.58 - 1.74 (m, 2H), 1.76 - 1.96 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 7.30 - 7.69 (m, 9H), 9.01 (br s, 1H), 10.19 (br s, 1H)

Ejemplo 5: Preparación de hidroxiamida del ácido 7-[5-(2-fluoro-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

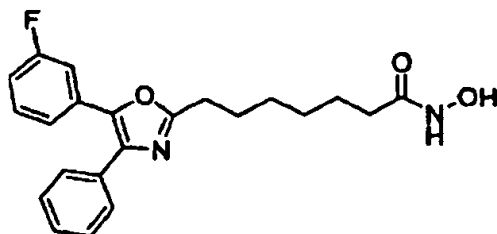
- 5 Se preparó hidroxiamida del ácido 7-[5-(2-fluoro-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico de la siguiente fórmula en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto porque se utilizó 2-fluorobenzaldehído como material de partida.



RMN ^1H (acetona- d_6 , 200 MHz), ppm (d): 1.24 - 1.53 (m, 4H), 1.55 - 1.74 (m, 2H), 1.76 - 1.97 (m, 2H), 2.01 - 2.12 (m, 2H), 2.87 (t, 2H), 7.27 - 7.65 (m, 9H), 8.79 (br s, 1H), 10.06 (br s, 1H)

10 **Ejemplo 6: Preparación de hidroxiamida del ácido 7-[5-(3-fluoro-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico**

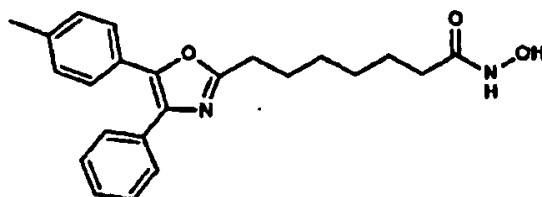
Se preparó hidroxiamida del ácido 7-[5-(3-fluoro-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico de la siguiente fórmula en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto porque se utilizó 3-fluorobenzaldehído como material de partida.



- 15 RMN ^1H (acetona- d_6 , 200 MHz), ppm (d): 1.28 - 1.57 (m, 4H), 1.59 - 1.76 (m, 2H), 1.79 - 1.96 (m, 2H), 1.99 - 2.12 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 7.09 - 7.76 (m, 9H), 10.01 (br s, 1H)

Ejemplo 7: Preparación de hidroxiamida del ácido 7-(4-fenil-5-p-tolil-oxazol-2-il)-heptanoico

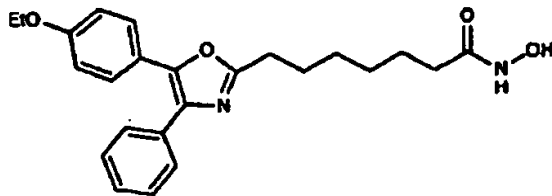
Se preparó hidroxiamida del ácido 7-(4-fenil-5-p-tolil-oxazol-2-il)-heptanoico de la siguiente fórmula en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto porque se utilizó 4-metilbenzaldehído como material de partida.



- 20 RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), ppm (d): 1.21 - 1.58 (m, 4H), 1.59 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.99 (m, 2H), 2.01 - 2.21 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 7.15 - 7.65 (m, 9H), 10.07 (br s, 1H)

Ejemplo 8: Preparación de hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-etoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

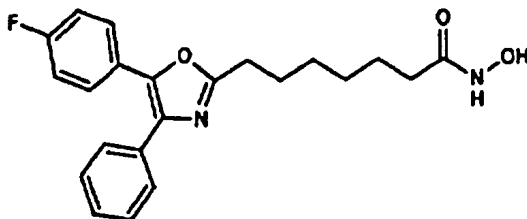
Se preparó hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-etoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico de la siguiente fórmula en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto porque se utilizó 4-etoxibenzaldehído como material de partida.



- 5 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 1.22 - 1.58 (m, 7H), 1.59 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.99 (m, 2H), 2.01 - 2.21 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 4.07 (t, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.29 - 7.64 (m, 7H), 9.98 (br s, 1H).

Ejemplo 9: Preparación de hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-fluoro-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

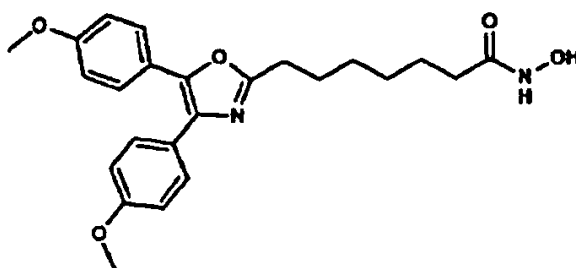
Se preparó hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-fluoro-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico de la siguiente fórmula en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto porque se utilizó 4-fluorobenzaldehído como material de partida.



- 10 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 1.21 - 1.48 (m, 4H), 1.49 - 1.76 (m, 2H), 1.77 - 1.99 (m, 2H), 2.01 - 2.21 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 6.99 - 7.08 (m, 2H), 7.29 - 7.61 (m, 7H), 10.19 (br s, 1H)

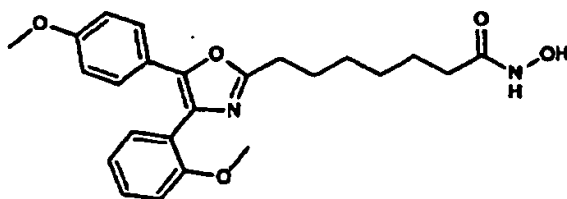
Ejemplo 10: Preparación de hidroxiamida del ácido 7-[4,5-bis-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]-heptanoico

- 15 Se preparó hidroxiamida del ácido 7-[4,5-bis-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]-heptanoico de la siguiente fórmula en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto porque se utilizó 4-metoxibenzaldehído como material de partida, y se utilizó bromuro de 4-metoxifenilmagnesio en la Etapa 2.



- 20 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 1.21 - 1.51 (m, 4H), 1.51 - 1.98 (m, 4H), 1.98 - 2.19 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 3.83 (s, 6H), 6.87 - 6.93 (m, 4H), 7.47 - 7.56 (m, 4H)
- Ejemplo 11: Preparación de hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-metoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]-heptanoico**

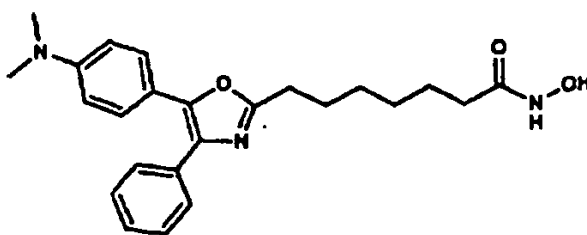
Se preparó hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-metoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]-heptanoico de la siguiente fórmula en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto porque se utilizó 4-metoxibenzaldehído como material de partida, y se usó bromuro de 2-metoxifenilmagnesio en la Etapa 2.



RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 1.24 - 1.46 (m, 4H), 1.48 - 1.98 (m, 4H), 1.98 - 2.19 (m, 2H), 2.79 - 2.99 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,86 - 7,08 (m, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 4H)

Ejemplo 12: Preparación de hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-dimetilamino-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

- 5 Se preparó hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-dimetilamino-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico de la siguiente fórmula en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto porque se utilizó 4-dimetilaminobenzaldehído como material de partida.

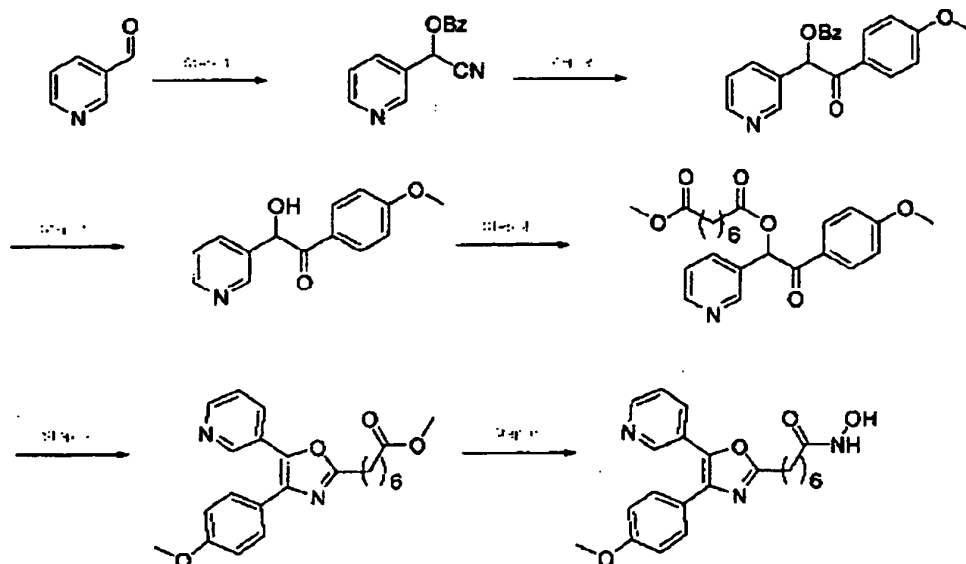


- 10 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 1.21 - 1.58 (m, 4H), 1.59 - 2.01 (m, 4H), 2.01 - 2.43 (m, 4H), 3.62 (s, 6H), 6.76 (d, 2H), 7.15 - 7.65 (m, 7H)

Ejemplo 13: Preparación de hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-metoxi-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

El anterior compuesto del título fue preparado de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 7:

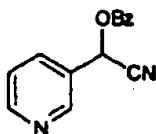
[Esquema 7]



- 15 Etapa 1: Preparación del éster ciano-piridin-3-il-metílico del ácido benzoico

A una solución de cianuro de sodio (1,96 g, 40 mmoles) y cloruro de benciltrimetilamonio (0,3 g, 1,3 mmoles) en 7,5 mL de agua se le añadió lentamente una solución de 3-piridincarboxaldehído (0,88 mL, 9,3 mmoles) en 15 mL de cloruro de metileno a 0 °C. Se agitó la solución de la reacción resultante a 0 °C durante 15 min, y luego se añadió adicionalmente cloruro de benzoilo a la misma (1,16 mL, 10 mmoles). Después de completar la adición, se elevó la

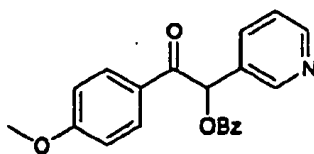
temperatura a la solución de la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 3 horas. Después de que se completó la reacción, se diluyeron los materiales de la reacción con 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua para disolver las sales, seguido por la separación de las capas. La capa orgánica obtenida fue lavada sucesivamente dos veces con 50 mL de una solución de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, filtró, concentró a presión reducida y purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice, para producir 1,95 g (rendimiento: 95%) del éster ciano-piridin-3-il-metilico del ácido benzoico de la siguiente fórmula.



10 RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), ppm (d): 6.75 (s, 1H), 7.44 - 7.54 (m, 3H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 8.00 - 8.11 (m, 3H), 8.76 - 8.78 (m, 1H), 8.90 (s, 1H)

Etapa 2: Preparación del éster 2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-1-piridin-3-il-etílico del ácido benzoico.

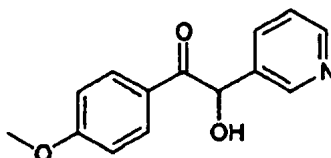
15 A una solución de hidruro de sodio (0,27 g, 6,72 mmoles) en 10 mL de tetrahidrofurano se le añadió lentamente éster ciano-piridin-3-il-metilico del ácido benzoico (1,24 g, 5,61 mmoles) preparado en la Etapa 1 a 0°C. Después de completar la adición, se elevó la temperatura de la solución de la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Después de eso, se añadió adicionalmente 4-metoxibenzaldehído (0,84 mL, 6,72 mmoles) a la solución resultante que luego se agitó durante 3 horas. Después de que se completó la reacción, se diluyeron los materiales de la reacción con 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua para disolver las sales, seguido por la separación de las capas. La capa orgánica obtenida fue sucesivamente lavada dos veces con 50 mL de una solución de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, filtró, concentró a presión reducida y purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice, para producir 1,21 g (rendimiento: 60%) de éster 2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-1-piridin-3-il-etílico del ácido benzoico de la siguiente fórmula.



20 RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), ppm (d): 3.77 (s, 3H), 6.91 - 7.01 (m, 2H), 7.42 - 7.53 (m, 4H), 7.82 - 8.01 (m, 1H), 8.09 - 8.18 (m, 4H), 8.69 - 8.77 (m, 1H), 9.20 - 9.22 (m, 1H)

25 Etapa 3: Préparation de 2-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-piridin-3-il-etanona

30 A una solución del éster 2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-1-piridin-3-il-etílico del ácido benzoico (1,21 g, 3,38 mmoles) preparado en la Etapa 2 en 3 mL de tert-butanol se le añadieron lentamente 6,5 mL de tert-butoxido de potasio 1,0 M bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante durante 1 día y concentró a presión reducida para remover el solvente. Se diluyó el concentrado con 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua para disolver las sales, seguido por la separación de las capas. La capa orgánica obtenida fue sucesivamente lavada dos veces con 50 mL de una solución de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, filtró, concentró a presión reducida y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para producir 356 mg (rendimiento: 49%) de 2-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-2-piridin-3-il-etanona de la siguiente fórmula.

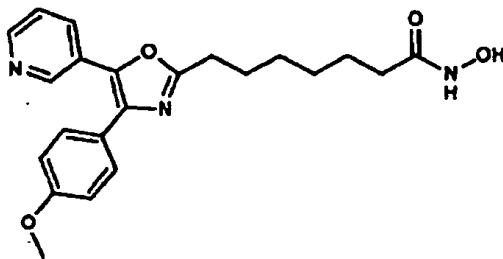


35 RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), ppm (d): 3.79 (s, 3H), 4.77 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.08 (d, 1H), 4.73 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.02 - 7.09 (m, 4H), 8.34 (d, 2H)

Etapas 4 a 6: Preparación de la hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-metoxi-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

Se llevaron a cabo procesos posteriores de acuerdo con los procedimientos de las Etapas 4 a 6 descritos en el

Ejemplo 1 y de este modo se preparó la hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-metoxi-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico de la siguiente fórmula.

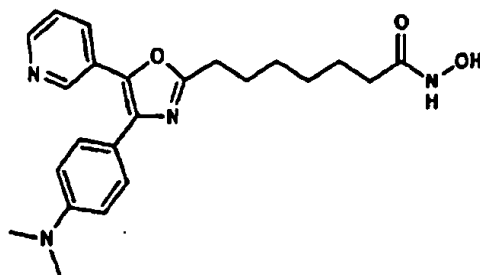


- 5 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 1.24 - 1.38 (m, 4H), 1.43 - 1.92 (m, 4H), 2.06 - 2.11 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.92 (d, 2H), 7.27 - 7.31 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.83 - 7.87 (m, 1H), 8.49 - 8.52 (m, 1H), 8.82 - 8.83 (m, 1H), 9.81 (br s, 1H)

Usando el método del Ejemplo 13, se prepararon compuestos de los siguientes Ejemplos 14 a 16.

Ejemplo 14: Preparación de la hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-dimetilamino-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

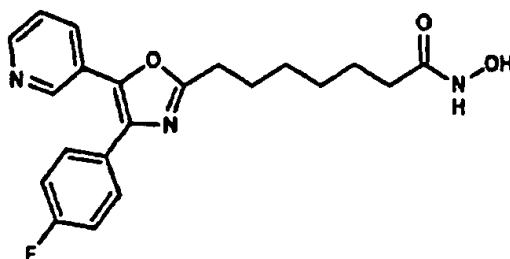
- 10 Se preparó hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-dimetilamino-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico de la siguiente fórmula en la misma forma que en el Ejemplo 13, excepto porque se utilizó 4-dimetilaminobenzaldehído como reactivo para la Etapa 2.



- 15 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 1.28 - 1.40 (m, 4H), 1.42 - 1.88 (m, 4H), 2.30 - 2.42 (m, 4H), 3.69 (s, 6H), 6.76 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.95 - 8.00 (m, 2H), 8.51 - 8.55 (m, 1H), 8.82 - 8.90 (m, 1H)

Ejemplo 15: Preparación de la hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fluoro-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

Se preparó la hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fluoro-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico de la siguiente fórmula en la misma forma que en el Ejemplo 13, excepto porque se utilizó 4-fluorobenzaldehído como reactivo para la Etapa 2.

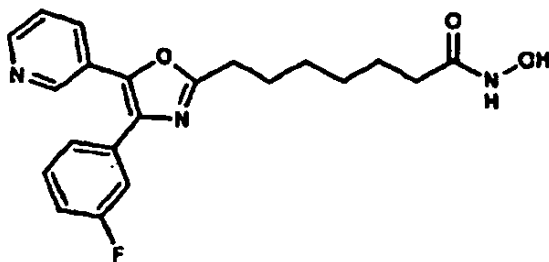


- 20 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 1.24 - 1.31 (m, 4H), 1.59 - 1.98 (m, 4H), 2.01 - 2.14 (m, 2H), 2.79 - 2.98 (m, 2H), 7.06 - 7.14 (m, 2H), 7.29 - 7.39 (m, 1H), 7.41 - 7.59 (m, 2H), 7.83 - 7.87 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.83 (s, 1H)

Ejemplo 16: Preparación de la hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-fluoro-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

Se preparó la hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-fluoro-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico de la siguiente fórmula

en la misma forma que en el Ejemplo 13, excepto porque se utilizó 3- fluorobenzaldehído como reactivo para la Etapa 2.

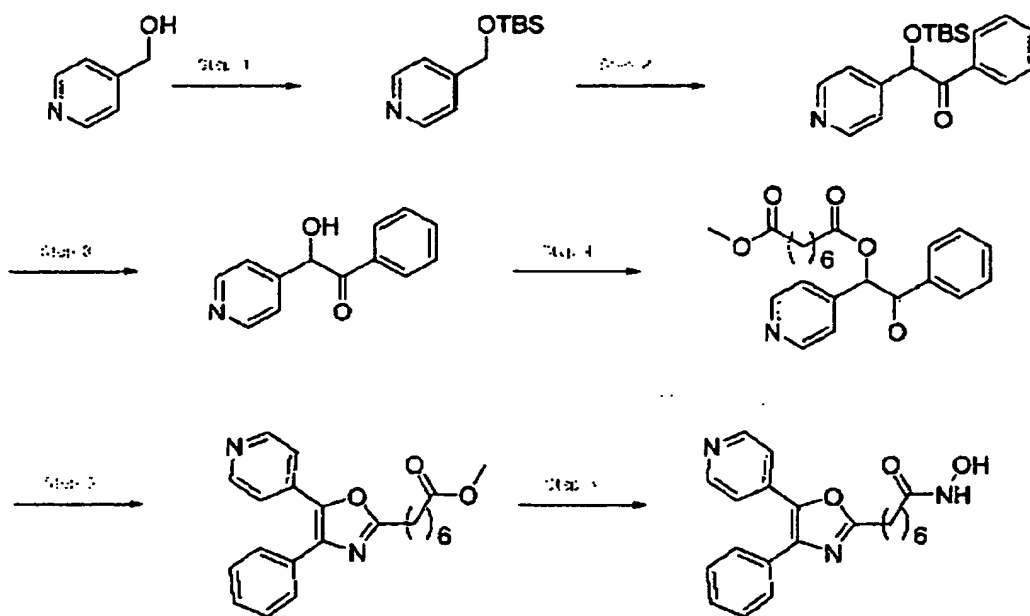


5 RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), ppm (d): 1.24 - 1.41 (m, 4H), 1.59 - 1.98 (m, 4H), 2.01 - 2.13 (m, 2H), 2.82 - 2.98 (m, 2H), 7.06 - 7.18 (m, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 3H), 7.46 - 7.62 (m, 1H), 7.84 - 7.88 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)

Ejemplo 17: Preparación de la hidroxiamida del ácido 7-(4-fenil-5-piridin-4-il-oxazol-2-il)-heptanoico

El anterior compuesto del título fue preparado de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 8:

[Esquema 8]



10 Etapa 1: Preparación de 4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridina

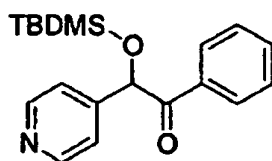
A una solución de 4-piridincarbinol (1,09 g, 10 mmoles) en 20 mL de DMF se le añadieron cloruro de tetrabutildimetilsililo (1,81 g, 12 mmoles) e imidazol (1,70 g, 25 mmoles) a 0°C. Después de completar la adición, se elevó la temperatura de la solución de la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 día. Después de que se completó la reacción, se diluyeron los materiales de la reacción con 100 mL de acetato de etilo y 100 mL de agua para disolver las sales, seguido por la separación de las capas. La capa orgánica obtenida fue sucesivamente lavada dos veces con 100mL de una solución de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, filtró, concentró a presión reducida y purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice, para producir 1,65 g (rendimiento: 74%) de 4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridina de la siguiente fórmula.



20 RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), ppm (d): 0.13 (s, 6H), 1.98 (s, 9H), 4.77 (s, 2H), 7.26 - 7.29 (m, 2H), 8.55 - 8.58 (m, 2H)

Etapa 2: Preparación de 2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-1-fenil-2-piridin-4-il-etanona

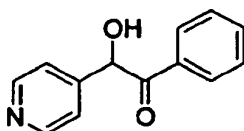
5 A una solución de 4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridina (1,12 g, 5 mmoles) preparada en la Etapa 1 en 10 mL de tetrahidrofurano se le añadió lentamente 2,63 mL de una solución en THF de diisopropil amida de litio 2,0 M a -78°C. Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora y se añadió adicionalmente a la misma N-metoxi-N-metilbenzamida
 10 (0,87 g, 5,25 mmoles). Luego, se agitó la solución de la reacción a 0 °C durante 1 hora, se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 día. Después de que se completó la reacción, se diluyeron los materiales de la reacción con 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua para disolver las sales, seguido por la separación de las capas. La capa orgánica obtenida fue sucesivamente lavada dos veces con 50 mL de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró a presión reducida para producir 0,81 g (rendimiento: 49%) de 2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-1-fenil-2-piridin-4-il-etanona de la siguiente fórmula.



RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 0.01 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 5.68 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 7.48 - 7.52 (m, 2H), 7.96 - 8.01 (m, 2H), 8.59 - 8.62 (m, 2H)

15 Etapa 3: Preparación de 2-hidroxi-1-fenil-2-piridin-4-il-etanona

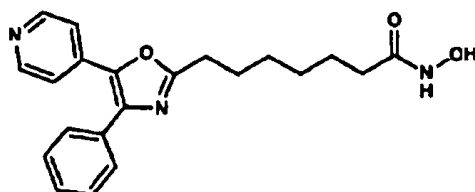
A una solución de 2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-1-fenil-2-piridin-4-il-etanona (0,81 mg, 2,46 mmoles) preparada en la Etapa 2 en 5 mL de tetrahidrofurano se le añadió una solución de fluoruro de tetra-n-butil amonio 1,0 M en THF (7,4 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Después de que se completó la reacción, se diluyeron los
 20 materiales de la reacción con 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua para disolver las sales, seguido por la separación de las capas. La capa orgánica obtenida fue sucesivamente lavada dos veces con 50 mL de una solución de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, filtró, concentró a presión reducida y purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice, para producir 68 mg (rendimiento: 13%) de 2-hidroxi-1-fenil-2-piridin-4-il-etanona de la siguiente fórmula.



25 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 4.65 - 5.28 (br s, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.30 - 7.32 (m, 2H), 7.33 - 7.60 (m, 3H), 7.90 - 7.94 (m, 2H), 8.56 (d, 2H)

Etapas 4 a 6: Preparación de la hidroxiamida del ácido 7-(4-fenil-5-piridin-4-il-oxazol-2-il)-heptanoico

30 Se llevaron a cabo procesos posteriores de acuerdo con los procedimientos de las Etapas 4 a 6 descritos en el Ejemplo 1 y de este modo se preparó la hidroxiamida del ácido 7-(4-fenil-5-piridin-4-il-oxazol-2-il)-heptanoico de la siguiente fórmula.

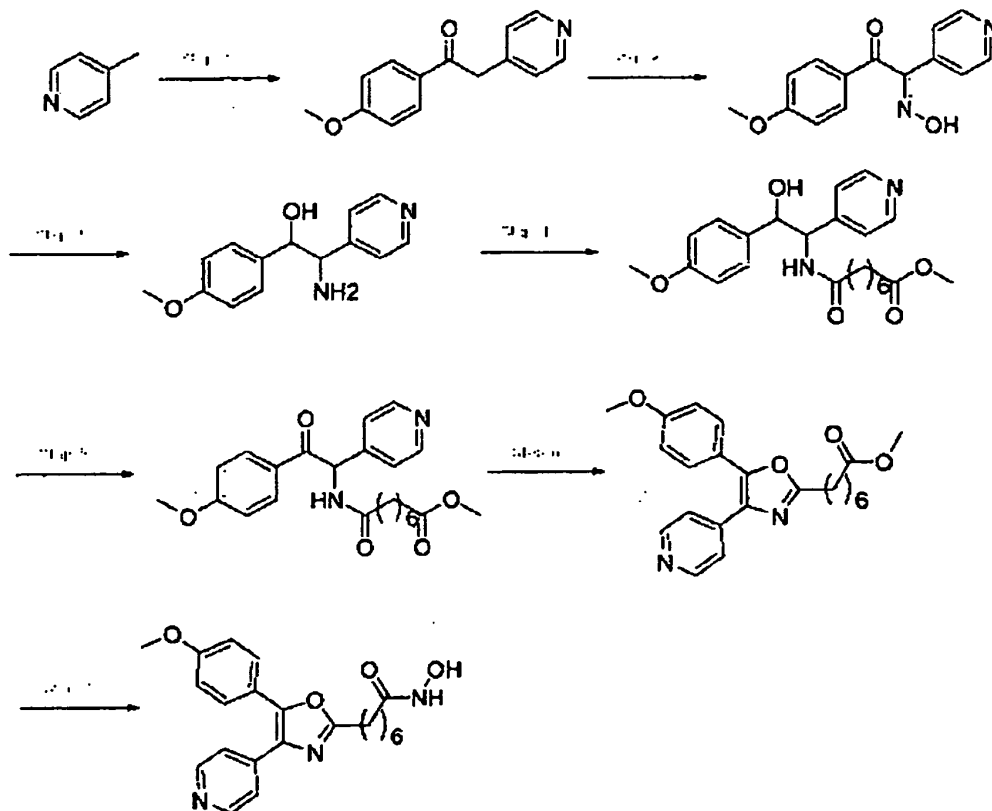


RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 1.28 - 1.41 (m, 4H), 1.66 - 1.98 (m, 4H), 2.07 - 2.15 (m, 2H), 2.82 - 2.86 (m, 2H), 7.18 - 7.59 (m, 7H), 8.55 - 8.57 (m, 2H)

35 **Ejemplo 18: Preparación de la hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-metoxi-fenil)-4-piridin-4-il-oxazol-2-il]-heptanoico**

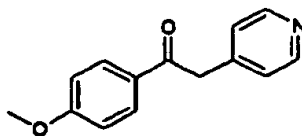
El anterior compuesto del título fue preparado de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 9:

[Esquema 9]



Etapas 1: Preparación de 1-(4-metoxi-fenil)-2-piridin-4-il-etanona

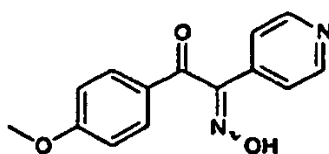
- 5 A una solución de 4-metil-piridina (0,49 mL, 5 mmoles) y 4-N-dimetoxi-N-metil-benzamida (0,98 g, 5 mmoles) en 5 mL de THF se le añadió lentamente una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1,0 M en THF (5,5 mL) a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Se elevó la temperatura de los materiales de reacción a temperatura ambiente, se agitó durante 4 horas y se añadieron 12 mL de hexano a los mismos, seguido por filtración. Se disolvieron los sólidos filtrados en una solución acuosa de HCl 2 N (7 mL) y neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de completar la neutralización, se diluyeron los materiales de la reacción con 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua para disolver las sales, seguido por la separación de las capas. Se secó la capa orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró a presión reducida para producir 0,7 g (rendimiento: 62%) de 1-(4-metoxi-fenil)-2-piridin-4-il-etanona de la siguiente fórmula.
- 10



- 15 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 3.90 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 6.95 - 7.00 (m, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 2H). 7.98 - 8.02 (m, 2H), 8.56 - 8.59 (m, 2H)

Etapas 2: Preparación de 1-(4-metoxi-fenil)-2-piridin-4-il-etanona-1,2-diona-2-oxima

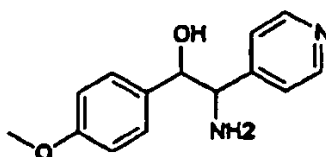
- 20 A una solución de 1-(4-metoxi-fenil)-2-piridin-4-il-etanona (227 mg, 1 mmol) preparada en la Etapa 1 en 3 mL de cloruro de hidrógeno se le añadieron 3 mL de una solución acuosa de nitrito de sodio (83 mg, 1,2 mmoles), que luego se agitó durante 30 min. Después de que se completó la reacción, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N para neutralizar la solución de la reacción, formando así precipitados. Los precipitados así formados fueron lavados varias veces con agua y concentrados a presión reducida para producir 190 mg (rendimiento: 74%) de 1-(4-metoxi-fenil)-2-piridin-4-il-etanona-1,2-diona-2-oxima de la siguiente fórmula.



RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), ppm (d): 3.81 (s, 3H), 7.06 - 7.09 (m, 2H), 7.36 - 7.39 (m, 2H), 7.76 - 7.80 (m, 2H), 8.57 - 8.59 (m, 2H), 12.27 (s, 1H)

Etapa 3: Preparación de 2-amino-1-(4-metoxi-fenil)-2-piridin-4-il-etanol

- 5 A una solución de 1-(4-metoxi-fenil)-2-piridin-4-il-etanona-1,2-diona-2-oxima (128 mg, 0,5 mmoles) preparada en la Etapa 2 en 1,5 mL de etanol se le añadió 10% de paladio/carbón vegetal (38 mg, 30% en peso), que fue luego agitada bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 día. Se filtraron los materiales de reacción para remover el catalizador, y concentró a presión reducida para producir 50 mg (rendimiento: 41 %) de 2-amino-1-(4-metoxi-fenil)-2-piridin-4-il-etanol de la siguiente fórmula.

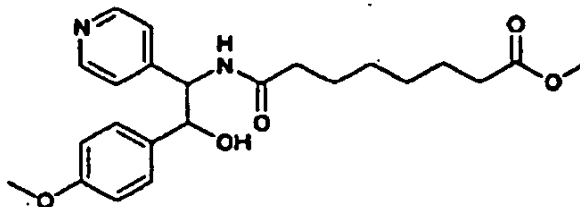


10

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), ppm (d): 2.75 (br s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.17 - 2.33 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.08 (d, 1H), 4.73 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.02 - 7.09 (m, 4H), 8.34 (d, 2H)

Etapa 4: Preparación del éster metílico del ácido 7-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-piridin-4-il-etilcarbamoil]-heptanoico

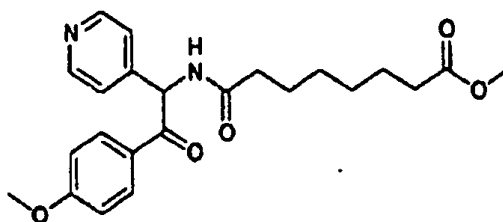
- 15 Utilizando 2-amino-1-(4-metoxi-fenil)-2-piridin-4-il-etanol preparado en la Etapa 3, se prepararon 277 mg (rendimiento: 61 %) del éster metílico del ácido 7-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-piridin-4-il-etilcarbamoil]-heptanoico de la siguiente fórmula con referencia a la Etapa 4 como se expone en el Ejemplo 1.



RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), ppm (d): 1.27 - 1.30(m, 4H), 1.45 - 1.71 (m, 4H), 2.17 - 2.33 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.03 - 5.14 (m, 2H), 6.72 - 6.82 (m, 2H), 6.91 - 6.95 (m, 4H), 8.28 - 8.31 (m, 2H)

- 20 Etapa 5: Preparación del éster metílico del ácido 7-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-1-piridin-4-il-etilcarbamoil]-heptanoico

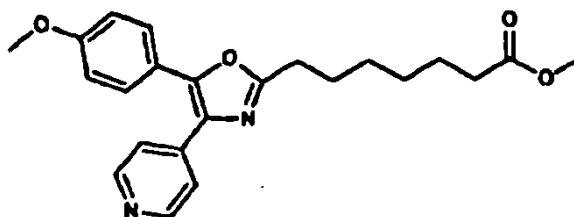
- A una solución de dimetil sulfóxido (0,13 mL, 1,8 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,13 mL, 1,44 mmoles) en 1 mL de cloruro de metileno se le añadió una solución del éster metílico del ácido 7-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-piridin-4-il-etilcarbamoil]-heptanoico (297 mg, 0,72 mmoles) en cloruro de metileno (1 mL) a -78°C , que fue luego agitado durante 2 horas. A esa temperatura, se añadió adicionalmente a la misma trietilamina (0,3 mL, 2,16 mmoles), y se elevó la temperatura de los materiales de la reacción a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 día. Después de que se completó la reacción, se diluyeron los materiales de la reacción con 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua para disolver las sales, seguido por la separación de las capas. La capa orgánica obtenida fue sucesivamente lavada dos veces con 50 mL de una solución de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, filtró, concentró a presión reducida y purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para producir 218 mg (rendimiento: 74%) del éster metílico del ácido 7-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-1-piridin-4-il-etilcarbamoil]-heptanoico de la siguiente fórmula.
- 25
- 30



RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), ppm (d): 1.28 - 1.41 (m, 4H), 1.58 - 1.79 (m, 4H), 2.23 - 2.32 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.48 - 6.52 (m, 1H), 6.89 - 6.93 (m, 2H), 7.28 - 7.33 (m, 2H), 7.93 - 7.97 (m, 2H), 8.53 - 8.56 (m, 2H)

Etapa 6: Preparación del éster metílico del ácido 7-[5-(4-metoxi-fenil)-4-piridin-4-il-oxazol-2-il]-heptanoico

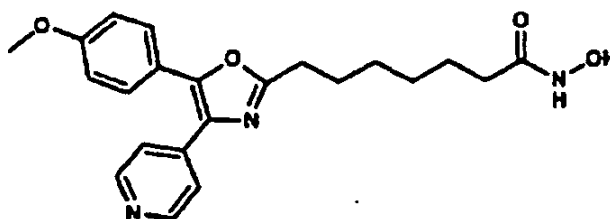
- 5 Se añadieron trifenil fosfina (278 mg, 1,06 mmoles), yodo (269 mg, 1,06 mmoles) y trietilamina (0,3 mL, 2,12 mmoles) a 0 °C a una solución en la cual se disolvió el éster metílico del ácido 7-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-1-piridin-4-il-etilcarbamoil]-heptanoico (218 mg, 0,53 mmoles) preparado en la Etapa 5 en 1,5 mL de cloruro de metileno, y se agitó la mezcla resultante durante 30 min. Se elevó la temperatura de los materiales de reacción a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 día. Después de que se completó la reacción, se diluyeron los materiales de la reacción con 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua para disolver las sales, seguido por la separación de las capas. La capa orgánica obtenida fue sucesivamente lavada dos veces con 50 mL de una solución de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, filtró, concentró a presión reducida y purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para producir el éster metílico del ácido 7-[5-(4-metoxi-fenil)-4-piridin-4-il-oxazol-2-il]-heptanoico de la siguiente fórmula.



- 15 RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), ppm (d): 1.38 - 1.60 (m, 4H), 1.61 - 1.69 (m, 2H), 1.80 - 1.88 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.91 - 6.99 (m, 2H), 7.38 - 7.72 (m, 4H), 8.54 - 8.57 (m, 2H)

Etapa 7: Preparación de la hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-metoxi-fenil)-4-piridin-4-il-oxazol-2-il]-heptanoico

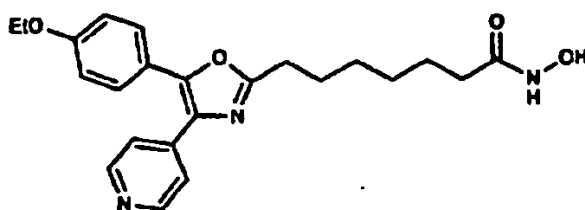
- 20 Se llevaron a cabo procesos posteriores de acuerdo con un procedimiento de la Etapa 6 descrita en el Ejemplo 1 y de este modo se prepararon 53 mg de la hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-metoxi-fenil)-4-piridin-4-il-oxazol-2-il]-heptanoico (rendimiento: 25%).



RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), ppm (d): 1.28 - 1.41 (m, 4H), 1.67 - 1.83 (m, 4H), 2.11 - 2.15 (m, 2H), 2.83 - 2.86 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.95 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.56 (d, 2H)

25 **Ejemplo 19: Preparación de la hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-etoxi-fenil)-4-piridin-4-il-oxazol-2-il]-heptanoico**

Se utilizó la hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-etoxi-fenil)-4-piridin-4-il-oxazol-2-il]-heptanoico de la siguiente fórmula en la misma forma que en el Ejemplo 18, excepto porque se utilizó 4-etoxi-N-metilbenzamida como material de partida.

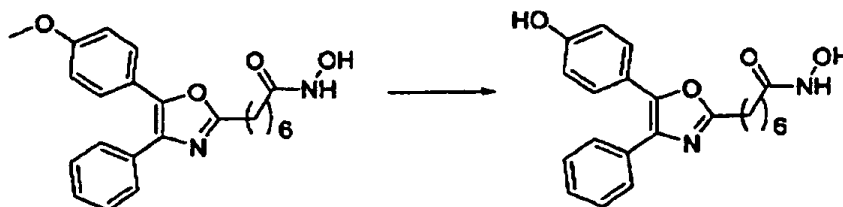


RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), ppm (d): 1.28 - 1.50 (m, 7H), 1.63 - 1.83 (m, 4H), 2.11 - 2.15 (m, 2H), 2.79 - 2.86 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.56 (d, 2H)

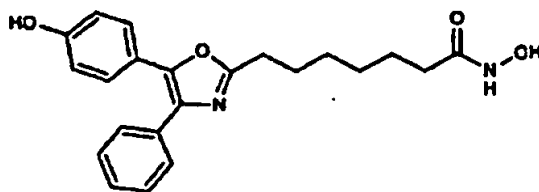
Ejemplo 20: Preparación de la hidroxamida del ácido 7-[5-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

5 El anterior compuesto del título fue preparado de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 10:

[Esquema 10]



10 Se añadió una solución (0,11 mL) de tribromoborano 1,0 M a -78 °C a una solución en la cual se disolvió la hidroxamida del ácido 7-(5-(4-metoxi-fenil)-4-feniloxazol-2-il)heptanoico (19,7 mg, 0,05 mmoles) preparada en el Ejemplo 1 en 0,2 mL de cloruro de metileno, que luego se agitó durante 1,5 horas. Se elevó la temperatura de la reacción a 0 °C, se agitó durante 1 hora adicional, y se terminó con la adición de 2 mL de agua. Se añadió lentamente una solución acuosa de NaOH 1 N a la reacción líquida que fue luego agitada y neutralizada con la adición de una solución acuosa de HCl 1 N. Después de completar la neutralización, se añadieron 10 mL de acetato de etilo para separar una capa orgánica y una capa acuosa, y la capa orgánica obtenida fue sucesivamente lavada
15 dos veces con 10 mL de una solución de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, filtró, concentró a presión reducida y purificó un producto que fue luego separado por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para producir 10 mg (rendimiento: 53%) del compuesto del título.



20 RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz), ppm (d): 1.40 - 1.46 (m, 4H), 1.63 - 1.66 (m, 2H), 1.83 - 1.85 (m, 2H), 2.09 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.32 - 7.53 (m, 5H), 7.54 (d, 2H)

Para compuestos de la presente invención sintetizados en los Ejemplos anteriormente mencionados 1 a 20, probados sobre la actividad inhibitoria de HDAC y se llevó a cabo la toxicidad *in vitro* de acuerdo con los siguientes métodos.

Ejemplo Experimental 1: Inhibición de la actividad de HDAC

25 Con el propósito de determinar la actividad inhibitoria de un compuesto de acuerdo con la presente invención sobre HDAC, se llevó a cabo la evaluación utilizando un derivado de aminocoumarina de lisina ω-acetilada como un sustrato para una enzima. Como fuente de la enzima, se utilizó un extracto nuclear obtenido de células HeLa de la línea de células de cáncer cervical humano. La anterior evaluación se realizó con la modificación de un método con base en los detalles descritos en Weegener et al. (2003) Analytical Biochemistry, 321, 203 - 208. Es decir, se
30 añadieron un sustrato 75 mM, 10 mg de extracto nuclear y un compuesto del Ejemplo 1 a diferentes concentraciones y se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron tripsina (10 mg/ml) y Tricostatina A (concentración final: 2 mM) a la mezcla resultante que reaccionó a la misma temperatura durante 20 min, terminando

de este modo la reacción. La concentración inhibitoria de la actividad de la enzima del compuesto añadido se determinó utilizando un fluorómetro. Como compuesto de control, se usó ácido hidroxámico de suberoilánilida (SAHA). IC50 en la Tabla 1 a continuación se refiere a una concentración del compuesto que conduce a una disminución del 50% en la actividad de HDAC. Como se muestra en la Tabla 1, puede observarse que el compuesto de la presente invención ejerce efectos inhibitorios superiores sobre la actividad de HDAC con el uso de una concentración menor del mismo.

Ejemplo Experimental 2: Ensayo para toxicidad *in vitro*

Con el propósito de determinar la toxicidad *in vitro* de un compuesto de acuerdo con la presente invención, se utilizaron 18 especies de líneas de células de cáncer humano (HeLa, línea de células de cáncer cervical; HCT116, SW480, SW620, RKO, líneas de células de cáncer de colon; H460, H1299, A549, líneas de células de cáncer de pulmón; MCF7, MDA-MB231, MDA-MB453, líneas de células de cáncer de mama; Jurkat, K562, THP1, Ramos, U937, líneas de células de cáncer sanguíneo; PC3, DU145, líneas de células de cáncer de próstata). Las líneas de células fueron cultivadas en medio de cultivo RPMI 1640 que contenía penicilina/estreptomina (100 unidades/mL) y suero fetal bovino al 5% inactivado con calor (FBS) bajo condiciones de cultivo estándar (95% de O₂, 5% de CO₂, y 100% de humedad relativa). Después de eso, se obtuvo una suspensión de células individuales por medio de tratamiento con tripsina y pipeteo. Se diluyó la suspensión con el mismo medio de tal manera que la densidad de células está en el rango de 8 x 10³ a 1,5 x 10⁴ células/pozo, y se transfirió a una placa de microtitulación de 96 pozos. Después de cultivar durante 24 horas, se trataron los cultivos celulares con los respectivos compuestos de los Ejemplos a diferentes concentraciones. Después de cultivo durante 48 h, se midieron la inhibición de la proliferación celular y la toxicidad *in vitro* utilizando un CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay Kit (Promega, EUA). La evaluación anterior se realizó de acuerdo con los Métodos proporcionados en el manual del fabricante. GI50 en la Tabla 1 siguiente se refiere a una concentración que los compuestos de los Ejemplos causan una inhibición en el crecimiento del 50% de diferentes células cancerosas.

Tabla 1

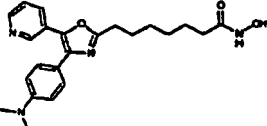
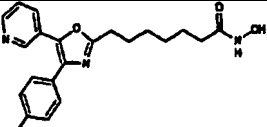
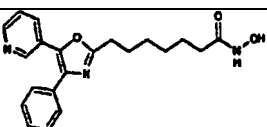
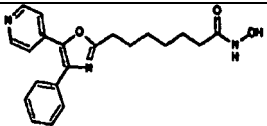
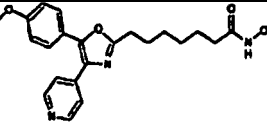
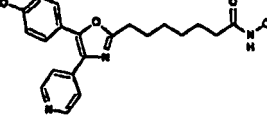
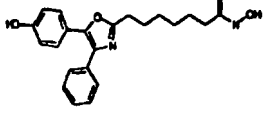
Ejemplo No.	Estructura	HDAC	Solubilidad mg/ml	GI50(μM)			
		IC50 (nM)		HeLa	HCT116	H460	MCF7
1		1,07	0,2	1,4	3	3,63	0,7
2		6,61	0,4	9,33	8,3	n,a	n,a
3		1,58	0,2	16,9	6,5	n,a	n,a
4		2	0,2	2,5	3,5	n,a	6,6

25

(continuación)

Ejemplo No.	Estructura	HDAC	Solubilidad	GI50(μ M)			
		IC50 (nM)	mg/ml	HeLa	HCT116	H460	MCF7
5		1,74	0,3	3,6	10,7	14,2	n,a
6		1,48	0,4	10,7	9,5	15,8	3,8
7		2	0,2	2,4	2,7	9,9	n,a
8		1,2	0,2	1,5	1,2	4,2	n,a
9		4,97	0,	14,2	5,9	19,1	n,a
10		0,47	0,2	3	2,4	9,2	0,8
11		7,24	0,4	1,2	2,4	10,2	n,a
12		5,01	0,7	14,1	9,8	19,5	6,9
13		14,5	0,9	3,9	3,9	4,4	1

(continuación)

Ejemplo No.	Estructura	HDAC	Solubilidad	GI50(μ M)			
		IC50 (nM)	mg/ml	HeLa	HCT116	H460	MCF7
14		2,95	1,0	7,8	8,7	23,5	8,7
15		38,4	2,0	30,1	n,a	69	n,a
16		32,3	1,4	20,7	n,a	52,3	n,a
17		19,5	0,9	3,5	5,4	7,3	1,8
18		14,0	0,9	9,1	3,8	11,7	n,a
19		0,68	0,7	2,9	4,0	4,1	1,1
20		1,7	0,3	2,4	1,5	5,4	n,a

Ejemplo Experimental 3: Inhibición de la actividad *in vitro* de la histona desacetilasa

- 5 Se cultivó la línea de células cancerosas de colon humano (HCT116) en medio de cultivo RPMI 1640 que contenía penicilina/estreptomina (100 unidades/mL) y suero fetal bovino al 5% (FBS) inactivado con calor bajo condiciones de cultivo estándar (95% de O₂, 5% de CO₂, 37°C, y 100% de humedad relativa). Se disolvieron los compuestos de prueba en dimetilsulfóxido (DMSO) y se los utilizó en una concentración final de 1 μ M. Se cultivaron las células (3 x 10⁷) en presencia del compuesto de prueba (1 μ M, Ejemplo 1) y en ausencia del mismo durante 0, 2 y 5 horas, respectivamente. La suspensión de células, que se obtuvo a través de tratamiento con tripsina y pipeteo, se centrifugó a 200 x g durante 10 min para formar un precipitado. El precipitado así formado fue lavado dos veces con 10 veces un volumen de solución salina y resuspendido en una solución amortiguadora [HEPES 10 nM, pH 7,9, MgCl₂ 1,5 mM, KCl 10 mM, DTT 0,5 mM, PMSF 1,5 mM]. Después de eso, se añadió ácido clorhídrico en una concentración final de 0,2 M a la suspensión resultante que fue luego almacenada sobre hielo durante 30 min. Se centrifugó la suspensión final a 11.000 rpm y 4°C durante 10 min. Se sometió el sobrenadante a diálisis contra ácido acético 0,1M a 4°C, dos veces, cada vez durante 2 horas, seguido por diálisis contra solución salina a 4°C durante 1, 3 y 12 horas o más.

Las proteínas dializadas fueron sometidas a electroforesis en gel usando gel de proteína al 16% y fueron sondadas con histona acetilada H3 (Ac-H3) o anticuerpos H4 (Ac-H4) (Upstate Biotechnology Inc). El sondeo se realizó utilizando un sistema de quimioluminiscencia (ECI, Amersham). Co el propósito de comparar la cantidad igual de proteínas, se corrieron en paralelo la cuantificación de la proteína y el gel de proteína, seguido por coloración con azul de coumassie. Los resultados así obtenidos se muestran en la Fig. 1. Como puede observarse a partir de la Fig. 1, se conformó un cierto grado de acetilación por histona H3 (Ac-H3) y H4 (Ac-H4) acetilada con el transcurso del tiempo a través de análisis de transferencias tipo Western.

Ejemplo Experimental 4: pretoxicidad *in vivo*

Con el propósito de confirmar toxicidad aguda *in vivo*, se llevó a cabo un ensayo de neurotoxicidad en la barra giratoria en ratones ICR-BG (N = 8). Se les administró a los animales una dosis de 300 mg/kg. Los animales recibieron adiestramiento a 7 rpm durante 10 min dos veces, y 1 hora después se administró el compuesto del Ejemplo 1 en forma intraperitoneal (ip) a los 8 ratones. Después de eso, durante un minuto con intervalos de cada 30 min, 1 hora, 2 horas y 4 horas, se observó en forma continua las veces que los animales cayeron de la barra rotatoria y la muerte de los animales después e la administración del fármaco o respuestas relacionadas con aflicción. Cuando los ratones cayeron de la barra rotatoria más de tres veces en un minuto, se lo consideró como caído. Los resultados así obtenidos se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

No.	Peso (g)	0,5 h	1 h	2 h	4 h
N = 8	25 - 27 (promedio 26)	1/8 (caído)	1/8	0/8	0/8

Como se muestra en la Tabla 2, puede observarse que esencialmente ninguno de los 8 ratones cayó de la barra de rotación durante los experimentos después de la administración del compuesto de acuerdo con la presente invención. Además, no se observó muerte de los animales o ninguna respuesta relacionada con aflicción.

Por lo tanto, puede observarse que el compuesto que inhibe la HDAC de acuerdo con la presente invención exhibe efectos inhibitorios altos sobre la actividad de la HDAC incluso con una concentración menor, específicamente inhibe el crecimiento de células cancerosas y además no produce toxicidad aguda *in vivo*. En consecuencia, el compuesto de acuerdo con la presente invención es un inhibidor de la HDAC, es un inhibidor selectivo contra el crecimiento de células cancerosas y por lo tanto puede ser utilizado para la preparación de una composición contra el cáncer que tiene una eficacia superior.

Ejemplo Experimental 5: Inhibición de los incrementos de NO inducidos por LPS extracelular

Como uno de los métodos para confirmar respuestas antiinflamatorias, se llevó a cabo la inhibición de los incrementos en óxido nítrico (NO) debido a lipopolisacáridos (LPS). Se cultivó la línea de células de ratón (células Raw cell) en medio de cultivo RPMI 1640 que contenía penicilina/estreptomina (100 unidades/mL) y suero fetal bovino al 5% inactivado con calor (FBS) bajo condiciones estándar de cultivo (95% de O₂, 5% de CO₂, 37°C, y 100% de humedad relativa). Se disolvieron los compuestos de prueba en dimetilsulfóxido (DMSO) y se utilizaron como una concentración final de 1 a 40 μM. Las células proliferaron hasta una densidad celular de 5 x 10³ a 2 x 10⁴ células en una placa de 24 pozos y fueron tratadas con los compuestos respectivos (cantidades iguales de 5 μM) 1 hora antes del tratamiento con LPS (10 μM/ml). Las células así tratadas fueron cultivadas durante 18 horas, y después de eso se midieron las cantidades de NO así producido utilizando Reactivo de Griess. Se confirmó la medición utilizando un espectrofotómetro de absorción a 540 nm. Se expresó el valor como porcentaje (%) en relación con un control en el cual solo se trató el LPS.

Tabla 3

Inhibición de incrementos de NO inducidos por LPS		
Con. (5 μM)	NO (μM/L)	% (vs LPS)
LPS control	78,7	100

(continuación)

Ejemplo 1	63,7	57,9
Ejemplo 2	77,9	97,8
Ejemplo 5	69,0	72,7
Ejemplo 6	70,6	77,1
Ejemplo 8	63,7	57,7
Ejemplo 9	71,4	79,4
Ejemplo 11	65,0	61,3
Ejemplo 12	72,9	83,7
Ejemplo 13	57,1	39,2
Ejemplo 14	69,6	74,4
Ejemplo 15	66,6	65,8
Ejemplo 16	63,0	55,7
Ejemplo 17	59,6	46,1
Ejemplo 18	68,6	71,6
Ejemplo 20	55,9	35,9

Ejemplo Experimental 6: Efectos de sensibilización con radiación

- 5 Con el propósito de confirmar si el compuesto sintetizado de acuerdo con la presente invención mejora adicionalmente los efectos contra el cáncer junto con radiación, se llevó a cabo un experimento utilizando una línea de células de cáncer cervical humano (HeLa). Las células fueron cultivadas en medio de cultivo RPMI 1640 que contenía penicilina/estreptomicina (100 unidades/mL) y suero fetal bovino al 5% (FBS) inactivado por calor bajo condiciones de cultivo estándar (95% de O₂, 5% de CO₂, 37°C, y 100% de humedad relativa). Puede observarse que, comparado con el grupo que fue tratado con el compuesto del Ejemplo 1 solamente (8 µM) o el grupo que fue tratado con radiación (4 Gy) solamente, el tratamiento combinado del compuesto del Ejemplo 1 y radiación dio como resultado una actividad anticancerosa 3 a 5 veces superior (véanse las Figs. 2 y 3). La Fig. 2 es un gráfico que muestra un incremento en el número de células apoptóticas después de tratamiento simultáneo del compuesto de la presente invención junto con radiación y la Fig. 3 es un gráfico que muestra una mayor inhibición en la capacidad de formar colonias de células tumorales, a través de un ensayo clonogénico, después de tratamiento simultáneo del compuesto de acuerdo con la presente invención con radiación. Se analizó la apoptosis utilizando el kit de ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo® Luminescent (Promega, EUA). La anterior evaluación se realizó de acuerdo con los métodos suministrados en el manual del fabricante. En conclusión, la aplicación combinada del compuesto de la presente invención junto con radiación para terapia contra el cáncer conduce a una mayor actividad anticancerosa.

20 **Aplicabilidad industrial**

- De acuerdo con la presente invención, se proporcionan un derivado de oxazol del ácido hidroxámico y una sal farmacéuticamente útil del mismo, que son capaces de tratar y/or prevenir diferentes enfermedades, resultantes de una expresión anormal por parte de la histona desacetilasa. Tales compuestos exhiben, en baja concentración, efectos inhibitorios altos de la actividad de la HDAC y específicamente inhiben el crecimiento de células cancerosas. Además, se proporciona un compuesto que es efectivo como agente de sensibilización capaz de intensificar los efectos terapéuticos mientras se minimizan los efectos secundarios adversos debidos a la radiación en radioterapias convencionales, y es también efectivo como agente antiinflamatorio.

Aunque las realizaciones preferidas de la presente invención han sido divulgadas para propósitos ilustrativos, aquellos capacitados en el arte se darán cuenta que son posibles diferentes modificaciones, adiciones y sustituciones, sin apartarse del alcance y espíritu de la invención como se divulga en las reivindicaciones acompañantes.

5

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de oxazol del ácido hidroxámico seleccionado de entre el grupo que consiste de:

hidroxiamida del ácido 7-(5-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il)-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(2-metoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

5 hidroxiamida del ácido 7-[5-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-(4,5-difenil-oxazol-2-il)-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(2-fluoro-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(3-fluoro-fenil)-4-fenil]-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-(4-fenil-5-p-tolil-oxazol-2-il)-heptanoico

10 hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-etoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-fluoro-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[4,5-bis-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-metoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-dimetilamino-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

15 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-metoxi-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-dimetilamino-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fluoro-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-fluoro-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-(4-fenil-5-piridin-4-il-oxazol-2-il)-heptanoico

20 hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-metoxi-fenil)-4-piridin-4-il-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-etoxi-fenil)-4-piridin-4-il-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

y sales farmacéuticamente útiles de los mismos.

25 2. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de oxazol del ácido hidroxámico seleccionado de entre el grupo que consiste de:

hidroxiamida del ácido 7-(5-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il)-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(2-metoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-(4,5-difenil-oxazol-2-il)-heptanoico

30 hidroxiamida del ácido 7-[5-(2-fluoro-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(3-fluoro-fenil)-4-fenil]-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-(4-fenil-5-p-tolil-oxazol-2-il)-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-etoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-fluoro-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[4,5-bis-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]-heptanoico

5 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-metoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-dimetilamino-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-metoxi-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-dimetilamino-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fluoro-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

10 hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-fluoro-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-(4-fenil-5-piridin-4-il-oxazol-2-il)-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-metoxi-fenil)-4-piridin-4-il-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-etoxi-fenil)-4-piridin-4-il-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

15 y sales farmacéuticamente útiles de los mismos.

3. Un inhibidor de histona desacetilasa que incluye un derivado de oxazol del ácido hidroxámico como ingrediente activo, en donde dicho derivado de oxazol del ácido hidroxámico se selecciona de entre el grupo que consiste de:

hidroxiamida del ácido 7-(5-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il)-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(2-metoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

20 hidroxiamida del ácido 7-[5-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-(4,5-difenil-oxazol-2-il)-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(2-fluoro-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(3-fluoro-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-(4-fenil-5-p-tolil-oxazol-2-il)-heptanoico

25 hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-etoxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-fluoro-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[4,5-bis-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-metoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-dimetilamino-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

30 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-metoxi-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-dimetilamino-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fluoro-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-fluoro-fenil)-5-piridin-3-il-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-(4-fenil-5-piridin-4-il-oxazol-2-il)-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-metoxi-fenil)-4-piridin-4-il-oxazol-2-il]-heptanoico

5 hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-etoxi-fenil)-4-piridin-4-il-oxazol-2-il]-heptanoico

hidroxiamida del ácido 7-[5-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-oxazol-2-il]-heptanoico

y sales farmacéuticamente útiles de los mismos.

4. El inhibidor de histona desacetilasa de acuerdo con la reivindicación 3, para uso como un agente anticanceroso, un agente antiproliferativo, un agente antiinflamatorio o un agente terapéutico para enfermedades autoinmunes.

10 5. Un método para preparar un derivado de oxazol del ácido hidroxámico o una sal farmacéuticamente útil del mismo, que comprende:

(A) una etapa de hacer reaccionar un compuesto aldehído 1 con cianuro de trimetil sililo (TMSCN) en presencia de un catalizador de yoduro de zinc en solución de cloruro de metileno, para obtener un compuesto 2;

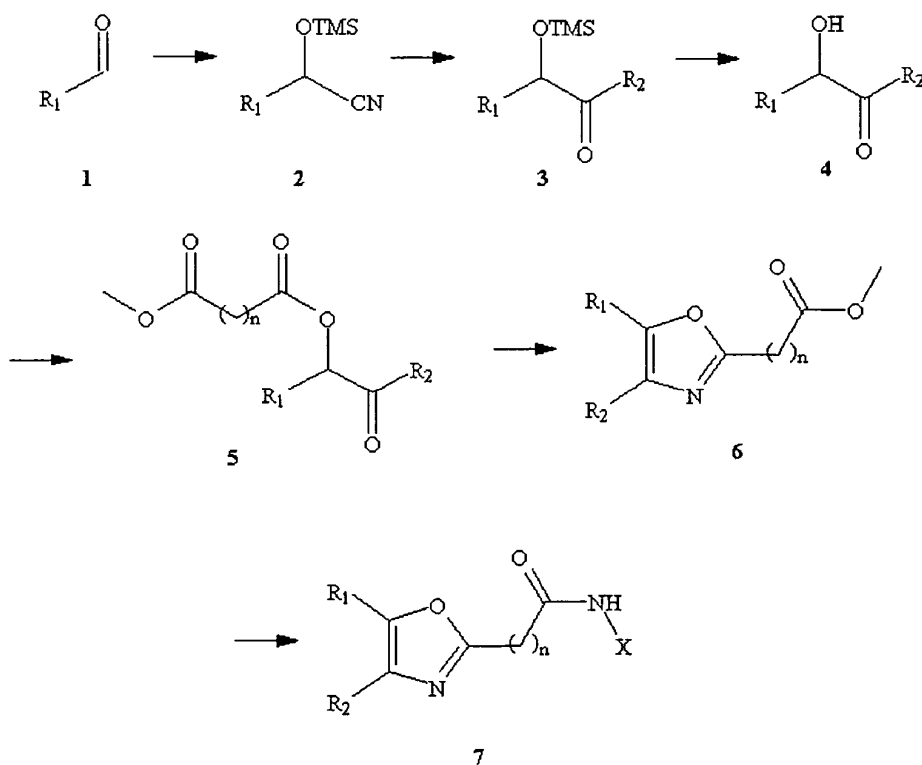
(B) una etapa de hacer reaccionar el compuesto 2 con R_2MgBr para obtener un compuesto 3;

15 (C) una etapa de hacer reaccionar el compuesto 3 con una solución acuosa de ácido trifluoroacético al 90% para obtener un compuesto 4 a partir del cual se remueve un grupo de O;

(D) una etapa de hacer reaccionar el compuesto 4 con cloruro de acilo que tiene una cadena de metileno de variada longitud en presencia de una amina, para obtener un compuesto 5;

20 (E) una etapa de hacer reaccionar el compuesto 5 con acetato de amonio en una solución de ácido acético, para obtener un compuesto de oxazol 6; y

(F) una etapa de hacer reaccionar el compuesto de oxazol 6 con una amina tal como amoníaco, hidracina o hidroxilamina, para obtener un compuesto final 7:



en donde,

R₁ es alquilo, cicloalquilo, arilo, o alquilo sustituido con arilo;

R₂ es alquilo, cicloalquilo, arilo, o alquilo sustituido con arilo;

5 n es un entero en el rango de 4 a 8; y

X es hidroxilo, amino, alquilo, cicloalquilo, arilo, o alquilo sustituido con arilo,

10 en donde el compuesto aldehído 1 es un benzaldehído mono o disustituido seleccionado de entre el grupo que consiste de 2-metoxibenzaldehído, 3-metoxibenzaldehído, 4-metoxibenzaldehído, 2-metilbenzaldehído, 3-metilbenzaldehído, 4-metilbenzaldehído, 2-fluorobenzaldehído, 3-fluorobenzaldehído, 4-fluorobenzaldehído, 2-bromobenzaldehído, 3-bromobenzaldehído, 4-bromobenzaldehído, 2-clorobenzaldehído, 3-clorobenzaldehído, 4-clorobenzaldehído, 2,3-difluorobenzaldehído, 2,4-difluorobenzaldehído, 2,5-difluorobenzaldehído, 2,6-difluorobenzaldehído, 3,4-difluorobenzaldehído, 3,5-difluorobenzaldehído, 3,5-dibromobenzaldehído, 2,3-diclorobenzaldehído, 2,4-diclorobenzaldehído, 2,5-diclorobenzaldehído, 2,6-diclorobenzaldehído, 3,4-diclorobenzaldehído y 3,5-diclorobenzaldehído.

15 6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto cloruro de acilo usado para la introducción de la cadena de metileno se selecciona de entre el grupo que consiste de cloruro de 3-(carbometoxi)propionilo, metil 4-(cloroformil)butirato, metil(cloroformil)pentanoato, éster etílico del ácido 6-(cloroformil)hexanoico, metil 8-cloro-8-oxooctanoato, metil 9-cloro-9-oxononanoato y metil 10-cloro-10-oxodecanoato.

20 7. Un método para la preparación de un derivado de oxazol del ácido hidroxámico y una sal farmacéuticamente útil del mismo, que comprende:

(A) una etapa de hacer reaccionar un compuesto aldehído 1 con cianuro de sodio y cloruro de benzoilo en presencia de un catalizador de cloruro de benciltriethylamonio, para obtener un compuesto 8;

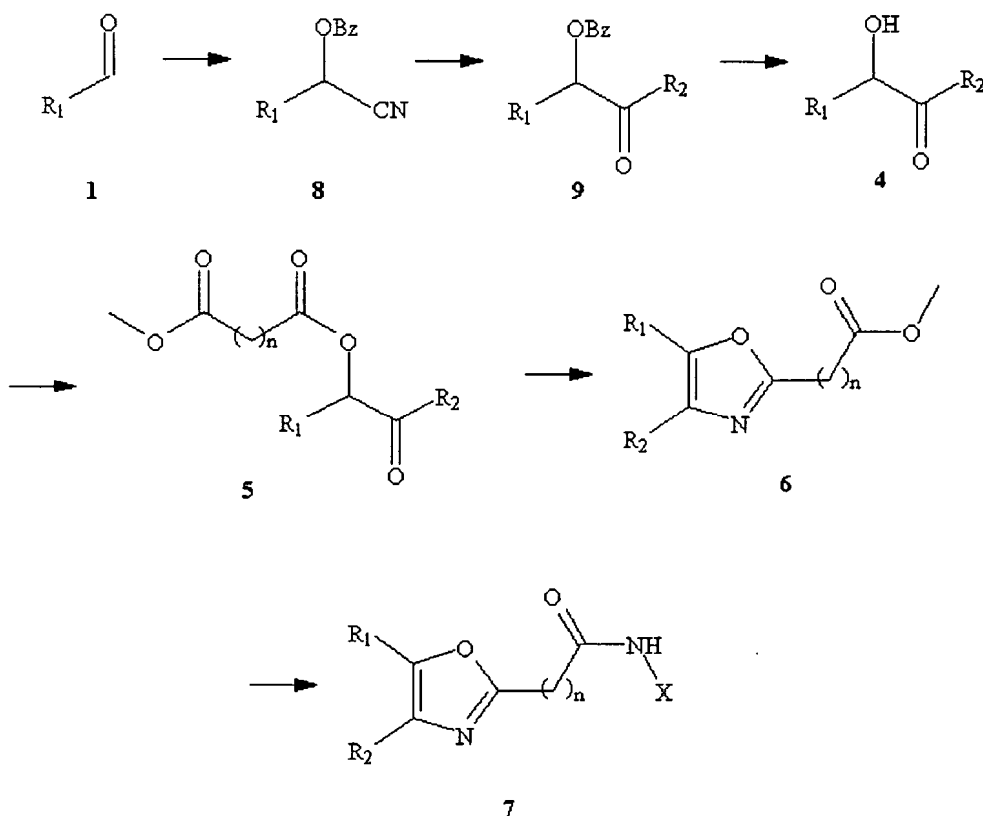
(B) una etapa de hacer reaccionar el compuesto 8 con hidruro de sodio y un compuesto aldehído 2 para obtener un compuesto 9;

25 (C) una etapa de hacer reaccionar el compuesto 9 con una solución de tert-butóxido de potasio 1,0 M, para obtener un compuesto 4 a partir del cual se remueve un grupo protectos de O;

(D) una etapa de hacer reaccionar el compuesto 4 con cloruro de acilo que tiene una cadena de metileno de diferentes longitud en presencia de una amina, obteniendo así un compuesto 5;

(E) una etapa de hacer reaccionar el compuesto 5 con acetato de amonio en solución de ácido acético, para obtener un compuesto de oxazol 6; y

5 (F) una etapa de hacer reaccionar el compuesto de oxazol 6 con una amina tal como amoníaco, hidracina o hidroxilamina, para obtener un compuesto final 7:



en donde,

R₁ es alquilo, cicloalquilo, arilo, o alquilo sustituido con arilo;

10 R₂ es alquilo, cicloalquilo, arilo, o alquilo sustituido con arilo;

n es un entero en el rango de 4 a 8; y

X es hidroxilo, amino, alquilo, cicloalquilo, arilo, o alquilo sustituido con arilo,

15 en donde el compuesto aldehído 1 es un benzaldehído mono o disustituido seleccionado de entre el grupo que consiste de 2-metoxibenzaldehído, 3-metoxibenzaldehído, 4-metoxibenzaldehído, 2-metilbenzaldehído, 3-metilbenzaldehído, 4-metilbenzaldehído, 2-fluorobenzaldehído, 3-fluorobenzaldehído, 4-fluorobenzaldehído, 2-bromobenzaldehído, 3-bromobenzaldehído, 4-bromobenzaldehído, 2-clorobenzaldehído, 3-clorobenzaldehído, 4-clorobenzaldehído, 2,3-difluorobenzaldehído, 2,4-difluorobenzaldehído, 2,5-difluorobenzaldehído, 2,6-difluorobenzaldehído, 3,4-difluorobenzaldehído, 3,5-difluorobenzaldehído, 3,5-dibromobenzaldehído, 2,3-diclorobenzaldehído, 2,4-diclorobenzaldehído, 2,5-diclorobenzaldehído, 2,6-diclorobenzaldehído, 3,4-diclorobenzaldehído y 3,5-diclorobenzaldehído.

20 8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto cloruro de acilo usado para la introducción de la cadena de metileno se selecciona de entre el grupo que consiste de cloruro de 3-(carbometoxi)propionilo, metil 4-(cloroformil)butirato, metil (cloroformil)pentanoato, éster etílico del ácido 6-(cloroformil)hexanoico, metil 8-cloro-8-oxooctanoato, metil 9-cloro-9-oxononanoato y metil 10-cloro-10-oxodecanoato.

9. Un método para preparar un derivado de oxazol del ácido hidroxámico y una sal farmacéuticamente útil del mismo, que comprende:

(A) una etapa de hacer reaccionar un compuesto 10 derivado de metanol con cloruro de tetra-butildimetil sililo e imidazol para preparar un compuesto 11 protegido en O;

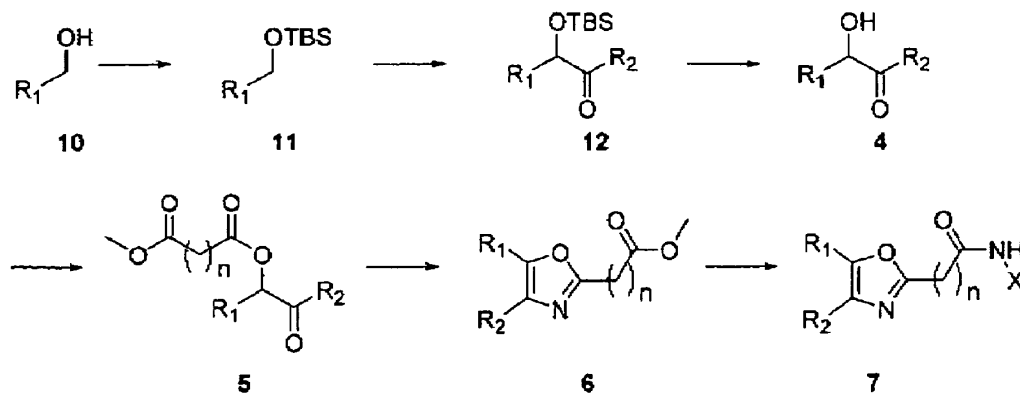
5 (B) una etapa de hacer reaccionar el compuesto 11 con diisopropil amida de litio y un derivado de N-metoxi-N-metilamida para obtener un compuesto 12;

(C) una etapa de tratar el compuesto 12 con fluoruro de tetrabutil amonio para obtener un compuesto 4;

(D) una etapa de hacer reaccionar el compuesto 4 con cloruro de acilo que tiene una cadena de metileno de diferente longitud en presencia de una amina, para obtener un compuesto 5;

10 (E) una etapa de hacer reaccionar el compuesto 5 con acetato de amonio en solución de ácido acético, para obtener un compuesto de oxazol 6; y

(F) una etapa de hacer reaccionar el compuesto de oxazol 6 con una amina tal como amoníaco, hidracina o hidroxilamina, para obtener un compuesto final 7:



15 en donde,

R₁ es alquilo, cicloalquilo, arilo, o alquilo sustituido con arilo;

R₂ es alquilo, cicloalquilo, arilo, o alquilo sustituido con arilo;

n es un entero en el rango de 4 a 8; y

20 X es hidroxilo, amino, alquilo, cicloalquilo, arilo, o alquilo sustituido con arilo; en donde el compuesto derivado de metanol 10 es 4-piridincarbinol.

10. Un método para preparar un derivado de oxazol del ácido hidroxámico y una sal farmacéuticamente útil del mismo, que comprende:

(A) una etapa de hacer reaccionar un compuesto 13 derivado de metano con bistrimetil silil amida de litio y N-metoxi-N-metil amida sustituida para preparar un compuesto 14;

25 (B) una etapa de tratar el compuesto 14 con nitrito de sodio y ácido para obtener un compuesto de oxima 15;

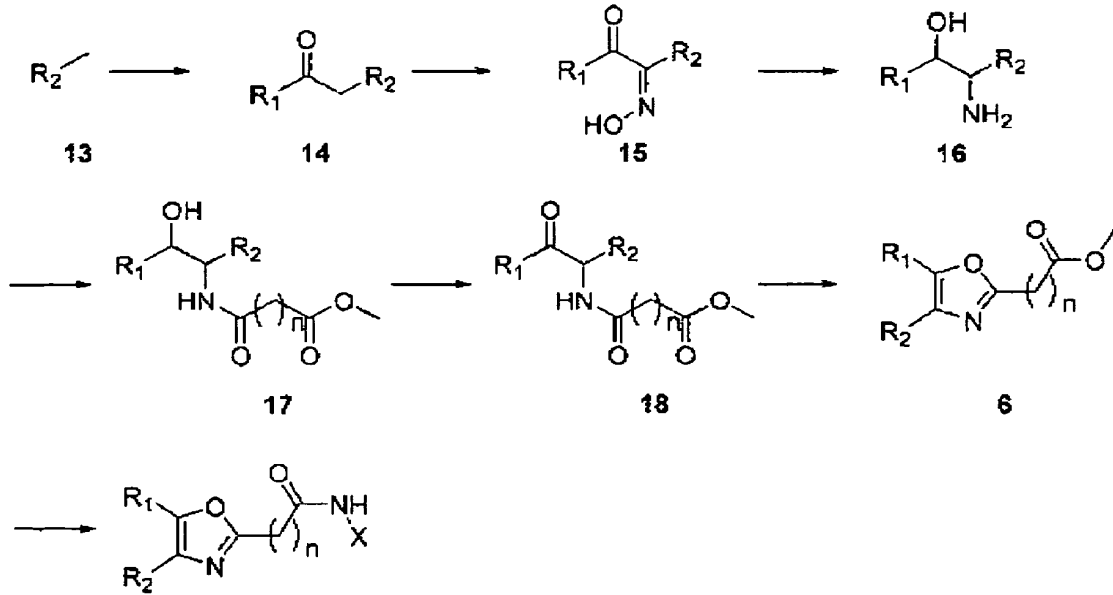
(C) una etapa de hidrogenación del compuesto de oxima 15 usando catalizador de paladio para obtener un compuesto 16;

(D) una etapa de hacer reaccionar el compuesto 16 con cloruro de acilo que tiene una cadena de metileno con diferente longitud en presencia de amina, para obtener un compuesto 17;

30 (E) una etapa de oxidar el compuesto 17 por medio de oxidación de Swern para obtener un compuesto 18;

(F) una etapa de hacer reaccionar el compuesto 18 con trifenil fosfina, yodo y trietil amina para obtener un compuesto de oxazol 6; y

(G) una etapa de hacer reaccionar el compuesto de oxazol 6 con una amina tal como amoniaco, hidrazina o hidroxilamina, obteniendo así un compuesto final 7:



en donde,

R₁ es alquilo, cicloalquilo, arilo, o alquilo sustituido con arilo;

R₂ es alquilo, cicloalquilo, arilo, o alquilo sustituido con arilo;

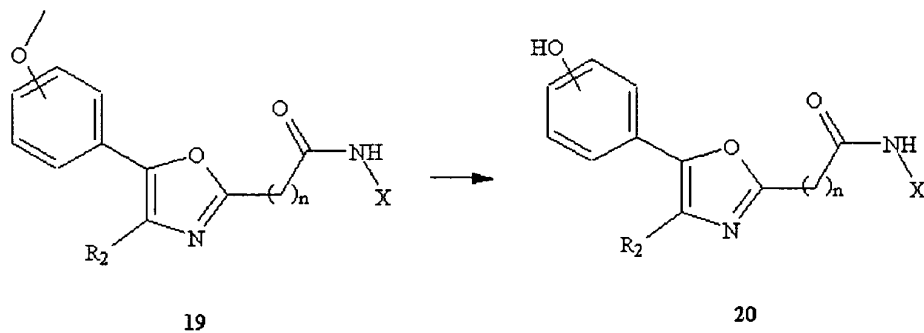
n es un entero en el rango de 4 a 8; y

10 X es hidroxilo, amino, alquilo, cicloalquilo, arilo, o alquilo sustituido con arilo;

en donde el compuesto derivado de metano 13 se selecciona de entre el grupo que consiste de 4-metilpiridina y 4-etoxi-N-metilbenzamida.

11. Un método para preparar un derivado de oxazol del ácido hidroxámico y una sal farmacéuticamente útil del mismo, que comprende:

15 una etapa para obtener un compuesto final 20 utilizando un compuesto 19 sustituido con metoxifenilo como material de partida y una solución de tribromoborano:



en donde,

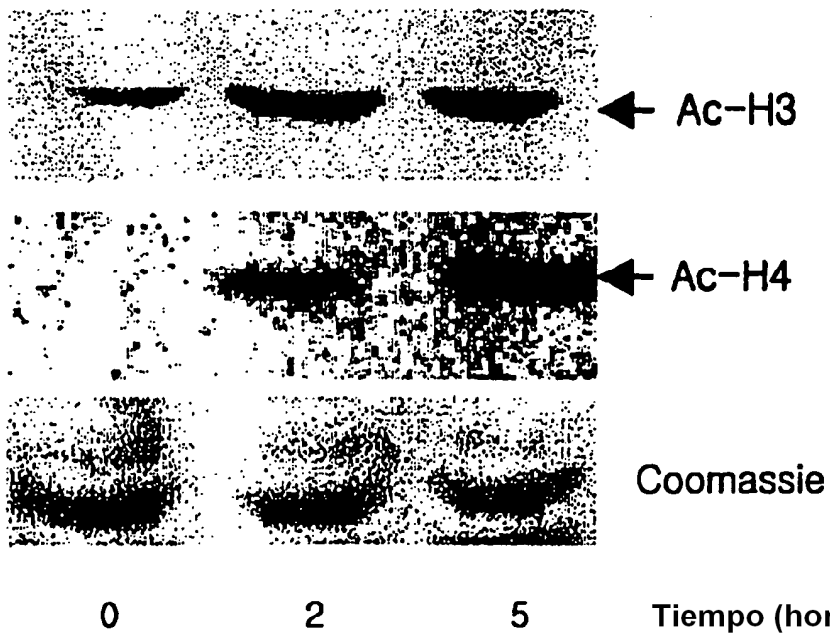
R₂ es alquilo, cicloalquilo, arilo, o alquilo sustituido con arilo;

n es un entero en el rango de 4 a 8; y

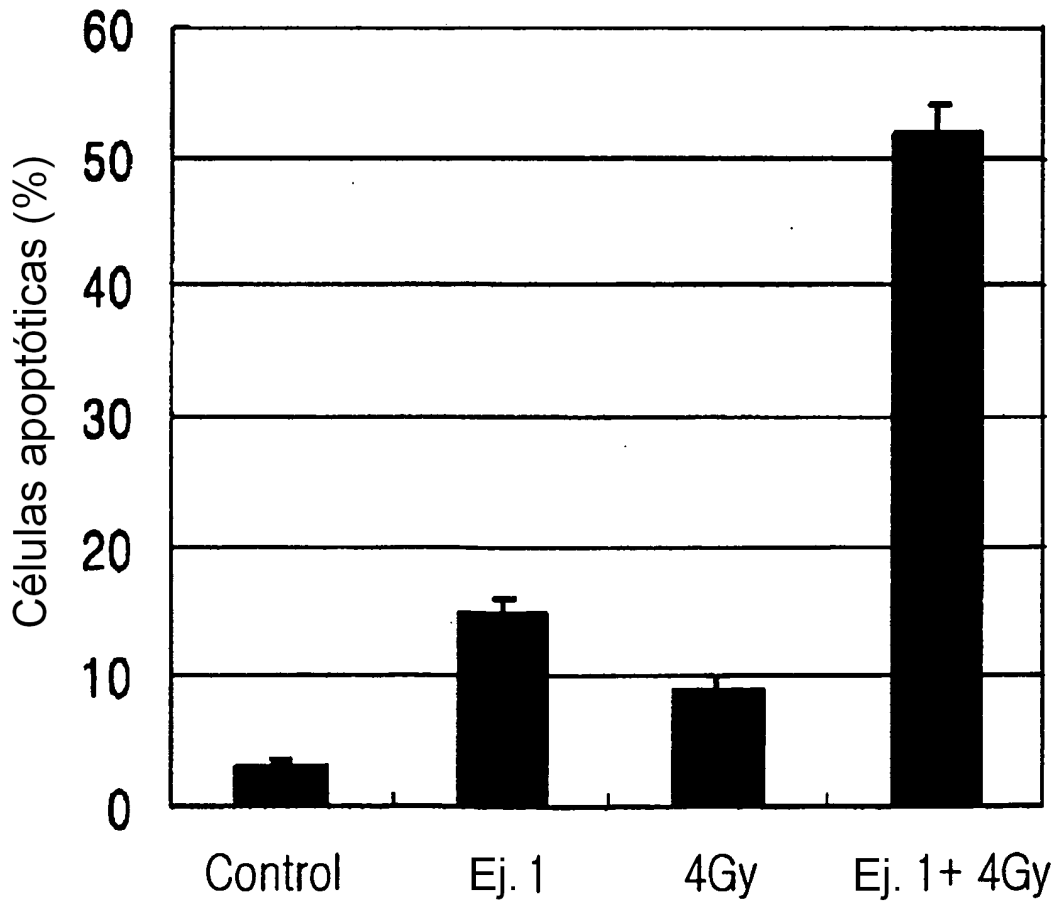
X es hidroxilo, amino, alquilo, cicloalquilo, arilo, o alquilo sustituido con arilo.

- 5 12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el compuesto 19 sustituido con metoxifenilo es hidroxiamida del ácido 7-(5-(4-metoxifenil)-4-feniloxazol-2-il)heptanoico.

[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]

