

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 539**

51 Int. Cl.:

C07D 207/32 (2006.01) **A61K 31/4436** (2006.01)
C07D 307/46 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 333/22 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07C 259/06 (2006.01)
C07D 333/56 (2006.01)
C07D 213/46 (2006.01)
C07D 307/80 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2005 E 05797249 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 1814850**

54 Título: **Nuevos inhibidores de histona deacetilasas**

30 Prioridad:

01.10.2004 IT MI20041869

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

08.11.2013

73 Titular/es:

**DAC S.R.L. (100.0%)
Via Giovannino De Grassi 11
20123 Milano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**MINUCCI, SAVERIO;
PELICCI, PIER GIUSEPPE;
MAI, ANTONELLO;
BALLARINI, MARCO;
GARGIULO, GAETANO y
MASSA, SILVIO**

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 428 539 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

Nuevos inhibidores de histona deacetilasas.

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se relaciona al campo de compuestos antitumorales. Se describen en la presente nuevos inhibidores de histona deacetilasas con estructura cinamoilamídica, útiles en el tratamiento de enfermedades enlazadas a la desregulación de actividad de histona deacetilasa, tales como en terapia antitumoral.

10

Antecedentes de la invención

[0002] La acetilación reversible de histona la cual toma lugar en el grupo ε-amino del residuo de lisina en la sección N-terminal de histona media las modificaciones conformacionales importantes dentro de los nucleosomas. Estas modificaciones afectan la capacidad del ADN para acceder factores de transcripción así como también expresión génica (Curr. Opin. Genet. Dev. 1998, 8, 173-178). Dos clases de enzimas están implicadas en la acetilación de histona: las histona acetiltransferasas (HAT por sus siglas en inglés), las cuales catalizan la acetilación de histona por actuar como co-activadores de transcripción, e histona deacetilasas (HDAC por sus siglas en inglés); las últimas enzimas son reclutadas en el nivel de regiones promotoras por represores y co-represores de transcripción tales como Sin3, SMRT y N-CoR, llevando a la formación de histonas hipoacetiladas y silenciación de transcripción (Trends Biochem. Sci 2000, 25, 619-623). La reclutación aberrante de histona deacetilasas a través de proteínas oncogénicas, o el equilibrio perturbado de actividades de histona acetiltransferasas e histona deacetilasas en células normales están implicados en un número de patologías:

25 1- Antes que nada, en enfermedades tumorales (Oncogene 2001, 20, 7204-7215, 7186-7203, 3116-3127; Natue 1998, 391, 815-818; Mol. Cell. Biol., 1998, 18, 7176-7184).

2- En varias enfermedades severas no tumorales:

Sistema Nervioso:

30

Enfermedad de Huntington (J Neurosci 23, 9418-27 (2003); Proc Natl Acad Sci USA 100, 2041-6 (2003)), enfermedades provocadas por amplificaciones de triplete (Curr. Med. Chem. 10, 2577-87 (2003); Curr Biol. 12, R141-3 (2002)), neuroprotección contra enfermedades degenerativas (FEBS Lett 542, 74-8 (2003); isquemia (J Neurochem 89, 1358-67 (2004), tensión oxidativa (Proc Natl Acad Sci USA 100, 4281-6 (2003)), respuestas inflamatorias del sistema nervioso (J Neurochem 87, 407-16 (2003)), epilepsia (Epilepsia 45, 737-44 (2004), J Neurosci 22, 8422-8 (2002)), enfermedades provocadas por agregados de proteína (Curr Biol. 14, 488-92 (2004)).

35

Infección:

40

HIV (Mol Cell Biol. 23, 6200-9 (2003), Embo J 15, 1112-20 (1996), Biochem Pharmacol 68, 1231-8 (2004), Aids 18, 1101-8 (2004)), malaria, leishmaniosis, infecciones provocadas por protozoarios, hongos, agentes fitotóxicos, virus, parásitos.

45

Sistema inmune:

Enfermedades autoinmunes (Blood 101, 1430-8 (2003)), reacción inmune dirigida a huésped crónica (Proc Natl Acad Sci USA 101, 3921-6 (2004)).

50

Corazón:

Desórdenes de hipertrofia y cardiacos (J. Clin Invest 112, 863-71 (2003), Novartis Found Symp 259, 132-41, discusión 141-5, 163-9 (2004), J Clin Invest 112, 824-6 (2003)).

55

Aparato muscular:

Enfermedad fibrótica de la piel (Exp Cell Res 278, 184-97 (2002)), fibrosis (Hepatology 29, 858-67 (1999)), atrofia espinal y muscular vulvar (Hum Mol Genet 13, 1183-92 (2004)).

60

Sistema físico:

Desórdenes bipolares (Nature 417, 292-5 (2002)), desórdenes siquiátricos (Crit Rev Neurobiol 15, 121-42 (2003)), síndrome X frágil (BMC Mol Biol. 4, 3 (2003), Hum Mol Genet 8, 2317-23 (1999)).

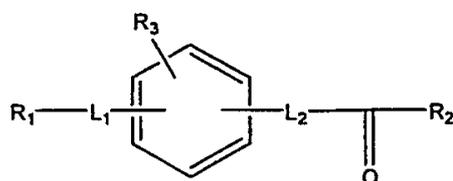
65

Otros:

Artritis (Mol Ther 8, 707-17 (2003)), enfermedades renales (J Clin Invest 111, 539-52 (2003)), psoriasis (Curr Drug Targets Inflamm Allergy 3, 213-9 (2004)), enfermedades intestinales, colitis (Wien Klin Wochenschr 114, 289-300 (2002)), beta talasemia (Expert Opin Investig Drugs 10, 925-34 (2001)), enfermedades respiratorias (Am J Respir Crit Care Med 167, 813-8 (2003)), síndrome de Rubinstein-Taybi (Neuron 42, 947-59 (2004)).

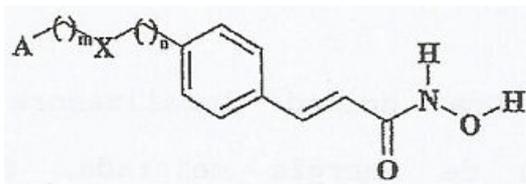
Los inhibidores de histona deacetilasas, tales como los productos naturales tricostatin A (TSA), trapoxina (TPX) y depsipeptido FK-228, ácidos grasos de cadena corta, butirato de sodio, fenilbutirato y valproato, ácido hidroxámico, hidroxamatos tales como el ácido hidroxámico suberoilánida (SAHA por sus siglas en inglés), piroxamida, scriptaid, oxamflatina, NVP-LAQ824, péptidos cíclicos los cuales contienen ácido hidroxámico (CHAP) y la benzamida Ms-275 promueven fuertemente la interrupción del crecimiento, diferenciación y apoptosis en un número de células transformadas en cultivo y en modelos animales (Curr. Opin. Oncol. 2001, 13, 477-843). Entre los mismos, el fenilbutirato de sodio (solo o en combinación), depsipéptido, SAHA, piroxamida, NVP-LAQ824, Ms-275, están en la fase clínica I y/o II para el tratamiento de varias enfermedades cancerosas (Nat. Rev. Drug Discov. 2002, 1, 287-299). Sin embargo su utilidad clínica es restringida por problemas de toxicidad (TSA, CHAP, Ms-275), baja estabilidad (TSA, trapoxina) baja solubilidad (TSA), baja potencia y carencia de selectividad (butiratos y análogos) (Anti-cancer Drugs 2001, 13, 1-13).

[0003] La solicitud WO 04/063169 describe los derivados de ácido hidroxámico como inhibidores de HDAC con la siguiente fórmula general:

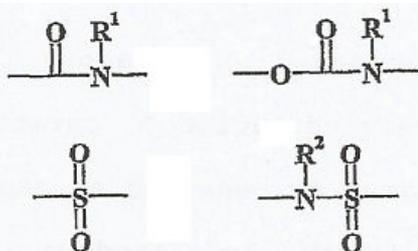


con R¹ es un anillo heterocíclico el cual contiene N opcionalmente sustituido con uno o más grupos adecuados, R² es hidroxilamino, R³ es hidrógeno o un sustituyente adecuado, L¹ es -(CH₂)_n- con n que es un entero de 0 a 6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adecuados y en donde uno o más metilenos pueden ser reemplazados con heteroátomos adecuados; L² es una cadena de alquileo inferior.

[0004] La solicitud WO 03/087066 describe derivados de ácido hidroxámico y su uso como inhibidores de histona deacetilasa con la siguiente fórmula:

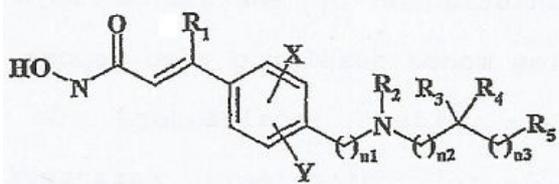


en donde A es un grupo heterocíclico aromático o fenilo opcionalmente sustituido; m y n son independientemente un entero de 0 a 4; y X es una porción la cual tiene una estructura seleccionada de



donde R₂ es hidrógeno o un alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

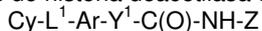
La solicitud WO 02/22577 describe los siguientes derivados de ácido hidroxámico como inhibidores de deacetilasa de la fórmula general



donde R¹ es hidrógeno, halógeno o una cadena alquilo de C₁-C₆, R₂ se selecciona de H, alquilo de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₄-C₉, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, etc.; R₃ y R₄ son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, acilo o acilamino.

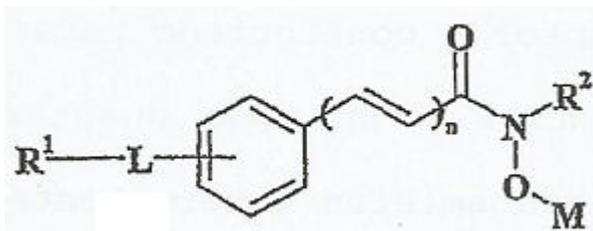
R₅ se selecciona de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ y otros; n₁, n₂ y n₃ son un entero de 0 a 6, X e Y son seleccionados de hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₄ etc.

La solicitud WO 01/38322 describe inhibidores de histona deacetilasa de la fórmula general



donde Cy es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo; L¹ es -(CH₂)_m-W con m un entero de 0 a 4, W se selecciona entre otros de C(O)NH-, S(O)₂-NH-; Ar es un anillo de arileno opcionalmente sustituido, en donde el arileno puede ser fusionado opcionalmente a un anillo arilo o heteroarilo, Y¹ es un enlace o una cadena de alquilenos saturada; Z es entre otros grupos O-M, en donde M es hidrógeno o un ión catión farmacéutico adecuado.

La solicitud WO 95/13264 describe derivados de ácido hidroxámico de la fórmula general



en donde R¹ representa entre otros grupos fenilo o ariloxifenilo; L es un alquilenos de C₁-C₈, alquilenos de C₂-C₈, (CH₂)_m-O- (en donde m es un entero de 0 a 4), o CO; n es 0 ó 1; R² es hidrógeno, alquilo o arilalquilo de C₁-C₄; M es hidrógeno, alcoilo, alcocarbonilo; y su uso como medicina la cual tiene el efecto de suprimir crecimiento de músculo liso y que es usable como un preventivo de espesamiento de pared vascular, un preventivo de retenosis post PTCA e incluso un agente antiarterosclerótico.

[0005] Mai et al. describen en J. Med. Chem. 2001, 44, 2069-2072, J. Med. Chem. 2002, 45, 1778-1784, J. Med. Chem. 2003, 46, 512-524, J. Med. Chem. 2003, 46, 4826-4829, J. Med. Chem. 2004, 47, 1098-1109, J. Med. Chem. 2004, 47, 1351-1359 y J. Med. Chem. 2005, 48, 3344-3353 derivados de pirrolil hidroxamida como inhibidores de HDAC selectivos.

[0006] En particular, Mai et al. describen en J. Med. Chem. 2003, 46, 4826-4829 derivados de pirrolil hidroxamida como inhibidores de HDAC selectivos, en la que la parte de ácido hidroxámico de la molécula está relacionada con una parte ariloxipropenilo por un anillo de pirrolilo.

[0007] Se discuten inhibidores de HDAC adicionales en Expert Opin. Ther. Patents 2004, 14(6), 791-804). Los inhibidores de histona deacetilasas son también identificados con diferentes afinidades con respecto a subclases específicas de histona deacetilasas (HD2, HD1-A, HD1-B): la capacidad discriminante entre las varias subclases de histona deacetilasas lleva a importantes consecuencias: es decir, la eliminación de efectos laterales y/o la actividad hacia formas específicas de tumores.

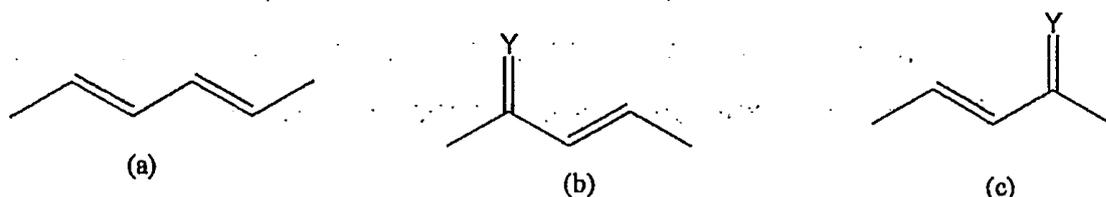
[0008] Sin embargo, ninguno de los compuestos mencionados anteriormente han mostrado hasta ahora un perfil totalmente satisfactorio. Es de esta forma todavía deseado encontrar nuevos inhibidores de histonas deacetilasas los cuales tienen propiedades antitumorales útiles, selectividad adecuada y estabilidad de acción; también, la búsqueda está abierta para nuevos inhibidores los cuales tienen alta actividad en histona deacetilasas, posiblemente mostrando una mayor actividad con respecto a subclases específicas de los mismos.

Sumario de la invención

[0009] Se ha encontrado ahora un nuevo grupo de inhibidores de histona deacetilasa con alta actividad antitumoral y estable. Estos inhibidores son descritos por la siguiente fórmula general (I)

en donde:

R1 se elige entre las siguientes estructuras:



en donde Y representa O, S, NOH; CH₂, NOH o NOR₅ donde R₅ es alquilo el cual tiene de 1 a 4 átomos de carbono. R₃ es elegido entre hidrógeno, alcoxilalquilo; Ar es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. A es elegido entre:

5



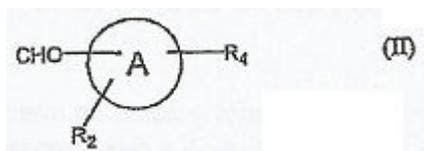
10

en donde R₂ se elige entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, alquilamino, (tio)carbonilamino, (tio)aminocarbonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo (tio)acilo, (tio)aciloxi, (tio)alcoxycarbonilo, nitro y nitrilo;

15

[0010] Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser sintetizados por tratar un compuesto de la fórmula (II) donde A y R₂ tienen los significados mencionados anteriormente y R₄ es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un halógeno como bromo o yodo:

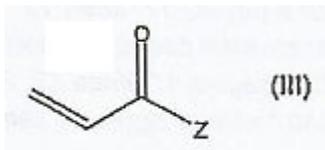
20



25

(i) con un compuesto de la fórmula Ar-W, en donde Ar tiene los significados mencionados anteriormente, y W es un grupo capaz de formar, por reacción con el grupo CHO de (II), el grupo R₁ como se define anteriormente, o un intermediario de síntesis del mismo, (ii) y además con un compuesto de la fórmula (III)

30



35

donde Z representa el grupo NHOR₃ como se define anteriormente o un precursor del mismo, y donde las etapas (i) y (ii) pueden tomar lugar en cualquier orden.

40

[0011] Los compuestos de la fórmula (I) son fuertes inhibidores de histona deacetilasas, con IC₅₀ en el orden de 1 μM o menos. Estos compuestos presentan espectro amplio y actividad estable al paso del tiempo: ambas características son ideales a partir del punto de vista de aplicación terapéutica. Adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I) promueven fuertemente la apoptosis e inhiben la proliferación celular en un panel de células tumorales.

45

[0012] La invención incluye el uso de los compuestos de la fórmula (I) en el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la desregulación de actividades de histona deacetilasas y las composiciones farmacéuticas relevantes para administración de los compuestos.

Breve descripción de las figuras.

50

[0013]

La Figura 1 resulta del tratamiento de células U937 con los compuestos indicados (200 nM, 1 μM) por 4 horas y 24 horas.

La Figura 2 es el tratamiento de células U937 con los compuestos de la invención: efecto en el crecimiento celular y apoptosis.

55

La Figura 3 es el tratamiento de células K562 y HT29 con los compuestos de la invención: Efectos en el ciclo celular, crecimiento celular y apoptosis.

La Figura 4 son los efectos de la nueva administración HDACi en cutis normal (inmunohistoquímica para detección de histonas acetiladas)

La Figura 5: Es el efecto de la nueva administración HDACi en cutis después de la inducción y ocurrencia de papilomas (histoquímica para detección de histonas acetiladas)

60

La Figura 6 es el efecto de tratamientos con la nueva HDACi en el número de papilomas.

Descripción detallada de la invención.

65

[0014] En la fórmula mencionada anteriormente (1) los grupos alquilo, ya sea solos o comprendidos dentro de estructuras superiores (por ejemplo, alcoxi, arilalquilo, etc.), contienen preferentemente de 1 a 8, (más preferentemente de 1 a 4) átomos de carbono y pueden ser lineales o ramificados, y posiblemente sustituidos.

[0015] Los grupos acilo, ya sea solos o comprendidos dentro de estructuras superiores (por ejemplo, aciloxi), contienen preferentemente de 1 a 8, más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono y pueden ser lineales o ramificados, saturados o insaturados, y posiblemente sustituidos.

5 [0016] El grupo cicloalquilo contiene preferentemente de 3 a 8, más preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono y pueden ser saturados o insaturados, y posiblemente sustituidos

10 [0017] Los grupos arilo, ya sea solos o comprendidos dentro de estructuras superiores (por ejemplo arilalquilo), son anillos monocíclicos o policíclicos aromáticos, preferentemente los cuales contienen de 6 a 10 átomos de carbono por anillo, posiblemente sustituidos; un ejemplo preferido de arilo es el grupo fenilo.

15 [0018] Los grupos heterociclilo, ya sea solos o comprendidos dentro de estructuras superiores (por ejemplo heterocicloalquilo), ya sea monocíclicos o policíclicos, contienen preferentemente de 4 a 8 miembros por anillo, 1 a 3 miembros o los mismos que son heteroátomos tales como N, O, S y pueden ser saturados o insaturados y posiblemente sustituidos.

20 [0019] En todos los grupos posiblemente sustituidos, los posibles sustituyentes pueden ser elegidos por ejemplo entre otros de la función hidroxil, alcoxi, haloalcoxi, amino, aminocarbonilo, carbonilamino, carbonilamida, amida, carboxilo, alcoxycarbonilo, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, piridilo, piperazinilo, morfolilo, halógeno, nitro y nitrilo.

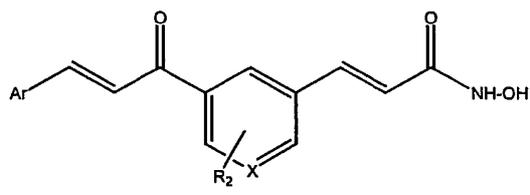
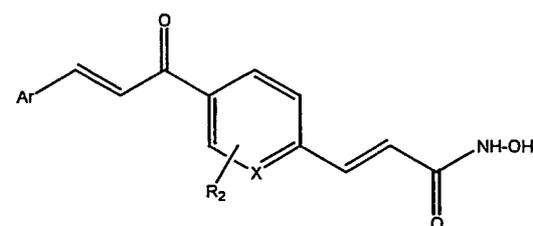
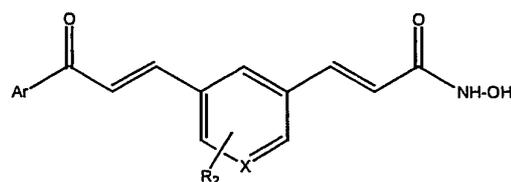
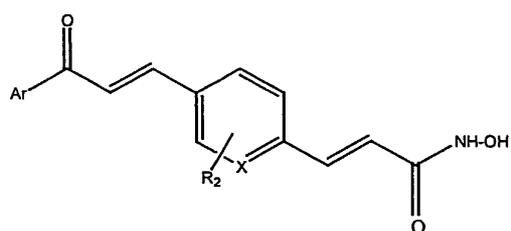
25 [0020] A la definición mencionada anteriormente de R1 pertenecen cualquier de las funciones α,β insaturados, que tienen una estructura (a), (b) o (c); incluyendo aquellas donde la insaturación α,β implica átomos no de carbono, por ejemplo oxígeno, nitrógeno o átomos de azufre. De esta forma R1 puede ser una cadena de átomo de carbono, o a=cadena de átomos de carbono sustituida con Y en donde Y representa el átomo no de carbono implicado en la saturación α,β .

30 [0021] Los significados preferidos para el grupo Ar son: fenilo, naftilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, tienilo, furanilo, benzofurilo, benzotienilo, indililo.

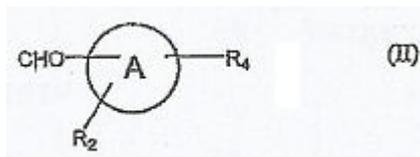
35 [0022] En cualquier parte que esté presente, el sustituyente opcional del grupo Ar es elegido preferentemente de entre halógeno, hidroxil, alquilo, alcoxi, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, dialquilamino, morfolilo, piperazinilo, metoxycarbonilo.

40 [0023] Las conexiones del anillo A al R₁ y al residuo que contiene R₃ son preferentemente en relación para entre sí en el anillo A. El sustituyente R₂ puede ser unido en cualquier posición disponible del anillo A: los significados preferidos para R₂ son hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi. El significado preferido para R₃ es hidrógeno.

[0024] Las subestructuras preferidas de la fórmula (I) son las siguientes fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id):

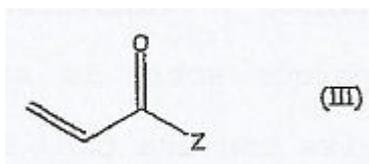


45 donde Ar y R₂ tienen los significados mencionados anteriormente, y X es un átomo de carbono o nitrógeno. La invención además incluye un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I). En su significado más general el proceso incluye el tratamiento de un compuesto de la fórmula (II)



en donde A y R₂ tienen los significados mencionados anteriormente y R₄ es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un halógeno tal como bromo y yodo.

10 (i) con un compuesto de la fórmula Ar-W, donde Ar tiene los significados mencionados anteriormente, y W es un grupo capaz de formar, por reacción con el grupo CHO de (II), el grupo R₁, o un intermediario sintético del mismo, (ii) y además con un compuesto de la fórmula (III)



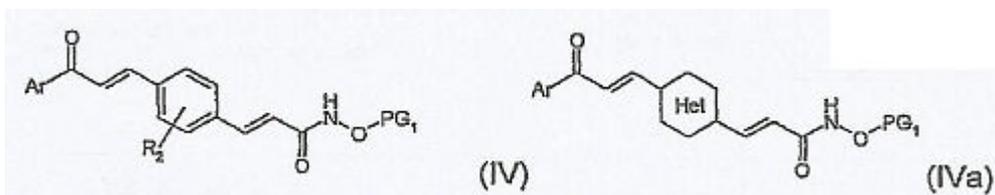
20 en donde Z representa NHOR₃ como se define anteriormente o un precursor del mismo.

25 **[0025]** La reacción de adición del compuesto Ar-W toma lugar generalmente en ambiente alcalino; preferentemente el compuesto Ar-W es una acetofenona opcionalmente substituida en el anillo fenilo.

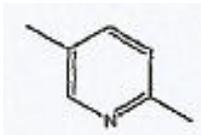
30 **[0026]** Preferentemente el grupo de la fórmula (III) es un acrilato de alquilo, más preferentemente un acrilato de n-butilo. La adición del compuesto de la fórmula (III) generalmente toma lugar en la presencia de fosfato de potasio y acetato de paladio; en el caso de los acrilatos de alquilo de la fórmula (III) el grupo O-alquilo trabaja como un precursor del grupo NHOH; su conversión a NHOH toma lugar de acuerdo a técnicas conocidas, como se ejemplifica posteriormente.

35 **[0027]** En particular, los compuestos preferidos de la fórmula (Ia) pueden ser obtenidos por desprotección de compuestos de la fórmula (IV) o (IVa) de acuerdo a la siguiente ruta sintética:

Esquema de reacción 1.

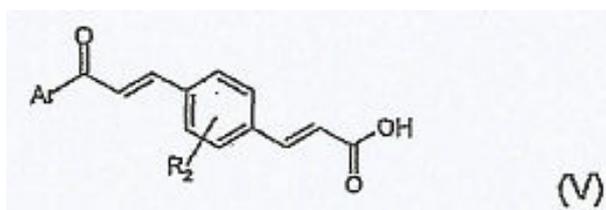


45 **[0028]** En todas las fórmulas presentadas en la presente, el anillo marcado con "Het" representa el anillo de piridina:



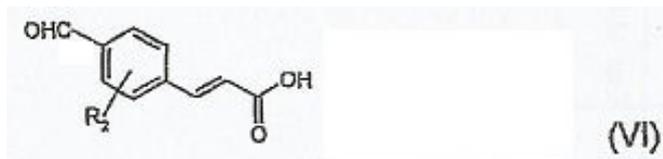
55 **[0029]** Los grupos protectores PG₁, elegidos de acuerdo con la práctica química normal, son removidos por métodos estándar. Cuando PG₁ es residuo tetrahidropiraniilo o 2-metoxi-2-propilo, las condiciones ácidas son usadas tales como ácido clorhídrico en solventes apróticos (por ejemplo, dietil éter, dioxano o THF).

60 **[0030]** Los compuestos de la fórmula (IV) son obtenidos por reacción de compuestos de la fórmula (V) con hidroxilamina protegida (NH₂OPG₁)



[0031] La reacción de copulación puede ser promovida por copular agentes conocidos en la técnica de síntesis orgánica tales como EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC (N,N'-diciclohexil-carbodiimida) o por agentes de copulación soportados por polímeros tales como carbodiimida soportada por polímero (PS-DCC, ex Argonaut Technologies), en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina, diisopropilamina, en un solvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida). Típicamente, un co-catalizador tal como HOBT (1-hidroxi-benzotriazol), HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazol) y similares pueden también estar presentes en la mezcla de reacción. La reacción procede típicamente en temperatura ambiente por un tiempo en el intervalo de aproximadamente 2 horas hasta 12 horas.

[0032] Los compuestos de la fórmula (V) pueden ser obtenidos por reacción de compuestos de la fórmula (VI)



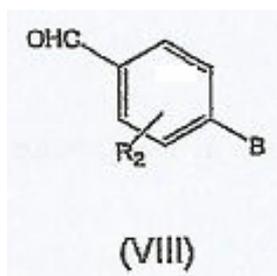
con compuestos de la fórmula (VII)



en la presencia de una base inorgánica tal como KOH o NaOH en solvente prótico, tal como etanol, metanol o agua. La reacción procede típicamente de 0°C a temperatura ambiente por un tiempo en el intervalo de aproximadamente 2 horas hasta 12 horas.

[0033] Los compuestos de la fórmula (VII) son conocidos compuestos comercialmente disponibles o pueden ser preparados de compuestos conocidos por métodos conocidos, o métodos análogos o aquellos usados para preparar compuestos conocidos.

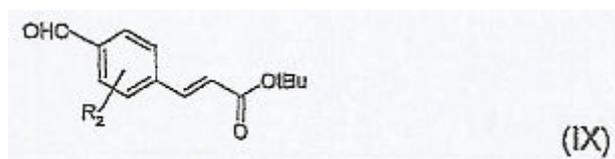
[0034] Los compuestos de la fórmula (VI) son comercialmente disponibles o pueden ser preparados por reacción de compuestos de la fórmula (VIII), mientras que B es halógeno, en particular bromo o yodo,



con acrilato de tert-butilo usando condiciones de reacción Heck clásicas como se describen por Larhed, M.; Hallberg, A. en Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis; Negishi, E, Ed.; Wiley-Interscience: New York, 2002. La reacción toma lugar en presencia de sales de paladio, tales como acetato de paladio, bases orgánicas e inorgánicas (triethylamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio) y, eventualmente, derivados de fosfina, tales como trifenilfosfina en DMF. La reacción procede típicamente de temperatura ambiente a reflujo, usualmente en 100°C, por un tiempo en el intervalo de aproximadamente 2 horas hasta 12 horas. Los métodos de desprotección adecuados para conversión de éster de tert-butilo al ácido carboxílico correspondiente serán aquellos usados convencionalmente en la técnica con referencia a textos estándares tales como Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. New York, 1991 (Segunda edición) o en Kocienski, P. J. Protecting groups. George Thieme Verlag, New York, 1994.

[0035] Los compuestos de la fórmula (VIII) son compuestos conocidos disponibles comercialmente o pueden ser preparados de compuestos conocidos por métodos conocidos, o métodos análogos a aquellos usados para preparar compuestos conocidos.

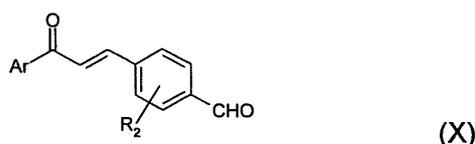
[0036] Alternativamente los compuestos de la fórmula (V) pueden ser obtenidos por reacción de compuestos de la fórmula (IX)



Con compuestos de la fórmula (VII) en presencia de una base inorgánica tal como KOH o NaOH en solvente prótico, tal como etanol, metanol o agua. La reacción procede típicamente de 0°C a temperatura ambiente por un tiempo en el intervalo de aproximadamente 2 horas hasta 12 horas. Los métodos de desprotección adecuados para conversión de éster de tert-butilo en el ácido carboxílico correspondiente serán aquellos usados convencionalmente en la técnica.

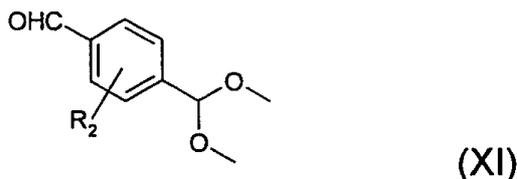
[0037] Los compuestos de la fórmula (IX) pueden ser preparados por reacción de compuestos de la fórmula (VIII), mientras que B es halógeno en particular bromo o yodo, con acrilato de tert-butilo usando condiciones Heck clásicas similares a aquellas descritas para la síntesis de compuestos de la fórmula (VI).

[0038] Alternativamente los compuestos de la fórmula (V) pueden ser obtenidos por reacción de compuestos de la fórmula (X)

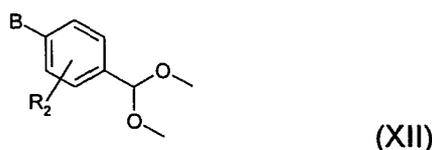


Con tert-butildietilfosfonoacetato en la presencia de una base inorgánica tal como hidruro de sodio en un solvente aprótico tal como THF. La reacción procede típicamente de 0°C a temperatura ambiente por un tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 hora hasta 12 horas. Los métodos de desprotección adecuados para conversión de éster de tert-butilo en el ácido carboxílico correspondiente serán aquellos usados convencionalmente en la técnica.

[0039] Los compuestos de la fórmula (X) pueden ser preparados por compuestos de reacción de la fórmula (XI)



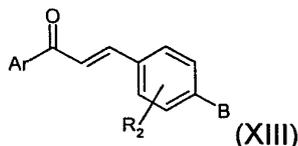
con compuestos de la fórmula (VII) en la presencia de una base inorgánica tal como KOH o NaOH en solventes próticos tales como etanol, metanol o agua. La reacción procede típicamente de 0°C a temperatura ambiente por un tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 hora hasta 12 horas. Los métodos de desprotección adecuados para conversión de dimetilacetal en el aldehído correspondiente serán aquellos usados convencionalmente en la técnica con referencia a textos estándar tales como Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. New York, 1991 (Segunda edición) o en Kocienski, P.J. Protecting Groups. George Thieme Verlag, New York, 1994. Compuestos de la fórmula (XI) pueden ser preparados por reacción de compuestos de la fórmula (XII).



mientras que B es halógeno, en particular bromo o yodo, con un alquil litio, tal como n-butil litio, seguido por la adición de DMF en solvente aprótico tal como THF. La reacción procede típicamente de -78°C a temperatura ambiente por un tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 hasta 3 horas.

[0040] Los compuestos de la fórmula (XII) pueden ser obtenidos a partir de compuestos de la fórmula (VII) por conversión de aldehído en el acetato de dimetilo correspondiente usando métodos de protección adecuados que serán aquellos usados convencionalmente en la técnica.

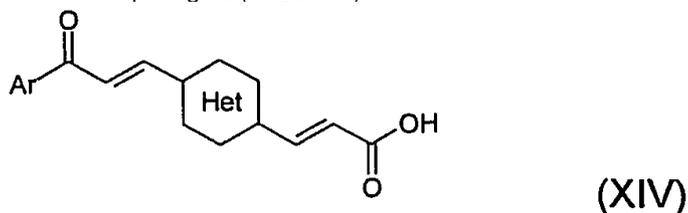
[0041] Alternativamente los compuestos de la fórmula (V) pueden ser obtenidos por reacción de compuestos de la fórmula (XIII) mientras que B es halógeno, en particular bromo o yodo,



Con acrilato de tert-butilo usando condiciones de Heck clásicas similares a aquellas descritas para la síntesis de compuestos de la fórmula (VI). La desprotección del éster tert-butilo es llevada a cabo de acuerdo a procedimientos estándar conocidos.

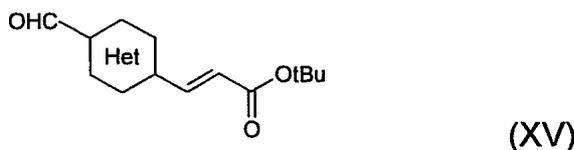
[0042] Los compuestos de la fórmula (XIII) pueden ser preparados por reacción de compuestos de la fórmula (VIII) con compuestos de la fórmula (VII) en la presencia de una base orgánica o inorgánica tal como KOH o NaOH en solvente aprótico, tal como etanol, metanol o agua. La reacción procede típicamente de 0°C a reflujo, por un tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 hora a 36 horas.

5 [0043] Cuando A es un heteroarilo, los compuestos de la fórmula (IVa) son obtenidos por reacción de compuestos de la fórmula (XIV) con hidroxilamina protegida (NH₂OPG₁).



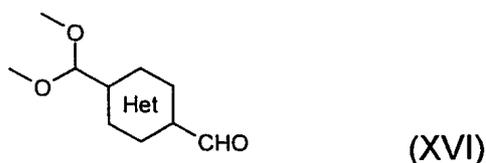
10 [0044] La reacción de copulación puede ser promovida por agentes de copulación conocidos en la técnica de síntesis orgánica tal como EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC (N,N'-diciclohexil-carbodiimida) o por agentes de copulación soportados por polímeros tales como carbodiimida soportada por polímero (PS-DCC, ex Argonaut Technologies), en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina, diisopropilamina, en un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida). Típicamente, un co-catalizador tal como HOBT (1-hidroxi-benzotriazol), HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazol) y similares pueden también estar presentes en la mezcla de reacción. La reacción procede típicamente en temperatura ambiente por un tiempo en el intervalo de aproximadamente 2 horas hasta 12 horas.

[0045] Los compuestos de la fórmula (XIV) pueden ser preparados por reacción de compuestos de la fórmula (XV)



20 Con compuestos de la fórmula (VII) usando las mismas condiciones experimentales descritas anteriormente. La desprotección del éster ter-butilo es llevada a cabo de acuerdo a los procedimientos estándar conocidos.

[0046] Los compuestos de la fórmula (XV) pueden ser preparados por reacción de compuestos de la fórmula (XVI)

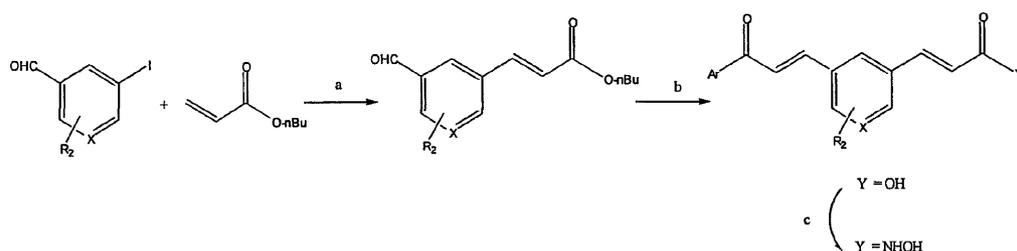


25 con dietilfosonoacetato de tert-butilo en la presencia de base inorgánica tal como hidruro de sodio en solvente aprótico tal como THF. La reacción procede típicamente de 0°C a temperatura ambiente por un tiempo en el intervalo de 1 hora hasta 12 horas. Los métodos adecuados para conversión del dimetilacetal en el aldehído correspondiente serán aquellos usados convencionalmente en la técnica.

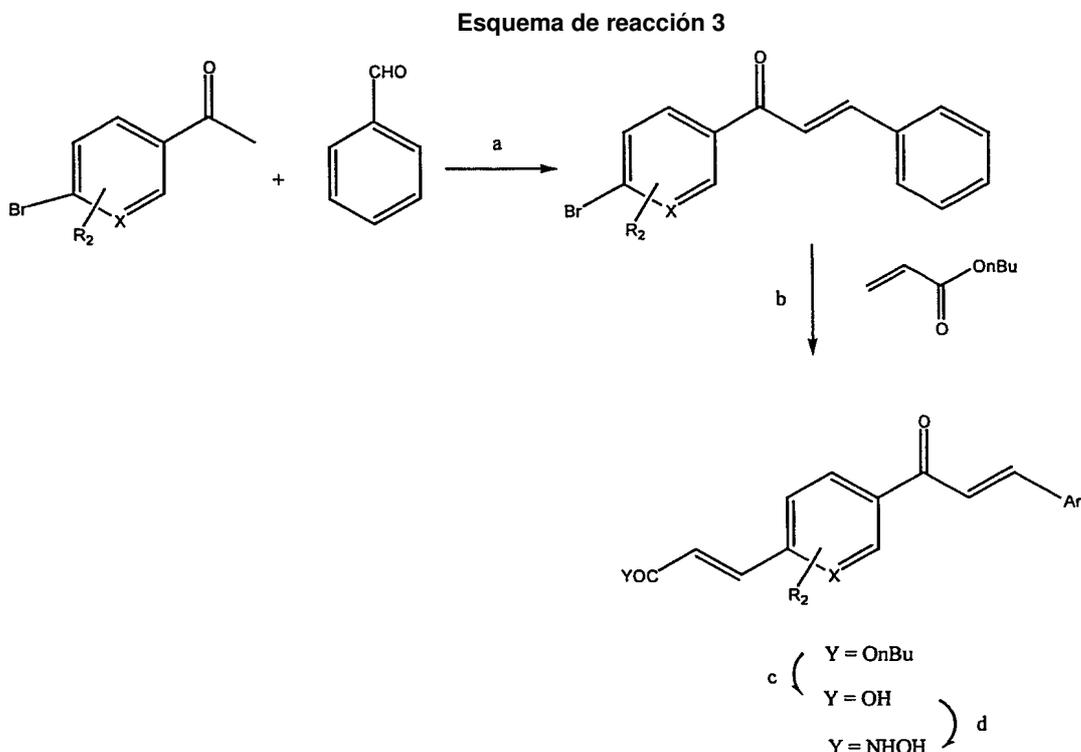
30 [0047] Los compuestos de la fórmula (XVI) pueden ser preparados utilizando los mismos procedimientos descritos para la síntesis de compuestos de fórmula (XI).

[0048] Los compuestos preferidos de la fórmula (Ib) pueden ser obtenidos de acuerdo a la siguiente ruta sintética:

35 **Esquema de reacción 2**



- [0049] La etapa a puede ser realizada en la presencia de fosfato de potasio y acetato de paladio. La etapa b puede ser realizada por agregar la acetofenona adecuada a n-butil-3-formilcinamato, en ambiente básico alcohólico. La etapa c puede ser realizada por tratar el derivado de ácido carboxílico en el esquema de reacción 2 con una hidroxilamina protegida bajo condiciones de copulación peptídica estándar conocidas en la técnica. Para compuestos de la fórmula (Ic) es posible usar la siguiente ruta sintética:



- 10 [0050] Las etapas a y c pueden ser realizadas en ambiente básico alcohólico. La etapa b puede ser realizada en presencia de fosfato de potasio y acetato de paladio. La etapa d puede ser realizada por reacción con cloroformiato de etilo y trietilamina, seguido por tratamiento con O-(2-metoxi-2-propil)hidroxilamina y elución en resina de intercambio de iones.
- 15 [0051] Los compuestos de la fórmula (Id) pueden ser obtenidos por reacciones análogas.
- [0052] Debido a la interposición de R_1 entre los grupos Ar y cinamoilamida, los compuestos de la fórmula (I) son caracterizados por un área extendida de conjugación de electrones, un papel especial es jugado por el grupo aromático o heteroaromático central representado en la fórmula (I) la cual, debido a su carácter aromático intrínseco, permite un grado ideal de resonancia entre el eje longitudinal total de la molécula, extendiéndose desde Ar al grupo NHOR_3 .
- 20
- [0053] Todos los compuestos de la fórmula (I) son coronados en el extremo con propiedades farmacológicas interesantes. De hecho muestran una alta actividad inhibitoria de histona deacetilasas, con IC_{50} en el orden de $1 \mu\text{M}$ o menos. Con respecto a una variedad de líneas celulares, esta actividad es de espectro amplio y es estable en todo momento; ambas características son ideales desde el punto de vista de la aplicación terapéutica. Los compuestos de la fórmula (I) también muestran una actividad poderosa para promover la apoptosis e inhibir la proliferación celular en un panel de células tumorales, los cuales además soportan la eficacia antitumoral.
- 25
- [0054] La presente invención incluye los compuestos de la fórmula (I), para uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades asociadas a desregulación de histona deacetilasa.
- 30
- [0055] Un objeto adicional de la invención son composiciones farmacéuticas para tratamiento y prevención de enfermedades asociadas a desregulación de actividad de histona deacetilasas, caracterizadas porque contienen uno o más principios activos de la fórmula (I), en asociación con excipientes y diluyentes aceptables farmacéuticamente.
- 35
- [0056] Los compuestos de la invención tienen una acción sinérgica con fármacos antitumorales conocidos: las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente pueden de esta forma incluir además agentes antitumorales conocidos y/o cualquier fármaco adicional útil para co-administración con agentes antitumorales (ad es., compuestos inmunoestimulantes, promotores de diferenciación de células, etc.).
- 40

[0057] Los compuestos de esta invención pueden ser administrados en forma convencional, por ejemplo, oral, intravenosamente, subcutánea, transmucosalmente (incluyendo bucal, sublingual, transuretralmente y rectalmente), tópicamente, transdérmicamente, por inhalación o usando cualquier otra ruta de administración.

5 **[0058]** Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser formulados farmacéuticamente de acuerdo a métodos conocidos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser elegidas en función del tratamiento. Las composiciones son preparadas por mezclado adecuado de sus ingredientes y son adaptados adecuadamente para administración oral o parenteral; pueden ser formuladas como tabletas, cápsulas, preparaciones orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos regenerables, soluciones inyectables líquidas o infusibles, suspensiones o supositorios.

10 **[0059]** Las tabletas y cápsulas para administración oral son presentadas normalmente como forma de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como aglutinantes, agentes de relleno, diluyentes, agentes de tableteado, lubricantes, detergentes, desintegrantes, tintes, saborizantes y agentes de humectación. Las tabletas pueden ser recubiertas de acuerdo a métodos bien conocidos en la técnica. Los agentes de relleno adecuados incluyen celulosa, manitol, lactosa y agentes similares adicionales. Los desintegrantes incluyen almidón, polivinilpirrolidona y derivados de almidón tales como glicolato de sodio y almidón. Lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo estearato de magnesio. Los agentes de humectación adecuados incluyen laurilsulfato de sodio.

15 **[0060]** Las composiciones orales sólidas pueden ser preparadas por mezclado, relleno y compresión convencionales. Es posible repetir las operaciones de mezclado con el fin de dispersar el agente activo en composiciones que contienen altas cantidades de agentes de relleno. Estas operaciones son convencionales.

20 **[0061]** Las preparaciones orales líquidas pueden ser formuladas por ejemplo como suspensiones acuosas o aceitosas o soluciones, emulsiones, jarabes o elixir, o pueden ser presentadas como producto secado por congelamiento para ser regenerado por adición de agua o un vehículo adecuado antes de uso. Las preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsificantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia; vehículos no acuosos (los cuales pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos tales como ésteres de glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservadores, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico y, si se desea, saborizantes y tintes convencionales.

25 **[0062]** Las formulaciones orales incluyen formas de liberación sostenida convencionales, tales como tabletas recubiertas entéricas o gránulos.

30 **[0063]** Para administración parenteral, es posible preparar unidades de dosis de fluido, las cuales contienen el compuesto y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo elegido y concentración, puede ser suspendido o disuelto. Las soluciones parenterales son preparadas normalmente por disolver el compuesto en un vehículo, esterilizar por filtración, rellenar en viales adecuados y sellado. Ventajosamente es también posible disolver en el vehículo, los adyuvantes adecuados tales como anestésicos locales, conservadores y agentes de amortiguado. Con el fin de incrementar la estabilidad, la composición puede ser congelada después de llenar el vial y remover el agua bajo vacío. Las suspensiones parenterales son preparadas substancialmente en la misma forma, con la diferencia que el compuesto puede ser suspendido más que ser disuelto en el vehículo, y pueden ser esterilizadas por tratamiento con óxido de etileno antes de ser suspendido en el vehículo estéril. Ventajosamente, es posible incluir un tensioactivo o un agente de humectación en la composición con el objetivo de uniformar la distribución del compuesto de la invención.

35 **[0064]** Los compuestos de la invención pueden ser administrados también tópicamente. Las formulaciones tópicas pueden comprender, por ejemplo, un ungüento, crema, gel, loción, solución, pasta o similares, y/o pueden ser preparadas como para contener liposomas, micelas, y microesferas. Los ungüentos, como es bien conocido en la técnica de la formulación farmacéutica, son preparaciones semisólidas que son típicamente basadas en petrolato u otros derivados de petróleo. Ejemplos de ungüentos incluyen bases de ungüento oleoginosos, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales, e hidrocarburos semisólidos obtenidos de petróleo, bases de ungüento emulsificable, por ejemplo, sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra y petrolato hidrofilico, bases de ungüento emulsión, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico y bases de ungüento solubles en agua preparadas de polietilenglicoles de variado peso molecular (Ver, por ejemplo Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twentieth Ed., Lippincott Williams & Willcins: Philadelphia, 2000) Cremas, como también son bien conocidas para aquellos expertos en la técnica, son líquidos viscosos o emulsiones semisólidas, y contienen una fase de aceite, un emulsificador y una fase acuosa. La fase de aceite es generalmente comprendida de petrolato y un alcohol graso tal como cetilo o alcohol estearílico. La fase acuosa usualmente contiene un humectante. El emulsificador en una formulación de crema es elegido entre los tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos o anfotéricos. Los geles de fase sencilla contienen macromoléculas orgánicas distribuidas substancialmente en forma uniforme en todo el líquido portador, el cual es típicamente acuoso, pero también, preferentemente, contiene un alcohol y, opcionalmente, un aceite. Los agentes de gelificación preferidos son polímeros de ácido acrílico reticulados (tales como polímeros de "carbómero", por ejemplo carboxipolialquilenos que pueden ser obtenidos comercialmente bajo la marca Carbopol. También son preferidos los polímeros hidrofólicas

tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, y metilcelulosa; gomas tales como tragacanto y goma de xantano; alginato de sodio; y gelatina. Para la preparación de geles uniformes, agentes de dispersión tales como alcohol o glicerina pueden ser agregados, o el agente de gelificación puede ser dispersado por trituración, mezclado mecánico y/o agitación.

[0065] Los compuestos de la invención pueden también ser administrados por medio de liberación transdérmica. Las formulaciones transdérmicas típicas incluyen vectores acuosos y no acuosos convencionales, tales como cremas, aceites, lociones, o pastas o pueden ser proporcionadas como membranas o yesos medicados. En una modalidad, un compuesto de la invención se dispersa en un yeso sensible a presión el cual se adhiere a la piel. Esta formulación permite al compuesto ser dispersado a partir del yeso al paciente a través de la piel. Con el fin de obtener una liberación sostenida del fármaco a través del cutis, la goma natural y el silicio pueden ser usados como adhesivos sensibles a presión.

[0066] Como es práctica común, las composiciones son normalmente asociadas con instrucciones escritas o impresas para uso en los tratamientos relevantes.

[0067] La invención también incluye el uso de los compuestos de la fórmula (I) en la preparación de un medicamento para prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas a desregulación de la actividad de histonas deacetilasas. Ejemplos de tales enfermedades son enfermedades tumorales, enfermedades de Huntington provocadas por amplificación de triplete, enfermedades degenerativas, isquemia, tensión de oxidación, respuestas inflamatorias del sistema nervioso, epilepsia, enfermedades provocadas por agregados de proteína, infecciones de VIH, malaria, leishmaniasis, infecciones provocadas por protozoarios, hongos, agentes fitotóxicos, virus, parásitos, enfermedades autoinmunes, reacción inmune dirigida a huésped crónica, hipertrofia y desórdenes cardíacos, enfermedad fibrótica de la piel, atrofia espinal o bulbar muscular, desórdenes bipolares, desórdenes psiquiátricos, síndrome de X frágil, artritis, enfermedades renales, psoriasis, enfermedades intestinales-colitis, beta talasemia, enfermedades respiratorias, síndrome de Rubinstein-Taybi.

[0068] Ejemplos de tumores sensibles a la presente terapia son: leucemias y linfomas mieloides y linfoides, síndromes mielodisplásicos agudos y crónicos, mieloma múltiple, tumores mamarios, tumores del pulmón y mesoteliomas pléuricos, tumores cutáneos, incluyendo carcinomas basales (basaliomas), melanomas, osteosarcomas, fibrosarcomas, rhabdomyosarcomas, neuroblastomas, glioblastomas, tumores cerebrales, tumores testiculares y ováricos, tumores endometriales y prostáticos, carcinomas de la tiroides, tumores colo-rectales, tumores gástricos y adenocarcinomas gastrointestinales, carcinomas hepáticos, carcinomas pancreáticos, tumores renales, teratocarcinomas y embriocarcinomas.

[0069] Los compuestos de la invención pueden usarse como un método para prevención y/o tratamiento de tumores caracterizado por administrar cantidades farmacológicamente útiles de un compuesto de la fórmula (I) a un paciente en necesidad del mismo. Tal uso y método puede incluir la co-administración, simultánea o diferida con respecto a la administración del compuesto de la fórmula (I), de posibles agentes adicionales con actividad conocida, y cualquier fármaco adicional útiles para la administración en terapia de articulaciones con los agentes.

[0070] La dosis de los compuestos de la fórmula (I) es ampliamente variables en función del paciente y su estado, el grado de progresión de la enfermedad, la forma elegida de administración, el número elegido de administraciones diarias, etc. Como una referencia pueden ser administrados en un intervalo de dosis comprendido entre 0.001 y 1000 mg/kg/día.

[0071] La invención es descrita en la presente por los siguientes ejemplos que no tienen función limitante.

50 Parte experimental

1. Química

Métodos

[0072] A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida son obtenidos de proveedores comerciales y usados sin purificación adicional.

[0073] Específicamente, la siguiente abreviación puede ser usada en los ejemplos y en toda la especificación.

g (gramos)	RMN (Resonancia Magnética Nuclear)
mg (miligramos)	¹ H (protón)
ml (mililitros)	MHz (megahertz)
M (molar)	Hz (Hertz)
μl (microlitros)	LC-MS (espectro de masa de cromatografía líquida)

mmol (milimoles)	RT (tiempo de retención, minutos)
THF (tetrahidrofurano)	(trietilamina)
EtOAc (acetato de etilo)	NaH (hidruro de sodio)
(MeOH (metanol)	Na ₂ SO ₄ (sulfato de sodio)
EtOH (alcohol etílico)	K ₂ CO ₃ (carbonato de potasio)
DCM (diclorometano)	Pd(OAc) ₂ (acetato de paladio)
DMF (dimetilformamida)	KOH (hidróxido de potasio)
EDC (clorhidrato de 1-3 (dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)	HCl (ácido clorhídrico)
PPh ₃ (trifenilfosfina)	n-BuLi (n-butil-litio)
HOBT (1-hidroxibenzotriazol)	DMSO-d ₆ (dimetilsulfóxido deuterizado)
DMA (dimetilacetamida)	

[0074] Todas las referencias a salmuera se refieren a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas son expresadas en 0°C (grados centígrados). Espectros RMN-¹H son registrados en un Bruker 300 MHz. Los cambios químicos son expresados en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento son en unidades de Hertz (Hz). Los patrones de división describen aparentes multiplicidades y son designados como un s (singulete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete), quint (quintete), m (multiplete). B antes de los varios símbolos significa amplio.

[0075] Los puntos de fusión son determinados en un medidor Büchi 530. Los espectros infrarrojo (KBr) en un instrumento Perkin-Elmer Spectrum One. Los espectros de masa (MS por sus siglas en inglés) son obtenidos en un espectrómetro JEOL JMS-HX 100.

[0076] LCMS son registrados bajo las siguientes condiciones:

METODO A: Bomba 1525, 2777 Sample Manager, PDA 996, cuadrupolo Micromass ZQ Single (Waters). Columna Sunfire C18 (50 x 2.1 mm, 3.5 μm);

Velocidad de flujo: 0.25 ml/minutos proporción de división Ms:desecho/1:4;

Fase móvil: Fase A=agua/CH₃CH 95/5 + 0.1% de TFA; fase B=agua/CH₃CN 5/95 + 0.1% de TFA. 0-1.0 minutos (A:98%, B:2%), 1.0-5.0 minutos (A: 0%, B:100%), 5.0-9.0 minutos (A:0%, B:100%), 9.1.0-12 minutos (A:98%, B:2%); longitud de onda de detección de UV 254 nm o BPI; volumen de inyección: 5 μl.

METODO B: Bomba 1525, 2777 Sample Manager, Pda 996, cuadrupolo Micromass ZQ Single (Waters). Columna luna C18 (30x 2.1 mm, 3 μm);

Velocidad de flujo: 0.25 ml/minutos proporción de división MS:desecho/1:4;

Fase móvil: Fase A=agua/CH₃CN 95/5 + 0.1% de TFA, Fase B=agua/CH₃CN 5/95 + TFA al 0.1%. 0-1.0 minutos (A:98%, B:2%), 1.05-5.0 minutos (A:0%, B:100%), 5.0-9.0 minutos (A:0%, B:100%), 9.1.0-12 minutos (A:98%, B:2%); longitud de onda de detección de UV 254 nm o BPI; volumen de inyección: 5 μl.

METODO C: Bomba 1525, 2777 Sample Manager, Pda 996, cuadrupolo Micromass ZQ Single (Waters). Columna Xterra C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); velocidad de flujo: 0.25 ml/minutos proporción de división MS:desecho/1:4;

Fase móvil: Fase A=agua/CH₃CN 95/5 + 0.1% de TFA, Fase B=agua/CH₃CN 5/95 + 0.1% de TFA. 0-1.0 minutos (A:98%, B:2%), 1.0-5.0 minutos (A: 0%, B:100%), 5.0-9.0 minutos (A:0%, B:100%), 9.1.-12 minutos (A:98%, B:2%); longitud de onda de detección de UV 254 nm o BPI; volumen de inyección: 5 μl.

METODO D: Bomba 1525, 2777 Sample Manager, PDA 996, cuadrupolo Micromass ZQ Single (Waters). Columna Atlantis dC18 (100 x 2.1 mm, 3 μm); velocidad de flujo: 0.25 ml/minutos proporción de división MS:desecho/1:4;

Fase móvil: Fase A=agua/CH₃CN 95/5 + 0.1% de TFA, Fase B=agua/CH₃CN 5/95 + 0.1% de TFA. 0-1.0 minutos (A: 98%, B:2%), 1.0-5.0 minutos (A:0%, B:100%), 5.0-9.0 minutos (A:0%, B:100%), 9.1.-12 minutos (A:98%, B:2%); longitud de onda de detección de UV 254 nm o BPI; volumen de inyección: 5 μl.

METODO E: Bomba 1525, 2777 Sample Manager, PDA 996, cuadrupolo Micromass ZQ Single (Waters). Columna Disc. HSF5 C18 (50 x 2.1 mm, 3 μm); velocidad de flujo: 0.25 ml/minutos proporción de división MS:desecho/1:4;

Fase móvil: Fase A=agua/CH₃CN 95/5 + 0.1% de TFA, Fase B=agua/CH₃CN 5/95 + 0.1% de TFA. 0-1.0 minutos (A: 98%, B: 2%), 1.0-5.0 minutos (A: 0%, B: 100%), 5.0-9.0 minutos (A: 0%, B: 100%), 9.1.-12 minutos (A: 98%, B: 2%); longitud de onda de detección de UV 254 nm o BPI; volumen de inyección: 5 μl.

METODO F: Bomba 1525, 2777 Sample Manager, PDA 996, cuadrupolo Micromass ZQ Single (Waters). SunFire C18 (50 x 2.1 mm, 3.5 μm); velocidad de flujo: 0.25 ml/minutos proporción de división MS:desecho/1:4;

Fase móvil: Fase A=HCOO-NH⁺₄ pH=8/MeOH/CH₃CN 85/10/05; Fase B=HCOO-NH⁺₄ pH=8/MeOH/CH₃CN 5/10/85. 0-1.0 minutos (A:98%, B:2%), 1.0-5.0 minutos (A:0%, B:100%), 5.0-9.0 minutos (A:0%, B:100%), 9.1-12 minutos (A:98%, B:2%); longitud de onda de detección de UV 254 nm o BPI; volumen de inyección: 5 μl.

[0077] Todos los espectros de masa son tomados bajo métodos de ionización de electroaspersión (ESI por sus siglas en inglés).

[0078] La mayoría de las reacciones son monitoreadas por cromatografía de capa fina en placas de geles de sílice 0.2 mm Merck (60F-254), visualizados con luz UV. La cromatografía de columna rápida es realizada en gel de sílice 60 (0.04-0.063 mm) Merck.

5 Síntesis de 4-formilcinamato de etilo

[0079] Se realiza la síntesis de acuerdo a Saigo et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1995, 68, 2355-2362.

Síntesis de 3-formilcinamato de n-butilo

[0080] Se seca un tubo de 10 ml de Schenk en un horno y se carga bajo N₂ con K₃PO₄ (2.37 g, 11.16 mmoles) y DMA (2.0 ml). 3-Yodobenzaldehído (1.85 g, 7.97 mmol) y n-butilacrilato (2.28 ml, 15.94 mmol) son entonces agregados por jeringa. Una solución de Pd(OAc)₂ (0.18 g, 0.797 mmol) en DMA (0.5 ml) es además agregada por jeringa. El tubo Schlenk es entonces sellado bajo nitrógeno y se coloca en un baño de aceite precalentado en 140 °C, y se agita la mezcla de reacción por 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vacía la mezcla de reacción en agua (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavan los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo vacío a sequedad. Se purifica el producto sin purificar por columna cromatográfica en gel de sílice, eluyendo con n-hexano/acetato de etilo/metanol 12/3/1 (rendimiento 47%). RMN-¹H (CDCl₃) δ 0.91-0.96 (t, 3H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.39-1.42 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.65-1.68 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 4.17-4.21 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 6.48-6.53 (d, 1H, ArCH=CHCO), 7.52-7.54 (m, 1H, benceno, H-5), 7.53-7.75 (m, 2H, ArCH=CHCO y benceno H-6), 7.84-7.86 (m, 1H, benceno H-4), 7.99 (m, 1H, benceno H2), 10.01 (s, 1H, CHO).

[0081] 4-cinamoilcinamato de n-butilo mostrado en el Esquema 3 es preparado usando un procedimiento similar.

Procedimiento General para la síntesis de ácidos cinámicos 3- y 4-susbtituidos

Ejemplo: síntesis de ácido 3-[3-[3-(3-fluorofenil)-3-oxopropen-1-il]bencenpropenoico.

[0082] Una mezcla de cinamato de n-butil-4-formilo (6.0 mmoles, 1.40 g), 3-fluoroacetofenona (6.0 mmoles, 0.93 g), y KOH 2 N (24.0 mmol, 12.4 ml) en etanol (15 ml)/agua (15 ml) se agita en temperatura ambiente por 24 horas. Después de esto, se vacía la solución con agua (100 ml) y se acidifica con HCl 2N. El precipitado de esta forma obtenido es filtrado y recristalizado obteniendo el ácido puro. Rendimiento: 72%; punto de fusión 157-159 °C, solvente de recristalización: acetonitrilo. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 6.69-6.73 (d, 1H, CH=CHCOOH), 7.48-7.54 (m, 2H, benceno H), 7.61-7.65 (m, 2H, benceno H y COCH=CH), 7.74-7.80 (m, 2H, benceno H y COCH=CH), 7.88-7.90 (m, 1H, benceno H), 8.02-8.06 (m, 3H, benceno H y CH=CHCOOH), 8.32 (s, 1H, benceno H), 12.50 (bs, 1H, OH).

[0083] La 4-bromofenil-2-fenilvinilcetona mostrada en el Esquema 3 es preparada usando un procedimiento similar.

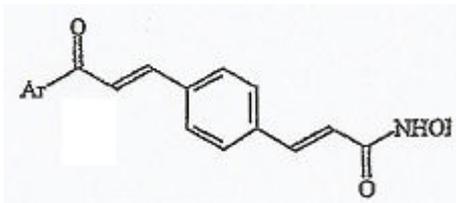
Procedimiento General para la síntesis de amidas de N-hidroxicinámicas 3- y 4-substituidas

Ejemplos: Síntesis de N-hidroxi-3-[3-[3-(3-fluorofenil)-3-oxopropen-1-il]bencen]propenamida.

[0084] Se agrega una solución enfriada (0 °C) de ácido 3-[3-[3-(3-fluorofenil)-3-oxopropen-1-il]bencenpropenoico (4.2 mmol, 1.2 g) en THF seco (10 ml) a cloroforniato de etilo (5.0 mmol, 0.5 ml) y trietilamina (5.4 mmol, 0.8 ml), y se agita la mezcla por 10 minutos. Se filtra la mezcla de reacción, y se agrega el filtrado a O-(2-metoxi-2-propil)hidroxilamina (4.71 mmol, 0.35 ml) (Tetrahedron 1988, 44, 6013-20). Se agita la solución por 15 minutos en 0 °C, después se evapora bajo presión reducida, y se diluye el residuo en metanol (10 ml). Se agrega la solución del hidroxamato O protegido a una resina de Amberlyst® 15 de intercambio de iones (0.3 g), y se agita la mezcla resultante en 45 °C por 1 hora. Después de esto, se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado bajo vacío obteniendo la N-hidroxiamida sin purificar, la cual es entonces purificada por cristalización. Rendimiento: 74%; punto de fusión 166-168 °C, solvente de recristalización: acetonitrilo. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 6.54-6.58 (d, 1H, CH=CHCOOH), 7.48-7.56 (m, 3H, benceno H), 7.62-7.66 (m, 2H, benceno H), 7.76-7.80 (m, 1H, COCH=CH), 7.87-7.89 (m, 1H, benceno H), 7.96-8.03 (m, 3H, benceno H, COCH=CH y CH=CHCOOH), 8.15 (s, 1H, benceno H), 9.07 (s, 1H, NH), 10.80 (s, 1H, OH).

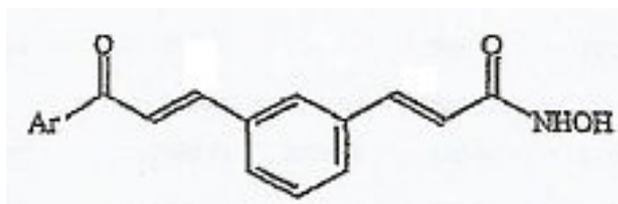
[0085] Por seguir los procedimientos generales mencionados anteriormente, se sintetizan un número de compuestos, cuyas estructuras y datos de síntesis son reportados en la Tabla 1.

Tabla 1



Compuesto	Ar	Rendimiento (%)	X	Pf °C	
5	MC1632	Ph	62	C6H6/CH3CN	180-181
	MC1645	2-Cl-Ph	53	CH3CN	158-160
	MC1622	3-Cl-Ph	60	MeOH	205-206
	MC1624	2-F-Ph	51	C6H6/CH3CN	155-156
	MC1610	3-F-Ph	67	C6H12/C6H6	175-176
	MC1625	4-F-Ph	74	MeOH	208-209
10	MC1644	2-Me-Ph	48	CH3CN	140-142
	MC1623	3-Me-Ph	56	MeOH	210-212
	MC1639	4-Me-Ph	65	MeOH	226-228
	MC1652	1-naftilo	65	CH3CN	134-136
15	MC1671	5- dihidrohidro benzofurano	76	CH3CN	179-181 dec.

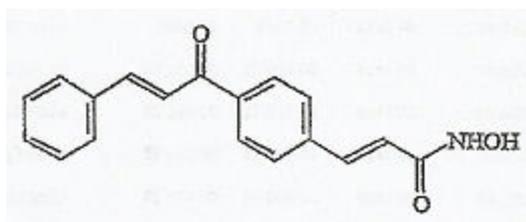
20



25

Compuesto	Ar	Rendimiento (%)	X	Pf °C	
30	MC1646	Ph	64	C6H6/CH3CN	108-110
	MC1670	2-Cl-Ph	61	CH2Cl2/éter petr.	104-106
	MC1672	3-Cl-Ph	68	THF/éter petr.	177-179
35	MC1661	2-F-Ph	58	C6H12/C6H6	98-100
	MC1653	3-F-Ph	74	CH3CN	166-168

40

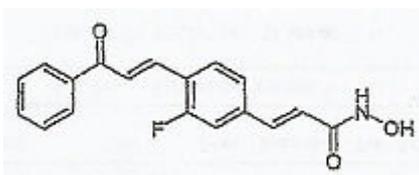


45

Compuesto	Ar	Rendimiento (%)	X	Pf °C	
50	MC1631	-	57	C6H/CH3CN	147-149

Ejemplo 1: 3-[3-fluoro-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida

55



Etapa A

[0086] Se desgasifica una solución de 4-bromo-2-fluoro-benzaldehído (2 g, 9.9 mmol) en DMF (50 ml) y trietilamina (6 ml) haciendo fluir N₂ por 30 minutos. Se agregan PPh₃ (130 mg, 0.459 mmol), Pd(OAc)₂ (44.3 mg, 0.20 mmol), NaHCO₃ (1.6 g, 18.6 mmol) y acrilato de tert-butilo (1.27 g, 9.9 mmol) y se calienta la mezcla resultante llevando a reflujo por 4 horas. Se agregan acrilato de tert-butilo adicional (633 mg) y Pd(OAc)₂ (20 mg) y se agita la mezcla en 100 °C por 3 horas después se diluye la solución con H₂O y se extrae con Et₂O. Se seca la capa orgánica en Na₂SO₄

y se evapora el solvente bajo vacío para dar el producto sin purificar que se purifica por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 95:5). Las fracciones recolectadas dan 2 g de éter tert-butilo del ácido 3-(3-fluoro-4-formil-fenil)-acrílico.

Rendimiento: 80%

5

Etapa B

[0087] Se disuelve el éster tert-butilo del ácido 3-(3-fluoro-4-formil-fenil)-acrílico (2 g, 8 mmol) en DCM (23 ml) y ácido trifluoroacético (6 ml). Se agita la mezcla en temperatura ambiente por 6 horas entonces se evapora el solvente bajo vacío el cual es 1.62 g de ácido 3-(3-fluoro-4-formil-fenil)-acrílico.

10

Rendimiento: cuantitativo

Etapa C

[0088] Se disuelve el ácido 3-(3-fluoro-4-formil-fenil)-acrílico (500 mg, 2.57 mmol) en etanol/agua (1:1, 10 ml) y KOH 1.7 M (3 ml). Se agrega a la solución resultante acetofenona (0.3 ml, 2.57 mmol). Se agita la mezcla en temperatura ambiente durante la noche después se acidifica con HCl al 10% y se extrae con EtOAc. Se seca la capa orgánica en Na₂SO₄ y se evapora el solvente bajo vacío. Se tritura el producto sin purificar en EtOAc y se filtra para dar 560 mg de ácido 3-[3-fluoro-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-acrílico.

15

20

Rendimiento: 73%

Etapa D

[0089] Se disuelve el ácido 3-[3-fluoro-4-(3-oxo-fenil-propenil)-fenil]-acrílico (450 mg, 1.52 mmol) en THF (10 ml) y DMF (1 ml). Se agregan a la solución resultante, HOBT (413 mg, 3.04 mmol), EDC (580 mg, 3.04 mmol), TEA (0.423 ml, 3.04 mmol) y NH₂OTHP (213 mg, 1.82 mmol). Se agita la mezcla durante la noche en RT después se fracciona entre agua y EtOAc. Se lava el extracto orgánico con agua después se seca en Na₂SO₄ y se evapora bajo vacío.

25

[0090] Se purifica el producto sin purificar por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1:1) y se disuelve el aceite resultante en DCM y se trata con HCl/Et₂O por 1 hora. Se filtra el precipitado en embudo de Buckner y se lava con DCM/MeOH para dar 200 mg de 3-[3-fluoro-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-N-hidroxiacrilamida.

30

Método LC-MS= B RT= 6.01; (ES+) da MH+: 312.2

RMN-1H (DMSO-d₆): 10.84 (s br, 1H), 9.07 (s br, 1H), 8.00 (m, 3H); 8.00 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.69 (ddd, 1H); 7.63-7.52 (M, 4H); 7.48 (d, 1H); 6.60 (d, 1H).

35

[0091] Los compuestos en la Tabla 2 son preparados de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente (etapas A-D o C-D cuando el intermediario es disponible comercialmente).

40

45

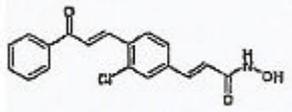
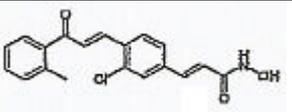
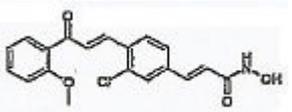
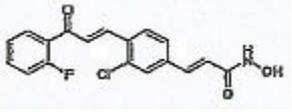
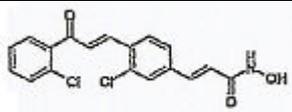
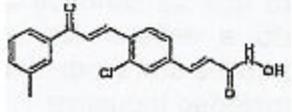
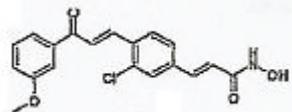
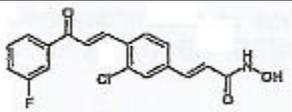
50

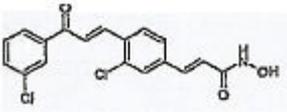
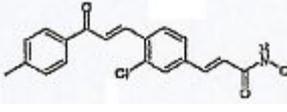
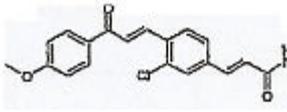
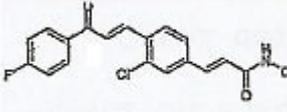
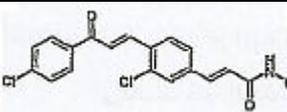
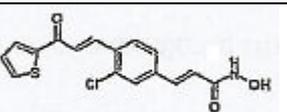
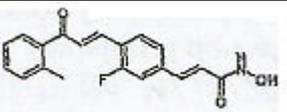
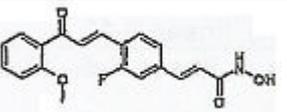
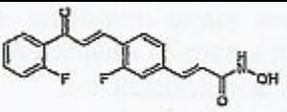
55

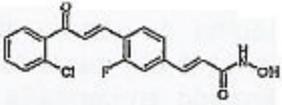
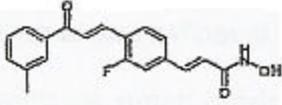
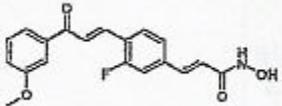
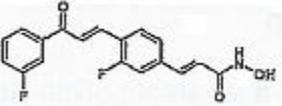
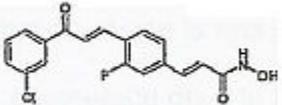
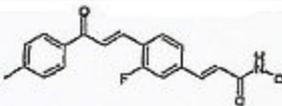
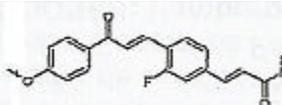
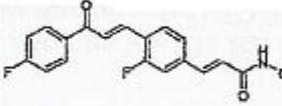
60

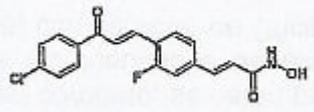
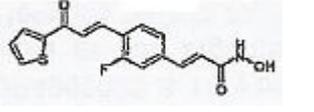
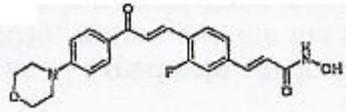
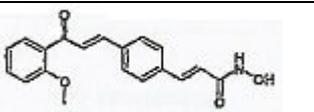
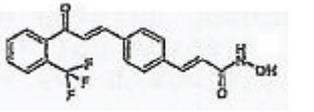
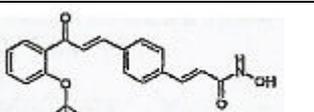
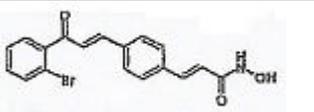
65

Tabla 2

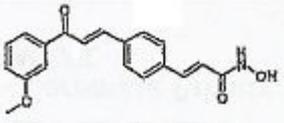
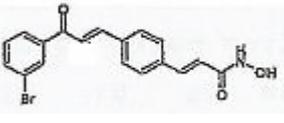
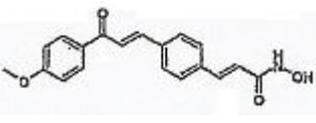
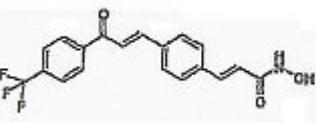
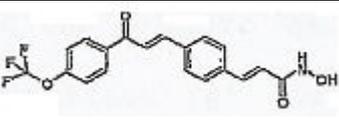
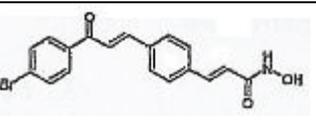
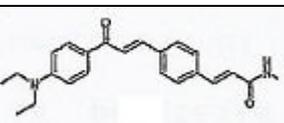
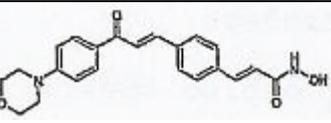
Ej. no	Estructura	Nombre del compuesto	Método LC-MS RT min.	MH+	RMN-1H (DMSO-d ₆) δ:
2		3-[3-cloro-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	B, 6.33	328.1	8.26 (d, 1H); 8.17 (d, 2H); 8.02 (s, 2H); 7.78 (s, 1H); 7.73-7.55 (m, 4H); 7.47 (d, 1H); 6.63 (d, 1H)
3		3-[3-cloro-4-(3-oxo-3-o-tolil-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.92	342.0	8.13 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.77-7.67 (m, 2H); 7.61 (d, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.50-7.41 (m, 2H); 7.36 (m, 2H); 6.62 (d, 1H); 2.41 (s, 3H)
4		3-[3-cloro-4-[3-(2-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.72	358.0	8.01 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.63-7.49 (m, 4H); 7.45 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.08 (dd, 1H); 6.61 (d, 1H); 3.88 (s, 3H)
5		3-[3-cloro-4-[3-(2-fluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	B, 6.30	346.2	10.75 (s, br, 1H); 9.13 (s br, 1H); 8.04 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.83 (ddd, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.74-7.65 (m, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.38 (d, 1H); 6.60 (d, 1H).
6		3-[3-cloro-4-[3-(2-cloro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.89	362.0	8.09 (d, 1H); 7.76 (s, br, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.67-7.47 (m, 5H); 7.45 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 6.62 (d, 1H)
7		3-[3-cloro-4-(3-oxo-3-m-tolil-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	B, 6.54	342.2	10.74 (s br, 1H); 9.08 (s br, 1H); 8.26 (d, 1H); 8.02 (s, 2H); 7.97 (m, 2H); 7.79 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.54-7.41 (m, 3H); 6.62 (d, 1H); 2.43 (s, 3H)
8		3-[3-cloro-4-[3-(3-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 7.01	358.0	8.28 (d, 1H); 8.03 y 7.98 (ABq, 2H); 7.78 (m, 2H); 7.64 (m, 2H); 7.51 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.26 (ddd, 1H); 6.62 (d, 1H); 3.86 (s, 3H)
9		3-[3-cloro-4-[3-(3-fluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	B, 6.49	346.1	10.80 (s br, 1H); 9.08 (s br, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.05 (s, 2H); 8.02 (dd, 1H); 7.99 (ddd, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.70-7.61 (m, 2H); 7.55 (ddd, 1H); 7.48 (d, 1H); 6.63 (d, 1H)

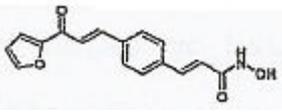
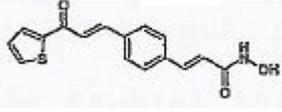
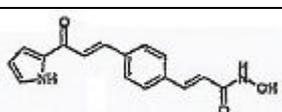
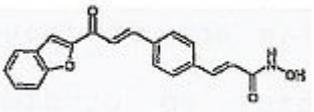
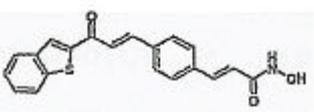
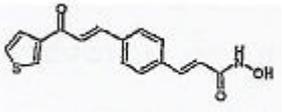
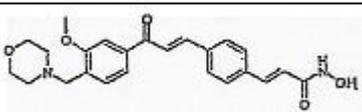
Ej. no	Estructura	Nombre del compuesto	Método LC-MS RT min.	MH+	RMN-1H (DMSO-d6) δ:
5		3-[3-cloro-4-[3-(3-cloro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 7.33	362.0	10.78 (s br, 1H); 9.23 (s br, 1H); 8.31 (d, 1H); 8.22 (dd, 1H); 8.13 (ddd, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.76 (ddd, 1H); 7.66 (m, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 6.63 (d, 1H)
10					
15		3-[3-cloro-4-(3-oxo-3-p-tolil-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 7.12	342.0	8.26 (d, 1H); 8.09 (d, 2H); 8.01 (s, 2H); 7.78 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.47; (d, 1H); 7.40 (d, 2H); 6.63 (d, 1H); 2.42 (s, 3H)
20					
25		3-[3-cloro-4-[3-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	B, 6.28	358.1	10.78 (s br, 1H); 9.08 (s br, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.19 (d, 2H); 8.03 y 7.99 (ABq, 2H); 7.77 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.10 (d, 2H); 6.61 (d, 1H); 3.88 (s, 3H)
30					
35		3-[3-cloro-4-[3-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 7.01	346.1	8.28 (dd, 2H); 8.26 (d, 1H); 8.03 (s, 2H); 7.78 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.41 (dd, 2H); 6.65 (d, 1H)
40					
45		3-[3-cloro-4-[3-(4-cloro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 7.33	362.0	8.27 (d, 1H); 8.20 (d, 2H); 8.03 (s, 2H); 7.77 (s, 1H); 7.65 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.46 (d, 1H); 6.65 (d, 1H)
50					
55		3-[3-cloro-4-[3-(3-oxo-3-tiofen-2-il-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	B, 6.28	334.1	10.73 (s br, 1H); 7.36 (dd, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.10 (dd, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.96 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.34 (dd, 1H); 6.23 (d, 1H)
60					
65		3-[3-fluoro-4-[3-(3-oxo-3-o-tolil-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.81	326.1	8.02 (dd, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.59-7.42 (m, 6H); 7.6 (m, 2H); 6.60 (d, 1H); 2.40 (s, 3H)
		3-[3-fluoro-4-[3-(2-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	F, 6.55	342.1	8.91 (dd, 1H); 7.61-7.42 (m, 7H); 7.21 (d, 1H); 7.07 (ddd, 1H); 6.58 (d, 1H); 3.88 (s, 3H)
		3-[3-fluoro-4-[3-(2-fluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.82	330.0	7.98 (dd, 1H); 7.82 (ddd, 1H); 7.74-7.64 (m, 2H); 7.62-7.47 (m, 4H); 7.46-7.35 (m, 2H); 6.61 (d, 1H)

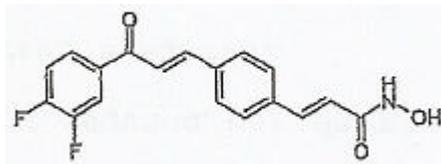
Ej. no	Estructura	Nombre del compuesto	Método LC-MS RT min.	MH+	RMN-1H (DMSO-d6) δ:
5		3-(4-[3-(2-cloro-fenil)-3-oxo-propenil]-3-fluoro-fenil)-N-hidroxi-acrilamida	C, 5.99	345.9	7.98 (dd, 1H); 7.64-7.34 (m, 9H); 6.61 (d, 1H)
10		3-[3-fluoro-4-[3-oxo-3-m-tolil-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.97	326.1	8.16 (dd, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.94 (m, 2H); 7.80 (d, 1H); 7.59-7.43 (m, 5H); 6.61 (d, 1H); 2.43 (s, 3H)
15		3-[3-fluoro-4-[3-(3-metoxi-fenil)-3-oxo-3-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.70	342.1	8.17 (dd, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.76 (ddd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.58-7.43 (m, 4H); 7.26 (ddd, 1H); 6.62 (d, 1H); 3.86 (s, 3H)
20		3-[3-fluoro-4-[3-(3-fluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	B, 7.38	330.2	8.19 (dd, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.95 (ddd, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.70-7.51 (m, 4H); 7.49 (d, 1H); 6.62 (d, 1H)
25		3-[4-[3-(3-cloro-fenil)-3-oxo-propenil]-3-fluoro-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 7.17	346.0	8.20 (dd, 1H); 8.18 (m, 1H); 8.10 (ddd, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.76 (ddd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.54 (m, 2H); 7.48 (d, 1H); 6.63 (d, 1H)
30		3-[3-fluoro-4-(3-oxo-3-p-tolil-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	B, 6.43	326.1	10.82 (s br, 1H); 9.18 (s br, 1H); 8.15 (dd, 1H); 8.06 (d, 2H); 8.00 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.54 (m, 2H); 7.48 (d, 1H); 7.40 (d, 2H); 6.59 (d, 1H); 2.42 (s, 3H)
35		3-[3-fluoro-4-[3-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.60	342.1	8.16 (d, 2H); 8.15 (dd, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.53 (m, 2H); 7.47 (d, 1H); 7.10 (d, 2H); 6.51 (d, 1H); 3.88 (s, 3H)
40		3-[3-fluoro-4-[3-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.78	330.1	8.25 (dd, 2H); 8.16 (dd, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.53 (m, 2H); 7.43 (m, 1H); 7.41 (dd, 2H); 6.62 (d, 1H)

Ej. no	Estructura	Nombre del compuesto	Método LC-MS RT min.	MH+	RMN-1H (DMSO-d6) δ:
5 10		3-[4-[3-(4-clorofenil)-3-oxopropenil]-3-fluorofenil]-N-hidroxiacrilamida	A, 7.15	346.0	8.18 (d, 2H); 8.16 (dd, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.66 (d, 2H); 7.54 (m, 2H); 7.48 (d, 1H); 6.62 (d, 1H)
15 20		3-[3-fluoro-4-[3-oxo-3-tiofen-2-ilpropenil]-fenil]-N-hidroxiacrilamida	B, 6.14	318.1	10.85 (s br, 1H); 8.32 (dd, 1H); 8.15 (dd, 1H); 8.09 (dd, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.53 (m, 2H); 7.48 (d, 1H); 7.33 (dd, 1H); 6.65 (d, 1H)
25 30		3-[3-fluoro-4-[3-(4-morfolin-4-ilfenil)-3-oxopropenil]-fenil]-N-hidroxiacrilamida	B, 6.09	397.1	10.79 (s br, 1H); 8.14 (dd, 1H); 8.06 (d, 2H); 7.98 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.59-7.39 (m, 3H); 7.04 (d, 2H); 6.59 (d, 1H); 3.75 (m, 4H); 3.40 (m, 4H)
35		N-hidroxi-3-[4-[3-(2-metoxifenil)-3-oxopropenil]-fenil]-acrilamida	B, 6.08	324.1	7.76 (d, 2H); 7.61 (d, 2H); 7.59-7.40 (m, 5H); 7.20 (d, 1H); 7.06 (ddd, 1H); 6.55 (d, 1H); 3.87 (s, 3H)
40 45		N-hidroxi-3-[4-[3-oxo-3-(2-trifluorometoxifenil)propenil]-fenil]-acrilamida	E, 6.53	361.8	7.89 (d, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.79 (d, 2H); 7.76 (dd, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.61 (dd, 2H); 7.46 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 6.56 (d, 1H)
50 55		N-hidroxi-3-[4-[3-oxo-3-(2-trifluorometoxifenil)propenil]-fenil]-acrilamida	A, 6.65	377.8	7.81 (d, 2H); 7.78 (dd, 1H); 7.73 (ddd, 1H); 7.62 (d, 2H); 7.60-7.50 (m, 3H); 7.47 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 6.57 (d, 1H)
60		3-[4-[3-(2-bromofenil)-3-oxopropenil]-fenil]-N-hidroxiacrilamida	D, 7.42	371.7	7.80 (d, 2H); 7.76 (d, 1H); 7.62 (d, 2H); 7.57-7.42 (m, 4H); 7.38 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 6.56 (d, 1H)

65

Ej. no	Estructura	Nombre del compuesto	Método LC-MS RT min.	MH+	RMN-1H (DMSO-d6) δ:
5		N-hidroxi-3-[4-[3-(3-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-acrilamida	A, 6.41	324.0	11.59 (s br, 1H); 10.76 (s br, 1H); 8.95 (d, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.77 (ddd, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.68-7.58 (m, 3H); 7.50 (dd, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.25 (ddd, 1H); 6.56 (d, 1H); 3.86 (s, 3H)
10					
15		3-[4-[3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.85	371.7	10.77 (s br, 1H); 9.05 (s br, 1H); 8.33 (dd, 1H); 8.16 (ddd, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.96 (d, 2H); 7.88 (ddd, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.66 (d, 2H); 7.55 (dd, 1H); 7.50 (d, 1H); 6.57 (d, 1H)
20					
25		N-hidroxi-3-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-acrilamida	A, 6.33	324.0	8.17 (d, 2H); 7.96 (d, 1H); 7.91 (d, 2H); 7.70 (d, 1H); 7.64 (d, 2H); 7.49 (d, 1H); 7.03 (d, 2H); 6.56 (d, 1H); 3.88 (s, 3H)
30		N-hidroxi-3-[4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propenil]-fenil]-acrilamida	A, 6.95	361.6	10.73 (s br, 1H); 8.33 (d, 2H); 7.97 (d, 1H); 7.94 (d, 2H); 7.79 (d, 1H); 7.66 (d, 2H); 7.49 (d, 1H); 6.59 (d, 1H)
35					
40		N-hidroxi-3-[4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propenil]-fenil]-acrilamida	A, 7.01	378.0	8.29 (d, 2H); 7.97 (d, 1H); 7.93 (d, 2H); 7.76 (d, 1H); 7.65 (d, 2H); 7.54 (d, 2H); 7.49 (d, 1H); 6.59 (d, 1H)
45		3-[4-[3-(4-bromo-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.88	371.7	8.10 (d, 2H); 7.94 (d, 1H); 7.92 (d, 2H); 7.79 (d, 2H); 7.75 (d, 1H); 7.65 (d, 2H); 7.48 (d, 1H); 6.57 (d, 1H)
50		3-[4-[3-(4-dietilamino-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.36	365.1	10.76 (s br, 1H); 9.04 (s br, 1H); 8.02 (d, 2H); 7.91 (d, 1H); 7.88 (d, 2H); 7.63 (d, 2H); 7.62 (d, 1H); 7.49 (d, 1H); 6.73 (d, 2H); 6.53 (d, 1H); 3.46 (q, 4H); 1.14 (t, 6H)
55					
60		N-hidroxi-3-[4-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-dietilamino-fenil]-3-oxo-propenil]-fenil]-acrilamida	B, 5.78	379.2	8.08 (d, 2H); 7.95 (d, 1H); 7.90 (d, 2H); 7.66 (d, 1H); 7.63 (d, 2H); 7.48 (d, 1H); 7.03 (d, 2H); 6.56 (d, 1H); 3.75 (m, 4H); 3.34 (m, 4H)

Ej. no	Estructura	Nombre del compuesto	Método LC-MS RT min.	MH+	RMN-1H (DMSO-d6) δ:
5		3-[4-[3-furan-2-yl-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.25	284.1	8.07 (dd, 1H); 7.89 (d, 2H); 7.83 (dd, 1H); 7.73 (s, 2H); 7.65 (d, 2H); 7.48 (d, 1H); 6.80 (dd, 1H); 6.58 (d, 1H)
10					
15		N-hidroxi-3-[4-[3-oxo-3-tiofen-2-il-propenil]-fenil]-acrilamida	B, 6.11	300.1	8.33 (dd, 1H); 8.06 (dd, 1H); 7.92 (d, 2H); 7.90 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.65 (d, 2H); 7.48 (d, 1H); 7.32 (dd, 1H); 6.58 (d, 1H)
20					
25		N-hidroxi-3-[4-[3-oxo-3-(1H-pirrol-2-il)-propenil]-fenil]-acrilamida	A, 6.05	283.1	11.96 (s, 1H); 10.76 (s br, 1H); 9.05 s br, 1H); 7.87 (d, 2H); 7.72 (d, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.63 (d, 2H); 7.48 (d, 1H); 7.37 (m, 1H); 7.17 (m, 1H); 6.54 (s, 1H); 6.28 (m, 1H)
30					
35		3-[4-[3-benzofuran-2-il-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	B, 6.21	334.2	8.31 (s, 1H); 7.94 (d, 2H); 7.92 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.67 (d, 2H); 7.57 (ddd, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.40 (ddd, 1H); 6.59 (d, 1H)
40					
45		3-[4-[3-benzo[b]-tiofen-2-il-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	B, 6.49	350.1	10.76 (s br, 1H); 9.05 (s br, 1H); 8.77 (s, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.05 (d, 2H); 7.97 (d, 2H); 7.79 (d, 1H); 7.68 (d, 2H); 7.60-7.46 (m, 2H); 7.52 (d, 1H); 6.58 (d, 1H)
50					
55		N-hidroxi-3-[4-(3-oxo-3-tiofen-3-il-propenil)-fenil]-acrilamida	B, 6.0	300.1	(1HDMISO): 8.82 (dd, 1H); 7.90 (m 2H); 7.87 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.70-7.61 (m, 4H); 7.47 (d, 1H); 7.57 (d, 1H)
60					
65		N-hidroxi-3-[4-(3-(3-metoxi-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-3-oxo-propenil)-fenil]-acrilamida	B, 5.11	423.2	10.88 (s br, 1H); 9.11 (s br, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.28 (dd, 1H); 8.04 (d, 1H); 7.96 (d, 2H); 7.74 (d, 1H); 7.64 (d, 2H); 7.48 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 6.57 (d, 1H); 4.40 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.94 (m, 2H); 3.82 (m, 2H); 3.32 (m, 2H); 3.17 (m, 2H)

Ejemplo 49:3-{4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida**[0092]**

5

10 Etapa A

[0093] Una solución de 4-bromo benzaldehído (2 g, 10.8 mmol) en DMF (50 ml) y trietilamina (3.4 ml, 27 mmol) se desgasifica haciendo fluir N_2 por 30 minutos. Se agregan PPh_3 (141 mg, 0.54 mmol), $Pd(OAc)_2$ (48.4 mg, 0.21 mmol), $NaHCO_3$ (1.84 g, 21.6 mmol) y acrilato de tert-butilo (1.58 ml, 10.8 mmol) y se calienta la mezcla resultante llevando a reflujo por 3 horas. Se agrega el $Pd(OAc)_2$ adicional (24 mg) y se calienta la mezcla a $100^\circ C$ por 1 hora. Se diluye la solución con H_2O y se extrae con Et_2O . Se seca la capa orgánica en Na_2SO_4 y se evapora el solvente bajo vacío para dar el producto sin purificar que se tritura en éter isopropílico para dar 1.6 g de éster tert-butilo del ácido 3-(4-formil-fenil)-acrílico.

15

Rendimiento: 70%

20

Etapa B

[0094] Se disuelve el éster de tert-butilo del ácido 3-(4-formil-fenil)-acrílico (150 mg, 0.64 mmol) y KOH (72 mg, 1.28 mmol) en etanol/agua (1:1, 5 ml) y 3,4-difluoroacetofenona (83.2 μl , 0.64 mmol) a la solución resultante. Se agita la mezcla resultante en temperatura ambiente durante la noche y se diluye entonces con H_2O . Se filtra el precipitado y se seca bajo vacío para dar 210 mg de éster tert-butilo del ácido {4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil}acrílico

25

Rendimiento: 88%

30 Etapa C

[0095] Se disuelve el éster tert-butilo de ácido 3-{4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil}-acrílico (210 mg, 0.56 mmol) en DCM (5 ml) y se agrega ácido trifluoroacético (2 ml). Se agita la reacción en temperatura ambiente por 12 horas. Se evapora el solvente bajo vacío para dar 200 mg de ácido 3-{4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil}-acrílico.

35

Rendimiento: cuantitativo

Etapa D

[0096] Se disuelve el ácido 3-{4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil}-acrílico (100 mg, 0.32 mmol) en DCM (10 ml). Se agregan HOBT (72 mg, 0.44 mmol), EDC (91 mg, 0.44 mmol), TEA (129 μl , 0.96 mmol) y NH_2OTHP (55 mg, 0.32 mmol) a la solución resultante. Se agita la mezcla durante la noche en temperatura ambiente después se fracciona entre agua y $EtOAc$. Se lava el extracto orgánico con agua después se seca en Na_2SO_4 y se evapora bajo vacío.

40

Se purifica el producto sin purificar en cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/ $EtOAc$ 8:2) y se disuelve el aceite resultante en DCM y se trata con HCl/Et_2O por 1 hora. Se filtra el precipitado en embudo de Buckner y se seca bajo vacío para dar 40 mg de 3-{4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida.

45

Rendimiento: 40%

Método LC-MS= B RT= 6.29; (ES+) dan MH+: 330.1

RMN-1H (DMSO- d_6) δ : 10.72 (s br, 1H); 9.16 (s br, 1H); 8.25 (ddd, 1H); 8.08 (m, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.95 (d, 2H); 7.77 (d, 1H); 7.70-7.60 (m, 3H); 7.49 (d, 1H); 6.57 (d, 1H)

50

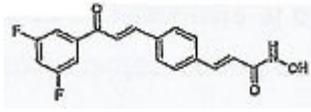
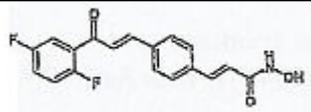
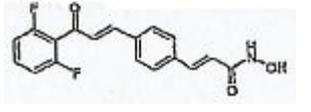
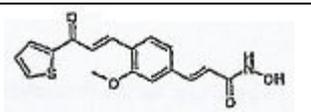
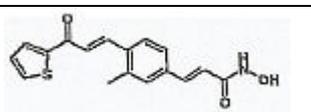
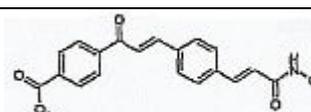
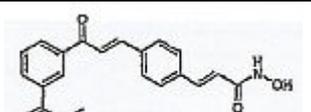
[0097] Los compuestos reportados en la Tabla 3 son preparados de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente

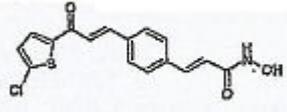
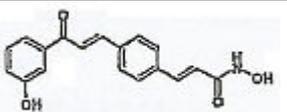
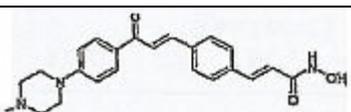
55

60

65

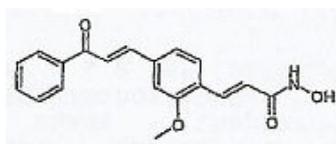
Tabla 3

Ej. no	Estructura	Nombre del compuesto	Método LC-MS RT min.	MH+	RMN-1H (DMSO-d6) δ:
50		3-{4-[3-(3,5-difluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.64	330.1	10.80 (s br, 2H); 7.98 (d, 1H); 7.97 (d, 2H); 7.93-7.84 (m, 2H); 7.80 (d, 1H); 7.66 (d, 2H); 7.60 (ddd, 1H); 7.49 (d, 1H); 6.58 (d, 1H)
51		3-{4-[3-(2,5-difluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.52	330.1	10.77 (s br, 1H); 9.03 (s br, 1H), 7.84 (d, 2H); 7.71-7.59 (m, 4H); 7.57-7.41 (m, 4H); 6.65 (d, 1H)
52		3-{4-[3-(2,6-difluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.45	330.1	10.80 (s br, 2H); 7.82 (d, 2H); 7.70-7.58 (m, 3H); 7.52 (d, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.33-7.22 (m, 3H); 6.56 (d, 1H)
53		N-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(3-oxo-tiofen-2-il-propenil)-fenil]-acrilamida	B, 5.97	330.2	10.73 (s br, 1H); 8.27 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.34-7.22 (m, 3H); 6.60 (d, 1H); 3.95 (s, 3H)
54		N-hidroxi-3-[3-metil-4-(3-oxo-tiofen-2-il-propenil)-fenil]-acrilamida	B, 5.97	314.2	10.75 (s br, 1H); 8.33 (dd, 1H); 8.07 (dd, 1H); 8.04 (d, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.53-7.39 (m, 3H); 7.32 (dd, 1H); 6.54 (d, 1H); 2.47 (s, 3H)
55		Éster metilo del ácido 4-{3-[4-(2-hidroxi-carbamoil-vinil)-fenil]-acriloil-fenil}-benzoico	A, 6.5	352.1	10.77 (s, 1H); 9.04 (s br, 1H); 8.27 (d, 2H); 8.12 (d, 2H); 7.97 (d, 1H); 8.94 (d, 2H); 7.78 (d, 1H); 7.66 (d, 2H); 7.49 (d, 1H); 6.57 (d, 1H); 3.91 (s, 3H)
56		Éster metilo del ácido 3-{3-[4-(2-hidroxi-carbamoil-vinil)-fenil]-acriloil}-benzoico	A, 6.78	352.1	8.60 (dd, 1H); 8.46 (ddd, 1H), 8.23 (ddd, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.95 (d, 2H); 7.79 (d, 1H); 7.75 (dd, 1H); 7.65 (d, 2H); 7.49 (d, 1H); 6.58 (d, 1H); 3.92 (s, 3H)

Ej. no	Estructura	Nombre del compuesto	Método LC-MS RT min.	MH+	RMN-1H (DMSO-d6) δ:
5		3-[4-[3-(5-cloro-tiofen-2-il)-3-oxo-propenil]-fenil]N-hidroxi-acrilamida	A, 6.79	334.	(1H DMSO): 10.78 (s br, 1H); 9.05 (s br, 1H); 8.27 (d, 1H); 7.92 (d, 2H); 7.89 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.66 (d, 2H); 7.49 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 6.56 (d, 1H).
10					
15		N-hidroxi-3-[4-[3-(3-hidroxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-acrilamida	A, 5.85	310.1	(1H DMSO): 10.74 (s br, 1H); 9.77 (s br, 1H); 7.95-7.83 (m, 3H); 7.70 (d, 1H); 7.63 (m, 3H); 7.48 (d, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.06 (dd, 1H); 6.56 (d, 1H).
20					
25		N-hidroxi-3-[4-[3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil]-fenil]-acrilamida	A, 5.11	392.2	(1H DMSO): 10.78 (s br, 1H); 10.53 (s br, 1H); 9.04 (s br, 1H); 8.10 (d, 2H); 7.95 (d, 1H); 7.91 (d, 2H); 7.68 (d, 1H); 7.63 (d, 2H); 7.48 (d, 1H); 7.11 (d, 2H); 6.57 (d, 1H); 4.13 (m, 2H); 2.51 (m, 2H); 3.33-3.04 (m, 4H); 2.83 (s br, 3H)
30					
35					

Ejemplo 60: N-hidroxi-3-[2-metoxi-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-acrilamida

[0098]



Etapas A

50 [0099] Se disuelve el 4-bromo-2-metoxibenzaldehído (1 g, 4.67 mmol) en MeOH (20 ml) y ortoformiato de trimetilo (562 µl, 5.139 mmol) y se agrega ácido p-toluensulfónico monohidratado (89 mg, 0.467 mmol) a la solución resultante. Se agita la mezcla durante la noche en temperatura ambiente y después se remueve el solvente bajo vacío. Se toma el residuo con Et₂O y se lava con 5% de Na₂CO₃ y con agua. Se seca la fase orgánica en Na₂SO₄ y se evapora para dar 1.22 g de 4-bromo-1-dimetoximetil-2-metoxi-benceno como un aceite incoloro.

55 Rendimiento= 99%

Etapas B

60 [0100] Se disuelve el 4-bromo-1-dimetoximetil-2-metoxi-benceno (1.22 g, 4.67 mmol) en THF seco (16 ml) y se enfría la solución resultante a -78 °C bajo atmósfera de N₂. Se agrega n-BuLi en hexano (2.24 ml de una solución 2.5 M) en gotas y se agita la mezcla en -78 °C por 20 minutos y después se trata con DMF (457 µl, 6.07 mmol) y se agita en temperatura ambiente por 0.5 h.

65 [0101] Se fracciona la solución entre Et₂O y agua y se lava el extracto orgánico con agua y salmuera después se seca en Na₂SO₄ y se evapora bajo vacío. Se aíslan 716 mg de 4-dimetoximetil-3-metoxi-benzaldehído por cromatografía de columna rápida en gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1:6).

Rendimiento=72%

Etapa C

5 **[0102]** Se disuelven 4-dimetoximetil-3-metoxi-benzaldehído (716 mg, 3.41 mmol) en EtOH/H₂O (1:1, 20 ml) y se agrega a la solución resultante acetofenona (409 mg, 3.41 mmol) y 1.7 M de KOH (3 ml).

10 **[0103]** Se agita la mezcla por 5 horas a temperatura ambiente, después se diluye con EtOAc y se lava dos veces con agua. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evapora bajo vacío. Se disuelve el aceite resultante en THF (0 ml) y se trata con HCl 1N (10 ml). Se agita la solución por 0.5 h en temperatura ambiente y después se diluye con EtOAc y se lava con agua. Se seca la fase orgánica en Na₂SO₄ y se concentra bajo vacío. Se tritura el sólido resultante con EtOAc y se filtra en un embudo de Buckner para dar 550 mg de 2-metoxi-4-(3-oxo-3-fenilpropenil)-benzaldehído como un polvo amarillo.

Rendimiento= 61%

15

Etapa D

20 **[0104]** Se disuelve 2-metoxi-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-benzaldehído (550 mg, 2.07 mmol) en THF (5 ml) y se agrega la solución resultante a una mezcla agitada de dietilfosfonoacetato de tert-butilo (603 mg, 2.27 mmol) y NaH (107 mg, 2.69 mmol, 60% de dispersión de aceite) en THF (5 ml). Después de 15 minutos, se detiene la reacción por la adición de agua y se fracciona entre agua y EtOAc. Se seca el extracto orgánico en Na₂SO₄ y se evapora bajo vacío para dar un producto sin purificar que se purifica por cromatografía de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1:6). La fracción recolectada da 635 mg de éster tert-butilo del ácido 3-[2-metoxi-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-acrílico como un aceite amarillo.

25 Rendimiento= 84%

Etapa E

30 **[0105]** Se disuelve el éster tert-butilo del ácido 3-[2-metoxi-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-acrílico (635 mg, 1.74 mmol) en DCM (12 ml) y TFA (3 ml) a la solución resultante. Después de agitar por 2 horas en temperatura ambiente se remueve el solvente bajo vacío para dar 541 mg de ácido 3-[2-metoxi-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-acrílico como un polvo amarillo.

Rendimiento= 99%

Etapa F

40 **[0106]** Se disuelve el ácido 3-[2-metoxi-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-acrílico (200 mg, 0.65 mmol) en THF (6 ml) y HBOT (196 mg, 1.30 mmol), EDC (248 mg, 1.30 mmol), TEA (182 µl, 1.30 mmol) y NH₂OTHP (91 mg, 0.78 mmol) a la solución resultante. Se agita la mezcla durante la noche en temperatura ambiente y después se fracciona entre agua y EtOAc. Se lava el extracto orgánico 3 veces con agua, se seca en Na₂SO₄ y se evapora bajo vacío. Se purifica el producto sin purificar por cromatografía de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1:1) y se disuelve el sólido resultante en DCM y se trata con HCl/Et₂O por 15 minutos. Se filtra el precipitado en embudo de Buckner lo cual da 118 mg de N-hidroxi-3-[2-metoxi-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-acrilamida.

Rendimiento: 56%

45 Método LC-MS= A RT= 7.42; (ES+) da MH+: 324.1

RMN-1H (DMSO-d₆) δ 8.16 (d, 2H); 7.98 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.68 (m, 2H); 7.63-7.54 (m, 4H); 7.49 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 3.97 (s, 3H).

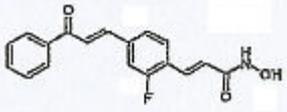
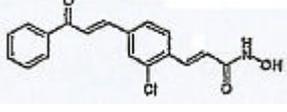
50 **[0107]** Los compuestos reportados en la Tabla 4 son preparados de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente.

55

60

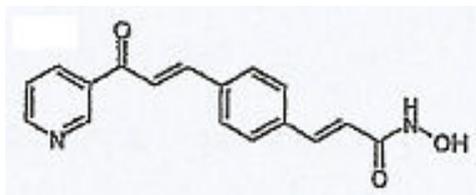
65

Tabla 4

Ej. no	Estructura	Nombre del compuesto	LC-MS	MH+	RMN-1H (DMSO-d6) δ:
61		3-[2-fluoro-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	B, 6.20	312.1	10.87 (s br, 1H), 9.07 (s br, 1H); 8.18 (d, 2H), 8.04 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.78-7.65 (m, 4H); 7.58 (m, 2H); 7.52 (d, 1H); 6.66 (d, 1H)
62		3-[2-cloro-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida	A, 6.62	328.1	8.18 (d, 2H); 8.15 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.89 (dd, 1H); 7.78 (dd, 1H); 7.58 (dd, 2H); 6.63 (d, 1H)

Ejemplo 63: N-hidroxi-3-[4-(3-oxo-3-piridin-3-il-propenil)-fenil]acrilamida

[0108]

**Etapa A**

[0109] Se disuelve el 4-bromo-benzaldehído (1 g, 5.40 mmol) en MeOH (26 ml) y NaOH 2M (5.4 ml). Se enfría la solución resultante a 0 °C y se agrega en gotas 3-acetilpiridina (592 µl, 5.40 mmol). Se agita la mezcla por 1 h en 0 °C después se filtra el sólido resultante y se lava con MeOH lo cual da 832 mg de 3-(4-bromo-fenil)-1-piridin-3-il-propenona como un polvo blanco. Rendimiento: 53%

Etapa B

[0110] Se disuelve 3-(4-bromo-fenil)-1-piridin-3-il-propenona (823 mg, 2.87 mmol) en DMF (18 ml) y TEA (1.9 ml) y se desgasifica la solución resultante haciendo fluir N₂ por 20 minutos.

[0111] Se agregan a la mezcla NaHCO₃ (481 mg, 5.73 mmol), PPh₃ (37.5 mg, 0.14 mmol), Pd(OAc)₂ (13 mg, 0.06 mmol), acrilato de tert-butilo (420 µl, 2.87 mmol) y se calienta la reacción a 100 °C por 5 horas. Se fracciona la solución café resultante entre agua y Et₂O y se lava el extracto orgánico con agua, se seca en Na₂SO₄ y se evapora bajo vacío para dar el producto sin purificar que se purifica por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1:1). La fracción recolectada de 680 mg de éster tert-butilo del ácido 3-[4-(3-oxo-3-piridin-3-il-propenil)-fenil]-acrílico. Rendimiento = 70%

Etapa C

[0112] Se disuelve el éster tert-butilo del ácido 3-[4-(3-oxo-3-piridin-3-il-propenil)-fenil]-acrílico (680 mg, 2.03 mmol) en DCM (15 ml) y TFA (5 ml). Se agita la solución resultante en temperatura ambiente por 4 horas después se remueve el solvente bajo vacío lo cual da 600 mg de ácido 3-[4-(3-oxo-3-piridin-3-il-propenil)-fenil]-acrílico como sal de trifluoroacetato. Rendimiento = 75%

Etapa D

[0113] Se disuelve la sal de trifluoroacetato de ácido 3-[4-(3-oxo-3-piridin-3-il-propenil)-fenil]-acrílico (550 mg, 1.4 mmol) en THF/DMF (1:1, 20 ml) y a la solución resultante se agrega HOBt (536 mg, 3.94 mmol), EDC (752 mg, 3.94 mmol), TEA (822 µl, 3.94 mmol) y NH₂OTHP (276 mg, 2.36 mmol). Se agita la mezcla durante la noche en temperatura ambiente después se fracciona entre agua y EtOAc. Se lava el extracto orgánico con agua y salmuera después se seca en Na₂SO₄ y se evapora bajo vacío.

[0114] Se purifica el producto sin purificar por cromatografía de gel de sílice (EtOAc) y el aceite resultante se

disuelve en DCM y se trata con HCl/Et₂O por 1 hora. Se filtra el precipitado en embudo Buckner y se tritura en EtOH caliente para dar 380 mg de N-hidroxi-3-[4-(3-oxo-3-piridin-3-il-propenil)-fenil]-acrilamida como sal clorhídrica.

Rendimiento= 82%

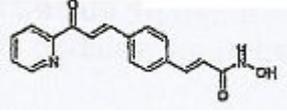
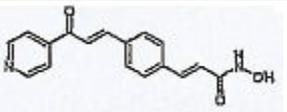
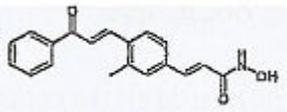
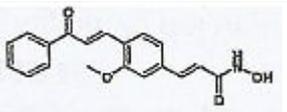
Método LC-MS = B RT= 4.99 (ES+) da MH+: 295.1

- 5 RMN-1H (DMSO-d₆) δ: 9.43 (d, 1H); 8.93 (dd, 1H); 8.69 (ddd, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.96 (d, 2H); 7.82 (d, 1H); 7.81 (m, 1H); 7.67 (d, 2H); 7.49 (d, 1H); 6.59 (d, 1H).

[0115] Los compuestos reportados en la Tabla 5 son preparados de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente

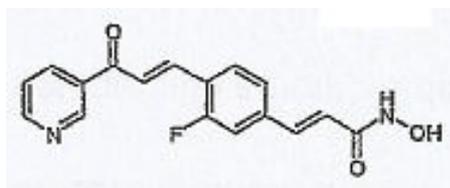
10

Tabla 5

Ej. no	Estructura	Nombre del compuesto	LC-MS	MH+	RMN-1H (DMSO-d ₆) δ:
15 20		N-hidroxi-3-[4-(3-oxo-3-piridin-2-il-propenil)-fenil]-acrilamida	A, 5.76	295.1	8.81 (m, 1H); 8.29 (d, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.07 (ddd, 1H); 7.87 (d, 2H); 7.86 (d, 1H); 7.71 (ddd, 1H); 7.66 (d, 2H); 6.48 (d, 1H); 6.56 (d, 1H)
25		N-hidroxi-3-[4-(3-oxo-3-piridin-4-il-propenil)-fenil]-acrilamida	B, 4.98	295.1	8.92 (m, 2H); 8.12 (m, 2H); 7.95 (d, 2H); 7.92 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.67 (d, 2H); 7.49 (d, 1H); 6.58 (d, 1H)
30 35		N-hidroxi-3-[3-metil-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-acrilamida	A, 5.34	308.1	10.74 (s br, 1H); 9.06 (s br, 1H); 8.16 (d, 2H); 8.05 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.58 (dd, 2H); 7.47 (m, 2H); 7.43 (d, 1H); 7.54 (d, 1H); 2.47 (s, 3H)
40 45		N-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-acrilamida	A, 6.47	324	10.72 (s br, 1H); 9.07 (s br, 1H); 8.12 (d, 2H); 8.03 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.57 (dd, 2H); 7.49 (d, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 6.59 (d, 1H); 3.95 (s, 3H)

Ejemplo 68: 3-[3-fluoro-4-(3-oxo-3-piridin-3-il-propenil)-fenil]-N-hidroxacrilamida

50 [0116]



55

Etapa A

[0117] Se disuelven el 4-bromo-2-fluoro-benzaldehído (988 mg, 4.86 mmol) y 3-acetil-piridina (533 μl, 4.86 mmol) en EtOH (10 ml) y TEA (10.8 ml). Se calienta la solución resultante llevando a reflujo por 16 horas después se agrega una cantidad adicional de TEA (5 ml). Se calienta la mezcla llevando a reflujo por 16 horas después se remueve el solvente bajo vacío y se toma el residuo con agua y EtOAc. Se seca el extracto orgánico en Na₂SO₄ y se evapora. Se tritura el sólido resultante con éter isopropílico y se filtra en un embudo de Buckner para dar 680 mg de 3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-piridin-3-il-propenona como un polvo amarillo.

Rendimiento=45%

65

Etapa B

[0118] Se disuelven 3-(4-bromo-fenil)-1-piridin-3-il-propenona (668 mg, 2.18 mmol) en DMF (11 ml) y TEA (1.3 ml) y se desgasa la solución resultante haciendo fluir N₂ por 20 minutos.

5 [0119] Se agrega a la mezcla NaHCO₃ (366 mg, 4.37 mmol), PPH₃ (28.5 mg, 0.11 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0.044 mmol), acrilato de tert-butilo (352 µl, 2.40 mmol) y se calienta la reacción a 100 °C por 5 horas. Se fracciona la solución café resultante entre agua y Et₂O y se lava el extracto orgánico con agua, se seca en Na₂SO₄ y se evapora bajo vacío lo cual da el producto sin purificar que se purifica en cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 7:3). Las fracciones recolectadas dan 550 mg de éster tert-butilo del ácido 3-[3-fluoro-4-(3-oxo-3-piridin-3-il-propenil)-fenil]-acrílico. Rendimiento= 71%

Etapa C

15 [0120] Se disuelve el éster tert-butilo del ácido 3-[3-fluoro-4-(3-oxo-3-piridin-3-il-propenil)-fenil]-acrílico (550 mg, 1.55 mmol) en DCM (15 ml) y TFA (5 ml). Se agita la solución resultante en RT por 4 h después se remueve el solvente bajo vacío lo cual da 636 mg de ácido 3-[3-fluoro-4-(3-oxo-piridin-3-il-propenil)-fenil]-acrílico como la sal trifluoroacetato.

20 Rendimiento= cuantitativo

Etapa D

25 [0121] La sal de trifluoroacetato del ácido 3-[3-fluoro-4-(3-oxo-3-piridin-3-il-propenil)-fenil]acrílico (300 mg, 0.64 mmol) se disuelve en THF (5 ml) y DMF (2 ml). Se agrega a la solución resultante HOBt (174 mg, 1.28 mmol), EDC (245 mg, 1.28 mmol), TEA (178 µl, 1.28 mmol) y NH₂OTHP (90 mg, 0.77 mmol). Se agita la mezcla por 6 horas a temperatura ambiente y después se fracciona entre agua y EtOAc. Se lava el extracto orgánico con agua, salmuera, se seca en Na₂SO₄ y se evapora bajo vacío.

30 [0122] Se tritura el producto sin purificar en EtOAc, se filtra en un embudo de Buckner y se disuelve el sólido resultante en DCM y se trata con HCl/Et₂O por 3 horas. Se filtra el precipitado lo cual da 150 mg de 3-[3-fluoro-4-(3-oxo-3-piridin-3-il-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida como sal clorhídrica.

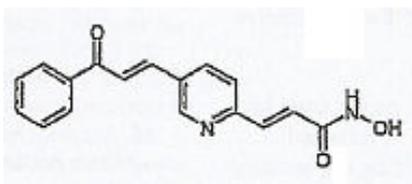
Rendimiento:67%

Método LC-MS = A RT= 5.23; (ES+) da MH+: 313.1

35 RMN-1H (DMSO-d₆) δ: 9.40 (d, 1H); 8.92 (dd, 1H); 8.63 (ddd, 1H); 8.20 (dd, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.87 (d, 1H); 7.77 (dd, 1H); 7.55 (m, 2H); 7.48 (d, 1H); 6.63 (d, 1H).

Ejemplo 69: N-hidroxi-3-[4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-piridin-2-il]-acrilamida

40 [0123]

**Etapa A**

50 [0124] Se agregan el orotoforniato de trimetilo (643 µl, 5.9 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (102 mg, 0.54 mmol) a 6-bromo-piridina-3-carbaldehído (1 g, 5.37 mmol) disuelto en MeOH (40 ml). Se agita la mezcla por 24 horas a temperatura ambiente y después se fracciona entre agua y Et₂O. Se lava el extracto orgánico con agua, Na₂CO₃ al 5%, se seca en Na₂SO₄ y se evapora bajo vacío para dar 1.2 g de 2-bromo-5-dimetoximetil-piridina como un aceite café.

55 Rendimiento= 99%

Etapa B

60 [0125] Se disuelve la 2-bromo-5-dimetoximetil-piridina (503 mg, 2.13 mmol) en THF seco (20 ml) y se enfría la solución resultante a -70 °C bajo atmósfera de N₂. Se agrega en gotas la solución 2.5 M de n-BuLi en hexano (0.94 ml) y se agita la mezcla en -70 °C por 15 minutos después se trata con DMF (245 µl, 3.19 mmol). Después de 30 minutos se permite que la temperatura alcance la RT y se fracciona la mezcla entre agua y Et₂O. Se seca el extracto orgánico en Na₂SO₄ y se evapora bajo vacío. Se purifica el producto sin purificar por columna cromatográfica (éter de petróleo/EtOAc 7:3) para dar 206 mg de 5-dimetoximetil-piridina-2-carbaldehído.

65 Rendimiento= 44%

Etapa C

[0126] Se disuelve el 5-dimetoximetil-piridina-2-carbaldehído (355 mg, 1.97 mmol) en THF (10 ml) y se agrega la solución resultante a una mezcla de agitación de dietilfosfonoacetato de tert-butilo (547 mg, 2.169 mmol) y NaH (102 mg, 2.56 mmol, dispersión de aceite al 60%) en THF (5 ml). Después de 15 minutos se detiene la reacción por adición de agua y se extrae la suspensión resultante con Et₂O. Se seca la fase orgánica en Na₂SO₄ y se evapora bajo vacío. Se purifica el producto sin purificar por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 95:5) para dar 491 mg de éster tert-butilo del ácido 3-(5-dimetoximetil-piridin-2-il)-acrílico.
Rendimiento: 89%

Etapa D

[0127] Se disuelven (491 mg, 1.76 mmol) de tert-butilo del ácido 3-(5-dimetoximetil-piridin-2-il)-acrílico en THF (20 ml) y HCl 1N (7 ml).

[0128] Se agita la solución resultante por 4 horas. Se agrega agua (1 ml) y HCl al 10% (1 ml). Se agita la mezcla durante la noche después se basifica a pH=10 con NaOH al 20% y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica en Na₂SO₄ y se evapora bajo vacío para dar éster tert-butilo del ácido 3-(5-formil-piridin-2-il)-acrílico como un sólido.
Rendimiento = 88%

Etapa E

[0129] Se disuelve el éster tert-butilo del ácido 3-(5-formil-piridin-2-il)-acrílico (364 mg, 1.56 mmol) en MeOH (10 ml) y se enfría la solución a 0 °C. Se agrega la acetofenona (188 mg, 1.56 mmol) y KOH 1.7 M (1.8 ml). Se agita la reacción en 0 °C por 3 horas. Se filtra el sólido resultante en un embudo Buckner para dar 130 mg de éster tert-butilo del ácido 3-[5-(3-oxo-3-fenil-propenil)-piridin-2-il]-acrílico como un polvo amarillo.
Rendimiento= 25%

Etapa F

[0130] Se disuelve el éster tert-butilo del ácido 3-[5-(3-oxo-3-fenil-propenil)-piridin-2-il]-acrílico (130 mg, 0.38 mmol) en DCM (4 ml) y TFA (1 ml). Se agita la solución resultante por 4 horas en temperatura ambiente y después se remueve el solvente bajo vacío. Se cristaliza el aceite resultante a partir de Et₂O para dar 165 mg de sal trifluoroacetato de ácido 3-[5-(3-oxo-3-fenil-propenil)-piridin-2-il]-acrílico.
Rendimiento= cuantitativo

Etapa G

[0131] HOBT (133 mg, 0.98 mmol), EDC (187 mg, 0.98 mmol), TEA (148 mg, 1.47 mmol) y NH₂OTHP (68.8 mg, 0.59 mmol) se añadió a la sal de trifluoroacetato del ácido 3-[5-(3-oxo-3-fenil-propenil)-piridin-2-il]-acrílico (193 mg, 0.49 mmol) disuelto en THF/DMF (1:1, 10 ml). Se agita la mezcla por 6 horas en temperatura ambiente y después se fracciona entre agua y Et₂O. Se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca en Na₂SO₄ y se evapora bajo vacío.

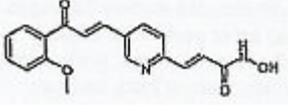
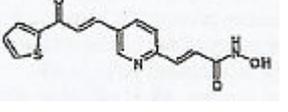
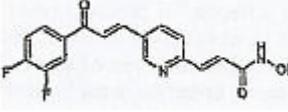
[0132] Se purifica el producto sin purificar por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 4:6) y se disuelve el aceite resultante en DCM y se trata con HCl/Et₂O por 1.5 horas. Se filtra el precipitado en un embudo Buckner lavando con DCM y Et₂O para dar 55 mg de N-hidroxi-3-[5-(3-oxo-3-fenil-propenil)-piridin-2-il]acrilamida como sal clorhídrica.
Rendimiento=33%

Método LC-MS= B RT= 5.58; (ES+) da MH+ : 295.2

RMN-1H (DMSO-d₆), δ: 9.06 (d, 1H); 8.45 (dd, 1H); 8.18 (d, 2H); 8.11 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.76-7.66 (m, 2H); 7.59 (dd, 2H); 7.53 (d, 1H); 7.04 (d, 1H)

[0133] Los compuestos reportados en la Tabla 6 son preparados de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente.

Tabla 6

Ej. no	Estructura	Nombre del compuesto	LC-MS	MH+	RMN-1H (DMSO-d6) δ:
5 70		N-hidroxi-3-{5-[3-(2-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil]-piridin-2-il}-acrilamida	A, 5.71	325.2	8.93 (d, 1H); 8.27 (dd, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.63-7.47 (m, 5H); 7.21 (d, 1H); 7.07 (ddd, 1H); 7.01 (d, 1H), 3.87 (s, 3H)
10 71		N-hidroxi-3-[5-(3-oxo-3-tiofen-2-il-propenil)-piridin-2-il]-acrilamida	A, 5.58	301.2	9.05 (d, 1H); 8.40 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 8.09 (dd, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.34 (dd, 1H); 7.02 (d, 1H);
15 20 72		3-{5-[3-(3,4-difluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-piridin-2-il}-N-hidroxi-acrilamida	A, 5.33	331.1	10.90 (s br, 1H); 9.04 (d, 1H); 8.42 (dd, 1H); 8.26 (ddd, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.10 (m, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.02 (d, 1H).

25

2. Bioquímica y Farmacología

[0134] La acetilación y deacetilación de histonas nucleosomales juegan un papel importante en la modulación de la estructura de cromatina, función de cromatina y en la regulación de expresión de genes. Un número de clases estructuralmente distintas de compuestos ha sido identificado como inhibidores de HDAC; estos compuestos llevan a una acumulación de proteína de histona acetiladas tanto en células tumorales y en tejidos normales. Los inhibidores de HDAC son capaces de activar la diferenciación para detener el ciclo celular en G1 y/o G2, y para inducir la apoptosis en células transformadas o cancerosas.

35 Grupo 1 del experimento

1. Acetilación de histonas

[0135] Se trata la línea celular hematopoyética U937 con varios compuestos en un intervalo de concentración comparable con aquel de la tricostina A, un compuesto conocido entre los inhibidores conocidos más poderosos de histona deacetilasas (concentraciones micromolares). Los niveles de acetilación de la histona son medidos por citofluorimetría, usando un anticuerpo el cual reconoce histonas acetiladas H3 y H4. Se obtienen resultados similares con una técnica diferente (Western Blotting) y en otras líneas celulares.

[0136] Como se muestra en la Figura 1. Los compuestos de prueba muestran una fuerte actividad inhibitoria, con un espectro de potencia y estabilidad de inhibición (por comparar datos obtenidos después de 4 horas de tratamiento) lo cual se correlaciona con la estabilidad de los compuestos y/o grado de inhibición de histona deacetilasas.

2. Crecimiento celular/apoptosis/ciclo celular

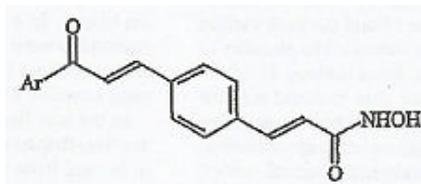
[0137] La respuesta biológica de células U937 a los compuestos de la fórmula (I) es estudiada. Como una referencia, un tratamiento de 24 horas con tricostatin A induce fuerte apoptosis en células U937 (aproximadamente 60% de muerte celular), junto con un número creciente de células en fase G2/M, como se describe previamente (Qiu et al., Mol. Biol. Cell, 2000, 11(6), 2069-83).

[0138] Se estudian dos compuestos (MC1610 y MC1645) primero: como se muestra en la Figura 2, ambos compuestos (concentración 1 μM) interrumpen el crecimiento celular completamente, inducen apoptosis y bloque estimulado en fase G2/M.

[0139] De acuerdo a los procedimientos mencionados anteriormente, los compuestos presentes son de esta forma probados para su actividad inhibitoria hacia HD2, HD1-B y HD1-A, los cuales son enzimas más con actividad deacetilasa. En particular, HD1-B y HD1-A son homólogos de la clase I y II de deacetilasas mamíferos respectivamente. Los resultados obtenidos son mostrados en la Tabla 7.

65

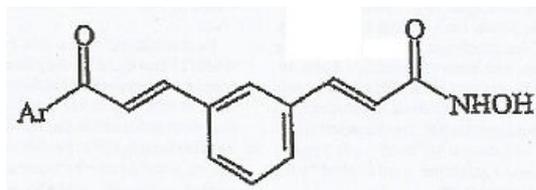
Tabla 7



5

Compuesto	Ar	HD2, IC ₅₀ nM	HD1-B, IC ₅₀ nM	HD1-A, IC ₅₀ nM
MC1632	Ph	107	92	108
MC1645	2-Cl-Ph	40	22	39
MC1622	3-Cl-Ph	118	91	120
MC1624	2-F-Ph	86	18	67
MC1610	3-F-Ph	144	85	117
MC1625	4-F-Ph	92	86	107
MC1644	2-Me-Ph	81	14	15
MC1623	3-Me-Ph	462	273	109
MC1639	4-Me-Ph	216	225	310
MC1652	1-naftilo	202	57	14
MC1671	5-dihidro- benzofurano	51	28	15

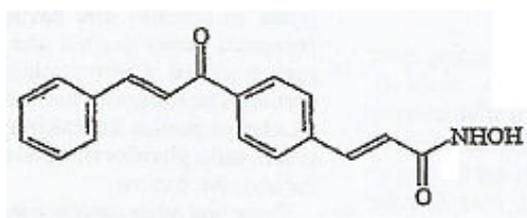
25



30

Compuesto	Ar	HD2, IC ₅₀ nM	HD1-B, IC ₅₀ nM	HD1-A, IC ₅₀ nM
MC1646	Ph	32	23	45
MC1670	2-Cl-Ph	65	29	40
MC1672	3-Cl-Ph	78	20	27
MC1661	2-F-Ph	38	16	17
MC1653	3-F-Ph	135	50	33

40



45

Compuesto	Rendimiento (%)	X	Pf °C
MC1631	144	152	213

50

[0140] Los datos en la Tabla 7 muestran que todos los compuestos probados tienen una actividad inhibitora poderosa de histona deacetilasas.

55

Experimento del Grupo 2

MÉTODOS

60

Estudios *in vitro*

2.1 Ensayo de acetilación de histona

65

[0141] Se formatea el ensayo de acetilación de histona para detección convencional de niveles relativos de histonas acetiladas en cultivos celulares. Las células de suspensión (U937 o K562, derivadas respectivamente de una linfoma histiocítico y una leucemia mielogenosa) se exponen a dosis incrementadas de inhibidores de HDAC (HDACi) para inducir la acetilación de histona. Después de 3 horas, se fijan las células (1% de paraformaldehído en PBS) y se permeabiliza (Triton X-100, 0.1% en PBS, RT). Después de lavar (PBS con la BSA), se preincuban las células en PBS de suero de cabra al 10% (30' en 4°). Las células son entonces incubadas con un anticuerpo monoclonal (en PBS-BSA al 1%; RT 1 hora) dirigido contra las histonas acetiladas y después con un anticuerpo conjugado de FITC anti ratón (en PBS-BSA al 1%; RT 1 hora). Después del lavado final, se analizan las células con FACS.

10 2.2 Ensayo de Inhibición de HDAC

[0142] Se realiza el ensayo de actividad de HDAC en extracto nuclear usando un equipo de ensayo de actividad fluorescente HDAC (Biomol Inc.), de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. Se realiza el ensayo en dos etapas: primero, 5 µg de extracto nuclear HELA (actividad HDAC) se agregan a una solución de inhibidor de HDAC y sustrato (cadena lateral de lisina acetilada, 116 µM) y se incuba entonces la mezcla por 10 minutos en temperatura ambiente (25°C). En la segunda etapa se detiene la reacción por la adición de un revelador (15 minutos en temperatura ambiente). En esta etapa se produce un fluoróforo.

[0143] Se analiza la fluorescencia usando un fluorímetro de Vector 3 (Perkin-Elmer) con una longitud de onda de excitación 355 nm y detección de luz emitida en 460 nm.

20 2.3 Ensayo MTT

[0144] Se basa el ensayo MTT (por sus siglas en inglés) [bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio] en la capacidad de una enzima mitocondrial deshidrogenasa a partir de células viables para escindir los anillos de tetrazolio de MTT amarillo pálido y formar cristales de formazan azul oscuro los cuales son bastantes impermeables a membranas celulares, de esta forma resultando en su acumulación dentro de células saludables. La solubilización de las células por la adición de un detergente resulta en la liberación de los cristales los cuales son solubilizados. El número de células sobrevivientes es directamente proporcional al nivel del producto formazan creado. El color puede entonces ser cuantificado usando un ensayo colorimétrico simple. Los resultados pueden ser leídos en un espectrofotómetro de barrido multipozos (lector ELISA).

[0145] Se incuban las líneas celulares tumorales (HT29, MCF-7, PC3, U937) (24, 48 y 72 horas) con diferentes concentraciones de compuestos de prueba. Se agrega MTT (5 mg/ml en PBS) en puntos de tiempo diferentes y se incuba por 3-4 horas en 37 °C. Después de la incubación, se remueve el medio el cual contiene solución MTT y se solubilizan los cristales de formazan con un solvente orgánico (DMSO/etanol absoluto 1:1) antes de leer en espectrofotómetro de barrido multipozos (550-570 nm). El porcentaje de células sobrevivientes es expresado como: (absorbancia de pozos tratados/absorbancia de pozos de control) x 100.

40 2.4 Crecimiento celular/apoptosis/ciclo celular

[0146] Se expone la suspensión o células adherentes (HT29 o K562) a dosis incrementadas de compuestos HDACi para evaluar su respuesta biológica. Para el ciclo celular, y las células de análisis de apoptosis, después de recolectar, se fijan en etanol al 70% por 30 minutos. Después de lavar, las células se vuelven a suspender en yoduro de propidio (PI:50 µl/ml adicional a RNasa (250 µg/ml)) y se incuba por 3 horas en temperatura ambiente. Se procesan las muestras por análisis citométrico de flujo (FC). Se realiza FC por Citómetro FACScan (Becton Dickinson). Como se muestra en la Figura 3, los compuestos probados son capaces de detener completamente el crecimiento celular, inducir la apoptosis y estimular el bloqueo de G0/G1.

50 Estudios *in vivo*

Estudios de actividad antitumoral

55 25 Estudio de carcinogénesis y administración de HDACi

[0147] Se tratan inicialmente 129 ratones hembra de seis semanas de edad con 25 µg de DMBA (disuelto en 200 µl de acetona) pintados en la piel del lomo rasurado. A partir de 2 semanas después de esto, se tratan los ratones con 3 µg de TPA (disuelto en 200 µl de acetona) dos veces a la semana para las siguientes 13 semanas. Son evidentes tumores de piel visibles (papilomas) después de seis semanas de aplicación de TPA. En la ocurrencia de papilomas visibles, se inicia la administración de HDACi. Se disuelven los inhibidores de HDAC en glicerol/H₂O/DMSO (7:2:1). Se administran HDACi a grupos de tanto animales normales o DMBA-TPA, un grupo que se considera sham (solamente administración de vehículo). Se pinta con HDACi (o vehículo) en la piel del lomo rasurado (2x3 cm). Todos los grupos son tratados dos veces por semana por las siguientes 6-7 semanas. Todos los tumores visibles son contados semanalmente y diseccionados en el sacrificio (inhalación de CO₂) seis semanas más tarde.

65

2.6 Análisis histológico e inmunohistoquímico

[0148] Se fijan las muestras tumorales en formalina amortiguada al 10%, procesadas por embeberlas en parafina y se seccionan (4 μ m). Se tiñe una serie con hematoxilina y eosina, mientras que las otras se procesan inmunohistoquímicamente para detectar niveles de histonas acetiladas. En resumen, después de la desparafinización, la hidratación del tejido por serie de alcohol graduado, y desmascarado de antígeno en solución de citrato (pH 6), se detienen las secciones (H_2O_2 al 3% en TBS) y se incuban con histonas anti-acetiladas (en TBS 1X-BSA al 2%-NGS al 2%-Tween 0.05%), por 2 horas en temperatura ambiente. Las secciones son entonces incubadas con anticuerpo secundario listo para usarse (DAKO Envision System HRP antiratón) por 1 hora en temperatura ambiente y se incuban subsecuentemente en solución de sustrato de peroxidasa (1 gota de cromógeno en 1 ml de amortiguador DAKO DAB). Se lavan las secciones finalmente en H_2O y se deshidratan para muestreo y observación.

RESULTADOS

3.1 Ensayo de acetilación de histona y ensayo de inhibición de HDAC

[0149] De acuerdo a los procedimientos mencionados en los párrafos 2.1 y 2.2, los presentes compuestos son de esta forma probados por su capacidad de inhibir la histona deacetilasas. Los resultados obtenidos son esquematizados en la Tabla 8.

Tabla 8. Sumario de la actividad medida (Ensayo de inhibición de HDAC y ensayo de acetilación de histona)

Compuestos	Actividad	Incremento de acetilación	Ensayo de actividad bioquímica
MC1632	++	+++	+
MC1610	+++	++	+++
MC1624	+	+	+++
Ej. 1	++	++	+
Ej. 2	++	++	++
Ej. 5	+++	++	+++
Ej. 61	+++	+++	++
Ej. 7	+++	+	+
Ej. 9	+++	+++	+
Ej. 22	++	+++	++
Ej. 24	+++	+++	nd
Ej. 12	+++	++	nd
Ej. 30	++	+++	nd
Ej. 41	+	++	nd
Ej. 43	+	+++	nd
Ej. 65	+	+++	nd
Ej. 63	+	+++	nd
Ej. 45	++	+++	nd

Intervalo IC50 (nM):

<100=+++
>100, <200 =++
>200, <600=+

Intervalo de incremento de acetilación:

<4 veces=+
>4 veces, <6 veces=++
>6 veces =+++

[0150] Los datos mostrados en la Tabla 8 demuestran que los compuestos probados poseen una actividad inhibitoria poderosa contra histona deacetilasas.

3.2 Ensayo MTT

[0151] De acuerdo con el procedimiento descrito en los párrafos 2.3, los presentes compuestos son probados en diferentes líneas celulares por su capacidad para inducir bloqueo de proliferación y/o muerte celular. Los resultados obtenidos son esquematizados en la Tabla 9.

Tabla 9 Compuestos de ensayo MTT Actividad

Compuestos	HT29	MCF7	PC3	U937
MC1632	++	++	++	++
MC1610	++	++	+	++
MC1624	++	++	+	++
Ej. 1	+++	++	++	++
Ej. 2	+++	++	++	+++
Ej. 5	++	++	++	++
Ej. 61	++	++	+	++
Ej. 7	+++	++	++	nd
Ej. 9	+++	+	++	++
Ej. 22	+++	++	+++	++
Ej. 24	+++	++	++	nd
Ej. 12	+++	++	++	nd
Ej. 30	++	++	++	nd
Ej. 41	++	++	+	nd
Ej. 43	++	++	++	nd
Ej. 65	++	++	+	nd
Ej. 63	++	++	++	nd
Ej. 45	+++	++	+++	nd

Intervalo IC50 (µM)

- <0.5=+++
- >0.5, <5=++
- >5=+

[0152] Los resultados mostrados en la Tabla 9 indican que los presentes compuestos son capaces de inducir bloques de proliferación y/o muerte celular en una variedad de líneas celulares tumorales.

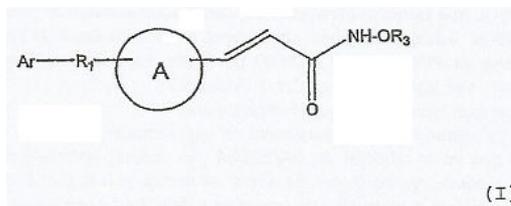
3.3 Estudios *in vivo*

[0153] De acuerdo con los procedimientos explicados en los párrafos 2.5 y 2.6, el cutis de ratones normales o de ratones expuestos a tratamiento con DMBA-TPA se analiza por inmunohistoquímica o se tiñe con hematoxilina y eosina, respectivamente. Ejemplos de los resultados obtenidos son representados en la Figura 4 y Figura 5 las cuales demuestran que los compuestos probados son capaces de inducir fuertemente la acetilación de histona en animales normales y son capaces de reducir el tamaño tumoral en animales tratados. Por otra parte, los compuestos probados son capaces de bloquear completamente el número incremento adicional de papilomas inducidas como se muestra en la Figura 6.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de la fórmula (I)

5



10

En donde:

R₃ es elegido entre hidrógeno, alcoxilalquilo;

Ar es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

15

A es elegido entre:

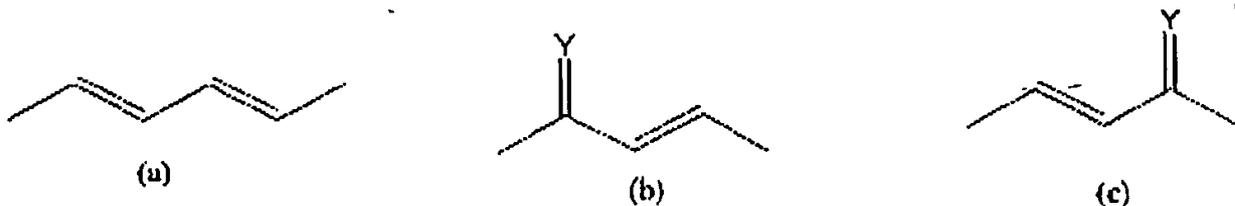


20

en donde **R₂** se elige entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, alquilamino, (tio)carbonilamino, (tio)aminocarbonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo (tio)acilo, (tio)aciloxi, (tio)alcoxycarbonilo, nitro y nitrilo;

25

R₁ se elige de entre:



en donde Y representa O, S, NH; CH₂, NOH o NOR₅ donde R₅ es alquilo el cual tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

30

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Ar se elige de entre fenilo, naftilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, tienilo, furanilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo opcionalmente sustituidos.

35

3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque Ar es sustituido por uno o más de entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, dialquilamino, morfolilo, piperazinilo, metoxicarbonilo.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el grupo R₁ y el grupo que contiene R₃ son unidos en relación uno al otro en el anillo A.

40

5 El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R₂ es elegido entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque R₃ es hidrógeno.

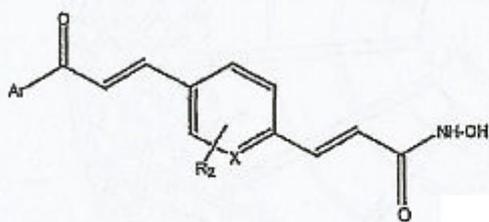
45

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque tiene una de las estructuras siguientes:

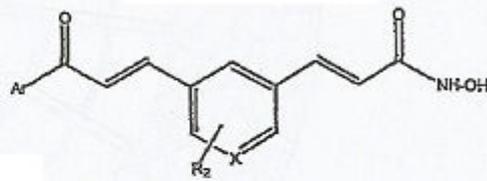
50

55

5

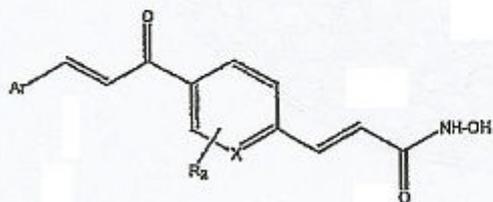


(Ia)

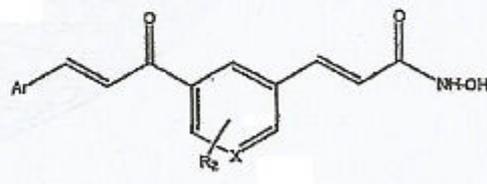


(Ib)

10



(Ic)



(Id)

15

20

donde Ar y R₂ tienen los significados mencionados anteriormente, y X es un átomo de carbono o nitrógeno.

25 **8.** El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque en las fórmulas (Ia-d) X es un átomo de carbono, R₂ es hidrógeno, y Ar es elegido de entre: fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 1-naftilo, 5-dihidrobenzofurilo.

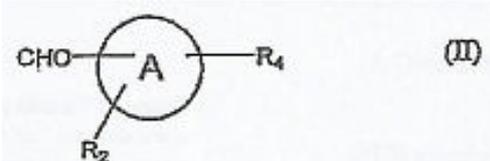
30 **9.** El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se elige de:

30

- 3-[3-fluoro-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-cloro-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-cloro-4-(3-oxo-3-o-tolil-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-cloro-4-[3-(2-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 35 3-[3-cloro-4-[3-(2-fluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-cloro-4-[3-(2-cloro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-cloro-4-(3-oxo-3-m-tolil-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-cloro-4-[3-(3-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-cloro-4-[3-(3-fluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 40 3-[3-cloro-4-[3-(3-cloro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-cloro-4-(3-oxo-3-p-tolil-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-cloro-4-[3-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-cloro-4-[3-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-cloro-4-[3-(4-cloro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 45 3-[3-cloro-4-[3-(4-cloro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-cloro-4-[3-oxo-3-tiofen-2-il-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-fluoro-4-[3-oxo-3-o-tolil-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-fluoro-4-[3-[2-metoxi-fenil]-3-oxo-3-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-fluoro-4-[3-(2-fluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[4-[3-(2-cloro-fenil)-3-oxo-propenil]-3-fluoro-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 50 3-[3-fluoro-4-[3-oxo-3-m-tolil-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-fluoro-4-[3-(3-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-fluoro-4-[3-(3-fluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[4-[3-(3-cloro-fenil)-3-oxo-propenil]-3-fluoro-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-fluoro-4-[3-oxo-3-p-tolil-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 55 3-[3-fluoro-4-[3-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-fluoro-4-[3-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[4-[3-(4-cloro-fenil)-3-oxo-propenil]-3-fluoro-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-fluoro-4-[3-oxo-3-tiofen-2-il-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 3-[3-fluoro-4-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- 60 N-hidroxi-3-[4-[3-(2-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-acrilamida
- N-hidroxi-3-[4-[3-oxo-3-(2-trifluorometil-fenil)-propenil]-fenil]-acrilamida
- N-hidroxi-3-[4-[3-oxo-3-(2-trifluoro-metoxi-fenil)-propenil]-fenil]-acrilamida
- 3-[4-[3-(2-bromo-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- N-hidroxi-3-[4-[3-(3-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-acrilamida
- 65 3-[4-[3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
- N-hidroxi-3-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-acrilamida

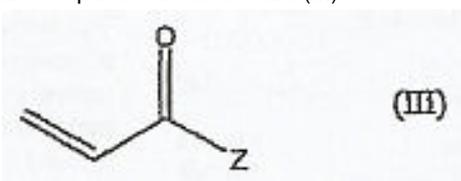
- N-hidroxi-3-[4-[3-oxo-3-(4-trifluorometil-fenil)-propenil]-fenil]-acrilamida
 N-hidroxi-3-[4-[3-oxo-3-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-propenil]-fenil]-acrilamida
 3-[4-[3-(4-bromo-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
 3-[4-[3-(4-dietilamino-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
 5 N-hidroxi-3-[4-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
 3-[4-[3-furan-2-il-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
 N-hidroxi-3-[4-(3-oxo-3-tiofen-2-il-propenil)-fenil]-acrilamida
 N-hidroxi-3-[4-[3-oxo-3-(1H-pirrol-2-il)-propenil]-fenil]-acrilamida
 3-[4-[3-benzofuran-2-il-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
 10 3-[4-[3-benzo[b]tiofen-2-il-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
 N-hidroxi-3-[4-(3-oxo-tiofen-3-il-propenil)-fenil]-acrilamida
 N-hidroxi-3-[4-[3-(3-metoxi-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-acrilamida
 3-[4-[3-(3,4-difluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
 3-[4-[3-(3,5-difluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
 15 3-[4-[3-(2,5-difluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
 3-[4-[3-(2,6-difluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
 N-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(3-oxo-tiofen-2-il-propenil)-fenil]-acrilamida
 N-hidroxi-3-[3-metil-4-(3-oxo-tiofen-2-il-propenil)-fenil]-acrilamida
 20 Éster metilo del ácido 4-[3-[4-(2-hidroxicarbamoil-vinil)-fenil]-acriloil]-benzoico
 Éster metilo del ácido 3-[3-[4-(2-hidroxicarbamoil-vinil)-fenil]-acriloil]-benzoico
 3-[4-[3-(5-cloro-tiofen-2-il)-3-oxo-propenil]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
 N-hidroxi-3-[4-[3-(3-hidroxi-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil]-acrilamida
 N-hidroxi-3-(4-[3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil]-fenil]-acrilamida
 N-hidroxi-3-[2-metoxi-4-(3-oxo-3-propenil)-fenil]-acrilamida
 25 3-[2-fluoro-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
 3-[2-cloro-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
 N-hidroxi-3-[4-(3-oxo-3-piridin-3-il-propenil)-fenil]-acrilamida
 N-hidroxi-3-[4-(3-oxo-3-piridin-2-il-propenil)-fenil]-acrilamida
 N-hidroxi-3-[4-(3-oxo-3-piridin-4-il-propenil)-fenil]-acrilamida
 30 N-hidroxi-3-[3-metil-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-acrilamida
 N-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-fenil]-acrilamida
 3-[3-fluoro-4-(3-oxo-3-piridin-3-il-propenil)-fenil]-N-hidroxiacrilamida
 N-hidroxi-3-[5-(3-oxo-3-fenil-propenil)-piridin-2-il]-acrilamida
 N-hidroxi-3-[5-(3-(2-metoxi-fenil)-3-oxo-propenil)-piridin-2-il]-acrilamida
 35 N-hidroxi-3-[5-(3-oxo-3-tiofen-2-il-propenil)-piridin-2-il]-acrilamida
 3-[5-[3-(3,4-difluoro-fenil)-3-oxo-propenil]-piridin-2-il]-N-hidroxi-acrilamida.

10. Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), caracterizado porque comprende tratar un compuesto de la fórmula (II)



en donde A y R₂ tienen los significados mencionados anteriormente y R₄ es un grupo saliente adecuado,

- (i) con un compuesto de la fórmula Ar-W, donde Ar tiene los significados mencionados anteriormente, y W es un grupo capaz de formar, por reacción con el grupo CHO de (II), el grupo R1 como se define anteriormente, o un intermediario sintético del mismo,
 (ii) y además con un compuesto de la fórmula (III)



en donde Z representa NHOR₃ como se define anteriormente o un precursor del mismo.

11. El proceso de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el compuesto Ar-W es una acetofenona opcionalmente sustituida en el anillo fenilo.

12. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-11, caracterizado porque la reacción de adición del compuesto Ar-W toma lugar en el ambiente alcalino.

13. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-12, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (III) es un acrilato de alquilo.
- 5 14. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-13, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (III) es un acrilato de n-butilo.
- 15 15. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-14, caracterizado porque la reacción de adición del compuesto de la fórmula (III) toma lugar en presencia de fosfato de potasio y acetato de paladio.
- 10 16. El compuesto de la fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1-9, es para uso en terapia.
- 15 17. La composición farmacéutica **caracterizada porque** comprende uno o más principios activos de la fórmula (I) como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en asociación con excipientes y diluyentes aceptables farmacéuticamente.
- 20 18. La composición de conformidad con la reivindicación 17, es útil para administración oral, o parenteral, en la forma de tabletas, cápsulas, preparaciones orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos regenerables, soluciones o suspensiones líquidos inyectables o infusibles, supositorios, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes, elíxires, o en la forma de transdérmico.
- 25 19. La composición de conformidad con la reivindicación 17, es útil para uso tópico en la forma de ungüento, crema, gel, loción, solución, pasta o similares, posiblemente que contienen liposomas, micelas, y/o microesferas.
- 30 20. El uso de uno o más compuestos de la fórmula (I) como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas a la desregulación de la actividad de histona deacetilasas.

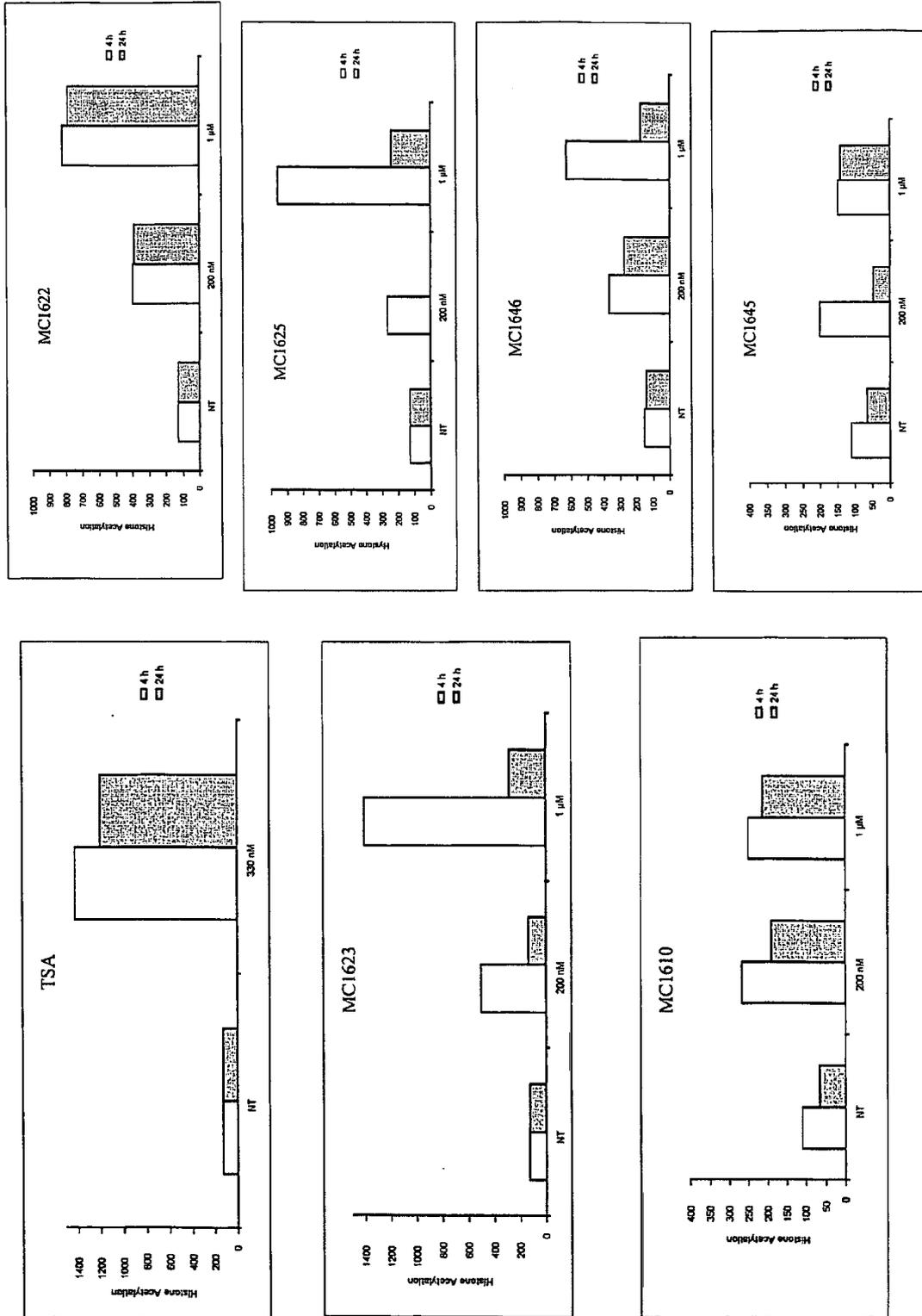
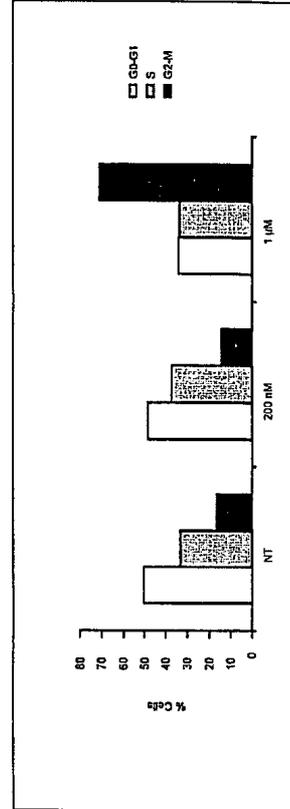
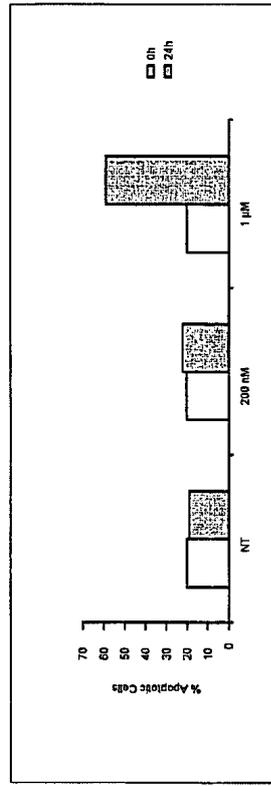
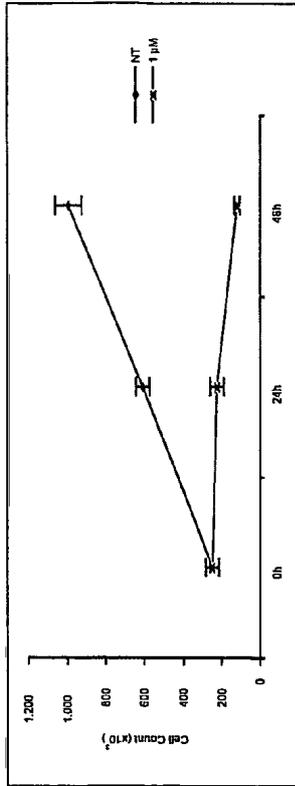


FIGURA 1

MC1610



MC1645

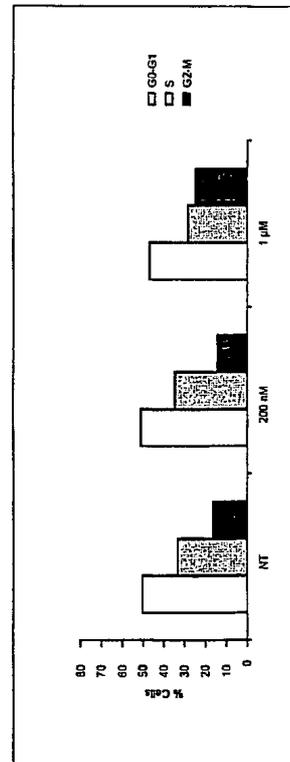
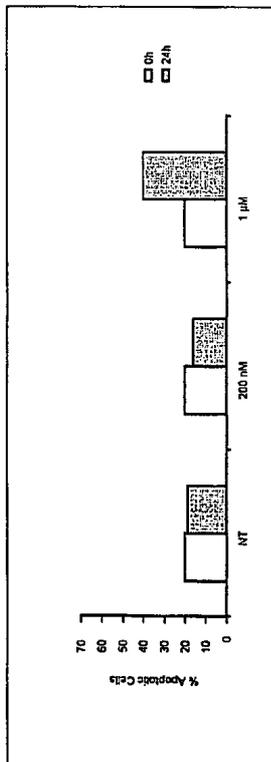
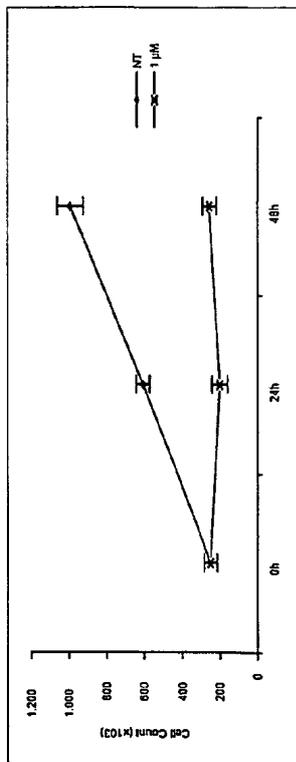


FIGURA 2

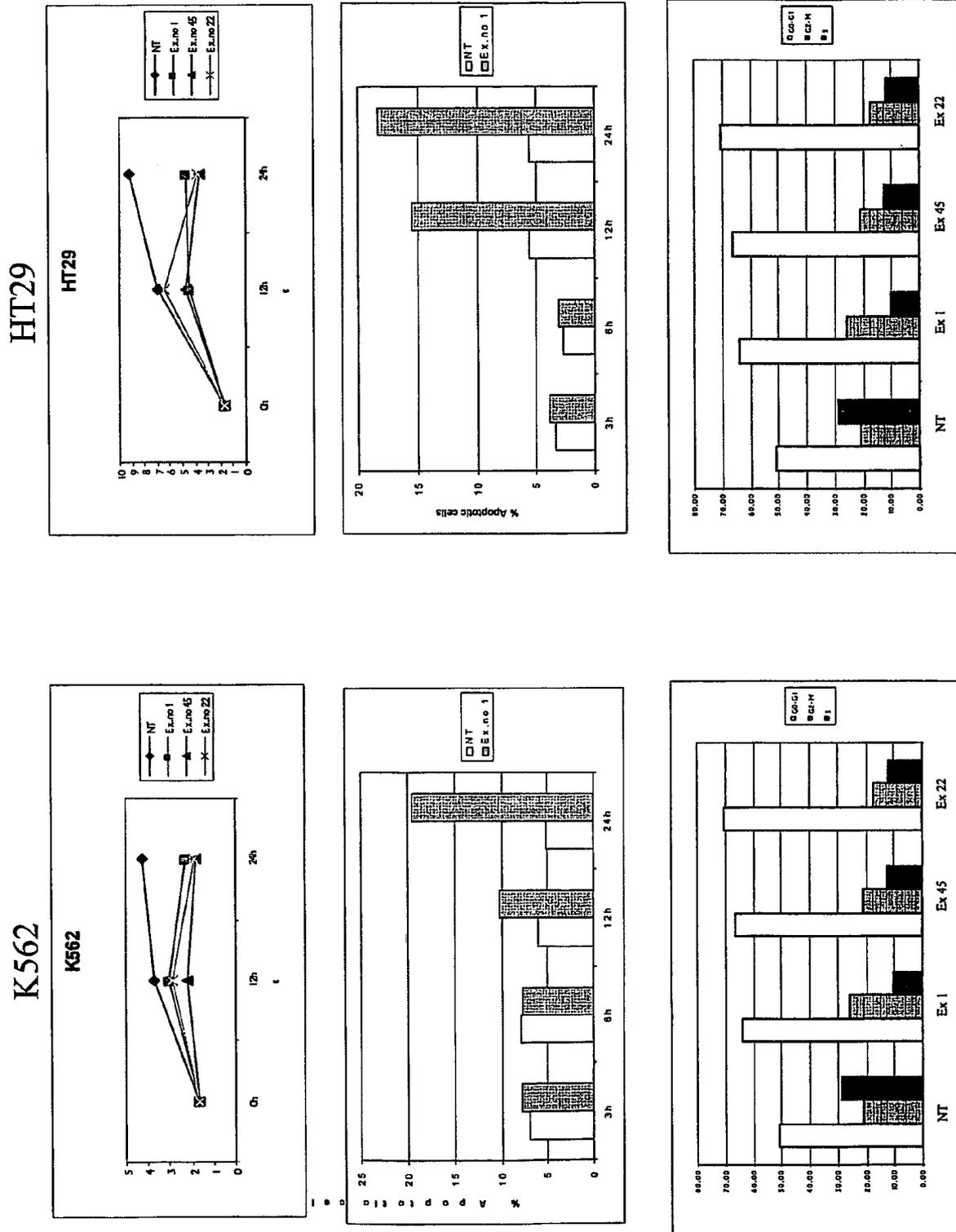


FIGURA 3

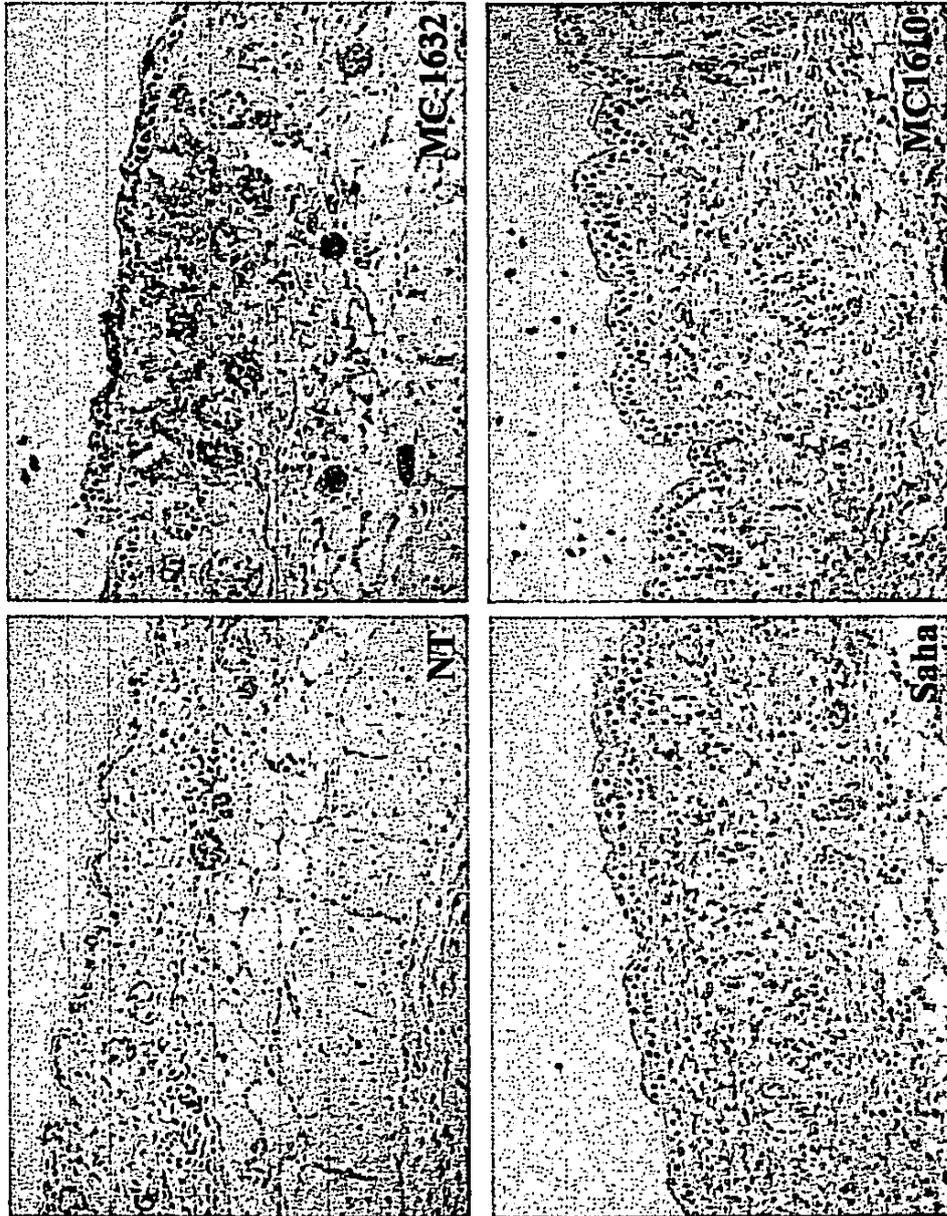


FIGURA 4

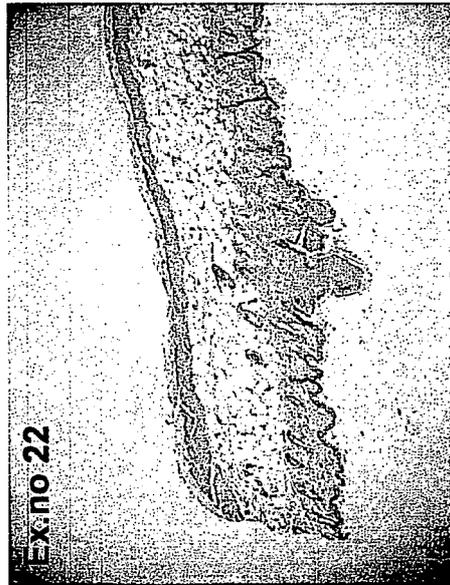
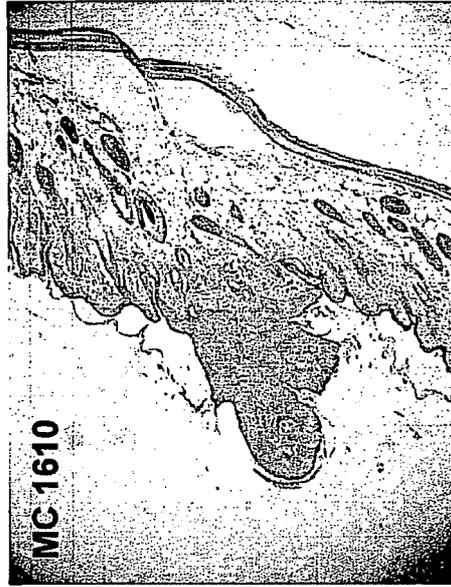


FIGURA 5

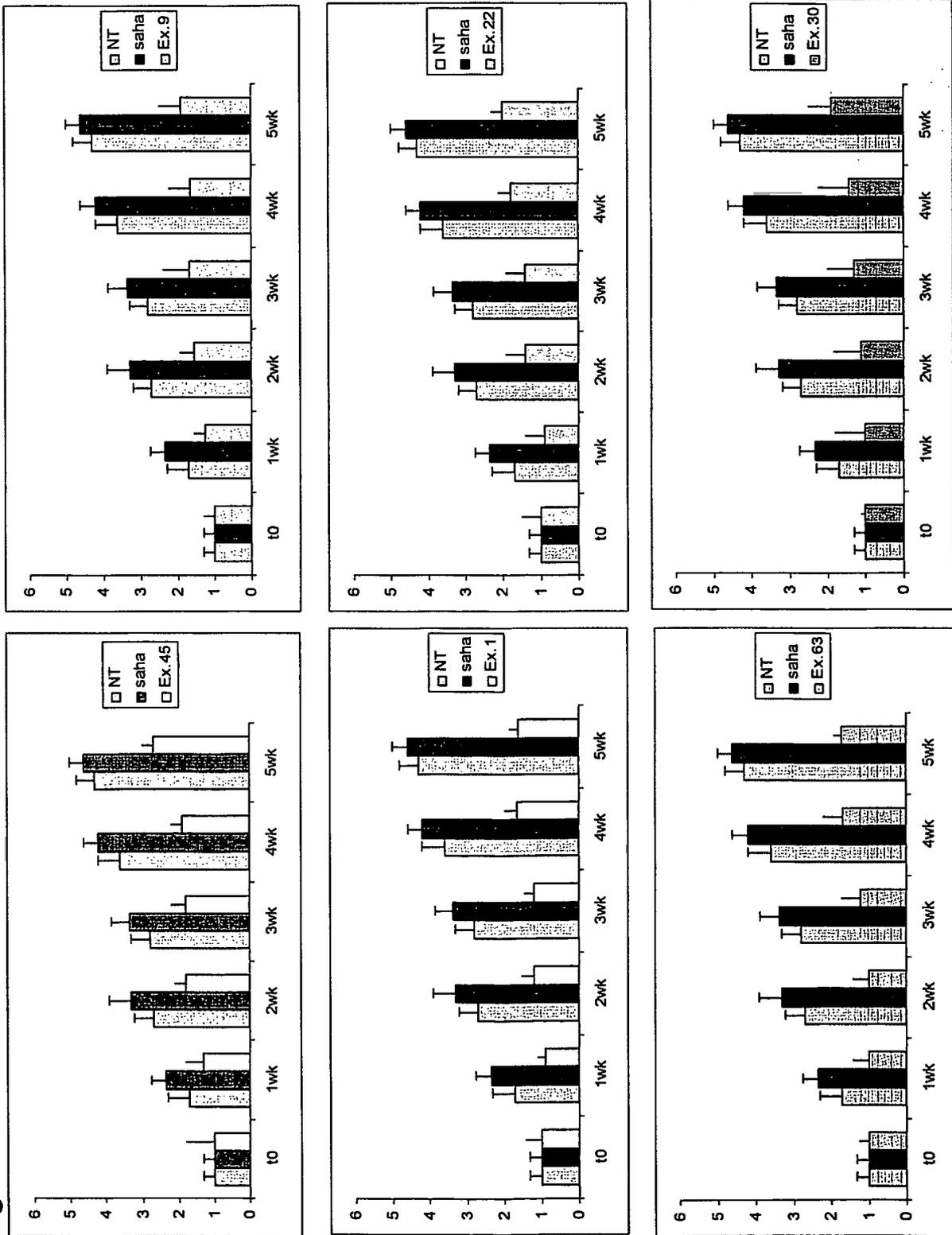


FIGURA 6