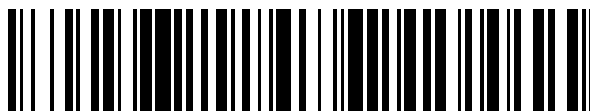


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 413**

51 Int. Cl.:

C07C 259/06 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2007** **E 07757000 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014** **EP 2010168**

54 Título: **Inhibidores de histona desacetilasa**

30 Prioridad:

14.02.2006 US 773172 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.07.2014

73 Titular/es:

**THE PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD
COLLEGE (100.0%)
17 QUINCY STREET
CAMBRIDGE, MA 02138, US**

72 Inventor/es:

**BRADNER, JAMES, ELLIOT y
MAZITSCHKE, RALPH**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 481 413 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de histona desacetilasa

Solicitudes relacionadas

La presente invención reivindica prioridad bajo la sección 119(e) del título 35 del U.S.C. a la solicitud de patente provisional de EE.UU. USSN 60/773.172 presentada el 14 de febrero de 2006.

Antecedentes de la invención

La identificación de moléculas orgánicas pequeñas que afectan funciones biológicas específicas es un esfuerzo que afecta tanto a la biología como a la medicina. Tales moléculas son útiles como agentes terapéuticos y como sondas de función biológica. Pero, en un ejemplo del campo emergente de la genética química, en el que las moléculas pequeñas pueden usarse para alterar la función de moléculas biológicas a las que se unen, estas moléculas han sido útiles en elucidar rutas de transducción de señales que actúan de inactivaciones de proteínas químicas, causando así una pérdida de la función de proteínas (Schreiber y col., J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 5583; Mitchison, Chem. and Biol., 1994, 1, 3). Adicionalmente, debido a la interacción de estas moléculas pequeñas con dianas biológicas particulares y su capacidad para afectar la función biológica específica, también pueden servir de candidatos para el desarrollo de terapéuticos. Una clase importante de moléculas pequeñas, productos naturales, que son moléculas pequeñas obtenidas de la naturaleza, ha desempeñado claramente una función importante en el desarrollo de la biología y la medicina, sirviendo de molécula de partida farmacéutica, fármacos (Newman y col., Nat. Prod. Rep. 2000, 17, 215-234) y reactivos poderosos para estudiar la biología celular (Schreiber, S.L. Chem. y Eng. News 1992 (Octubre de 26), 22-32).

Debido a que es difícil predecir qué moléculas pequeñas interaccionarán con una diana biológica, y es frecuentemente difícil obtener y sintetizar eficazmente moléculas pequeñas encontradas en la naturaleza, se han dirigido intensos esfuerzos hacia la generación de grandes números, o bibliotecas, de pequeños compuestos orgánicos, frecuentemente bibliotecas "similares a productos naturales". Estas bibliotecas pueden entonces ligarse a cribados sensibles para una diana biológica particular de interés para identificar las moléculas activas.

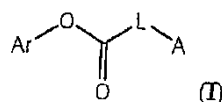
Una diana biológica de interés reciente es la histona desacetilasa (véase, por ejemplo, una discusión del uso de inhibidores de histona desacetilasas para el tratamiento de cáncer: Marks y col., Nature Reviews Cancer 2001, 1, 194; Johnstone y col., Nature Reviews Drug Discovery 2002, 1, 287). La modificación postraducciona de proteínas mediante acetilación y desacetilación de residuos de lisina tiene una función crítica en la regulación de sus funciones celulares. Las HDAC son hidrolasas de cinc que modulan la expresión génica mediante la desacetilación de los residuos de *N*-acetil-lisina de proteínas histonas y otros reguladores transcripcionales (Hassig y col., Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308). Las HDAC participan en rutas celulares que controlan la forma y diferenciación celular, y se ha mostrado que un inhibidor de HDAC es eficaz en el tratamiento de un cáncer de otro modo resistente al tratamiento (Warrell y col., J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625). Se han caracterizado once HDAC humanas, que usan Zn como cofactor (Taunton y col., Science 1996, 272, 408-411; Yang y col., J. Biol. Chem. 1997, 272, 28001-28007; Grozinger y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1999, 96, 4868-4873; Kao y col., Genes Dev. 2000, 14, 55-66; Hu y col., J. Biol. Chem. 2000, 275, 15254-15264; Zhou y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2001, 98, 10572-10577; Venter y col., Science 2001, 291, 1304-1351). Estos miembros se clasifican en tres clases relacionadas (clase I, II y III). Se han identificado siete HDAC adicionales que usan NAD como cofactor. Hasta la fecha no se conocen moléculas pequeñas que elijan selectivamente como diana cualquiera de las dos clases o miembros individuales de esta familia (por ejemplo, se ha informado de inhibidores de HDAC selectivos para ortólogos: (a) Meinke y col., J. Med. Chem. 2000, 43, 4919-4922; (b) Meinke y col. Curr. Med. Chem. 2001, 8, 211-235).

El documento W02004/103369 se refiere a una composición farmacéutica que comprende derivados de benzamida y al menos uno de cisplatino, etopósido, camptotecina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, paclitaxel, docetaxol, carboplatino, oxaliplatino, doxorubicina y vinblastina, y su uso en el tratamiento de cáncer.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona novedosos inhibidores de histona desacetilasa y procedimientos de preparación y uso de estos compuestos. Los inhibidores de HDAC inventivos comprenden un enlace éster sensible a esterasa, así cuando el compuesto se expone a una esterasa tal como en la circulación sanguínea el compuesto se inactiva. Los compuestos son particularmente útiles en el tratamiento de trastornos de la piel tales como linfoma cutáneo de linfocitos T, neurofibromatosis, psoriasis, caída del cabello, dermatitis, alopecia y pigmentación de la piel. El compuesto inventivo se administra tópicamente a la piel del paciente en la que es clínicamente activo. Una vez el compuesto es absorbido en el cuerpo, se inactiva rápidamente por esterasas que escinden el compuesto en dos o más fragmentos biológicamente inactivos. Así, permitiendo altas concentraciones locales (por ejemplo, en la piel) y toxicidad sistémica reducida. En ciertas realizaciones, el compuesto se escinde completamente tras la exposición a suero en menos de 5 min, preferentemente menos de 1 min.

La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula general (I)



y composiciones farmacéuticas de los mismos, como se describen generalmente y en subclases en el presente documento, compuestos que son útiles como inhibidores de histona desacetilasas u otras desacetilasas, y así son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas. Los compuestos inventivos pueden ser adicionalmente
 5 útiles como herramientas para investigar la función biológica. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de trastornos de la piel. El enlace éster es susceptible a escisión por esterasas, particularmente esterasas encontradas en la sangre. Por tanto, estos compuestos pueden administrarse tópicamente para tratar trastornos de la piel, tales como linfoma cutáneo de linfocitos T, psoriasis, caída del cabello, dermatitis, etc., sin el riesgo de efectos sistémicos. Una vez el compuesto entra en la circulación
 10 sanguínea, se degrada rápidamente por las esterasas del suero. Preferentemente, el compuesto se degrada en subproductos biológicamente inactivos no tóxicos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para inhibir la actividad de histona desacetilasas u otra actividad de desacetilasa en un paciente o una muestra biológica, que comprende administrar a dicho paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de la
 15 invención. En ciertas realizaciones, los compuestos inhiben específicamente una HDAC particular (por ejemplo, HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC4, HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC8, HDAC9, HDAC10, HDAC11) o clase de HDAC (por ejemplo, clase I, II o III). En ciertas realizaciones, los compuestos inhiben específicamente HDAC6. En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención para tratar trastornos de la piel que implican actividad de histona desacetilasas. Los compuestos
 20 pueden administrarse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica. En ciertas realizaciones, los compuestos se administran tópicamente (por ejemplo, en una crema, loción, pomada, espray, gel, polvo, etc.). En ciertas realizaciones, el compuesto se administra a la piel. En otras ciertas realizaciones, el compuesto se administra al cabello. Los compuestos también pueden administrarse intravenosamente o por vía oral. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas de los compuestos en las que el compuesto se combina con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
 25

Se describen procedimientos para preparar compuestos de la invención y productos intermedios de los mismos.

Definiciones

Ciertos compuestos de la presente invención, y definiciones de grupos funcionales específicos, también se describen más abajo en más detalle. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican
 30 según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª ed., interior de la tapa, y grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en su interior. Adicionalmente, principios generales de química orgánica, además de restos funcionales específicos y reactividad, se describen en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999,

Además, se apreciará por un experto habitual en la materia que los procedimientos sintéticos, como se describen en
 35 el presente documento, utilizan una variedad de grupos protectores. Por el término "grupo protector", como se usa en el presente documento, se indica que un resto funcional particular, por ejemplo, C, O, S o N, está temporalmente bloqueado de manera que una reacción pueda llevarse a cabo selectivamente en otro sitio reactivo en un compuesto multifuncional. En realizaciones preferidas, un grupo protector reacciona selectivamente con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable para las reacciones proyectadas; el grupo protector debe eliminarse
 40 selectivamente con buen rendimiento por reactivos fácilmente disponibles, preferentemente no tóxicos, que no atacan los otros grupos funcionales; el grupo protector forma un derivado fácilmente separable (más preferentemente sin la generación de nuevos centros estereogénicos); y el grupo protector tiene un mínimo de funcionalidad adicional para evitar sitios de reacción adicionales. Como se detalla en el presente documento, pueden utilizarse grupos protectores de oxígeno, azufre, nitrógeno y carbono. Grupos protectores a modo de ejemplo se
 45 detallan en el presente documento, sin embargo, se apreciará que la presente invención no pretende limitarse a estos grupos protectores; más bien, una variedad de grupos protectores equivalentes adicionales puede identificarse fácilmente usando los criterios anteriores y utilizarse en el procedimiento de la presente invención. Adicionalmente, una variedad de grupos protectores se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera ed. Greene, T.W. y Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, Nueva York 1999.

Además, una variedad de grupos protectores de carbono se describen en Myers, A.; Kung, D. W.; Zhong, B.; Movassaghi, M.; Kwon, S. J. Am. Chem. Soc. 1999, 727, 8401-8402.

Se apreciará que los compuestos, como se describe en el presente documento, pueden estar sustituidos con cualquier número de sustituyentes o restos funcionales. En general, el término "sustituido" tanto si va precedido como si no por el término "opcionalmente", y sustituyentes contenidos en las fórmulas de la presente invención, se refieren a la sustitución de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente
 55 especificado. Cuando más de una posición en cualquier estructura dada pueda estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser tanto el mismo como diferente en

cualquier posición. Como se usa en el presente documento, se contempla que el término “sustituido” incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un amplio aspecto, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y sin ramificar, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromático de compuestos orgánicos. Para los fines de la presente invención, heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que cumpla las valencias de los heteroátomos. Además, la presente invención no pretende limitarse de ninguna manera por sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. Las combinaciones de sustituyentes y variables imaginadas por la presente invención son preferentemente aquellas que producen la formación de compuestos estables útiles en el tratamiento, por ejemplo, de trastornos proliferativos, que incluyen, pero no se limitan a cáncer. El término “estable”, como se usa en el presente documento, preferentemente se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente que va a detectarse y preferentemente durante un periodo de tiempo suficiente para ser útil para los fines detallados en el presente documento.

El término “acilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a una funcionalidad que contiene carbonilo, por ejemplo, $-C(=O)R'$ en la que R' es un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, arilo (alifático), arilo (heteroalifático), (arilo) heteroalifático o (heteroarilo) heteroalifático, por lo que cada uno de los restos alifático, heteroalifático, arilo o heteroarilo está sustituido o sin sustituir, o es una funcionalidad que contiene oxígeno o nitrógeno sustituida (por ejemplo, hidrógeno o restos alifáticos, heteroalifáticos, arilo o heteroarilo) (por ejemplo, que forma una funcionalidad ácido carboxílico, éster o amida).

El término “alifático”, como se usa en el presente documento, incluye hidrocarburos alifáticos tanto saturados como insaturados, de cadena lineal (es decir, sin ramificar) o ramificada, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Como será apreciado por un experto habitual en la materia, “alifático” está previsto en el presente documento que incluya, pero no se limita a, restos alquilo, alquenilo, alquinilo. Así, como se usa en el presente documento, el término “alquilo” incluye grupos alquilo lineales y ramificados. Un uso análogo se aplica a otros términos genéricos tales como “alquenilo”, “alquinilo” y similares. Además, como se usa en el presente documento, los términos “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo” y similares engloban tanto grupos sustituidos como sin sustituir. En ciertas realizaciones, como se usa en el presente documento, “alquilo inferior” se usa para indicar aquellos grupos alquilo (sustituidos, sin sustituir, ramificados o sin ramificar) que tienen 1-6 átomos de carbono.

En ciertas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En ciertas otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En todavía otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En todavía otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 1-4 átomos de carbono. Grupos alifáticos ilustrativos incluyen así, pero no se limitan a, por ejemplo, restos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, alilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, n-hexilo, sec-hexilo y similares que de nuevo pueden llevar uno o más sustituyentes. Grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo y similares. Grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo y similares.

El término “alicíclico”, como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que combinan las propiedades de compuestos alifáticos y cíclicos e incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos alifáticos cíclicos o policíclicos, y compuestos de cicloalquilo unidos por puentes, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Como será apreciado por un experto habitual en la materia, “alicíclico” está previsto en el presente documento que incluya, pero no se limita a, restos cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Grupos alicíclicos ilustrativos incluyen así, pero no se limitan a, por ejemplo, restos ciclopropilo, $-CH_2$ -ciclopropilo, ciclobutilo, $-CH_2$ -ciclobutilo, ciclopentilo, $-CH_2$ -ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2$ -ciclohexilo, ciclohexeniletilo, ciclohexaniletilo, norbornilo y similares, que de nuevo pueden llevar uno o más sustituyentes.

El término “alcoxi” (o “alquiloxi”), o “tioalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido al resto molecular parental mediante un átomo de oxígeno o mediante un átomo de azufre. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-20 átomos de carbono alifáticos. En ciertas otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-10 átomos de carbono alifáticos. En todavía otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono alifáticos. En todavía otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono alifáticos. Ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, neopentoxi y n-hexoxi. Ejemplos de tioalquilo incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, n-butiltio y similares.

El término “alquilamino” se refiere a un grupo que tiene la estructura $-NHR'$ en la que R' es alquilo, como se define en el presente documento. El término “aminoalquilo” se refiere a un grupo que tiene la estructura NH_2R' en la que R' es alquilo, como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-20 átomos de carbono alifáticos. En ciertas otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-10 átomos de carbono alifáticos. En

todavía otras realizaciones, los grupos alquilo, alqueno y alquino empleados en la invención contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono alifáticos. En todavía otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono alifáticos. Ejemplos de alquilamino incluyen, pero no se limitan a, metilamino, etilamino, iso-propilamino y similares.

- 5 Algunos ejemplos de sustituyentes de los restos alifáticos anteriormente descritos (y otros) de compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, alifático; heteroalifático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; alquilheteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x en los que cada aparición de R_x incluye independientemente, pero no se limita a, alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, de alquilarilo o alquilheteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar, cíclico o acíclico, y en el que cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir. Ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran por las realizaciones específicas mostradas en los ejemplos que se describen en el presente documento.

En general, el término “resto aromático”, como se usa en el presente documento, se refiere a un resto insaturado mono- o policíclico estable que tiene preferentemente 3-14 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones, el término “resto aromático” se refiere a un anillo plano que tiene orbitales p perpendiculares al plano del anillo en cada átomo de anillo y que cumplen la regla de Huckel en la que el número de electrones pi en el anillo es (4n+2) en la que n es un número entero. Un resto insaturado mono- o policíclico que no cumple uno o todos de estos criterios para aromaticidad se define en el presente documento como “no aromático”, y está englobado por el término “alicíclico”.

En general, el término “resto heteroaromático”, como se usa en el presente documento, se refiere a un resto insaturado mono- o policíclico estable que tiene preferentemente 3-14 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido o sin sustituir; y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N dentro del anillo (es decir, en lugar de un átomo de carbono del anillo). En ciertas realizaciones, el término “resto heteroaromático” se refiere a un anillo plano que comprende al menos un heteroátomo que tiene orbitales p perpendiculares al plano del anillo en cada átomo de anillo y que cumplen la regla de Huckel en la que el número de electrones pi en el anillo es (4n+2) en la que n es un número entero.

También se apreciará que los restos aromáticos y heteroaromáticos, como se definen en el presente documento, pueden unirse mediante un resto alquilo o heteroalquilo y así también incluir restos -(alquil)aromático, -(heteroalquil)aromático, -(heteroalquil)heteroaromático y -(heteroalquil)heteroaromático. Así, como se usa en el presente documento, los términos “restos aromáticos o heteroaromáticos” y “aromático, heteroaromático, -(alquil)aromático, -(heteroalquil)aromático, -(heteroalquil)heteroaromático y -(heteroalquil)heteroaromático” son intercambiables. Los sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes previamente mencionados, es decir, los sustituyentes citados para restos alifáticos, o para otros restos como se desvela en el presente documento, produciendo la formación de un compuesto estable.

El término “arilo”, como se usa en el presente documento, no se diferencia significativamente del significado común del término en la materia, y se refiere a un resto cíclico insaturado que comprende al menos un anillo aromático. En ciertas realizaciones, “arilo” se refiere a un sistema de anillos carbocíclicos mono- o bicíclicos que tiene uno o dos anillos aromáticos que incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares.

El término “heteroarilo”, como se usa en el presente documento, no se diferencia significativamente del significado común del término en la materia, y se refiere a un radical aromático cíclico que tiene de cinco a diez átomos de anillo de los que un anillo átomo está seleccionado de S, O y N; cero, uno o dos átomos de anillo son heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de S, O y N; y los átomos de anillo restantes son carbono, estando el radical unido al resto de la molécula mediante cualquiera de los átomos de anillo, tales como, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo y similares.

Se apreciará que los grupos arilo y heteroarilo (incluyendo grupos arilo bicíclicos) pueden estar sin sustituir o sustituidos, en los que la sustitución incluye sustitución de uno o más de los átomos de hidrógeno en ellos independientemente con uno cualquiera o más de los siguientes restos que incluyen, pero no se limitan a: alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; heteroalquilarilo; alquilheteroarilo; heteroalquilheteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)R_x; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x en los que cada aparición de R_x incluye independientemente, pero no se limita a, alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifáticos, alicíclicos, heteroalifáticos, heterocíclicos, de alquilarilo o alquilheteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, y en los que cualquiera de los

sustituyentes aromáticos, heteroaromáticos, de arilo, heteroarilo, $-(\text{alquil})\text{arilo}$ o $-(\text{alquil})\text{heteroarilo}$ descritos anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir. Adicionalmente, se apreciará que cualesquiera dos grupos adyacentes tomados conjuntamente pueden representar un resto alicíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir de 4, 5, 6 ó 7 miembros. Ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran por las realizaciones específicas mostradas en los ejemplos que se describen en el presente documento.

El término “cicloalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere específicamente a grupos que tienen tres a siete, preferentemente tres a diez átomos de carbono. Cicloalquilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, que, como en el caso de restos alifáticos, alicíclicos, heteroalifáticos o heterocíclicos, pueden estar opcionalmente sustituidos con sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; heteroalquilarilo; alquilheteroarilo; heteroalquilheteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; $-\text{OH}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{CF}_3$; $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; $-\text{CHCl}_2$; $-\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}_x$; $-\text{CO}_2(\text{R}_x)$; $-\text{CON}(\text{R}_x)_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_x$; $-\text{OCO}_2\text{R}_x$; $-\text{OCON}(\text{R}_x)_2$; $-\text{N}(\text{R}_x)_2$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_x$; $-\text{NR}_x(\text{CO})\text{R}_x$ en los que cada aparición de R_x incluye independientemente, pero no se limita a, alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifáticos, alicíclicos, heteroalifáticos, heterocíclicos, de alquilarilo o alquilheteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, y en los que cualquiera de los sustituyentes aromáticos, heteroaromáticos, de arilo o heteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir. Ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran por las realizaciones específicas mostradas en los ejemplos que se describen en el presente documento.

El término “heteroalifático”, como se usa en el presente documento, se refiere a restos alifáticos en los que uno o más átomos de carbono en la cadena principal se han sustituido con un heteroátomo. Así, un grupo heteroalifático se refiere a una cadena alifática que contiene uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, por ejemplo, en lugar de átomos de carbono. Los restos heteroalifáticos pueden ser lineales o ramificados, y saturados o insaturados. En ciertas realizaciones, los restos heteroalifáticos están sustituidos con sustitución independiente de uno o más de los átomos de hidrógeno en ellos con uno o más restos que incluyen, pero no se limitan a, alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; alquilheteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; $-\text{OH}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{CF}_3$; $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; $-\text{CHCl}_2$; $-\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}_x$; $-\text{CO}_2(\text{R}_x)$; $-\text{CON}(\text{R}_x)_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_x$; $-\text{OCO}_2\text{R}_x$; $-\text{OCON}(\text{R}_x)_2$; $-\text{N}(\text{R}_x)_2$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_x$; $-\text{NR}_x(\text{CO})\text{R}_x$ en los que cada aparición de R_x incluye independientemente, pero no se limita a, alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifáticos, alicíclicos, heteroalifáticos, heterocíclicos, de alquilarilo o alquilheteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, y en los que cualquiera de los sustituyentes aromáticos, heteroaromáticos, de arilo o heteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir. Ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran por las realizaciones específicas mostradas en los ejemplos que se describen en el presente documento.

El término “heterocicloalquilo”, “heterociclo” o “heterocíclico”, como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que combinan las propiedades de compuestos heteroalifáticos y cíclicos e incluyen, pero no se limitan a, sistemas de anillos cíclicos saturados e insaturados, mono- o policíclicos, que tienen 5-16 átomos en los que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado de O, S y N (en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente), en los que los sistemas de anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales, como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, el término “heterocicloalquilo”, “heterociclo” o “heterocíclico” se refiere a un anillo de 5, 6 ó 7 miembros no aromático o un grupo policíclico en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado de O, S y N (en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente), que incluyen, pero no se limitan a, un grupo bi- o tri-cíclico que comprende anillos de seis miembros condensados que tienen entre uno y tres heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, en los que (i) cada uno de los anillos de 5 miembros tiene 0 a 2 dobles enlaces, cada uno de los anillos de 6 miembros tiene 0 a 2 dobles enlaces y cada uno de los anillos de 7 miembros tiene 0 a 3 dobles enlaces, (ii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, (iii) el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y (iv) cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores puede condensarse con un anillo de arilo o heteroarilo. Heterociclos representativos incluyen, pero no se limitan a, heterociclos tales como furanilo, tiofuranilo, piranilo, pirrolilo, tienilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isooxazolilo, isoxazolidinilo, dioxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, triazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, ditiazolilo, ditiazolidinilo, tetrahidrofuro y derivados benzocondensados de los mismos. En ciertas realizaciones, un grupo “heterociclo sustituido, o heterocicloalquilo o heterocíclico” se utiliza y, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclo, o heterocicloalquilo o heterocíclico, como se ha definido anteriormente, sustituido con la sustitución independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno en él con, pero no se limitan a, alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; heteroalquilarilo;

alquilheteroarilo; heteroalquilheteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x en los que cada aparición de R_x incluye independientemente, pero no se limita a, alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifáticos, alicíclicos, heteroalifáticos, heterocíclicos, de alquilarilo o alquilheteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, y en los que cualquiera de los sustituyentes aromáticos, heteroaromáticos, de arilo o heteroarilo descritos anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir. Ejemplos adicionales o sustituyentes generalmente aplicables se ilustran por las realizaciones específicas mostradas en los ejemplos, que se describen en el presente documento.

Adicionalmente, se apreciará que cualquiera de los restos alicíclicos o heterocíclicos descritos anteriormente y en el presente documento puede comprender un resto arilo o heteroarilo fusionado al mismo. Ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran por las realizaciones específicas mostradas en los ejemplos que se describen en el presente documento. Los términos “halo” y “halógeno”, como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

Los términos “halo” y “halógeno”, como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “haloalquilo” indica un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene uno, dos o tres átomos de halógeno unidos al mismo y se ejemplifica por grupos tales como clorometilo, bromoetilo, trifluorometilo y similares.

El término “amino”, como se usa en el presente documento, se refiere a una amina primaria (-NH₂), secundaria (-NHR_x), terciaria (-NR_xR_y) o cuaternaria (-N⁺R_xR_yR_z) en la que R_x, R_y y R_z son independientemente un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático o heteroaromático, como se definen en el presente documento. Ejemplos de grupos amino incluyen, pero no se limitan a, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, dietilaminocarbonilo, metiletilamino, isopropilamino, piperidino, trimetilamino y propilamino.

El término “alquilideno”, como se usa en el presente documento, se refiere a un radical divalente saturado lineal sin sustituir que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene de 4-8 átomos de carbono, que tiene una valencia libre “-” en ambos extremos del radical.

El término “alquenilideno”, como se usa en el presente documento, se refiere a un radical divalente insaturado, sustituido o sin sustituir, lineal o ramificado, que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que tienen de dos a n átomos de carbono, que tiene una valencia libre “-” en ambos extremos del radical, y en el que la insaturación está presente solo como dobles enlaces y en el que un doble enlace puede existir entre el primer carbono de la cadena y el resto de la molécula.

El término “alquinilideno”, como se usa en el presente documento, se refiere a un radical divalente insaturado sustituido o sin sustituir, lineal o ramificado, que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene de dos a n átomos de carbono, que tiene una valencia libre “-” en ambos extremos del radical, y en el que la insaturación está presente solo como triples enlaces y en el que un triple enlace puede existir entre el primer carbono de la cadena y el resto de la molécula.

A menos que se indique lo contrario, como se usa en el presente documento, los términos “alquilo”, “alquenilo”, “alquino”, “heteroalquilo”, “heteroalquenilo”, “heteroalquino”, alquenilideno”, -(alquil)arilo, -(heteroalquil)arilo, -(heteroalquil)arilo, -(heteroalquil)heteroarilo y similares engloban grupos sustituidos y sin sustituir, y lineales y ramificados. Similarmente, los términos “alifático”, “heteroalifático” y similares engloban grupos sustituidos y sin sustituir, saturados e insaturados, y lineales y ramificados. Similarmente, los términos “cicloalquilo”, “heterociclo”, “heterocíclico” y similares engloban grupos sustituidos y sin sustituir, y saturados e insaturados. Adicionalmente, los términos “cicloalquenilo”, “cicloalquino”, “heterocicloalquenilo”, “heterocicloalquino”, “aromático”, “heteroaromático”, “arilo”, “heteroarilo” y similares engloban grupos tanto sustituidos como sin sustituir.

El término “derivado farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, indica cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, o sal de tal éster, de tal compuesto, o cualquier otro aducto o derivado que, tras la administración a un paciente, puede proporcionar (directamente o indirectamente) un compuesto como se describe de otro modo en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo. Así, derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, profármacos. Un profármaco es un derivado de un compuesto, normalmente con actividad farmacológica significativamente reducida, que contiene un resto adicional, que es susceptible a eliminación *in vivo* dando la molécula parental como la especie farmacológicamente activa. Un ejemplo de un profármaco es un éster, que se escinde *in vivo* dando un compuesto de interés. Profármacos de una variedad de compuestos, y materiales y procedimientos para derivatizar los compuestos parentales para crear los profármacos, son conocidos y pueden adaptarse a la presente invención. Derivados farmacéuticamente aceptables también incluyen “profármacos inversos”. Los profármacos inversos, en vez de activarse, se inactivan tras la

absorción. Por ejemplo, como se trata en el presente documento, muchos de los compuestos que contienen éster de la invención son biológicamente activos, pero se inactivan tras la exposición a ciertos entornos fisiológicos tales como sangre, linfa, suero, fluido extracelular, etc., que contienen actividad de esterasa. La actividad biológica de los profármacos inversos y profármacos también puede alterarse agregando una funcionalidad al compuesto, que puede catalizarse por una enzima. Por tanto, se incluyen reacciones de oxidación y de reducción, que incluyen reacciones de oxidación y de reducción catalizadas por enzimas. Ciertas composiciones farmacéuticas a modo de ejemplo y derivados farmacéuticamente aceptables se tratarán en más detalle en el presente documento más adelante.

El término “ligador”, como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico utilizado para unir una parte de un compuesto de interés a otra parte del compuesto. Ligadores a modo de ejemplo se describen en el presente documento.

A menos que se indique lo contrario, los términos definidos más adelante tienen los siguientes significados:

“Compuesto”: El término “compuesto” o “compuesto químico”, como se usa en el presente documento, puede incluir compuestos organometálicos, compuestos orgánicos, metales, complejos de metales de transición y moléculas pequeñas. En ciertas realizaciones preferidas se excluyen los polinucleótidos de la definición de compuestos. En otras realizaciones preferidas, los polinucleótidos y péptidos se excluyen de la definición de compuestos. En una realización particularmente preferida, el término compuestos se refiere a moléculas pequeñas (por ejemplo, preferentemente no peptídicas y no oligoméricas) y excluye péptidos, polinucleótidos, complejos de metales de transición, metales y compuestos organometálicos.

“Molécula pequeña”: Como se usa en el presente documento, el término “molécula pequeña” se refiere a un compuesto orgánico no oligomérico no peptídico, tanto sintetizado en el laboratorio como encontrado en la naturaleza. Moléculas pequeñas, como se usa en el presente documento, puede referirse a compuestos que son “similares a productos naturales”, sin embargo, el término “molécula pequeña” no se limita a compuestos “similares a productos naturales”. Más bien, una molécula pequeña se caracteriza normalmente por que contiene varios enlaces carbono-carbono y tiene un peso molecular inferior a 2000 g/mol, preferentemente inferior a 1500 g/mol, aunque esta caracterización no pretende ser limitante para los fines de la presente invención. Ejemplos de “moléculas pequeñas” que se producen en la naturaleza incluyen, pero no se limitan a, taxol, dinemicina y rapamicina. Ejemplos de “moléculas pequeñas” que se sintetizan en el laboratorio incluyen, pero no se limitan a, compuestos descritos en Tan y col. (“Stereoselective Synthesis of over Two Million Compounds Having Structural Features Both Reminiscent of Natural Products and Compatible with Miniaturized Cell-Based Assays” J. Am. Chem. Soc. 120:8565, 1998). En ciertas otras realizaciones preferidas se utilizan moléculas pequeñas similares a productos naturales.

“Compuesto similar a producto natural”: Como se usa en el presente documento, el término “compuesto similar a producto natural” se refiere a compuestos que son similares a productos naturales complejos que la naturaleza ha seleccionado mediante evolución. Normalmente, estos compuestos contienen uno o más estereocentros, una alta densidad y diversidad de la funcionalidad, y una diversa selección de átomos dentro de una estructura. En este contexto, la diversidad de la funcionalidad puede definirse como variar la topología, carga, tamaño, hidrofilia, hidrofobia y reactividad, por nombrar algunos, de los grupos funcionales presentes en los compuestos. El término “alta densidad de funcionalidad”, como se usa en el presente documento, puede usarse preferentemente para definir cualquier molécula que contenga preferentemente tres o más restos funcionales diversificables latentes o activos. Estas características estructurales pueden convertir adicionalmente los compuestos inventivos en funcionalmente reminiscentes de productos naturales complejos, porque pueden interactuar específicamente con un receptor biológico particular, y así también pueden ser funcionalmente similares a productos naturales.

“Quelante metálico”: Como se usa en el presente documento, el término “quelante metálico” se refiere a cualquier molécula o resto que es capaz de formar un complejo (es decir, “quelatos”) con un ión metálico. En ciertas realizaciones a modo de ejemplo, un quelante metálico se refiere a cualquier molécula o resto que “se une” a un ión metálico, en disolución, haciendo que no esté disponible para su uso en reacciones químicas/enzimáticas. En ciertas realizaciones, la disolución comprende entornos acuosos bajo condiciones fisiológicas. Ejemplos de iones metálicos incluyen, pero no se limitan a, Ca^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} , Na^+ , etc. En ciertas realizaciones, el quelante metálico se une a Zn^{2+} . En ciertas realizaciones, las moléculas de restos que precipitan iones metálicos no se consideran que sean quelantes metálicos.

Como se usa en el presente documento, el término “muestra biológica” incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un animal (por ejemplo, mamífero) o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros líquidos corporales o extractos de los mismos. Por ejemplo, el término “muestra biológica” se refiere a cualquier muestra sólida o fluida obtenida de, secretada por o secretada por cualquier organismo vivo, que incluye microorganismos unicelulares (tales como bacterias y levaduras) y organismos pluricelulares (tales como plantas y animales, por ejemplo, un vertebrado o un mamífero, y en particular un sujeto humano sano o aparentemente sano o un paciente humano afectado por una afección o enfermedad que va a diagnosticarse o investigarse). La muestra biológica puede estar en cualquier forma, que incluye un material sólido tal como un tejido, células, un sedimento de células, un extracto de células, homogeneizados de células o fracciones de células; o una biopsia, o un fluido biológico. El fluido biológico puede obtenerse de cualquier sitio (por ejemplo, sangre, saliva (o un enjuague bucal que contiene células bucales), lágrimas, plasma, suero, orina, bilis, líquido

cefalorraquídeo, líquido amniótico, líquido peritoneal y líquido pleural, o células de los mismos, humor acuoso o vítreo, o cualquier secreción corporal, un trasudado, un exudado (por ejemplo, líquido obtenido de un absceso o cualquier otro sitio de infección o inflamación), o líquido obtenido de una articulación (por ejemplo, una articulación normal o una articulación afectada por enfermedad tal como artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artritis séptica).

La muestra biológica puede obtenerse de cualquier órgano o tejido (incluyendo una biopsia o muestra de autopsia) o puede comprender células (tanto células primarias como células cultivadas) o medio acondicionado por cualquier célula, tejido u órgano. Las muestras biológicas también pueden incluir secciones de tejidos tales como secciones congeladas tomadas para fines histológicos. Las muestras biológicas también incluyen mezclas de moléculas biológicas que incluyen proteínas, lípidos, hidratos de carbono y ácidos nucleicos generados por fraccionamiento parcial o completo de homogeneizados de célula o tejido. Aunque la muestra se toma preferentemente de un sujeto humano, las muestras biológicas pueden ser de cualquier animal, planta, bacteria, virus, levadura, etc. El término animal, como se usa en el presente documento, se refiere a seres humanos, además de a animales no humanos, en cualquier estadio de desarrollo, que incluyen, por ejemplo, mamíferos, aves, reptiles, anfibios, peces, gusanos y células individuales. Cultivos celulares y muestras de tejido vivo se consideran que son pluralidades de animales. En ciertas realizaciones a modo de ejemplo, el animal no humano es un mamífero (por ejemplo, un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, una oveja, ganado vacuno, un primate o un cerdo). Un animal puede ser un animal transgénico o un clon humano. Si se desea, la muestra biológica puede someterse a procesamiento preliminar, que incluye técnicas de separación preliminares.

Breve descripción del dibujo

La *Figura 1* incluye una tabla de esterases encontradas en plasma humano y de ratón.

La *Figura 2* muestra el diseño de una versión de profármaco inverso de SAHA-SAHP.

La *Figura 3* ilustra la estabilidad de SAHA (con una amida) en PBS.

La *Figura 4* ilustra la estabilidad de SAHA en suero.

La *Figura 5* muestra la estabilidad de SAHP (éster en lugar de amida) en PBS.

La *Figura 6* muestra la degradación de SAHP en suero. En menos de 15 minutos, SAHP se degrada completamente.

La *Figura 7* muestra un estudio más detallado de la degradación de SAHP en suero. En menos de 2 minutos, SAHP se degrada completamente en fenol y el ácido carboxílico correspondiente.

La *Figura 8* muestra la degradación de SAHP por suero humano bajo diversas condiciones.

La *Figura 9* muestra la degradación de SAHP por paraoxonasa recombinante.

La *Figura 10* muestra la degradación de SAHP en medio RPMI con 10 % de SBF.

La *Figura 11* muestra el efecto de SAHA frente a SAHP sobre la acetilación de lisina.

La *Figura 12* muestra la estabilidad de SAHP en una formulación de aceite de oliva/acetona para modelo murino.

La *Figura 13* es un esquema sintético a modo de ejemplo para preparar SAHP.

Figura 14. La interleucina-7 es un factor de crecimiento para el desarrollo de linfocitos T, en particular el subconjunto gamma-delta. Ratones transgénicos que expresan en exceso IL-7 en queratinocitos se desarrollaron por los laboratorios de Thomas Kupper y Benjamin Rich usando un elemento promotor de queratina 14 específica para tejido. Se ha informado que estos ratones desarrollan una enfermedad de la piel linfoproliferativa característica macroscópicamente e histológicamente similar a linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT) humano. Los linfocitos transformados derivados de la piel implicada se sometieron a pases *ex vivo* y se inyectaron en ratones singénicos (no transgénicos). Después de catorce días, estos ratones desarrollan una enfermedad linfoproliferativa homogénea. Dos cohortes de cinco ratones se incluyeron en un estudio prospectivo de éster fenílico de ácido suberoilhidroxámico diario tópico (SAHP, también conocido como SHAPE) frente a control de vehículo. Después de catorce días de terapia, los ratones se sacrificaron y la región tratada se diseccionó para examen histopatológico. En ratones tratados con SHAPE, la tinción con hematoxilina-eosina demuestra una marcada reducción en la infiltración linfomatosa dentro de la ventana tratada. Los ratones de control de vehículo dejaron de demostrar una respuesta citotóxica.

La *Figura 15* muestra el efecto farmacodinámico del tratamiento con SAHP como se evalúa usando tinción inmunohistoquímica para histonas acetiladas en comparación con controles tratados con vehículo. En ratones tratados con SHAPE, la tinción con Ach3K18 demuestra tinción de histona hiperacetilada en el margen del tratamiento del compuesto, con tinción nuclear ausente en la región de respuesta del fármaco. Los ratones de control de vehículo dejaron de demostrar un aumento en la hiperacetilación de histonas.

Descripción detallada de la invención

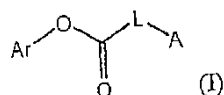
Como se trata anteriormente, sigue existiendo la necesidad del desarrollo de novedosos inhibidores de histona desacetilasa. La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula general (I), y procedimientos para la síntesis de los mismos, compuestos que son útiles como inhibidores de histona desacetilasas, y así son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, particularmente trastornos proliferativos u otros trastornos asociados a la piel y/o pelo. En particular, los compuestos inventivos comprenden un enlace éster. El enlace éster es preferentemente sensible a la escisión por esterases; por tanto, cuando el compuesto se pone en contacto con un esterasa se desactiva.

Compuestos de la invención

Como se trata anteriormente, la presente invención proporciona una novedosa clase de compuestos útiles para el tratamiento de cáncer y otras afecciones proliferativas relacionadas con el mismo. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de histona desacetilasas y así son útiles como agentes antineoplásicos, y así pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, efectuando muerte de células tumorales o inhibiendo el crecimiento de células tumorales. En ciertas realizaciones a modo de ejemplo, los agentes antineoplásicos inventivos son útiles en el tratamiento de cánceres y otros trastornos proliferativos que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon y rectal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata y cáncer gástrico, por nombrar algunos. En ciertas realizaciones, los agentes antineoplásicos inventivos son activos contra células de leucemia y células de melanoma, y así son útiles para el tratamiento de leucemias (por ejemplo, leucemias mieloides, linfocíticas, mielocíticas y linfoblásticas) y melanomas malignos. En ciertas realizaciones, los compuestos inventivos son activos contra linfoma cutáneo de linfocitos T. Adicionalmente, como se ha descrito anteriormente y en la ejemplificación, los compuestos inventivos también pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones protozoicas. En ciertas realizaciones a modo de ejemplo, los compuestos de la invención son útiles para trastornos resultantes de actividad de desacetilación de histonas. En ciertas realizaciones, los compuestos son útiles para trastornos de la piel. Trastornos de la piel a modo de ejemplo que pueden tratarse usando los compuestos inventivos incluyen linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL), cánceres de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, melanoma maligno, etc.), psoriasis, caída del cabello, dermatitis, neurofibromatosis, trastornos asociados a la hiperpigmentación de la piel, etc.

Los compuestos de la presente invención comprenden aquellos, como se exponen anteriormente y se describen en el presente documento, y se ilustran en parte por las diversas clases, subgéneros y especies desveladas en cualquier parte en el presente documento.

En general, la presente invención proporciona compuestos que tienen la estructura general (I):



y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos;

en la que

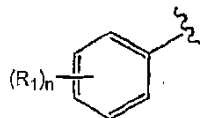
L es alquilideno C₄₋₈ sin ramificar, en la que un alquilideno es un radical divalente saturado lineal sin sustituir que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene una valencia libre “-” en ambos extremos del radical;

Ar es un resto arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

En ciertas realizaciones, Ar es un resto arilo sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones, Ar es un resto arilo monocíclico sustituido o sin sustituir, preferentemente un resto arilo de cinco o seis miembros. En otras realizaciones, Ar es un resto arilo bicíclico sustituido o sin sustituir. En otras realizaciones más, Ar es un resto arilo tricíclico sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones, Ar es un resto fenilo sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones, Ar es un resto fenilo sin sustituir. En otras realizaciones, Ar es un resto fenilo sustituido. En ciertas realizaciones, Ar es un resto fenilo monosustituido. En ciertas realizaciones particulares, Ar es un resto Ar sustituido en orto. En ciertas realizaciones particulares, Ar es un resto Ar sustituido en meta. En ciertas realizaciones particulares, Ar es un resto Ar sustituido en para. En ciertas realizaciones, Ar es un resto fenilo disustituido. En ciertas realizaciones, Ar es un resto fenilo trisustituido. En ciertas realizaciones, Ar es un resto fenilo tetrasustituido. En ciertas realizaciones, Ar es un cíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir.

En ciertas realizaciones, Ar es un resto heteroarilo sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones, Ar es un resto heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir, preferentemente un resto heteroarilo de cinco o seis miembros. En otras realizaciones, Ar es un resto heteroarilo bicíclico sustituido o sin sustituir. En otras realizaciones más, Ar es un resto heteroarilo tricíclico sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones, Ar comprende N, S u O. En ciertas realizaciones, Ar comprende al menos un N. En ciertas realizaciones, Ar comprende al menos dos N.

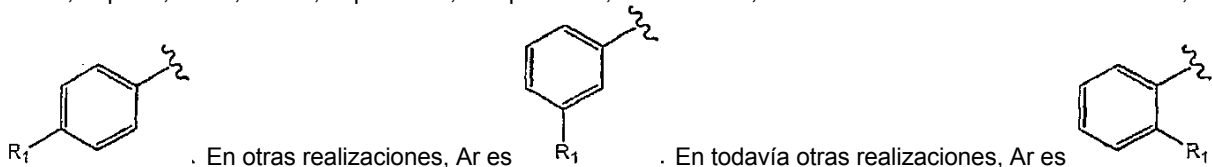
En ciertas realizaciones, Ar es:



en la que

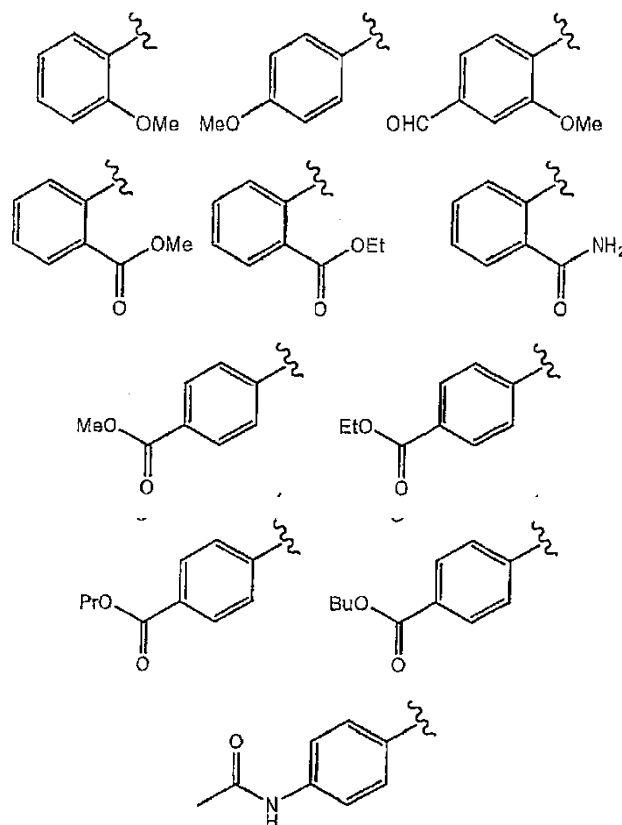
n es un número entero entre 1 y 5, ambos incluidos; preferentemente entre 1 y 3, ambos incluidos; más preferentemente 1 ó 2;

R₁ es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroarilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; -OR_A; -C(=O)R_A; -CO₂R_A; -CN; -SCN; -SR_A; -SOR_A; -SO₂R_A; -NO₂; -N(R_A)₂; -NHR_A; -NHC(O)R_A; o -C(R_A)₃; en los que cada aparición de R_A es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio. En ciertas realizaciones, Ar es

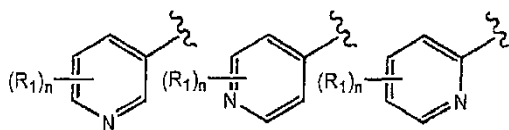


En ciertas realizaciones, R₁ es -N(R_A)₂ en la que R_A es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, R₁ es -OR_A en la que R_A es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones particulares, R₁ es -OMe. En ciertas realizaciones, R₁ es acilo ramificado o sin ramificar. En ciertas realizaciones, R₁ es -O(=O)OR_A. En ciertas realizaciones, R₁ es -C(=O)OR_A en la que R_A es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, R₁ es -C(=O)NH₂. En ciertas realizaciones, R₁ es -NHC(=O)R_A. En ciertas realizaciones, R₁ es -NHC(=O)R_A en la que R_A es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, R₁ es halógeno. En ciertas realizaciones, R₁ es alquilo C₁-C₆.

En ciertas realizaciones particulares, Ar es un resto fenilo sustituido de fórmula:



En ciertas realizaciones, Ar se elige de una de las siguientes:

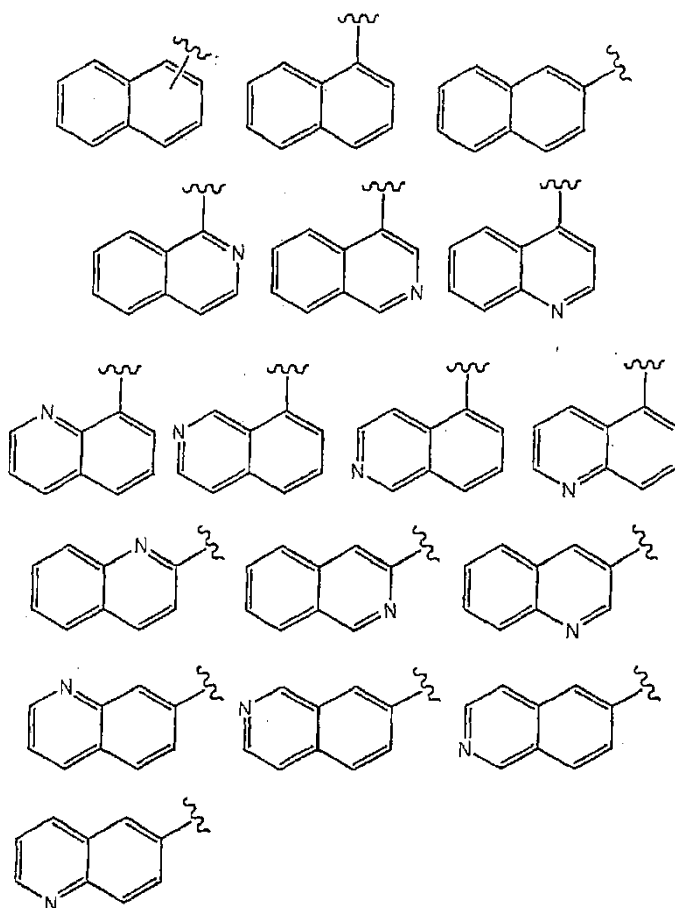


en las que

n es un número entero entre 1 y 4, ambos incluidos; preferentemente entre 1 y 3, ambos incluidos; más preferentemente 1 ó 2;

- 5 R_1 es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroarilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; $-OR_A$; $-C(=O)R_A$; $-CO_2R_A$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_A$; $-SOR_A$; $-SO_2R_A$; $-NO_2$; $-N(R_A)_2$; $-NHR_A$; $-NHC(O)R_A$; o $-C(R_A)_3$; en los que cada aparición de R_A es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio.
- 10

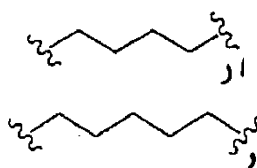
En ciertas realizaciones, Ar se elige de una de las siguientes:

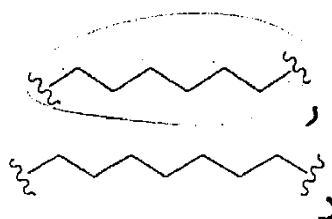


15

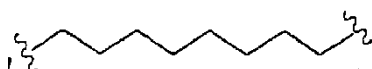
- 20 Cualquiera del sistema de anillos bicíclicos anteriores puede estar sustituido con hasta siete sustituyentes R_1 como se ha definido anteriormente.

L es una cadena de alquilo sin ramificar, sin sustituir, acíclica, que es

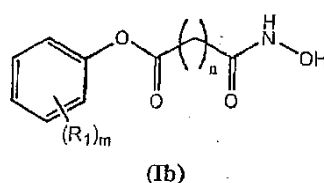




o



- 5 En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de fórmula (I) tienen la siguiente estructura como se muestra en la fórmula (Ib):



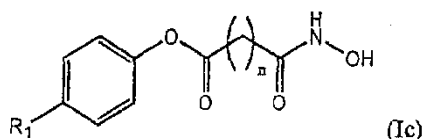
en la que

n es 4, 5, 6, 7 u 8;

- 10 m es un número entero entre 1 y 5, ambos incluidos; preferentemente m es 1, 2 ó 3; y

R₁ es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroarilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; -OR_A; -C(=O)R_A; -CO₂R_A; -CN; -SCN; -SR_A; -SOR_A; -SO₂R_A; -NO₂; -N(R_A)₂; -NHC(O)R_A; o -C(R_A)₃; en los que cada aparición de R_A es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio. En ciertas realizaciones, R₁ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitroso, acilo o alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, R₁ es arilo. En ciertas realizaciones, R₁ es un resto arilo multicíclico. En otras realizaciones, R₁ es heteroarilo. En ciertas realizaciones, R₁ es carbocíclico. En otras realizaciones, R₁ es heterocíclico. En ciertas realizaciones R₁ comprende un anillo de 1,3-dioxano opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, n es 5. En otras realizaciones, n es 6. En otras realizaciones más, n es 7. En ciertas realizaciones, m es 0. En otras realizaciones, m es 1. En otras realizaciones más, m es 2.

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de fórmula (I) son de fórmula (Ic):

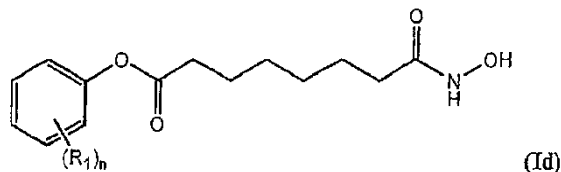


en la que

n es 4, 5, 6, 7 u 8; y

R₁ es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroarilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; -OR_A; -C(=O)R_A; -CO₂R_A; -CN; -SCN; -SR_A; -SOR_A; -SO₂R_A; -NO₂; -N(R_A)₂; -NHC(O)R_A; o -C(R_A)₃; en los que cada aparición de R_A es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio. En ciertas realizaciones, R₁ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitroso, acilo o alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, R₁ es arilo. En otras realizaciones, R₁ es heteroarilo. En ciertas realizaciones, R₁ es carbocíclico. En otras realizaciones, R₁ es heterocíclico. En ciertas realizaciones, n es 5. En otras realizaciones, n es 6. En otras realizaciones más, n es 7.

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de fórmula (I) son de fórmula (Id):

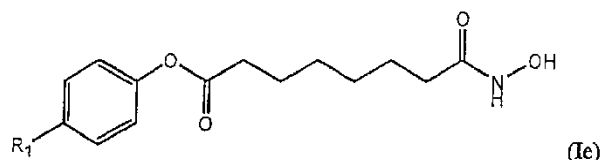


en la que

n es un número entero entre 1 y 5, ambos incluidos; preferentemente entre 1 y 3; más preferentemente 1 ó 2; y

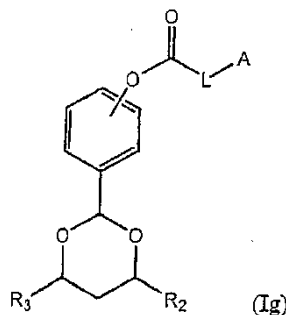
- 5 R_1 es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroarilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; $-OR_A$; $-C(=O)R_A$; $-CO_2R_A$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_A$; $-SOR_A$; $-SO_2R_A$; $-NO_2$; $-N(R_A)_2$; $-NHC(O)R_A$; o $-C(R_A)_3$; en los que cada aparición de R_A es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un
- 10 resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio. En ciertas realizaciones, R_1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitroso, acilo o alquilo C_1 - C_6 . En ciertas realizaciones, R_1 es arilo. En otras realizaciones, R_1 es heteroarilo. En ciertas realizaciones, R_1 es carbocíclico. En otras realizaciones, R_1 es heterocíclico. En ciertas realizaciones, n es 1. En otras realizaciones, n es 2.

- 15 En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de fórmula (I) son de fórmula (Ie):



en la que R_1 se define como antes.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser de fórmula (Ig):



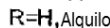
- 20 en la que

A y L se definen como antes;

- R_2 es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroarilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; $=OR_B$; $-C(=O)R_B$; $-CO_2R_B$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_B$; $-SOR_B$; $-SO_2R_B$; $-NO_2$; $-N(R_B)_2$; $NHC(O)R_B$; o $-C(R_B)_3$; en los que cada aparición de R_B es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un
- 25 resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio; y

- R_3 es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroarilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; $-OR_C$; $-C(=O)R_C$; $-CO_2R_C$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_C$; $-SOR_C$; $-SO_2R_C$; $-NO_2$; $-N(R_C)_2$; $NHC(O)R_C$; o $-C(R_C)_3$; en los que cada aparición de R_C es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un
- 30 resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio.
- 35

5



en las que m y p son cada uno independientemente números enteros de 0 a 3; q_1 es un número entero de 1 a 6; R^{2C}

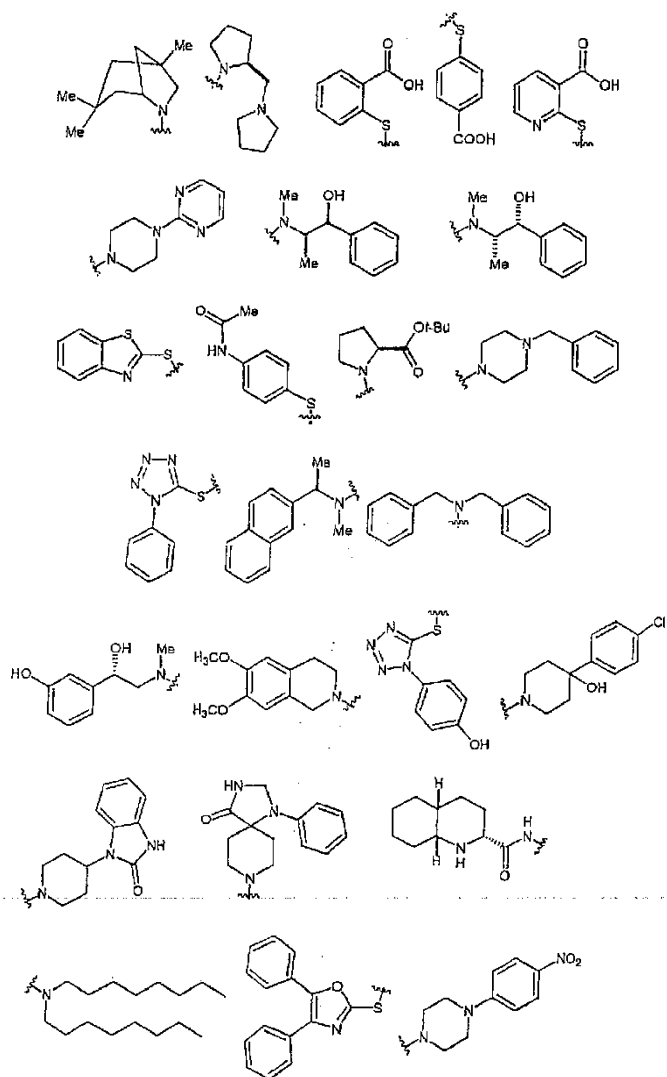
5



15

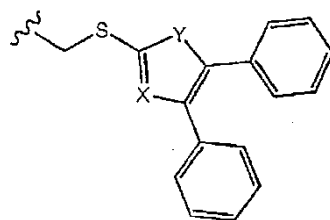
20



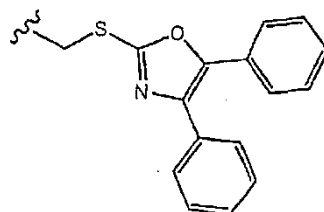


5

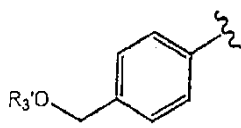
R₂ puede ser



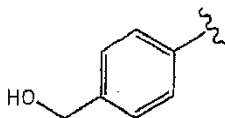
10 en la que X es N e Y es NH, S u O. R₂ puede ser



R₃ es arilo sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones, R₃ es fenilo sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones particulares, R₃ es fenilo monosustituido. En ciertas realizaciones, R₃ es fenilo sustituido en para. En ciertas realizaciones, R₃ es



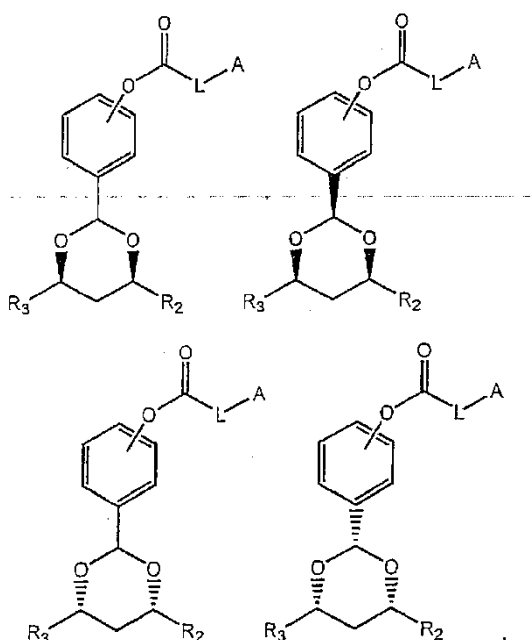
en la que R_3' es hidrógeno, un grupo protector, una unidad de soporte sólido, un resto alquilo, acilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, -(alquil)arilo, -(alquil)heteroarilo, -(heteroalquil)arilo o -(heteroalquil)heteroarilo. En ciertas realizaciones, R_3 es



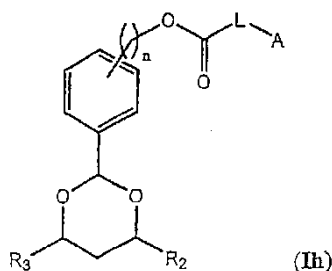
5

R_3 puede ser heteroarilo sustituido o sin sustituir.

La estereoquímica de la fórmula (Ig) puede definirse del siguiente modo:



10 Los compuestos de fórmula (I) de fórmula (Ih) se describen: en la que



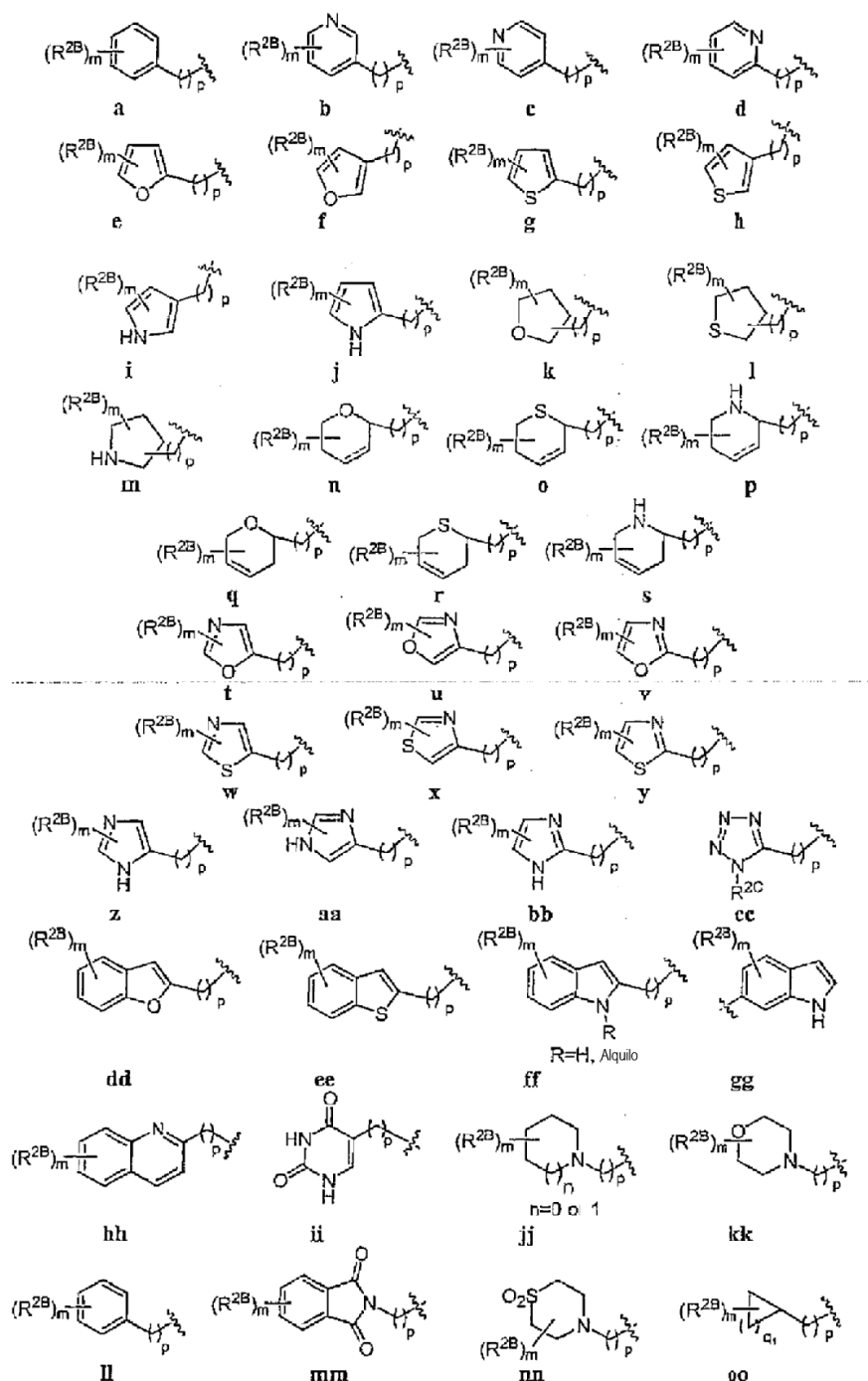
A y L se definen como antes;

n es un número entero entre 0 y 10, ambos incluidos; preferentemente entre 1 y 6, ambos incluidos; más preferentemente entre 1 y 3, ambos incluidos; e incluso más preferentemente 0, 1, 2 ó 3;

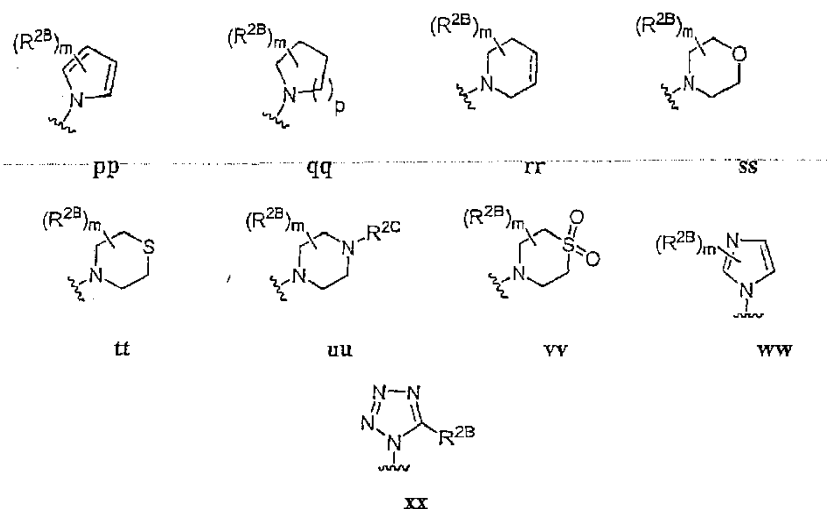
15 R_2 es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroarilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; -OR_B; -C(=O)R_B; -CO₂R_B; -CN; -SCN; -SR_B; -SORB; -SO₂R_B; -NO₂; -N(R_B)₂; -NHC(O)R_B; o -C(R_B)₃; en las que cada aparición de R_B es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un
20 resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio; y

5 R_3 es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroarilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; $-OR_C$; $-C(=O)R_C$; $-CO_2R_C$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_C$; $-SOR_C$; $-SO_2R_C$; $-NO_2$; $-N(R_C)_2$; $-NHC(O)R_C$; o $-C(R_C)_3$; en las que cada aparición de R_C es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio.

10 En ciertas realizaciones, R_2 es hidrógeno. En otras realizaciones, R_2 es hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido. En ciertas realizaciones, R_2 es alcoxi. En todavía otras realizaciones, R_2 es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo inferior. En ciertas realizaciones, R_2 es $-CH_2-X(R_B)_n$ en la que X es O, S, N o C, preferentemente O, S o N; y n es 1, 2 ó 3. En ciertas realizaciones, R_2 es $-CH_2-OR_B$. En otras realizaciones, R_2 es $-CH_2-SR_B$. En todavía otras realizaciones, R_2 es $-CH_2-R_B$. En otras realizaciones, R_2 es $-CH_2-N(R_B)_2$. En otras realizaciones más, R_2 es $-CH_2-NHR_B$. En ciertas realizaciones de la invención, R_B es uno de:

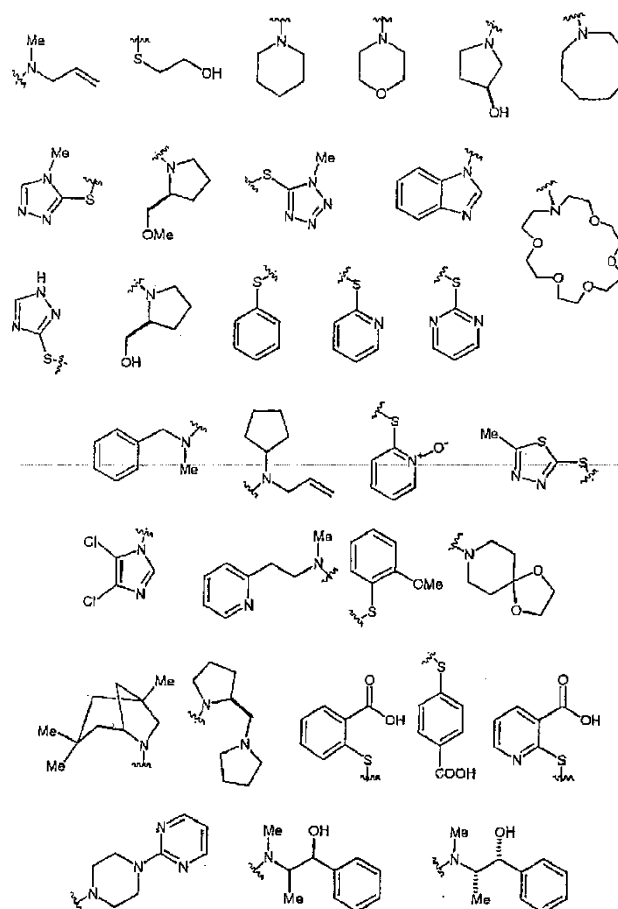


en las que m y p son cada uno independientemente números enteros de 0 a 3; q₁ es un número entero de 1 a 6; R^{2C} es hidrógeno, alquilo inferior o un grupo protector de nitrógeno; y cada aparición de R^{2B} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, o WR^{W1} en la que W es O, S, NR^{W2}, -C(=O), -S(=O), -SO₂, -C(=O)O-, -OC(=O), -C(=O)NR^{W2}, -NR^{W2}C(=O); en las que cada aparición de R^{W1} y R^{W2} es independientemente hidrógeno, un grupo protector, un resto de profármaco o un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo o, si W es NR^{W2}, R^{W1} y R^{W2}, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un resto heterocíclico o heteroarilo; o cualesquiera dos apariciones adyacentes de R^{2B}, tomados conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un resto alicíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, o un resto arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones de la invención, R_B es una de las estructuras:

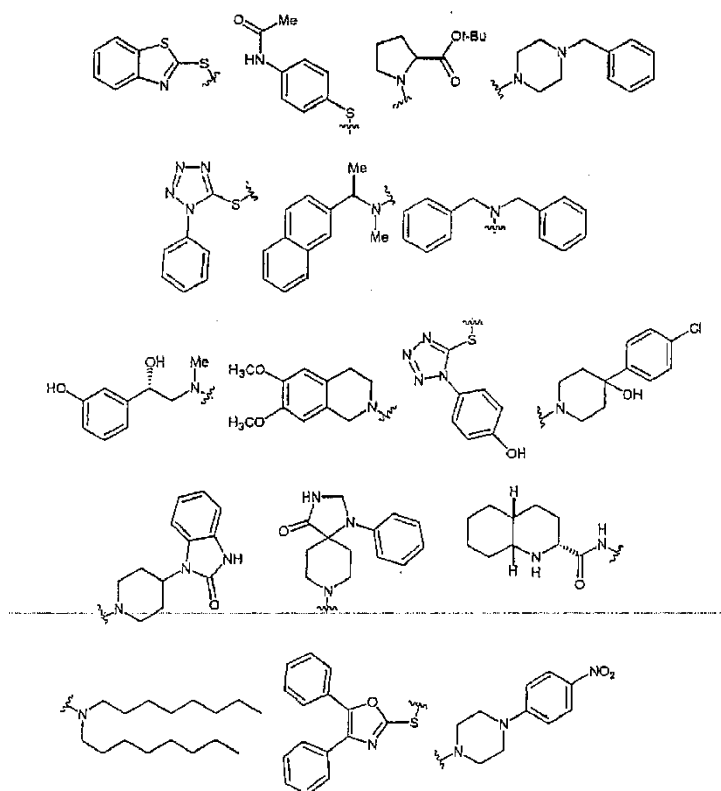


- 5 en las que m es un número entero de 1 a 4; R^{2C} es hidrógeno, alquilo inferior o un grupo protector de nitrógeno; y cada aparición de R^{2B} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CN$, o WR^{W1} en la que W es O , S , NR^{W2} , $-C(=O)$, $-S(=O)$, $-SO_2$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)$, $-C(=O)NR^{W2}$, $-NR^{W2}C(=O)$; en las que cada aparición de R^{W1} y R^{W2} es independientemente hidrógeno, un grupo protector, un resto de profármaco o un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo o, si W es NR^{W2} , R^{W1} y R^{W2} , tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un resto heterocíclico o heteroarilo; o cualesquiera dos apariciones
- 10 adyacentes de R^{2B} , tomados conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un resto alicíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, o un resto arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

$-X(R_B)_n$ puede tener una de las estructuras:

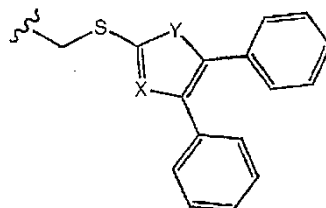


15

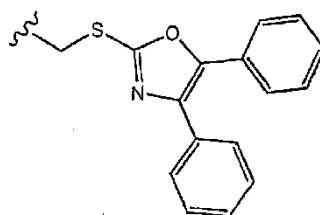


5

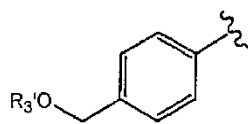
R_2 puede ser



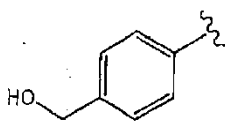
en la que X es N e Y es NH, S u O. R₂ puede ser



10 R₃ puede ser arilo sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones, R₃ es fenilo sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones particulares, R₃ es fenilo monosustituido. R₃ puede ser fenilo sustituido en para. En ciertas realizaciones, R₃ es

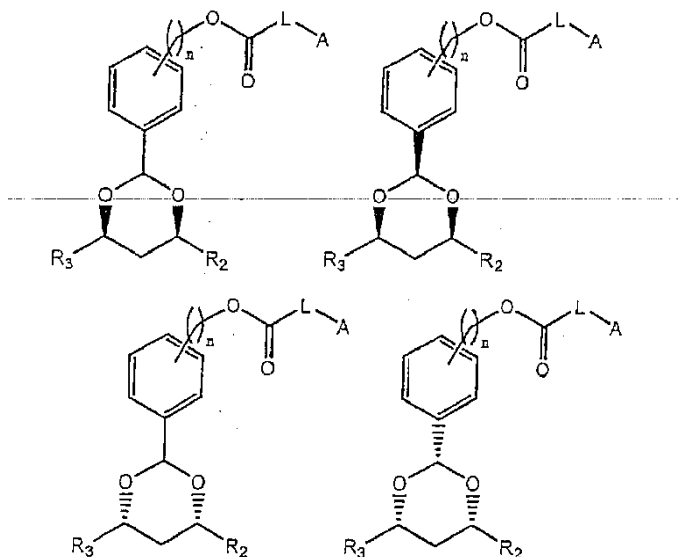


15 en la que R₃' es hidrógeno, un grupo protector, una unidad de soporte sólido, un resto alquilo, acilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo; -(alquil)arilo, -(alquil)heteroarilo, -(heteroalquil)arilo o r-(heteroalquil)heteroarilo. En ciertas realizaciones, R₃ es



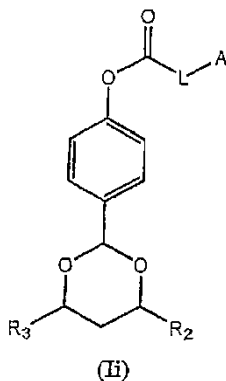
R₃ puede ser heteroarilo sustituido o sin sustituir.

La estereoquímica de la fórmula (Ih) puede definirse del siguiente modo:



5

Los compuestos de fórmula (I) de estructura como se muestra en fórmula (II) se describen:



en la que

A y L se definen como antes;

- 10 R₂ es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroarilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; -OR_B; -C(=O)R_B; -CO₂R_B; -CN; -SCN; -SR_B; -SOR_B; -SO₂R_B; -NO₂; -N(R_B)₂; -NHC(O)R_B; o -C(R_B)₃; en las que cada aparición de R_B es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un
- 15 resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio; y

- R₃ es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroarilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; -OR_C; -C(=O)R_C; -CO₂R_C; -CN; -SCN; -SR_C; -SOR_C; -SO₂R_C; NO₂; -N(R_C)₂; -NHC(O)R_C; o -C(R_C)₃; en las que cada aparición de R_C es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un
- 20 resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio.

R₂ puede ser hidrógeno. R₂ puede ser hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido. R₂ puede ser alcoxi. R₂ puede ser un

grupo alquilo, alquenilo o alquínilo inferior. R_2 puede ser $\text{CH}_2\text{-X(R}_B)_n$ en la que X es O, S, N o C, preferentemente O, S o N; y n es 1, 2 ó 3.

R_2 es $\text{-CH}_2\text{-OR}_B$.

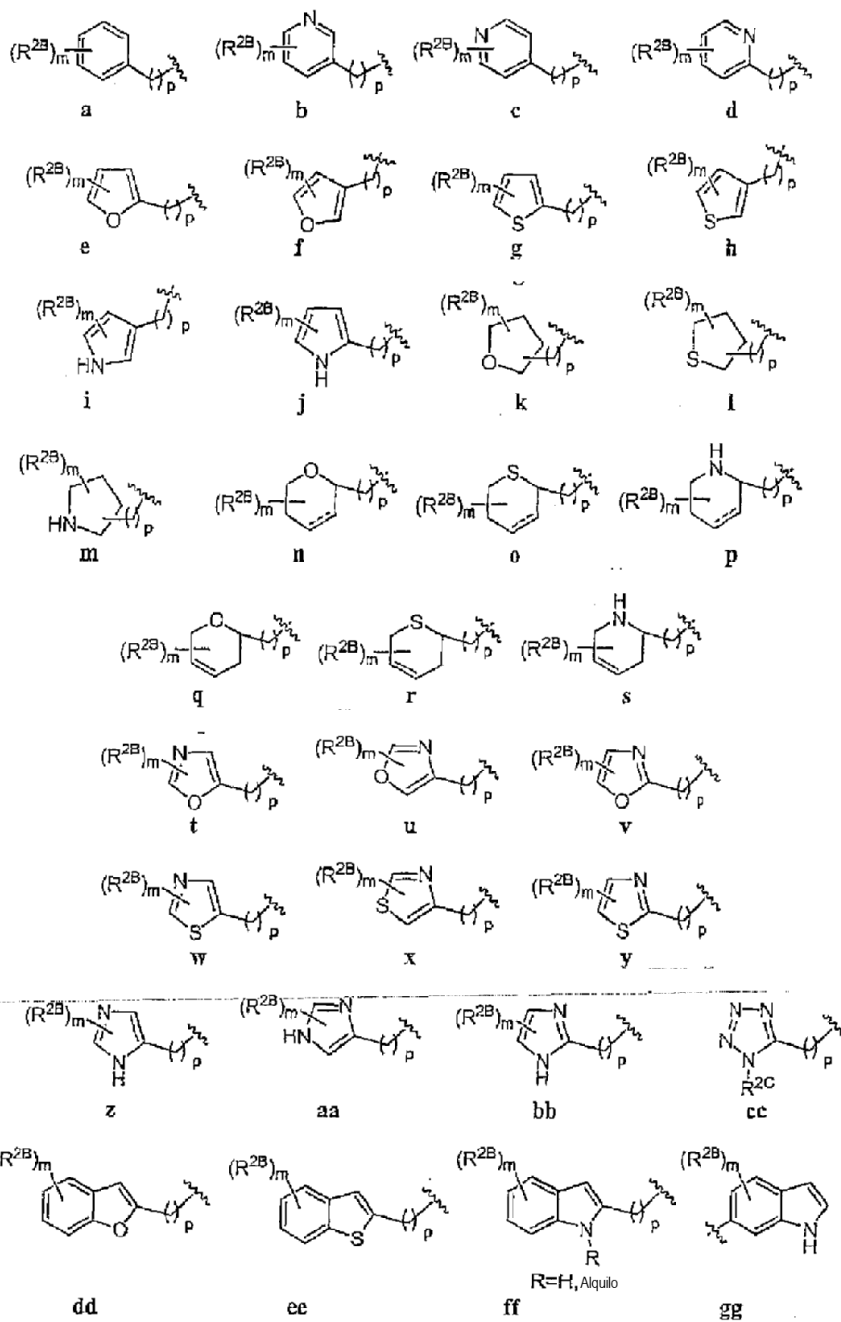
R_2 es $\text{-CH}_2\text{-SR}_B$.

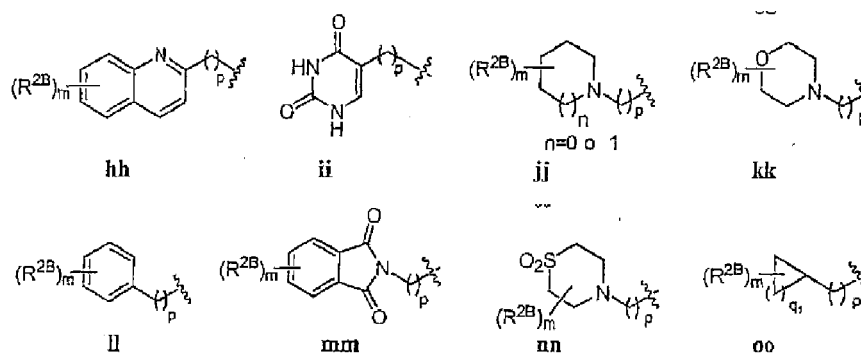
R_2 es $\text{-CH}_2\text{-R}_B$.

R_2 es $\text{-CH}_2\text{-N(R}_B)_2$.

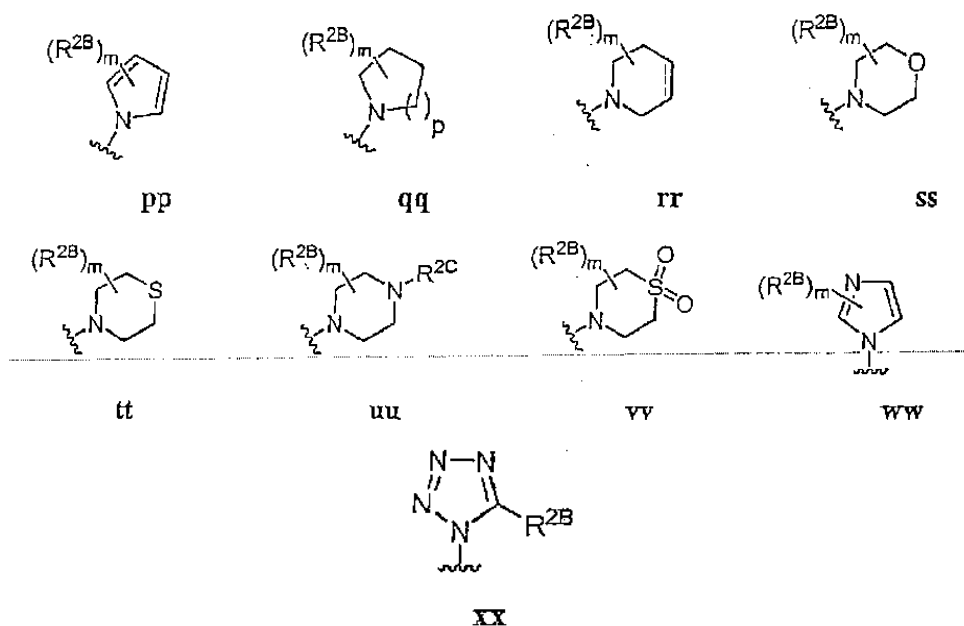
R_2 es $\text{-CH}_2\text{-NHR}_B$.

R_B es uno de:



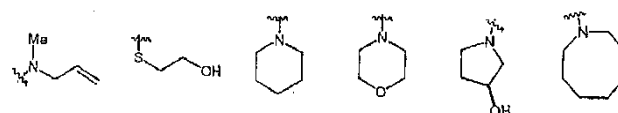


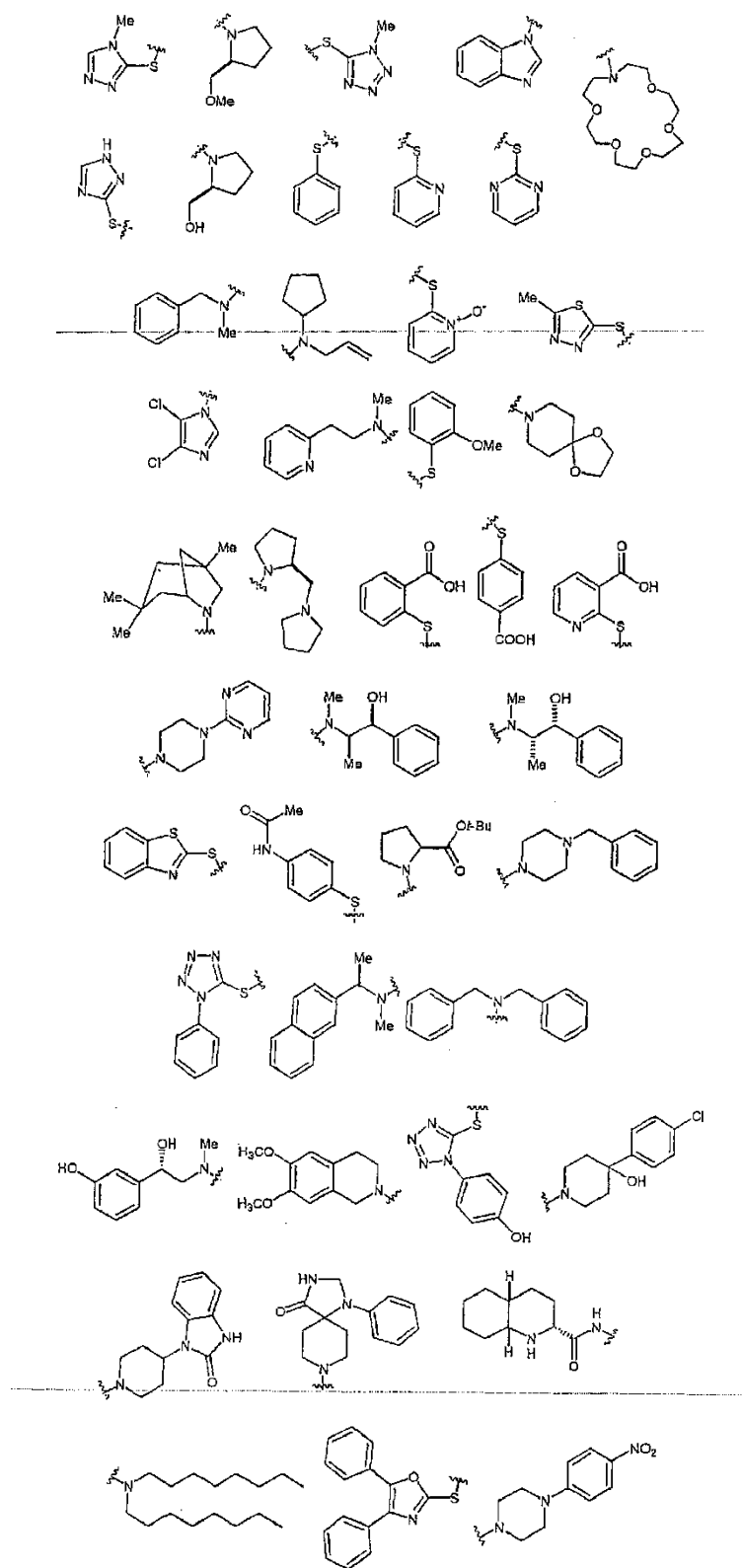
- 5 en las que m y p son cada uno independientemente números enteros de 0 a 3; q_1 es un número entero de 1 a 6; R^{2C} es hidrógeno, alquilo inferior o un grupo protector de nitrógeno; y cada aparición de R^{2B} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN o WR^{W1} en la que W es O, S, NR^{W2} , -C(=O), -S(=O), -SO₂, -C(=O)O-, -OC(=O), -C(=O)NR^{W2}, -NR^{W2}C(=O); en las que cada aparición de R^{W1} y R^{W2} es independientemente hidrógeno, un grupo protector, un resto de profármaco o un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo o, si W es NR^{W2} , R^{W1} y R^{W2} , tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un resto heterocíclico o heteroarilo; o cualesquiera dos apariciones adyacentes de R^{2B} , tomados conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un resto alicíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, o un resto arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones de la invención, R_B es una de las estructuras:



- 15 en las que m es un número entero de 1 a 4; R^{2C} es hidrógeno, alquilo inferior o un grupo protector de nitrógeno; y cada aparición de R^{2B} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN o WR^{W1} en la que W es O, S, NR^{W2} , -C(=O), -S(=O), -SO₂, -C(=O)O-, -OC(=O), -C(=O)NR^{W2}, -NR^{W2}C(=O); en las que cada aparición de R^{W1} y R^{W2} es independientemente hidrógeno, un grupo protector, un resto de profármaco o un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo o, si W es NR^{W2} , R^{W1} y R^{W2} , tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un resto heterocíclico o heteroarilo; o cualesquiera dos apariciones adyacentes de R^{2B} , tomados conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un resto alicíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, o un resto arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

-X(R_B)_n puede tener una de las estructuras:

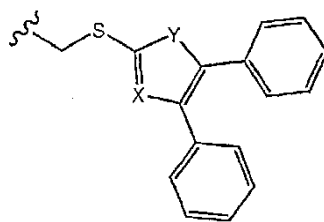




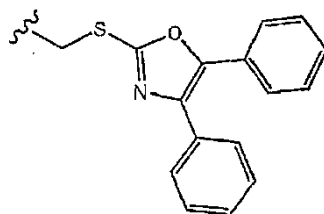
5

10

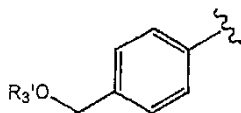
R₂ puede ser



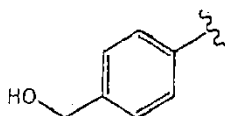
en la que X es N e Y es NH, S u O. R₂ puede ser



5 R₃ puede ser arilo sustituido o sin sustituir. R₃ puede ser fenilo sustituido o sin sustituir. R₃ puede ser fenilo monosustituido. R₃ puede ser fenilo sustituido en para. R₃ puede ser



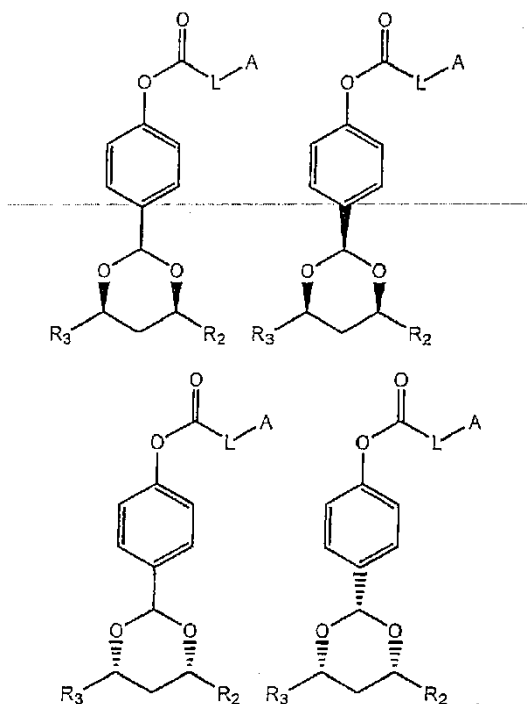
en la que R₃' es hidrógeno, un grupo protector, una unidad de soporte sólido, un resto alquilo, acilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, -(alquil)arilo, -(alquil)heteroarilo, -(heteroalquil)arilo, o -(heteroalquil)heteroarilo. En ciertas realizaciones, R₃ es



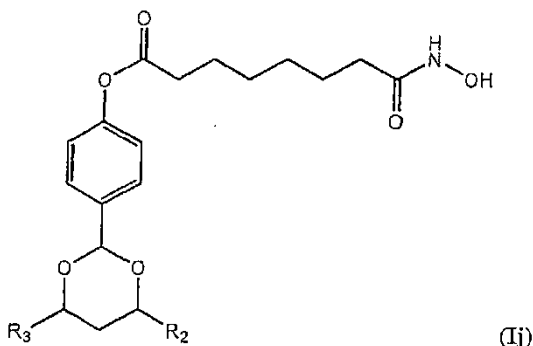
10

R₃ puede ser heteroarilo sustituido o sin sustituir.

La estereoquímica de la fórmula (li) puede definirse del siguiente modo:



Se describen compuestos de fórmula (I) que tienen la siguiente estereoquímica y estructura como se muestra en la fórmula (Ij):

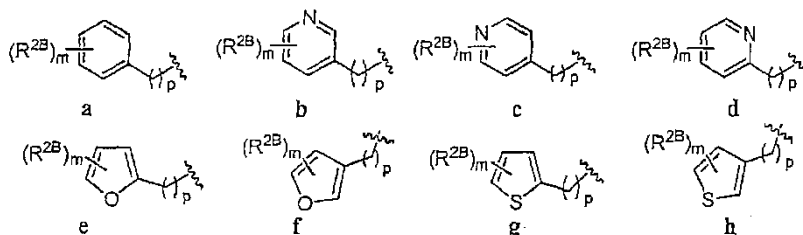


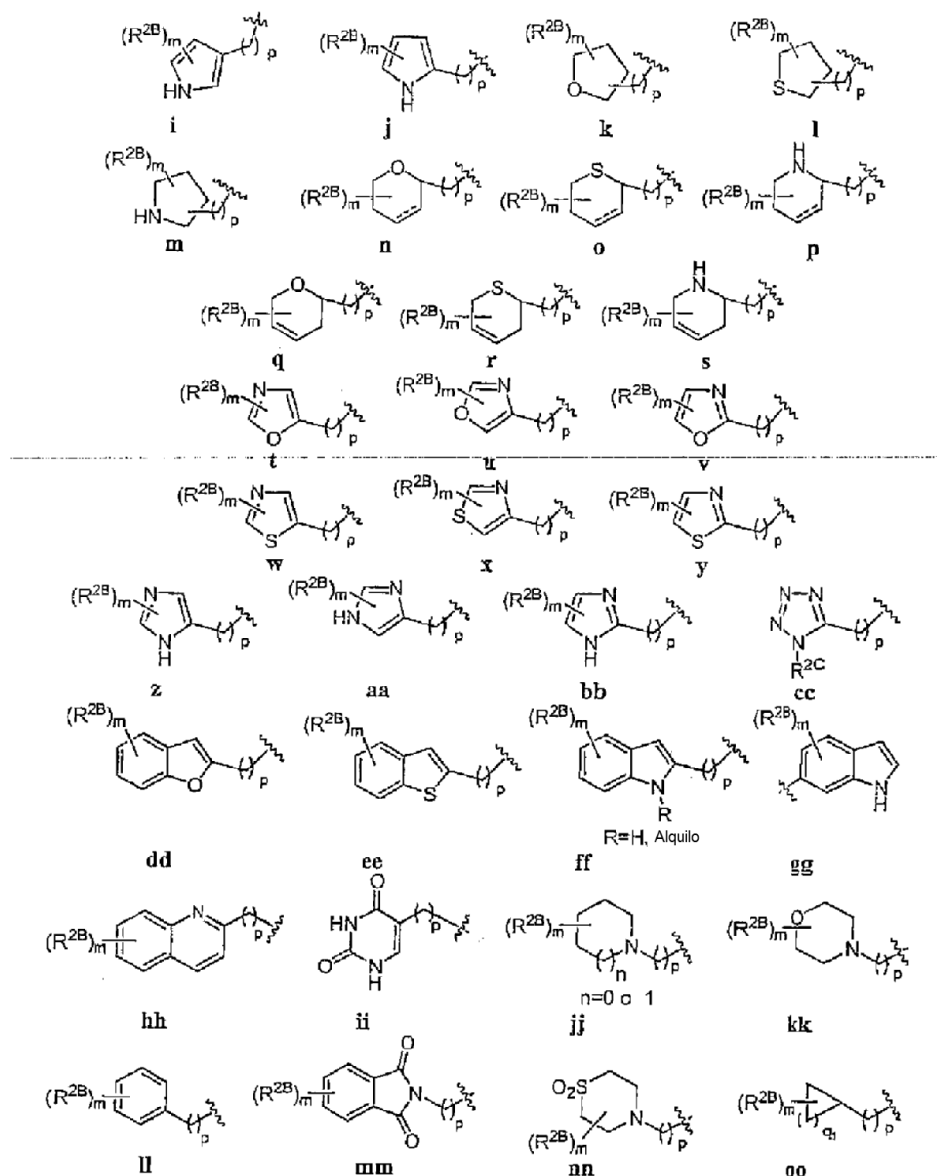
en la que

- 5 R_2 es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroarilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; $-OR_B$; $-C(=O)R_B$; $-CO_2R_B$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_B$; $-SOR_B$; $-SO_2R_B$; $-NO_2$; $-N(R_B)_2$; $-NHC(O)R_B$; o $-C(R_B)_3$; en las que cada aparición de R_B es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un
- 10 resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; arilitio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroarilitio; y

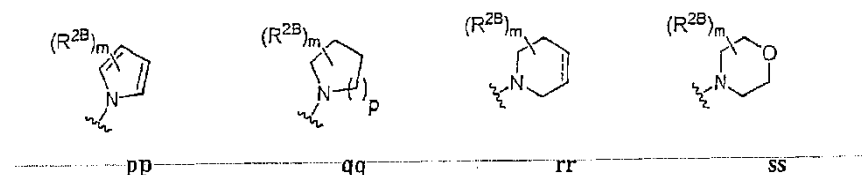
- R_3 es hidrógeno; halógeno; cíclico o acíclico, sustituido o sustituido ramificado o sin ramificar alifático; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroarilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; $-OR_C$; $-C(=O)R_C$; $-CO_2R_C$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_C$; $-SOR_C$; $-SO_2R_C$; $-NO_2$; $-N(R_C)_2$; $-NHC(O)R_C$; o $-C(R_C)_3$; en las que cada aparición de R_C es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; arilitio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroarilitio.
- 15

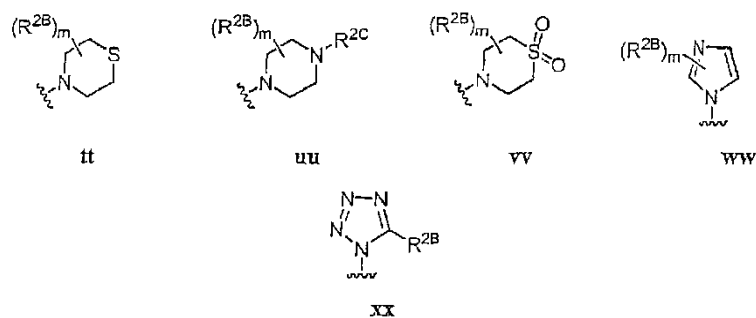
- R_2 puede ser hidrógeno. R_2 puede ser hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido. R_2 puede ser alcoxi. R_2 puede ser un grupo alquilo, alqueno o alquino inferior. R_2 puede ser $CH_2-X(R_B)_n$ en el que X es O, S, N o C, preferentemente O, S o N; y n es 1, 2 ó 3. R_2 puede ser $-CH_2-OR_B$. R_2 puede ser $-CH_2-SR_B$. R_2 puede ser $-CH_2-R_B$. R_2 puede ser $-CH_2-N(R_B)_2$. R_2 puede ser $-CH_2-NHR_B$. R_B puede ser uno de:
- 20





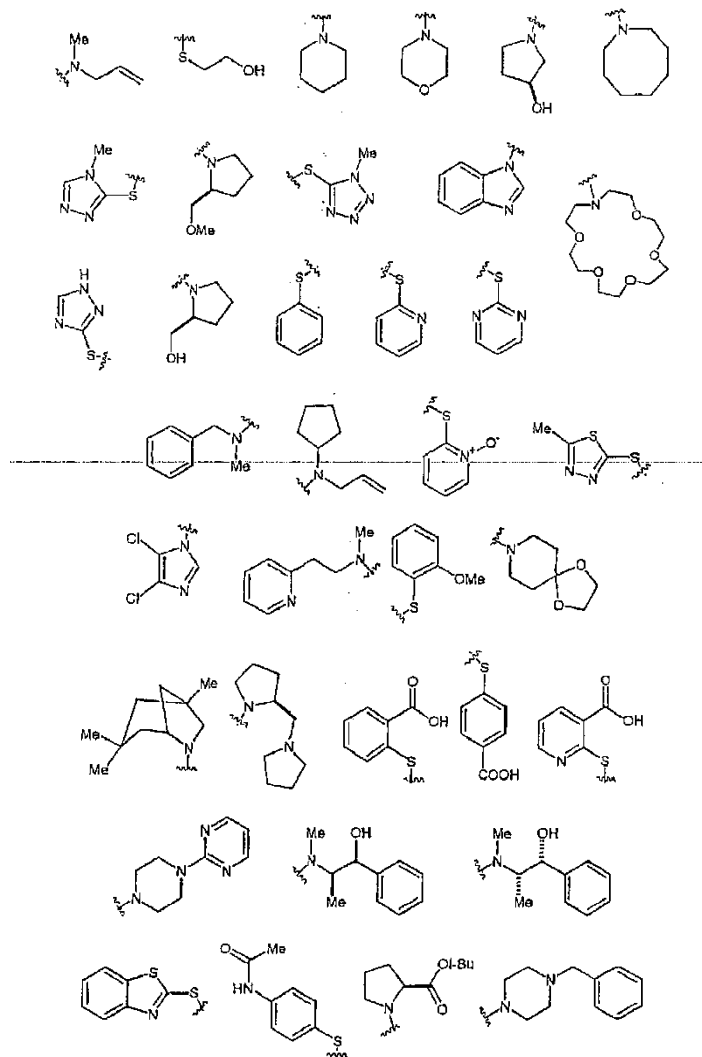
en las que m y p son cada uno independientemente números enteros de 0 a 3; q_1 es un número entero de 1 a 6; R^{2C} es hidrógeno, alquilo inferior o un grupo protector de nitrógeno; y cada aparición de R^{2B} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CN$ o WR^{W1} en la que W es O , S , NR^{W2} , $-C(=O)$, $-S(=O)$, $-SO_2$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)$, $-C(=O)NR^{W2}$, $-NR^{W2}C(=O)$; en las que cada aparición de R^{W1} y R^{W2} es independientemente hidrógeno, un grupo protector, un resto de profármaco o un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo o, si W es NR^{W2} , R^{W1} y R^{W2} , tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un resto heterocíclico o heteroarilo; o cualesquiera dos apariciones adyacentes de R^{2B} , tomados conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un resto alicíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, o un resto arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones de la invención, R_B es una de las estructuras:

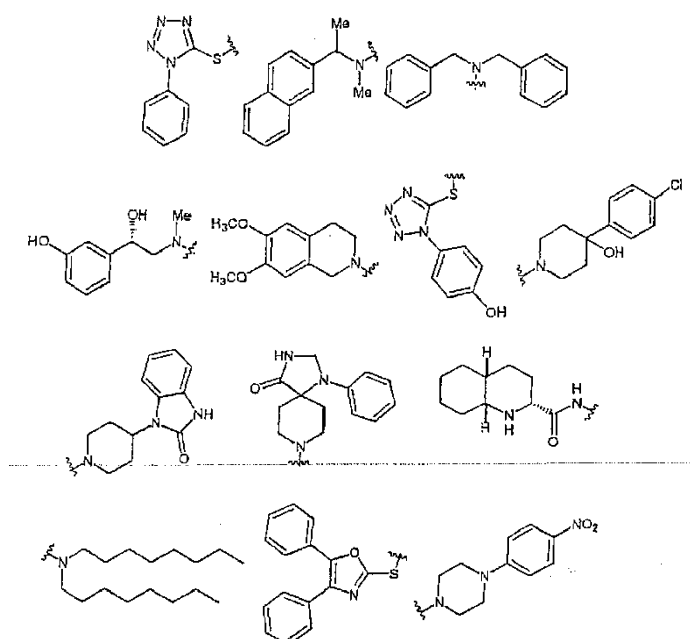




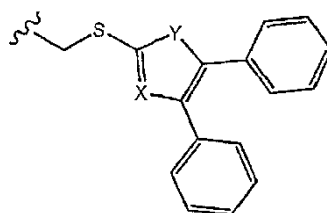
en las que m es un número entero de 1 a 4; R^{2C} es hidrógeno, alquilo inferior o un grupo protector de nitrógeno; y cada aparición de R^{2B} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN o WR^{W1} en la que W es O, S, NR^{W2}, -C(=O), -S(=O), -SO₂, -C(=O)O-, -OC(=O), -C(=O)NR^{W2}, -NR^{W2}C(=O); en las que cada aparición de R^{W1} y R^{W2} es independientemente hidrógeno, un grupo protector, un resto de profármaco o un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo o, si W es NR^{W2}, R^{W1} y R^{W2}, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un resto heterocíclico o heteroarilo; o cualesquiera dos apariciones adyacentes de R^{2B}, tomados conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un resto alíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, o un resto arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

-X(R_B)_n puede ser una de las estructuras:

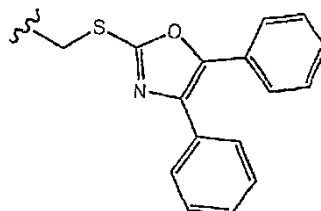




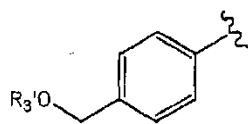
5 R_2 puede ser



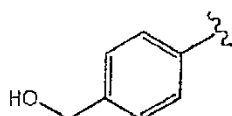
en la que X es N e Y es NH, S u O. R₂ puede ser



10 R₃ puede ser arilo sustituido o sin sustituir. R₃ puede ser fenilo sustituido o sin sustituir. R₃ puede ser fenilo monosustituido. R₃ puede ser fenilo sustituido en para. R₃ puede ser



en la que R₃' es hidrógeno, un grupo protector, una unidad de soporte sólido, un resto alquilo, acilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, -(alquil)arilo, -(alquil)heteroarilo, -(heteroalquil)arilo o -(heteroalquil)heteroarilo. R₃ puede ser

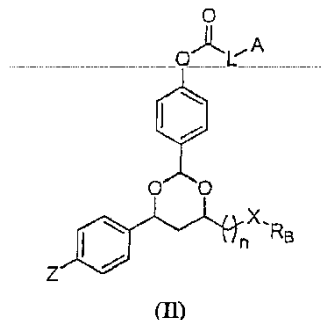


15  .

R₃ puede ser heteroarilo o sin sustituir.

Se describe una clase de compuestos que incluye aquellos compuestos de la invención que se han descrito anteriormente y en ciertas subclases en el presente documento en las que R₃ es un resto fenilo sustituido y los

compuestos tienen la fórmula (II):



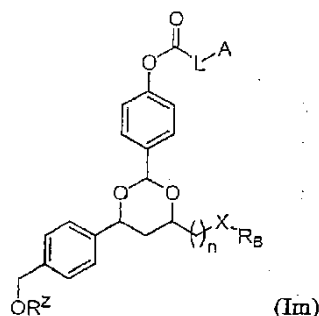
en la que

L, A, X y R_B se definen como antes;

- 5 n es un número entero entre 0 y 5, ambos incluidos; preferentemente entre 1 y 3; más preferentemente 2; y

10 Z es hidrógeno, $-(CH_2)_qOR^Z$, $-(CH_2)_qSR^Z$, $-(CH_2)_qN(R^Z)_2$, $-C(=O)R^Z$, $-C(=O)N(R^Z)_2$ o un resto alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, $-(alquil)arilo$, $-(alquil)heteroarilo$, $-(heteroalquil)arilo$ o $-(heteroalquil)heteroarilo$, en las que q es 0-4 y en las que cada aparición de R^Z es independientemente hidrógeno, un grupo protector, una unidad de soporte sólido o un resto alquilo, acilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, $-(alquil)arilo$, $-(alquil)heteroarilo$, $-(heteroalquil)arilo$ o $-(heteroalquil)heteroarilo$. R^Z puede ser hidrógeno. R^Z puede ser alquilo C_{1-6} . R^Z puede ser un grupo protector de oxígeno.

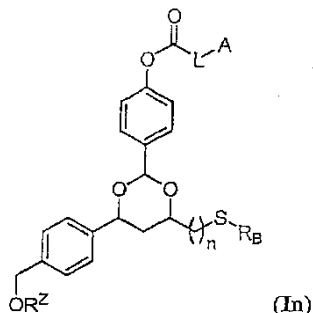
Se describen aquellos compuestos de fórmula (II) en la que Z es $-CH_2OR^Z$ y los compuestos tienen la estructura general (Im):



- 15 en la que

R_B , R^Z , X, L, n y A se definen generalmente anteriormente y en clases y subclases en el presente documento. X puede ser S. X puede ser O.

Se describe otra clase de compuestos que incluye aquellos compuestos de fórmula (II) en la que X es S y los compuestos tienen la estructura general (In): en la que



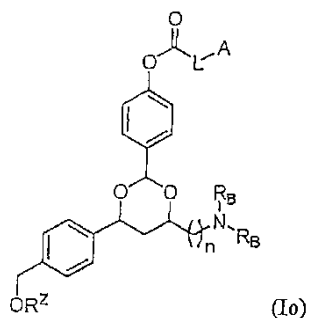
- 20

R_B , X, L, n y A se definen como antes; y

R^Z es como se define generalmente anteriormente y en clases y subclases en el presente documento.

Se describe otra clase de compuestos que incluye aquellos compuestos de fórmula (II) en la que X es $-NR^{2A}$ y los

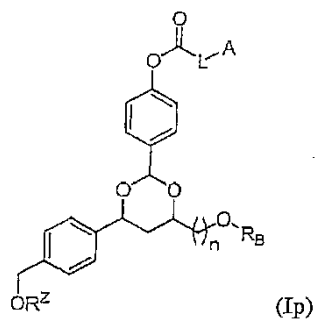
compuestos tienen la estructura general (Io):



en la que

R_B, R^Z, X, L, n y A se definen generalmente anteriormente y en clases y subclases en el presente documento.

- 5 Se describe otra clase de compuestos que incluye aquellos compuestos de fórmula (Ii) en la que X es O y los compuestos tienen la estructura general (Ip):

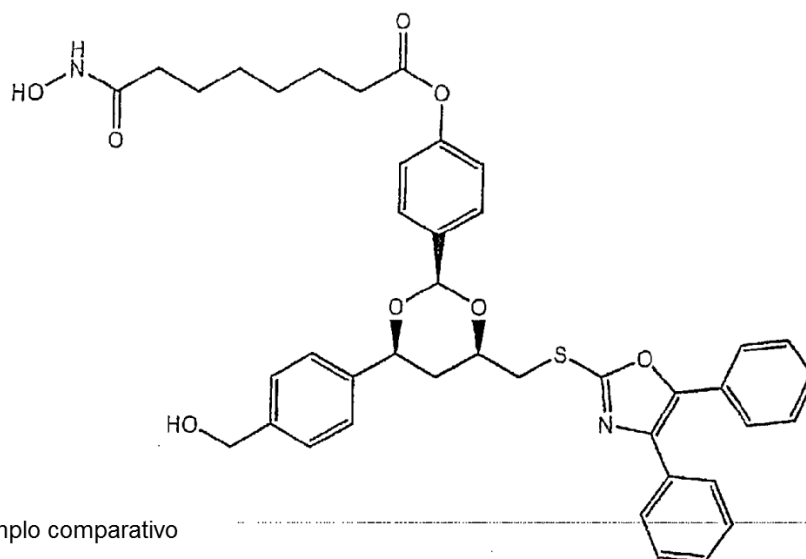


en la que

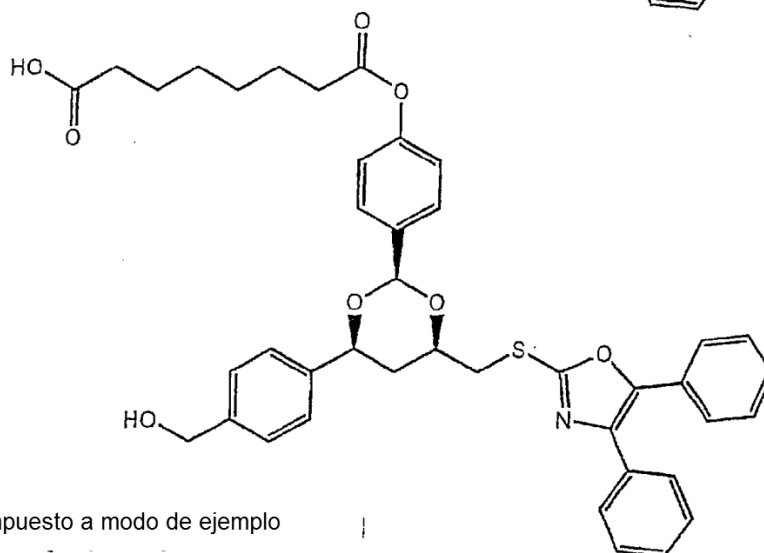
R_B, R^Z, X, L, n y A se definen generalmente anteriormente y en clases y subclases en el presente documento.

- 10 Se muestran compuestos a modo de ejemplo de la invención:

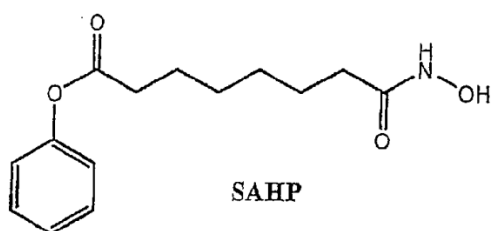
Ejemplo comparativo



Ejemplo comparativo



Compuesto a modo de ejemplo



Algunos de los anteriores compuestos pueden comprender uno o más centros asimétricos, y así pueden existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo, estereoisómeros y/o diaestereómeros. Así, los compuestos inventivos y composiciones farmacéuticas de los mismos pueden estar en forma de un enantiómero individual, diaestereómero o isómero geométrico, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son compuestos enantiopuros. En ciertas otras realizaciones se proporcionan mezclas de estereoisómeros o diaestereómeros.

Además, ciertos compuestos, como se describen en el presente documento, pueden tener uno o más dobles enlaces que pueden existir como tanto el isómero Z como E, a menos que se indique lo contrario. La invención engloba adicionalmente los compuestos como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros y alternativamente como mezclas de diversos isómeros, por ejemplo, mezclas racémicas de estereoisómeros. Además de los compuestos anteriormente mencionados por sí mismos, la presente invención también engloba derivados farmacéuticamente aceptables de estos compuestos y composiciones que comprenden uno o más compuestos de la

invención y uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden prepararse por cristalización del compuesto bajo diferentes condiciones y pueden existir como una o una combinación de polimorfos del compuesto que forman parte de la presente invención. Por ejemplo, pueden identificarse y/o prepararse diferentes polimorfos usando diferentes disolventes, o diferentes mezclas de disolventes para recristalización; realizando cristalizaciones a diferentes temperaturas; o usando diversos modos de enfriamiento, que oscilan de enfriamiento muy rápido a muy lento durante las cristalizaciones. También pueden obtenerse polimorfos calentando o fundiendo el compuesto seguido de enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos puede determinarse por espectroscopía de RMN de sonda sólida, espectroscopía de IR, calorimetría diferencial de barrido, difractograma de rayos X de polvo y/u otras técnicas. Así, la presente invención engloba compuestos inventivos, sus derivados, sus formas tautómeras, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.

Visión general sintética

Se conocen en la técnica la síntesis de los diversos compuestos monoméricos usados para preparar los compuestos diméricos, multiméricos y poliméricos de la invención. Estas síntesis publicadas pueden utilizarse para preparar los compuestos de la invención. Procedimientos sintéticos a modo de ejemplo para preparar compuestos de la invención se describen en los documentos US 6.960.685; US 6.897.220; US 6.541.661; US 6.512.123; US 6.495.719; US 2006/0020131; US 2004/087631; US 2004/127522; US 2004/0072849; US 2003/0187027; WO 2005/018578; WO 2005/007091; WO 2005/007091; WO 2005/018578; WO 2004/046104; WO 2002/89782.

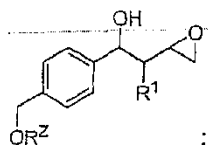
En muchos casos, un resto amida se cambia a un resto éster para preparar los compuestos inventivos.

Un esquema sintético a modo de ejemplo para preparar SAHP se muestra en la Figura 13. Aquellos expertos en la materia se darán cuenta de que basándose en esta enseñanza y aquellas en la materia como se referencia anteriormente podría prepararse cualquiera de los compuestos sensibles a esterasa de la invención.

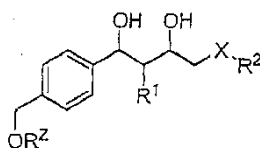
Se proporcionan procedimientos para producir productos intermedios útiles para la preparación de ciertos compuestos de la invención.

Se describe un procedimiento para la síntesis de la estructura central de ciertos compuestos, procedimiento que comprende las etapas de:

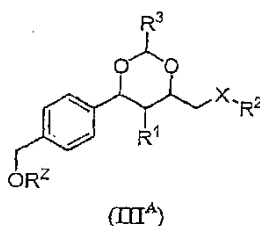
proporcionar un alcohol epoxi que tiene la estructura:



hacer reaccionar el alcohol epoxi con un reactivo que tiene la estructura R^2XH bajo condiciones adecuadas para generar un diol que tiene la estructura central:



hacer reaccionar el diol con un reactivo que tiene la estructura $R^3CH(OMe)_2$ bajo condiciones adecuadas para generar un andamiaje que tiene la estructura central:



en las que R^1 es hidrógeno, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático o heteroaromático;

R^2 es hidrógeno, un grupo protector o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático o heteroaromático;

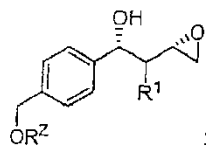
X es -O-, -C(R^{2A})₂-, -S- o -NR^{2A}- en las que R^{2A} es hidrógeno, un grupo protector o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático o heteroaromático;

o en las que dos o más apariciones de R² y R^{2A}, tomados conjuntamente, forman un resto alicíclico o heterocíclico, o un resto arilo o heteroarilo;

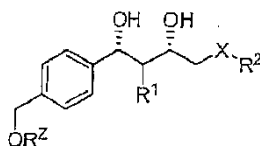
5 R³ es un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático o heteroaromático; y

R^Z es un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático o heteroaromático y está opcionalmente unido a un soporte sólido.

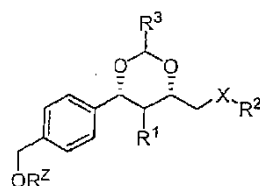
El alcohol epoxi puede tener la estructura:



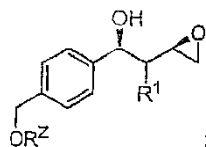
10 el diol tiene la estructura:



y el andamiaje central tiene la estructura:

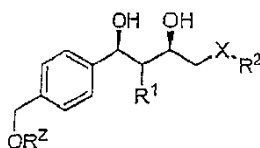


El alcohol epoxi puede tener la estructura:

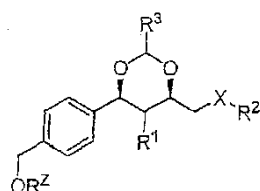


15

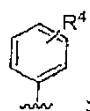
el diol tiene la estructura:



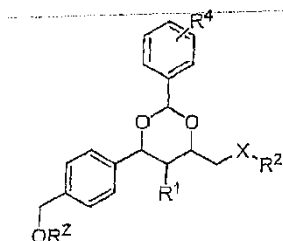
y el andamiaje central tiene la estructura:



20 R₃ puede tener la siguiente estructura

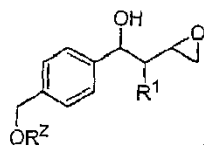


y el procedimiento descrito anteriormente genera la estructura:

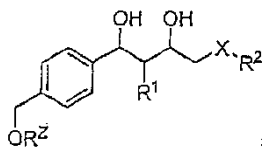


Se describe un procedimiento para la síntesis de la estructura central de ciertos compuestos de la invención, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

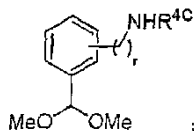
- 5 proporcionar un alcohol epoxi que tiene la estructura:



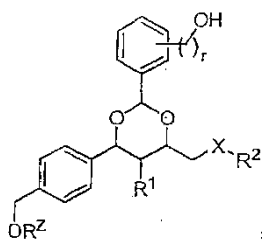
hacer reaccionar el alcohol epoxi con un reactivo que tiene la estructura R^2XH bajo condiciones adecuadas para generar un diol que tiene la estructura central:



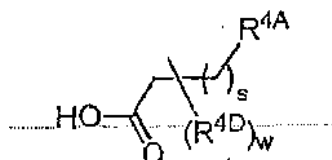
- 10 someter el diol a un reactivo que tiene la estructura:



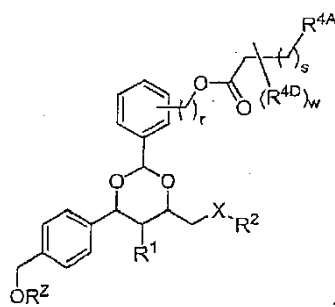
en la que R^{4C} es un grupo protector de nitrógeno; a condiciones adecuadas para generar una amina que tiene la estructura:



- 15 hacer reaccionar la amina con un reactivo que tiene la estructura:



bajo condiciones adecuadas para generar un andamiaje que tiene la estructura central:



en la que R^1 es hidrógeno o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático o heteroaromático;

R^2 es hidrógeno, un grupo protector o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático o heteroaromático;

- 5 X es $-O-$, $-C(R^{2A})_2-$, $-S-$ o $-NR^{2A}-$ en la que R^{2A} es hidrógeno, un grupo protector o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático o heteroaromático;

o en la que dos o más apariciones de R^2 y R^{2A} , tomados conjuntamente, forman un resto alicíclico o heterocíclico, o un resto arilo o heteroarilo;

r es 0 ó 1;

- 10 s es un número entero de 2-5;

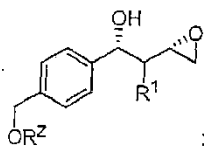
w es un número entero de 0-4;

R^{4A} comprende un quelante metálico;

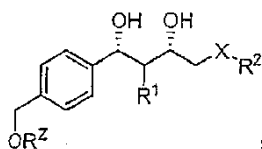
- 15 cada aparición de R^{4D} es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocíclico, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, halógeno, CN, NO_2 o WR^{W1} en la que W es O, S, NR^{W2} , $-C(=O)$, $-S(=O)$, $-SO_2$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)$, $-C(=O)NR^{W2}$, $-NR^{W2}C(=O)$; en las que cada aparición de R^{W1} y R^{W2} es independientemente hidrógeno, un grupo protector, un resto de profármaco o un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo o, si W es NR^{W2} , R^{W1} y R^{W2} , tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un resto heterocíclico o heteroarilo; o cualesquiera dos apariciones adyacentes de R^{2B} , tomados conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un resto alicíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, o un resto arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y
- 20

R^Z es un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático o heteroaromático y está opcionalmente unido a un soporte sólido.

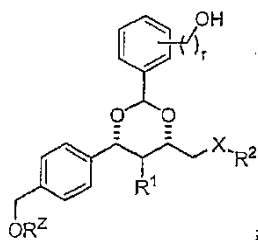
El alcohol epoxi puede tener la estructura:



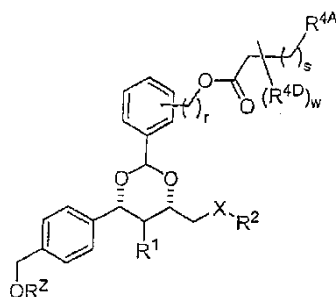
- 25 el diol tiene la estructura:



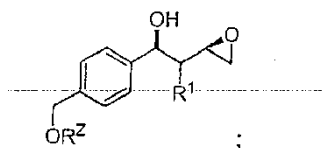
la amina tiene la estructura:



y el andamiaje central tiene la estructura:

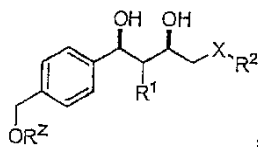


El alcohol epoxi puede tener la estructura:

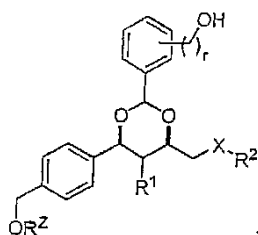


5

el diol tiene la estructura:

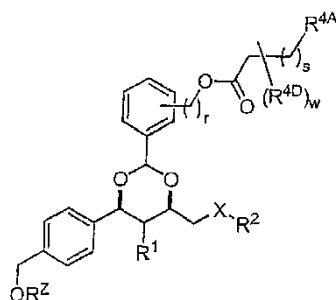


la amina tiene la estructura:



10

y el andamiaje central tiene la estructura:



Los procedimientos descritos anteriormente pueden llevarse a cabo en fase en disolución. Los procedimientos descritos anteriormente pueden llevarse a cabo en una fase sólida. El procedimiento sintético puede ser susceptible a técnicas de alta resolución o a técnicas comúnmente usadas en química combinatoria.

Composiciones farmacéuticas

Como se trata anteriormente, la presente invención proporciona compuestos novedosos que tienen actividad antitumoral y antiproliferativa, y así los compuestos inventivos son útiles para el tratamiento de cáncer (por ejemplo, linfoma cutáneo de linfocitos T). También pueden tratarse enfermedades proliferativas benignas usando los compuestos inventivos. Los compuestos también son útiles en el tratamiento de otras enfermedades o afección que se benefician de la inhibición de la actividad de desacetilación (por ejemplo, inhibición de HDAC). En ciertas realizaciones, los compuestos son útiles en el tratamiento de alopecia basándose en el descubrimiento de que la inhibición de HDAC (particularmente la inhibición de HDAC6) bloquea la señalización de andrógenos frente a hsp90. También se ha mostrado que la inhibición de HDAC inhibe la señalización de estrógenos. En ciertas realizaciones, los compuestos son útiles en bloquear la hiperpigmentación de la piel por inhibición de HDAC.

Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento (o un profármaco, sal farmacéuticamente aceptable u otro derivado farmacéuticamente aceptable del mismo), y opcionalmente comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden opcionalmente además uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, un compuesto de la presente invención puede administrarse a un paciente en necesidad del mismo en combinación con la administración de uno o varios de otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, agentes terapéuticos adicionales para administración conjunta o inclusión en una composición farmacéutica con un compuesto de la presente invención pueden ser un agente quimioterapéutico autorizado, o pueden ser uno cualquiera de varios agentes en fase de aprobación en la Agencia Estadounidense del Medicamento que por último lugar obtienen aprobación para el tratamiento de caída del cabello, hiperpigmentación de la piel, infecciones protozoicas y/o cualquier trastorno asociado a hiperproliferación celular. En ciertas otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico, como se trata en más detalle en el presente documento. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento de infecciones protozoicas.

También se apreciará que ciertos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando corresponda, como un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Según la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de tales ésteres, o un profármaco u otro aducto o derivado de un compuesto de la presente invención que tras la administración a un paciente en necesidad puede proporcionar, directamente o indirectamente, un compuesto como se describe de otro modo en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que están dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a un relación beneficio/riesgo razonable. Sales farmacéuticamente aceptables de aminas, ácidos carboxílicos y otros tipos de compuestos son muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y col. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar una función de base libre o ácido libre con un reactivo adecuado, como se describe generalmente más adelante. Por ejemplo, una función de base libre puede hacerse reaccionar con un ácido adecuado. Además, si los compuestos de la invención llevan un resto ácido, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales metálicas tales como sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; y sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros procedimientos usados en la materia tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxiitanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando convenga, cationes amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil inferior-sulfonato y arilsulfonato.

Adicionalmente, como se usa en el presente documento, el término “éster farmacéuticamente aceptable” se refiere a ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se rompen fácilmente en el cuerpo humano dejando el compuesto parental o una sal del mismo. Grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, aquellos derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanoicos y alcanodioicos, en los que cada resto alquilo o alquenoilo tiene ventajosamente no más de 6 átomos

de carbono. Ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

Además, el término "profármacos farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que están dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores con excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable y eficaces para su uso previsto, además de las formas de ión bipolar, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* dando el compuesto parental de la fórmula anterior, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. Se proporciona una discusión minuciosa en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, auxiliares de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como es adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida de que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico no deseable o interaccionando de otro modo de una manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéutica, su uso se contempla que está dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de alazor, aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico y disoluciones de tampón fosfato, además de otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, además de agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también puede estar presentes en la composición, según el criterio del formulador.

Formas de dosificación líquidas para administración por vía oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la materia tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse según la técnica conocida usando dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro sódico. Además, aceites no volátiles estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

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

Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco es frecuentemente deseable ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede llevarse a cabo por el uso de una suspensión líquida o material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño cristalino y forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco parenteralmente administrada se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el

fármaco en un vehículo de aceite. Formas de liberación prolongada inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de fármaco con respecto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación de fármaco puede controlarse. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de liberación prolongada atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos del cuerpo.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que es sólida a temperatura ambiente pero líquida a temperatura corporal y, por tanto, se funde en el recto o cavidad vaginal y libera el compuesto activo.

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

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda o dura rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, además de polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el (los) principio(s) activo(s) solo(s), o preferencialmente en una cierta parte del tubo intestinal, opcionalmente de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias y ceras poliméricas. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, además de polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se observa anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa y almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimidos y otros ácidos de formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente opacificantes y también puede ser de una composición que libera el (los) principio(s) activo(s) solo(s), o preferencialmente en una cierta parte del tubo intestinal, opcionalmente de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias y ceras poliméricas.

La presente invención engloba formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de compuestos inventivos. El término "formulación tópica farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa cualquier formulación que es farmacéuticamente aceptable para administración intradérmica de un compuesto de la invención por aplicación de la formulación a la epidermis. En ciertas realizaciones de la invención, la formulación tópica comprende un sistema de vehículo. Vehículos farmacéuticamente eficaces incluyen, pero no se limitan a, disolventes (por ejemplo, alcoholes, polialcoholes, agua), cremas, lociones, pomadas, aceites, apósitos, liposomas, polvos, emulsiones, microemulsiones y disoluciones tamponadas (por ejemplo, solución salina hipotónica o tamponada) o cualquier otro vehículo conocido en la técnica para administrar tópicamente productos farmacéuticos. Un listado más completo de vehículos conocidos en la materia se proporciona por textos de referencia que son habituales en la materia, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, 1980 y 17ª edición, 1985, ambos publicados por Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania.

En ciertas otras realizaciones, las formulaciones tópicas de la invención pueden comprender excipientes. Cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable conocido en la técnica puede usarse para preparar las formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables inventivas. Ejemplos de excipientes que pueden incluirse en las formulaciones tópicas de la invención incluyen, pero no se limitan a, conservantes, antioxidantes, humectantes,

emolientes, agentes de tamponamiento, solubilizantes, otros agentes de la penetración, protectores de la piel, tensioactivos y propulsores, y/o agentes terapéuticos adicionales usados en combinación con el compuesto inventivo. Conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, aminas cuaternarias, ácidos orgánicos, parabenos y fenoles. Antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito de sodio, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles y agentes quelantes como EDTA y ácido cítrico. Humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, urea y propilenglicol. Agentes de tamponamiento adecuados para su uso con la invención incluyen, pero no se limitan a, tampones de ácido cítrico, clorhídrico y láctico. Agentes solubilizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruros de amonio cuaternario, ciclodextrinas, benzoato de bencilo, lecitina y polisorbatos. Protectores de la piel adecuados que pueden usarse en las formulaciones tópicas de la invención incluyen, pero no se limitan a, aceite de vitamina E, alantoína, dimeticona, glicerina, petrolato y óxido de cinc.

En ciertas realizaciones, las formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de la invención comprenden al menos un compuesto de la invención y un agente potenciador de la penetración. La elección de la formulación tópica dependerá de varios factores, que incluyen la afección que va a tratarse, las características fisicoquímicas del compuesto inventivo y otros excipientes presentes, su estabilidad en la formulación, equipo de fabricación disponible y limitaciones de costes. Como se usa en el presente documento, el término "agente de potenciación de la penetración" significa un agente que puede transportar un compuesto farmacológicamente activo a través del estrato córneo y en la epidermis o dermis, preferentemente con poca o ninguna absorción sistémica. Se ha evaluado una amplia variedad de compuestos en cuanto a su eficacia en potenciar la tasa de penetración de fármacos a través de la piel. Véanse, por ejemplo, Percutaneous Penetration Enhancers, Maibach H. I. y Smith H. E. (eds.), CRC Press, Inc, Boca Raton, Fla. (1995), que mide el uso y prueba de diversos potenciadores de la penetración de la piel, y Buyuktimkin y col., Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, Ill. (1997). En ciertas realizaciones a modo de ejemplo, los agentes de penetración para su uso con la invención incluyen, pero no se limitan a, triglicéridos (por ejemplo, aceite de soja), composiciones de aloe (por ejemplo, gel de aloe vera), alcohol etílico, alcohol isopropílico, octoilfenilpolietilenglicol, ácido oleico, polietilenglicol 400, propilenglicol, sulfóxido de N-decilmethyl, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, miristato de isopropilo, laurato de metilo, monooleato de glicerol y monooleato de propilenglicol) y N-metilpirrolidona.

En ciertas realizaciones, las composiciones pueden estar en forma de pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, esprays, inhalantes o parches. En ciertas realizaciones a modo de ejemplo, las formulaciones de las composiciones según la invención son cremas que pueden contener adicionalmente ácidos grasos saturados o insaturados tales como ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido palmitoleico, alcoholes cetílicos u oleicos, siendo particularmente preferido el ácido esteárico. Las cremas de la invención también pueden contener un tensioactivo no iónico, por ejemplo, polioxi-40-estearato. En ciertas realizaciones, el componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda requerirse. También se contemplan que están dentro del alcance de la presente invención formulación oftálmica, gotas óticas y colirios. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos que tienen la ventaja añadida de proporcionar la liberación controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se preparan disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Como se trata anteriormente, los agentes de potenciación de la penetración también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa puede controlarse tanto proporcionando una tasa que controle la membrana como dispersando el compuesto en una matriz o gel de polímero.

También se apreciará que los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse y emplearse en terapias de combinación, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticas pueden formularse con o administrarse simultáneamente con, antes de o posterior a uno o varios de otros procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación particular de terapias (terapéuticas o procedimientos) para emplear en una pauta de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico que se desea lograr. También se apreciará que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto inventivo puede administrarse simultáneamente con otro agente inmunomodulador, agente antineoplásico o agente útil para el tratamiento de psoriasis), o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso).

Por ejemplo, otras terapias o agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con los compuestos inventivos de la presente invención incluyen cirugía, radioterapia (pero en algunos ejemplos, radiación γ , radioterapia con haces de neutrones, radioterapia con haces de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar algunos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF), por nombrar algunos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterápicos terapéuticos autorizados, que incluyen, pero no se limitan a, fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalan, ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina), venenos del huso (vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecan, topotecan), antibióticos (doxorubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (carmustina, lomustina), iones inorgánicos (cisplatino, carboplatino), enzimas

(asparaginasa) y hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida y megestrol), por nombrar algunos. Para una discusión más completa de terapias para el cáncer actualizadas véase The Merck Manual, decimoséptima ed. 1999. Página web del instituto (CNI) (www.nci.nih.gov) y la página web de la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA) para una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA (www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe).

- 5 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden además uno o más principios terapéuticamente activos adicionales (por ejemplo, quimioterapéuticos y/o paliativos). Para los fines de la invención, el término “paliativo” se refiere a tratamiento que se basa en el alivio de síntomas de una enfermedad y/o efectos secundarios de una pauta terapéutica, pero no es curativo. Por ejemplo, tratamiento paliativo engloba analgésicos, medicaciones antieméticas y fármacos contra el mareo. Además, quimioterapia, radioterapia y cirugía
- 10 pueden todos usarse paliativamente (es decir, para reducir síntomas sin ir a buscar cura; por ejemplo, para encoger tumores y reducir presión, hemorragia, dolor y otros síntomas de cáncer).

Adicionalmente, la presente invención proporciona derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos inventivos y procedimientos para tratar un sujeto usando estos compuestos, composiciones farmacéuticas de los mismos, o cualquiera de estos en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

- 15 También se apreciará que ciertos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando corresponda, como derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Según la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de tales ésteres o un profármaco u otro aducto o derivado de un compuesto de la presente invención que tras la administración a un paciente en necesidad puede proporcionar, directamente o
- 20 indirectamente, un compuesto como se describe de otro modo en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

Usos de investigación, usos farmacéuticos y procedimientos de tratamiento

Usos de investigación

- 25 Según la presente invención, los compuestos inventivos pueden ensayarse en cualquiera de los ensayos disponibles conocidos en la técnica para identificar compuestos que tienen actividad antiprotzoica, inhibidora de HDAC, crecimiento de cabello, inhibidora de la señalización de andrógenos, inhibidora de la señalización de estrógenos y/o antiproliferativa. Por ejemplo, el ensayo puede ser celular o no celular, *in vivo* o *in vitro*, formato de alta o baja resolución, etc.

Así, en un aspecto, los compuestos de la presente invención que son de particular interés incluyen aquellos que:

- 30
- presentan actividad inhibidora de HDAC;
 - presentan actividad inhibidora de HDAC clase I (por ejemplo, HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8);
 - presentan actividad inhibidora de HDAC clase II (por ejemplo, HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC9a, HDAC9b, HDRP/HDAC9c, HDAC10);
- 35
- presentan la capacidad para inhibir HDAC1 (nº de acceso de GenBank NP_004955, incorporado en el presente documento por referencia);
 - presentan la capacidad para inhibir HDAC2 (nº de acceso de GenBank NP_001518, incorporado en el presente documento por referencia);
 - presentan la capacidad para inhibir HDAC3 (nº de acceso de GenBank O15739, incorporado en el presente documento por referencia);
- 40
- presentan la capacidad para inhibir HDAC4 (nº de acceso de GenBank AAD29046, incorporado en el presente documento por referencia);
 - presentan la capacidad para inhibir HDAC5 (nº de acceso de GenBank NP_005465, incorporado en el presente documento por referencia);
- 45
- presentan la capacidad para inhibir HDAC6 (nº de acceso de GenBank NP_006035, incorporado en el presente documento por referencia);
 - presentan la capacidad para inhibir HDAC7 (nº de acceso de GenBank AAP63491, incorporado en el presente documento por referencia);
 - presentan la capacidad para inhibir HDAC8 (nº de acceso de GenBank AAF73428, NM_018486, AF245664, AF230097);

- presentan la capacidad para inhibir HDAC9 (nº de acceso de GenBank NM_178425, NM_178423, NM_058176, NM_014707, BC111735, NM_058177)
 - presentan la capacidad para inhibir HDAC10
 - presentan la capacidad para inhibir HDAC11
- 5
- presentan la capacidad para inhibir la desacetilación de tubulina (TDAC);
 - presentan la capacidad para modular el subconjunto sensible a glucosa de genes en la dirección 3' de Ure2p;
 - presentan efecto inhibidor citotóxico o del crecimiento sobre líneas de células cancerosas mantenidas *in vitro* o en estudios animales usando un modelo de xenoinjerto de células cancerosas científicamente aceptables; y/o
- 10
- presentan un perfil terapéutico (por ejemplo, seguridad óptima y efecto curativo) que es superior a los agentes quimioterapéuticos existentes.

Como se detalla en la ejemplificación en el presente documento, en ensayos para determinar la capacidad de compuestos para inhibir el crecimiento de células cancerosas, ciertos compuestos inventivos pueden presentar valores de $CI_{50} \leq 100 \mu M$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 50 \mu M$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 40 \mu M$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 30 \mu M$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 20 \mu M$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 10 \mu M$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 7,5 \mu M$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 5 \mu M$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 2,5 \mu M$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 1 \mu M$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 0,75 \mu M$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 0,5 \mu M$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 0,25 \mu M$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 0,1 \mu M$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 75 nM$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 50 nM$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 25 nM$. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos presentan valores de $CI_{50} \leq 10 nM$. En otras realizaciones, los compuestos a modo de ejemplo presentaron valores de $CI_{50} \leq 7,5 nM$. En otras realizaciones, los compuestos a modo de ejemplo presentaron valores de $CI_{50} \leq 5 nM$.

Usos farmacéuticos y procedimientos de tratamiento

En general, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto en necesidad de los mismos en una cantidad terapéuticamente eficaz. Los compuestos de la invención son generalmente inhibidores de la actividad de desacetilasa. Como se trata anteriormente, los compuestos de la invención son normalmente inhibidores de histona desacetilasas y, como tales, son útiles en el tratamiento de trastornos modulados por histona desacetilasas. Otra desacetilasa tal como tubulina desacetilasas pueden también inhibirse por los compuestos inventivos.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas (por ejemplo, cáncer, neoplasias benignas, enfermedad inflamatoria, enfermedades autoinmunitarias). En ciertas realizaciones, dado el enlace éster sensible a esterasa en los compuestos de la invención, son particularmente útiles en el tratamiento de trastornos de la piel modulados por histona desacetilasas en los que los efectos sistémicos del fármaco van a evitarse o al menos minimizarse. Esta característica de los compuestos inventivos puede permitir el uso de compuestos normalmente demasiado tóxicos para administración a un sujeto sistémicamente. En ciertas realizaciones, estos trastornos de la piel son trastornos proliferativos. Por ejemplo, los compuestos inventivos son particularmente útiles en el tratamiento de cáncer de piel y tumores de piel benignos. En ciertas realizaciones, los compuestos son útiles en el tratamiento de linfoma cutáneo de linfocitos T. En ciertas realizaciones, los compuestos son útiles en el tratamiento de neurofibromatosis. Por consiguiente, en otro aspecto más, según los procedimientos de tratamiento de la presente invención, las células tumorales se destruyen, o su crecimiento se inhibe poniendo en contacto dichas células tumorales con un compuesto inventivo o composición, como se describe en el presente documento. En otras realizaciones, los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel tales como psoriasis o dermatitis. En otras realizaciones, los compuestos son útiles en el tratamiento o prevención de caída del cabello. En ciertas realizaciones, los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la pigmentación de la piel. Por ejemplo, los compuestos pueden usarse para prevenir la hiperpigmentación de la piel.

Así, en otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención se proporcionan para su uso en el tratamiento de cáncer en el que una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inventivo como se describe en el

presente documento puede administrarse a un sujeto en necesidad del mismo. En ciertas realizaciones se proporciona el tratamiento de cáncer, en el que una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inventivo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto inventivo, puede administrarse a un sujeto en necesidad del mismo, en cantidades tales y durante un tiempo tal como sea necesario para lograr el resultado deseado. Preferentemente, los compuestos inventivos se administran tópicamente. En ciertas realizaciones de la presente invención, una "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto inventivo o composición farmacéutica es aquella cantidad eficaz para destruir o inhibir el crecimiento de células tumorales. Los compuestos y composiciones, según la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para destruir o inhibir el crecimiento de células tumorales. Así, la expresión "cantidad eficaz para destruir o inhibir el crecimiento de células tumorales", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad suficiente de agente para destruir o inhibir el crecimiento de células tumorales. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente antineoplásico particular, su modo de administración y similares. En ciertas realizaciones de la presente invención, una "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto inventivo o composición farmacéutica es aquella cantidad eficaz para inhibir la actividad de desacetilasa (en particular, actividad de HDAC) en células de la piel. En ciertas realizaciones de la presente invención, una "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto inventivo o composición farmacéutica es aquella cantidad eficaz para destruir o inhibir el crecimiento de células de la piel.

En ciertas realizaciones, el compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto (que incluye, pero no se limita a, un ser humano o animal) en necesidad de él. En ciertas realizaciones, los compuestos inventivos son útiles para el tratamiento de cáncer (que incluye, pero no se limita a, glioblastoma, retinoblastoma, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon y rectal, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón (que incluye, pero no se limita a, cáncer de pulmón de células pequeñas), melanoma y/o cáncer de piel, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata y cáncer gástrico, cáncer de vejiga, cáncer uterino, cáncer de riñón, cáncer testicular, cáncer de estómago, cáncer cerebral, cáncer de hígado o cáncer de esófago).

En ciertas realizaciones, los agentes antineoplásicos inventivos son útiles en el tratamiento de cánceres y otros trastornos proliferativos, que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon y rectal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata y cáncer gástrico, por nombrar algunos. En ciertas realizaciones, los agentes antineoplásicos inventivos son activos contra células de leucemia y células de melanoma, y así son útiles para el tratamiento de leucemias (por ejemplo, leucemias mieloides, linfocíticas, mielocíticas y linfoblásticas) y melanomas malignos. En otras realizaciones más, los agentes antineoplásicos inventivos son activos contra tumores sólidos.

Los compuestos inventivos también pueden encontrar uso en la prevención de reestenosis de vasos sanguíneos sometidos a traumatismos tales como angioplastia y colocación de prótesis endovascular. Por ejemplo, se contempla que los compuestos de la invención serán útiles como recubrimiento para dispositivos médicos implantados tales como entubados, derivaciones, catéteres, implantes artificiales, clavos, implantes eléctricos tales como marcapasos, y especialmente para prótesis endovasculares arteriales o venosas que incluyen prótesis endovasculares expansibles con globo. En ciertas realizaciones, los compuestos inventivos pueden unirse a un dispositivo médico implantable, o alternativamente, pueden adsorberse pasivamente a la superficie del dispositivo implantable. En ciertas otras realizaciones, los compuestos inventivos pueden formularse para estar contenidos dentro de, o, adaptarse para liberarse por un dispositivo quirúrgico o médico o implante tal como, por ejemplo, prótesis endovasculares, suturas, catéteres permanentes, prótesis y similares. Por ejemplo, se han evaluado fármacos que tienen actividades antiproliferativas y antiinflamatorias como recubrimientos de prótesis endovasculares, y han mostrado la promesa de prevenir reestenosis (véase, por ejemplo, Presbitero P. y col., "Drug eluting stents do they make the difference?", *Minerva Cardioangiologica*, 2002, 50(5):431-442; Ruygrok P.N. y col., "Rapamycin in cardiovascular medicine", *Intern. Med. J.*, 2003, 33(3):103-109; y Marx S.O. y col., "Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis", *Circulation*, 2001, 104(8):852-855).

Por consiguiente, sin desear ligarse a teoría particular alguna, el solicitante propone que los compuestos inventivos que tienen efectos antiproliferativos pueden usarse como recubrimientos de prótesis endovasculares y/o en dispositivos de administración de fármaco de prótesis endovascular, entre otros, para la prevención de reestenosis o la reducción de la tasa de reestenosis. Recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se describen en las patentes de EE.UU. 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son normalmente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno-acetato de vinilo, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar opcionalmente adicionalmente cubiertos por una cubierta superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada en la composición. En la técnica se conocen una variedad de composiciones y procedimientos relacionados con el recubrimiento de prótesis endovasculares y/o administración de fármaco de prótesis endovascular local para prevenir reestenosis (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n°: 6.517.889; 6.273.913; 6.258.121; 6.251.136; 6.248.127; 6.231.600; 6.203.551; 6.153.252; 6.071.305; 5.891.507; 5.837.313 y la solicitud de patente de EE.UU. publicada n°: US2001/0027340).

Por ejemplo, las prótesis endovasculares pueden recubrirse con conjugados de polímero-fármaco sumergiendo la prótesis endovascular en disolución de polímero-fármaco o pulverizando la prótesis endovascular con una disolución tal. En cierta realización, materiales adecuados para el dispositivo implantable incluyen materiales biocompatibles y no tóxicos, y pueden elegirse de los metales tales como aleaciones de níquel-titanio, acero o polímeros biocompatibles, hidrogeles, poliuretanos, polietilenos, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, etc. El compuesto puede recubrirse sobre una prótesis endovascular para inserción en una arteria o vena tras la angioplastia con globo.

Los compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden incorporarse en las composiciones para el recubrimiento de dispositivos médicos implantables tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, prótesis endovasculares y catéteres.

Por consiguiente, se describe una composición para el recubrimiento de un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como se describe generalmente anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable.

Se describe adicionalmente un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se describe generalmente anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable.

Los procedimientos se describen para expandir la luz de un pasadizo del cuerpo que comprende insertar una prótesis endovascular en el pasadizo, teniendo la prótesis endovascular una estructura generalmente tubular, estando la superficie de la estructura recubierta con (o de otro modo adaptada para liberar) un compuesto inventivo o composición, de forma que el pasadizo se expanda. La luz de un pasadizo del cuerpo puede expandirse con el fin de eliminar una obstrucción biliar, gastrointestinal, esofágica, traqueal/bronquial, uretral y/o vascular.

Los procedimientos para eliminar obstrucciones biliares, gastrointestinales, esofágicas, traqueales/bronquiales, uretrales y/o vasculares usando prótesis endovasculares se conocen en la técnica. Por ejemplo, puede encontrarse orientación en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº: 2003/0004209 en los párrafos [0146]-[0155]

Adicionalmente se describe un procedimiento para inhibir el crecimiento de células resistentes a múltiples fármacos en una muestra biológica o un paciente, procedimiento que comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto.

Adicionalmente, la presente invención describe derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos inventivos, y los derivados para su uso en el tratamiento de un sujeto usando estos compuestos, composiciones farmacéuticas de los mismos, o cualquiera de estos en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

La invención describe adicionalmente un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección asociada a un trastorno de proliferación en un paciente, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto.

Se apreciará que los compuestos y composiciones, según el procedimiento de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para el tratamiento de cáncer y/o trastornos asociados a hiperproliferación de células. Por ejemplo, si se usan los compuestos inventivos para el tratamiento de cáncer, la expresión "cantidad eficaz" como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad suficiente de agente para inhibir la proliferación celular, o se refiere a una cantidad suficiente para reducir los efectos del cáncer. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, la gravedad de las enfermedades, el agente antineoplásico particular, su modo de administración y similares.

Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma unitaria de dosificación" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de agente terapéutico apropiada para el paciente que va a tratarse. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico adjunto dentro del alcance del criterio médico sensato. El nivel específico de dosis terapéuticamente eficaz para cualquier paciente particular u organismo dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que está tratándose y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración y tasa de secreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares muy conocidos en las ciencias médicas (véase, por ejemplo, Goodman y Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", décima edición, A. Gilman, J. Hardman y L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001).

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para inhibir la actividad de histona desacetilasas en una muestra biológica o un paciente, procedimiento que comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha

muestra biológica con un compuesto inventivo o una composición que comprende dicho compuesto.

Además, después de la formulación con un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado en una dosificación deseada, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (como por polvos, pomadas, cremas o gotas), bucalmente, como un espray oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que esté tratándose. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse a niveles de dosificación de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. También se apreciará que pueden administrarse dosificaciones inferiores a 0,001 mg/kg o superiores a 50 mg/kg (por ejemplo 50-100 mg/kg) a un sujeto. En ciertas realizaciones, los compuestos se administran por vía oral o parenteralmente.

Kit de tratamiento

Se describe adicionalmente un kit para llevar a cabo convenientemente y eficazmente los procedimientos según la presente invención. En general, el envase farmacéutico o kit comprende uno o más recipientes llenos con uno o más de los componentes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Tales kits son especialmente aptos para la administración tópica de los compuestos inventivos. Opcionalmente asociado a tal(es) recipiente(s) puede estar un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la autorización por la agencia de la fabricación, uso o venta para administración humana.

Equivalentes

Los siguientes ejemplos contienen información adicional importante, ejemplificación y orientación que puede adaptarse a la práctica de la presente invención en sus diversas realizaciones y los equivalentes de la misma.

Estos y otros aspectos de la presente invención se apreciarán adicionalmente tras la consideración de los siguientes ejemplos, que pretenden ilustrar ciertas realizaciones particulares de la invención, pero no pretenden limitar su alcance, como se define por las reivindicaciones.

Ejemplos

Los compuestos de la presente invención y su preparación pueden entenderse adicionalmente por los ejemplos que ilustran algunos de los procedimientos por los que estos compuestos se preparan o usan. Se apreciará, sin embargo, que estos ejemplos no limitan la invención.

Descripción general de procedimientos sintéticos

Las diversas referencias citadas en el presente documento proporcionan información previa útil sobre la preparación de compuestos similares a los compuestos inventivos descritos en el presente documento o productos intermedios relevantes, además de información sobre la formulación, usos y administración de tales compuestos que pueden ser de interés.

Además, el médico se refiere a la orientación específica y ejemplos proporcionados en este documento referentes a los diversos compuestos a modo de ejemplo y productos intermedios de los mismos.

Los compuestos de la presente invención y su preparación pueden entenderse adicionalmente por los ejemplos que ilustran algunos de los procedimientos por los que estos compuestos se preparan o usan. Se apreciará, sin embargo, que estos ejemplos no limitan la invención. Variaciones de la invención, ahora conocidas o adicionalmente desarrolladas, se consideran que se encuentran dentro del alcance de la presente invención como se describe en el presente documento y como se reivindica en lo sucesivo.

Según la presente invención puede usarse cualquier técnica disponible para hacer o preparar los compuestos inventivos o composiciones que los incluyen. Por ejemplo, puede usarse una variedad de una variedad de técnicas combinatorias, síntesis paralela y/o procedimientos sintéticos en fase sólida tales como aquellos tratados en detalle más adelante. Alternativamente o adicionalmente, los compuestos inventivos pueden prepararse usando cualquiera de una variedad de procedimientos sintéticos en fase de disolución conocidos en la técnica.

Se apreciará como se describe más adelante que una variedad de compuestos inventivos puede sintetizarse según los procedimientos descritos en el presente documento. Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos están tanto disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), como se preparan mediante procedimientos muy conocidos para un experto habitual en la materia siguiendo los procedimientos descritos en tales referencias como Fieser y Fieser 1991, "Reagents for Organic Synthesis", vol. 1-17, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1991; Rodd 1989 "Chemistry of Carbon Compounds", vol. 1-5 y supl., Elsevier Science Publishers,

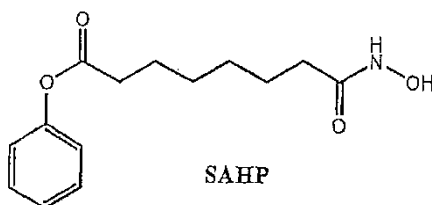
1989; "Organic Reactions", vol. 1-40, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; marzo de 2001, "Advanced Organic Chemistry", 5ª ed. John Wiley and Sons, Nueva York, NY; y Larock 1990, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 2ª ed. VCH Publishers. Estos esquemas son simplemente ilustrativos de algunos procedimientos por los que los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse, y pueden hacerse diversas modificaciones a estos esquemas y se sugerirán a un experto habitual en la materia teniendo en cuenta la presente divulgación.

Los materiales de partida, productos intermedios y compuestos de la presente invención pueden aislarse y purificarse usando técnicas convencionales, que incluyen filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Pueden caracterizarse usando procedimientos convencionales, que incluyen constantes físicas y datos espectrales.

Síntesis de compuestos a modo de ejemplo

A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida están tanto comercialmente disponibles como fácilmente accesibles mediante síntesis de laboratorio por cualquiera razonablemente familiarizado con la materia. Generalmente se describen más adelante procedimientos y orientación general para la síntesis de compuestos como se describen generalmente y en subclases y especies en el presente documento.

Ejemplo 1: Síntesis de SAHP para su uso como inhibidores de HDAC



A continuación se describe la síntesis de un SAHP, un análogo que contiene éster de SAHA (como se muestra en la Figura 12).

3,86 g (24,2 mmoles) de clorhidrato de O-bencilhidroxilamina y 13 ml (75 mmoles) de diisopropiletilamina se disolvieron en 100 ml de cloruro de metileno y se enfriaron a 0 °C. 5,00 g (24,2 mmoles) de 8-cloro-8-oxooctanoato de metilo se disolvieron en 10 ml de cloruro de metileno y se añadieron lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h adicionales se añadieron 300 ml de HCl 0,5 N. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera y bicarb sat. Después de secarse sobre sulfato de sodio, el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice (cloruro de metileno/metanol 12:1, rf=0,7) dando el compuesto deseado 1 como un sólido blanco (6,3 g, 89 %).

6,3 g (21,5 mmoles) de éster metílico 1 se disolvieron en 200 ml de metanol, seguido de la adición de 50 ml de LiOH 2 N. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la adición de 100 ml de HCl 1 N y 200 ml de agua, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando el ácido carboxílico 2 puro y con rendimientos cuantitativos como un sólido blanco.

Se mezclan 140 mg de ácido carboxílico 2 (5 mmoles), 56,5 mg de fenol (6 mmoles) y 113 mg de dicitlohexilcarbodiimida (5,5 mmoles), seguido de la adición de 10 ml de cloruro de metileno y 30 mg de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se aplicó en bruto sobre una columna de sílice seguido de elución con hexanos/acetato de etilo (10-100 % de acetato de etilo). El éster de fenol 3 deseado se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 87 % (155 mg).

Se disuelven 80 mg de éster de fenol 3 (0,225 mmoles) en metanol. Se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbón vegetal (10 %) y se burbujó hidrógeno a través de la mezcla de reacción. Después de 1 h hora no fue detectable material de partida por CCF. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el SAHP de hidroxamida libre como un sólido parduzco con rendimientos cuantitativos (59 mg). El producto en bruto no mostró ninguna impureza como se juzga por CL-EM y RMN.

Ejemplo 2: Procedimientos de ensayo biológico

Cultivo celular y transfecciones. Células TAg-Jurkat se transfectaron por electroporación con 5 µg de construcciones pBJ5 marcadas con FLAG-epítope para la expresión de proteínas recombinantes. Las células se recogieron 48 h después de la transfección.

Ensayos de HDAC. Histonas incorporadas en [³H]-acetato se aislaron de células HeLa tratadas con butirato por cromatografía en hidroxiapatita (como se describe en Tong y col., Nature 1997, 395, 917-921.) Los inmunoprecipitados se incubaron con 1,4 µg (10.000 dpm) de histonas durante 3 h a 37 °C. La actividad de HDAC se

determinó por recuento por centelleo del [³H]-ácido acético soluble en acetato de etilo (como se describe en Taunton y col., Science 1996, 272, 408-411). Los compuestos se añadieron en DMSO de forma que las concentraciones del ensayo final fueran del 1 % de DMSO. Las CI₅₀ se calcularon usando el software Prism 3.0. El ajuste de curvas se hizo sin limitaciones usando los parámetros del programa Sigmoidal-Dose Response. Todos los puntos de datos se adquirieron por duplicado y las CI₅₀ se calculan a partir de los resultados compuestos de al menos dos experimentos separados.

Ejemplo 3: Actividad *in vivo*

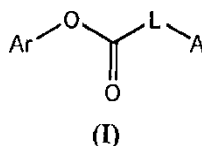
Aunque puede utilizarse una variedad de procedimientos, un procedimiento a modo de ejemplo por el que la actividad *in vivo* de los compuestos inventivos se determina es trasplantando subcutáneamente una masa tumoral deseada en ratones. Entonces, el tratamiento con fármaco se inicia cuando la masa tumoral alcanza aproximadamente 100 mm³ después del trasplante de la masa tumoral. Entonces, una composición adecuada, como se describe en más detalle anteriormente, se administra a los ratones, preferentemente en solución salina y también preferentemente se administra una vez al día a dosis de 5, 10 y 25 mg/kg, aunque se apreciará que también pueden administrarse otras dosis. El peso corporal y tamaño del tumor se miden entonces diariamente y se representan cambios en la relación de porcentaje con respecto a los valores iniciales. En casos en los que el tumor trasplantado se ulcera, la pérdida de peso supera el 25-30 % de la pérdida de peso de control, el peso del tumor alcanza el 10 % del peso corporal del ratón portador del cáncer o el ratón portador del cáncer está muriendo, el animal se sacrifica según las pautas para el bienestar animal.

Ejemplo 4: Ensayos para identificar posibles compuestos antiprotozoicos por inhibición de histona desacetilasa

Como se detalla en la patente de EE.UU. número 6.068.987, los inhibidores de histona desacetilasas también pueden ser útiles como agentes antiprotozoicos. En el presente documento se describen ensayos para la actividad e inhibición de histona desacetilasas y se describe una variedad de enfermedades protozoicas conocidas.

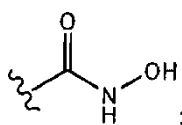
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 A es



L es un alquilideno C₄₋₈ sin ramificar; y

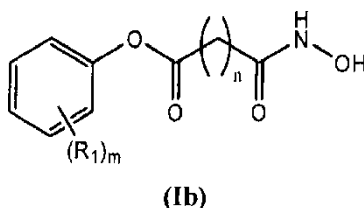
Ar es resto arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

10 en la que un resto alquilideno es un radical divalente sin sustituir lineal saturado que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene una valencia libre “-” en ambos extremos del radical.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar es fenilo monosustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar es fenilo disustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (Ib):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

n es un número entero entre 4 y 8, ambos incluidos;

m es un número entero entre 1 y 5, ambos incluidos; y

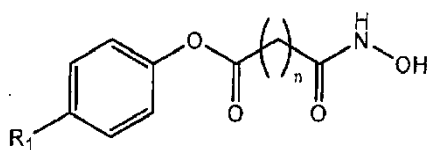
20 R₁ es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir; heteroarilo sustituido o sin sustituir; -OR_A; -C(=O)R_A; -CO₂R_A; -CN; -SCN; -SR_A; -SOR_A; -SO₂R_A; -NO₂; -N(R_A)₂; -NHC(O)R_A; o -C(R_A)₃; en las que cada aparición de R_A es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio.

25 5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que m es 2.

6. El compuesto de 4, en el que

R₁ es -C(=O)OR_A, -C(=O)N(R_A)₂, -C(=O)NH₂, -CHO, -NHC(=O)R_A; y R_A es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

7. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (Ic):



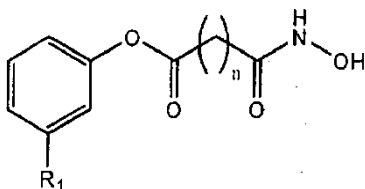
(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

n es 4, 5, 6, 7 u 8; y

R₁ es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir; heteroarilo sustituido o sin sustituir; -OR_A; -C(=O)R_A; -CO₂R_A; -CN; -SCN; -SR_A; -SOR_A; -SO₂R_A; -NO₂; -N(R_A)₂; -NHC(O)R_A; o -C(R_A)₃; en los que cada aparición de R_A es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio.

8. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula:

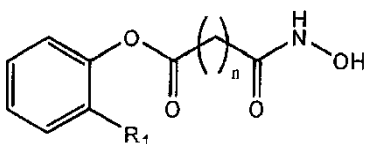


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

n es 4, 5, 6, 7 u 8; y

R₁ es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir; heteroarilo sustituido o sin sustituir; -OR_A; -C(=O)R_A; -CO₂R_A; -CN; -SCN; -SR_A; -SOR_A; -SO₂R_A; -NO₂; -N(R_A)₂; -NHC(O)R_A; o -C(R_A)₃; en los que cada aparición de R_A es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio.

9. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula:

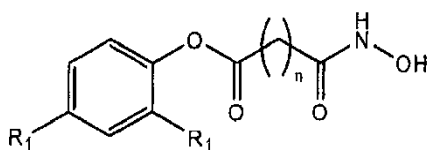


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

n es 4, 5, 6, 7 u 8; y

R₁ es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir; heteroarilo sustituido o sin sustituir; -OR_A; -C(=O)R_A; -CO₂R_A; -CN; -SCN; -SR_A; -SOR_A; -SO₂R_A; -NO₂; -N(R_A)₂; -NHC(O)R_A; o -C(R_A)₃; en las que cada aparición de R_A es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio.

10. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

n es 4, 5, 6, 7 u 8; y

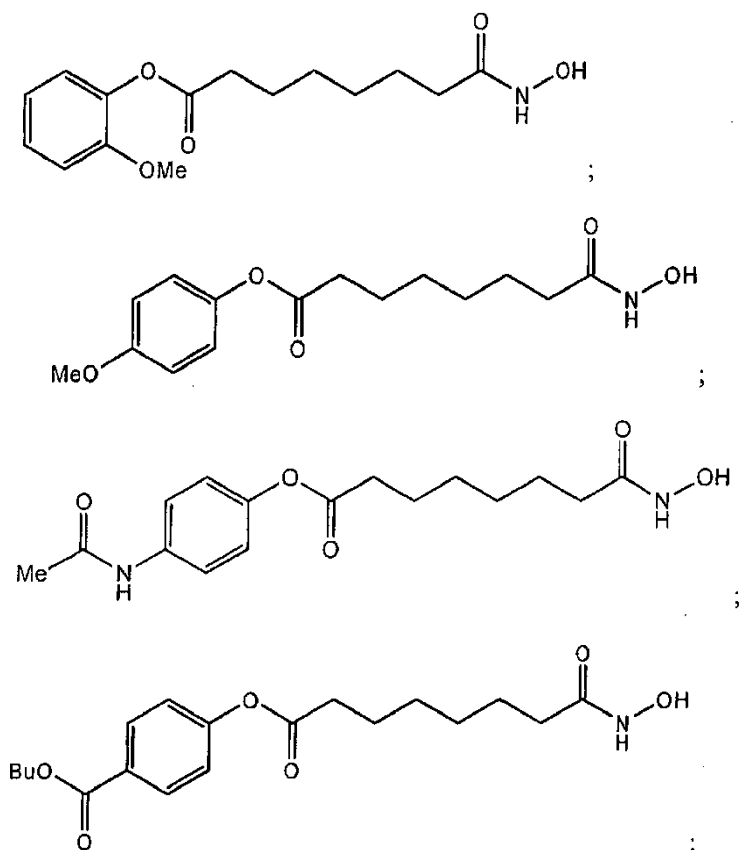
R₁ es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; acilo sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar; arilo sustituido o sin sustituir; heteroarilo sustituido o sin sustituir; -OR_A; -C(=O)R_A; -CO₂R_A; -CN; -SCN; -SR_A; -SOR_A; -SO₂R_A; -NO₂; -N(R_A)₂; -NHC(O)R_A; o -C(R_A)₃; en los que cada aparición de R_A es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; resto alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio.

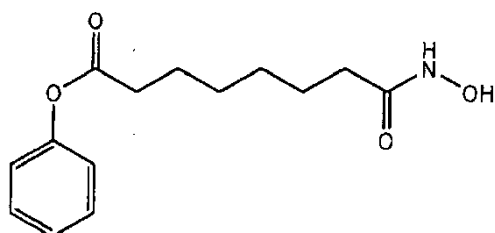
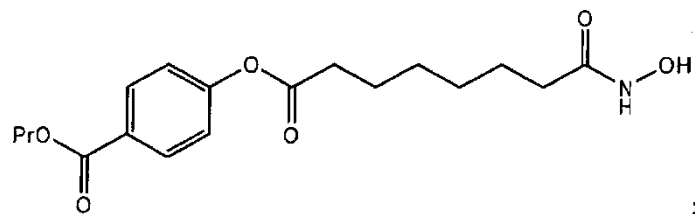
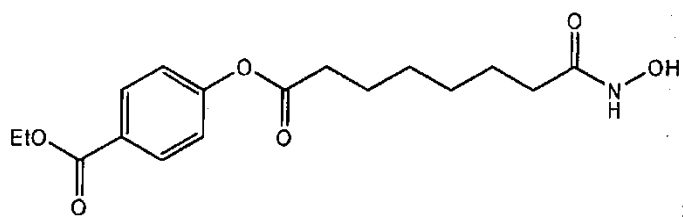
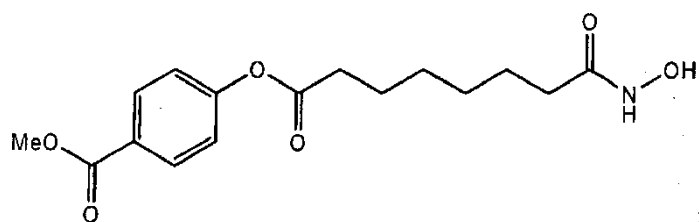
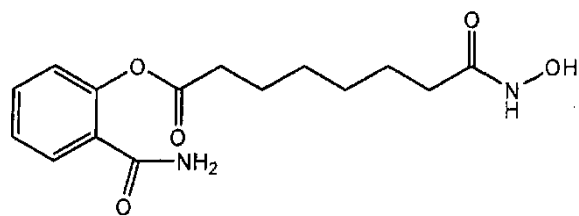
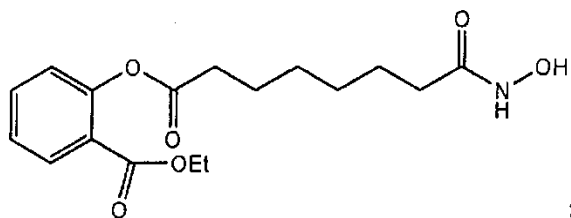
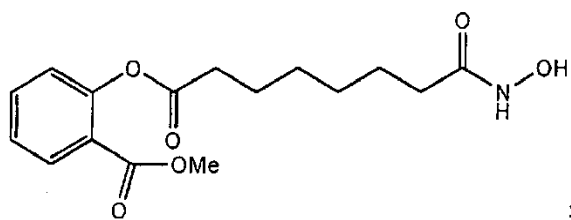
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que n es 5, 6 ó 7.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que n es 6.

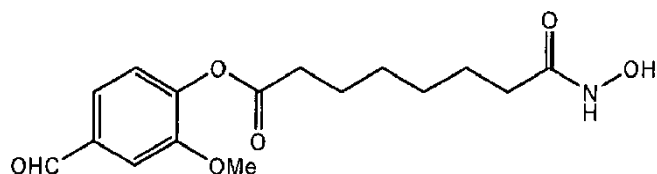
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que R₁ es halógeno, -OR_A, -N(R_A)₂, -NHR_A, alquilo C₁-C₆, acilo sustituido o sin sustituir, -C(=O)OR_A, -C(=O)N(R_A)₂, -C(=O)NH₂, -CHO o -NHC(=O)R_A; y R_A es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula:





o



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 15. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R_1 es $-C(=O)OR_A$; y R_A es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, n-hexilo o sec-hexilo.
16. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R_1 es $-C(=O)OR_A$; y R_A es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, n-hexilo o sec-hexilo.
- 10 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una de las reivindicaciones 1-16 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
18. Un procedimiento *in vitro* de inhibición de histona desacetilasa, comprendiendo el procedimiento las etapas de: poner en contacto una histona desacetilasa con un compuesto de una de las reivindicaciones 1-16.
19. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que la histona desacetilasa se purifica.
- 15 20. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que la histona desacetilasa está en una célula.
21. El procedimiento de la reivindicación 18, 19 ó 20, en el que la histona desacetilasa es HDAC6.
22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para su uso en el tratamiento de un sujeto con un trastorno proliferativo.
23. El compuesto de la reivindicación 22, en el que el sujeto es un mamífero o ser humano.
- 20 24. El compuesto de la reivindicación 22 ó 23, en el que el trastorno proliferativo es cáncer, una enfermedad inflamatoria, un trastorno proliferativo asociado a la piel, linfoma cutáneo de linfocitos T, cáncer de piel, crecimiento de piel benigno, psoriasis, dermatitis o neurofibromatosis.
25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 22, 23 ó 24, en el que dicho compuesto se proporciona para administración tópica.
- 25 26. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para su uso en el tratamiento de un sujeto con caída del cabello.
27. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece hiperpigmentación de la piel.

Esterasas en plasma humano y de ratón		
Esterasa	Plasma humano (mg/l)	Plasma de ratón (mg/l)
BChE (EC 3.1.1.8)	5	2,6
AChE (EC 3.1.1.7)	0,008	0,2
PON1 (EC 3.1.8.1)	50	25
Albúmina	50000-60000	50000-60000
Carboxilesterasa (E.C. 3.1.1.1)	0	80

FIG. 1

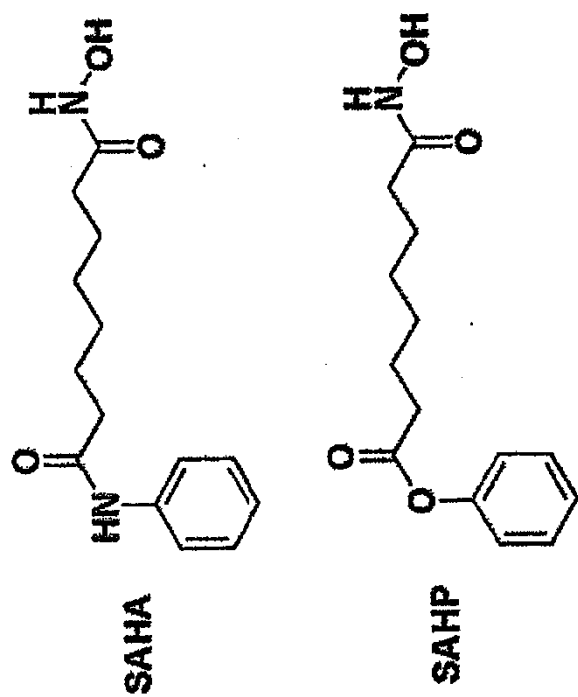


FIG. 2

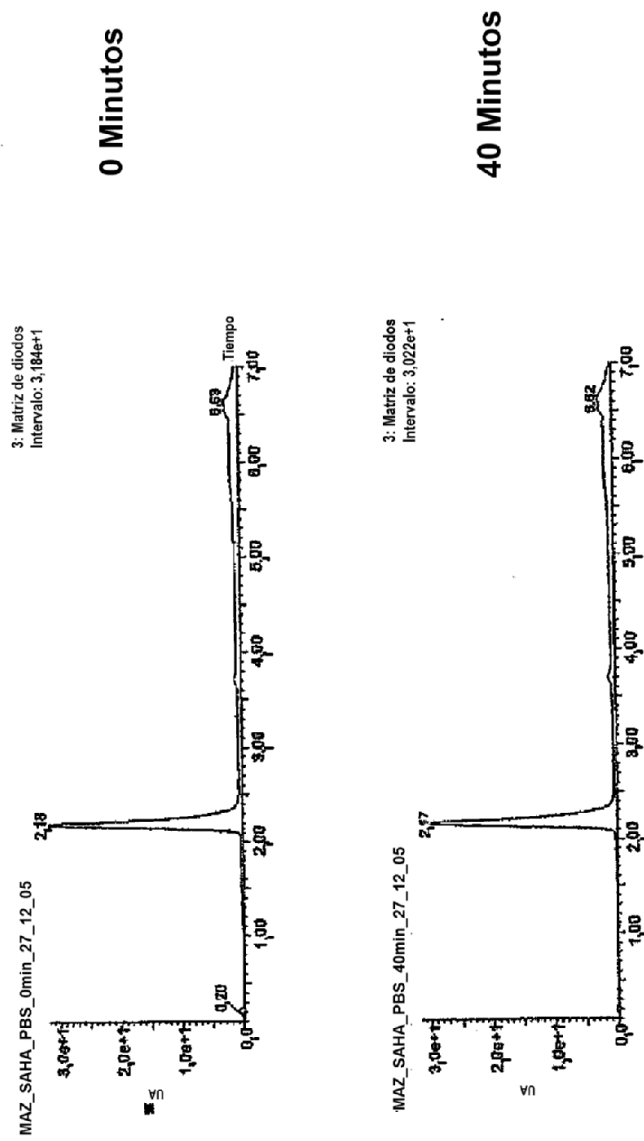


FIG. 3

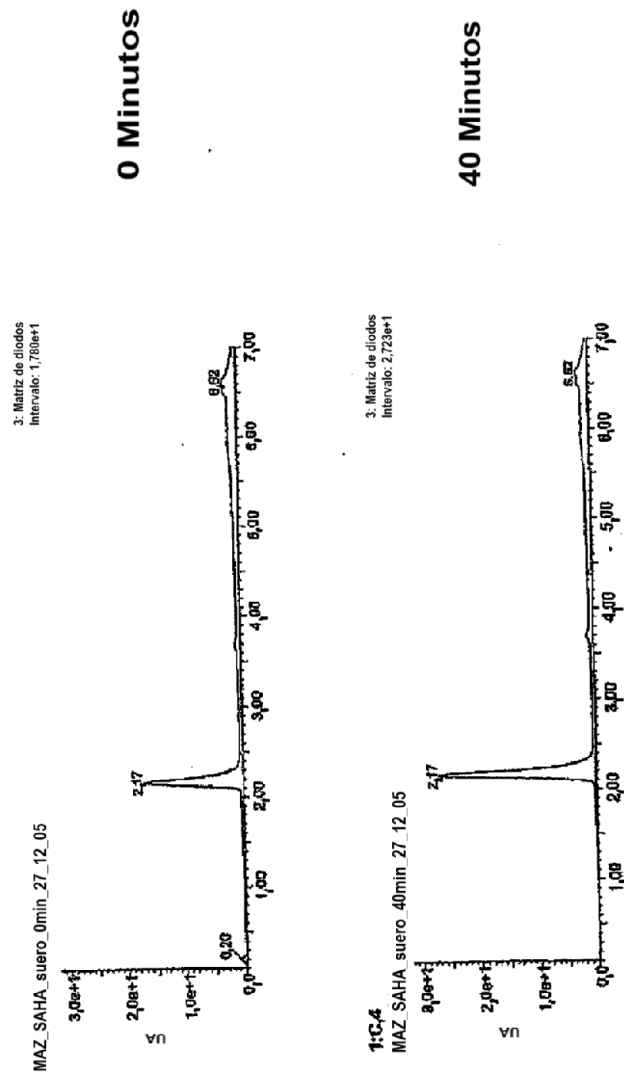


FIG. 4

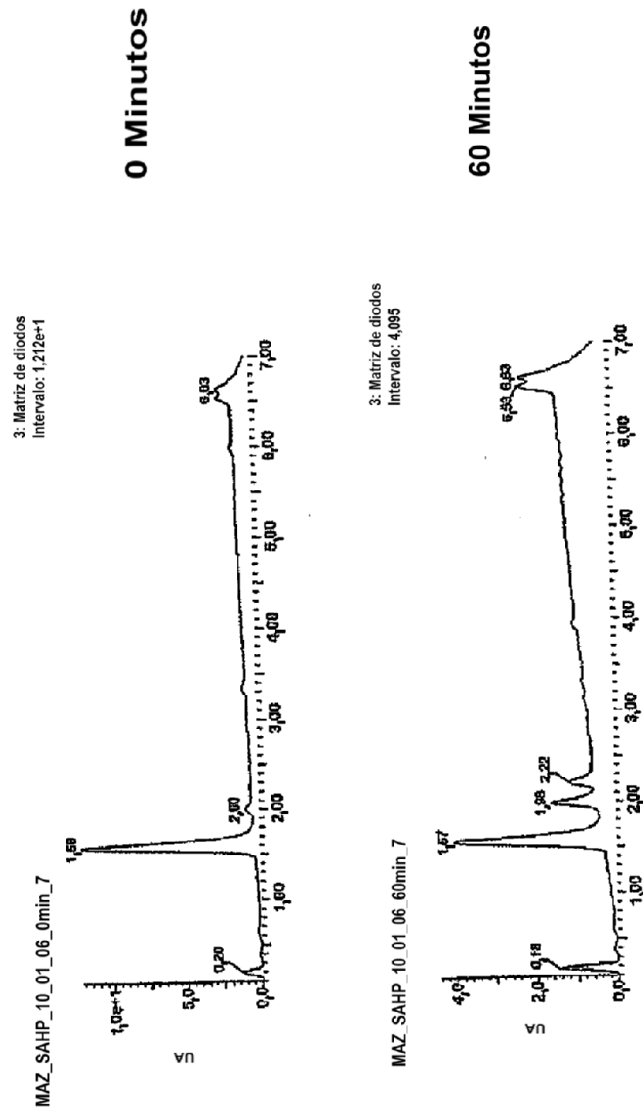


FIG. 5

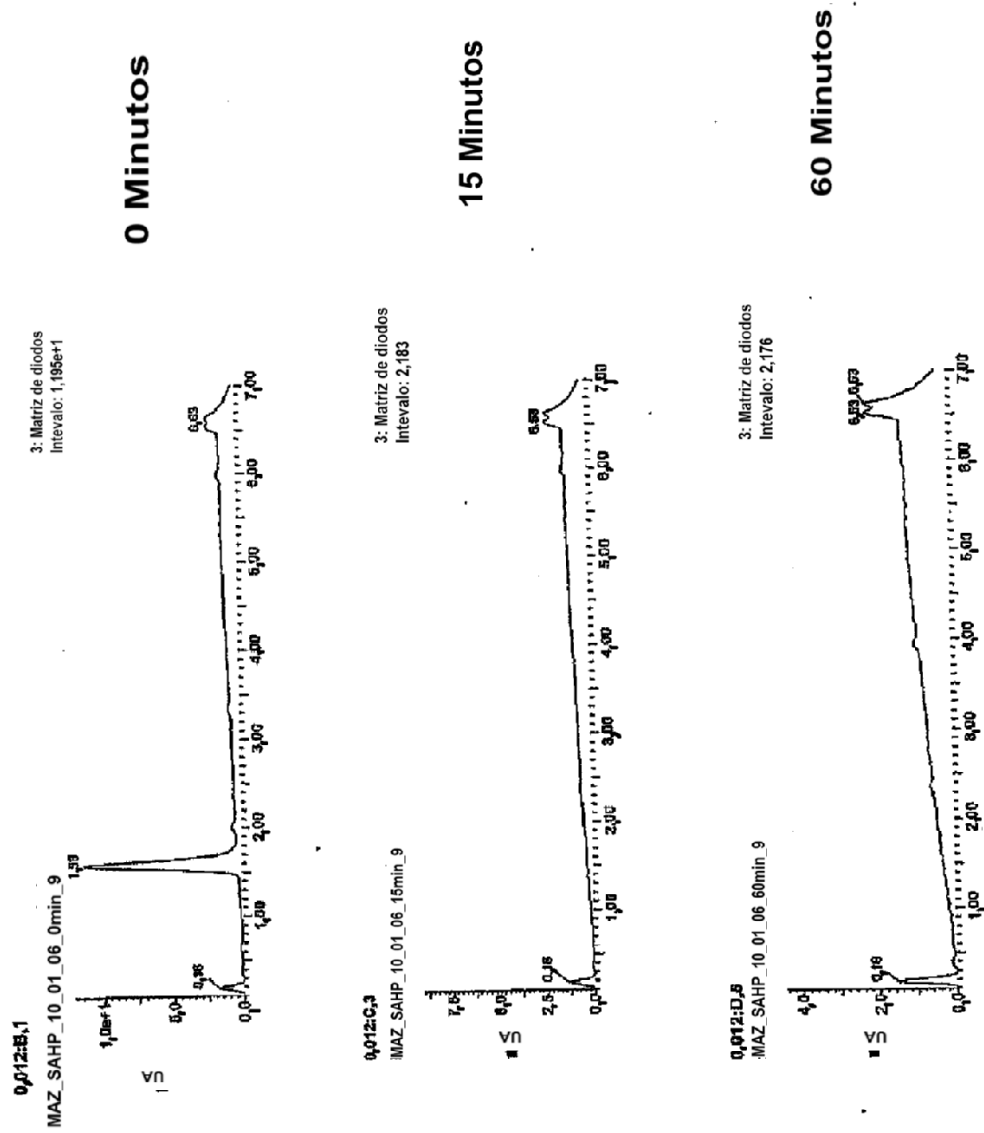


FIG. 6

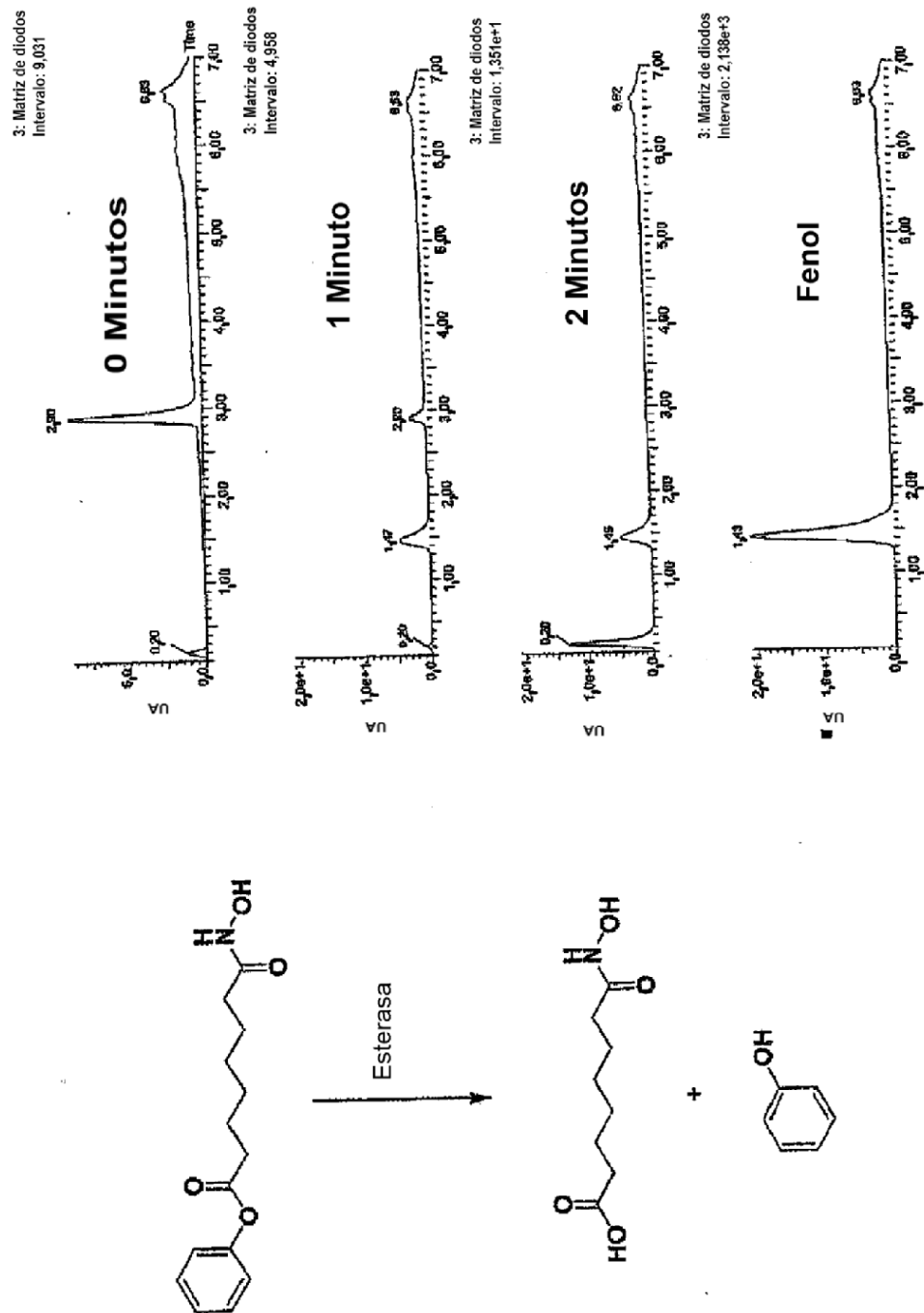


FIG. 7

Efecto de suero humano sobre la hidrólisis de SAHP

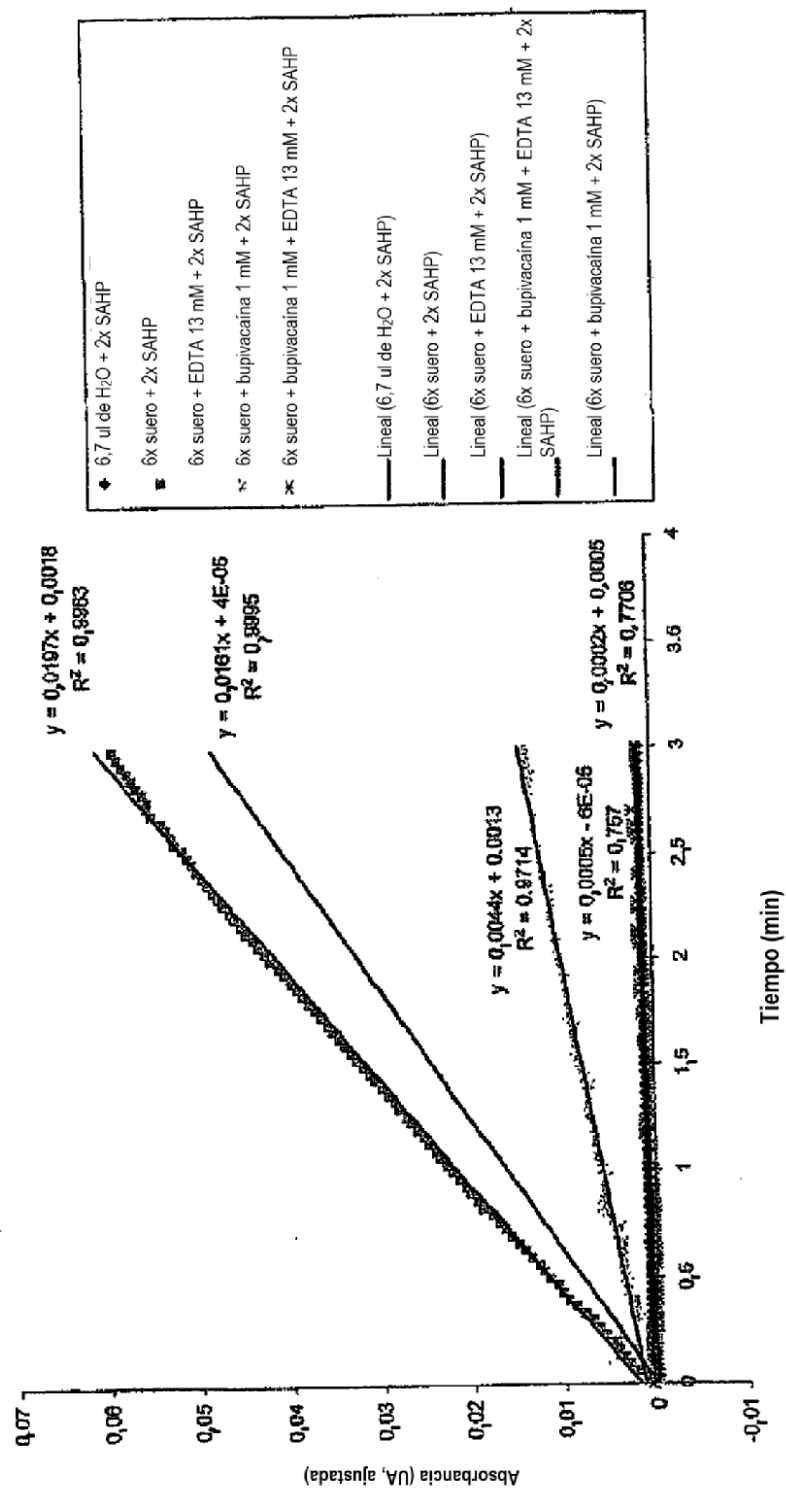


FIG. 8

Contribución de paraxonasa a la escisión SAHP

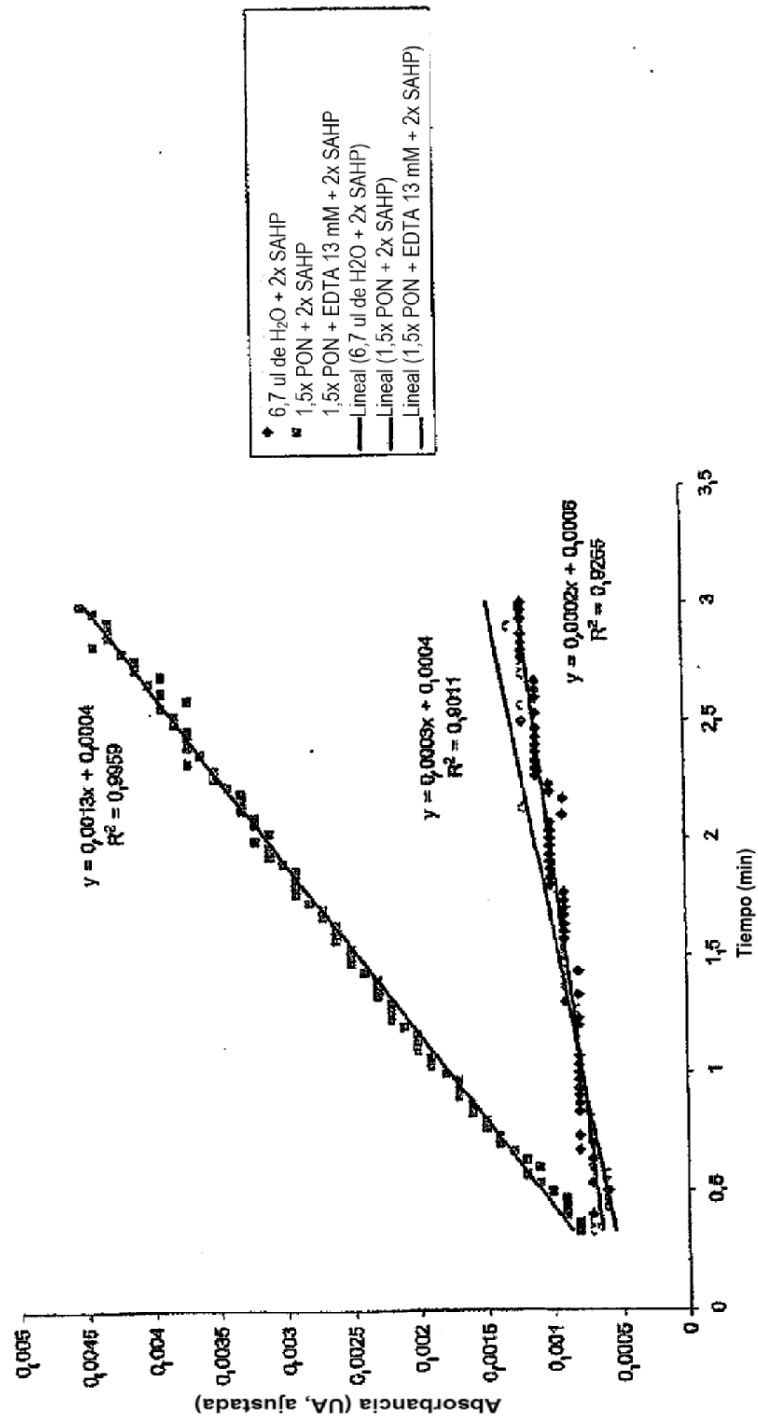


FIG. 9

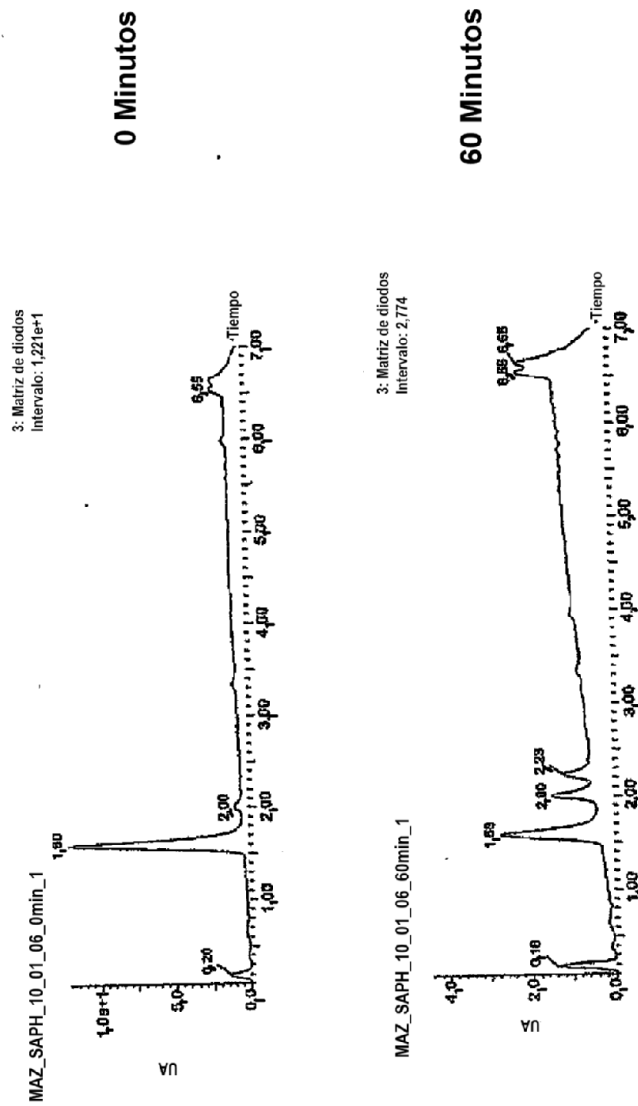


FIG. 10

Efecto de los compuestos sobre la acetilación de lisina

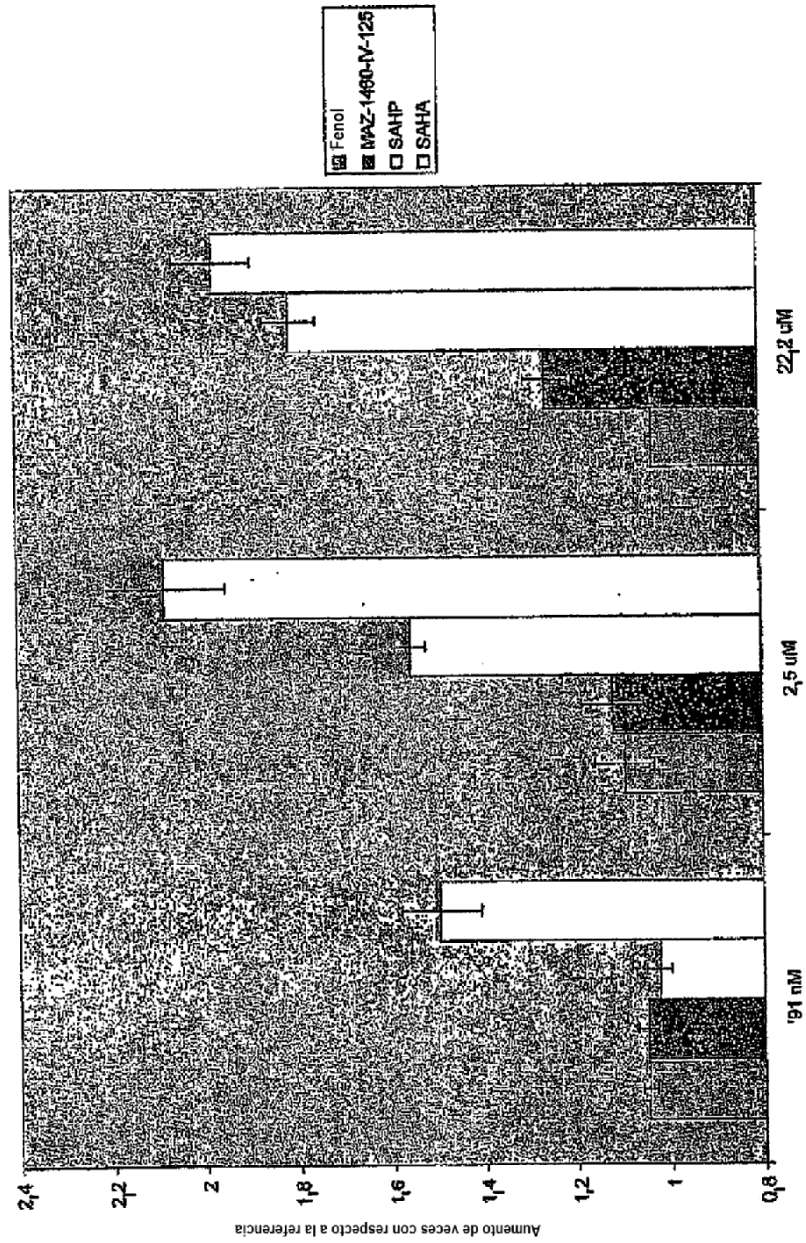


FIG. 11

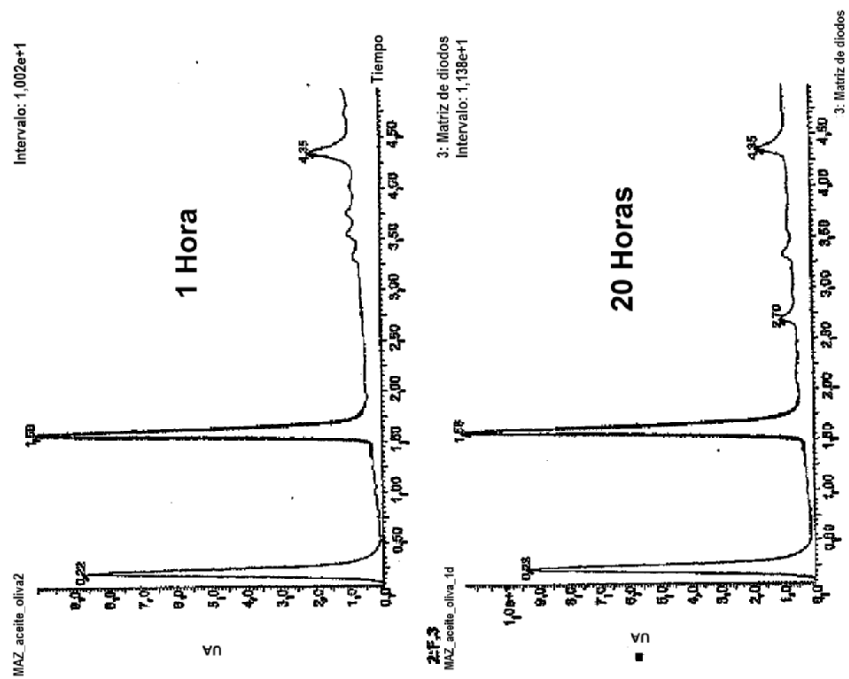
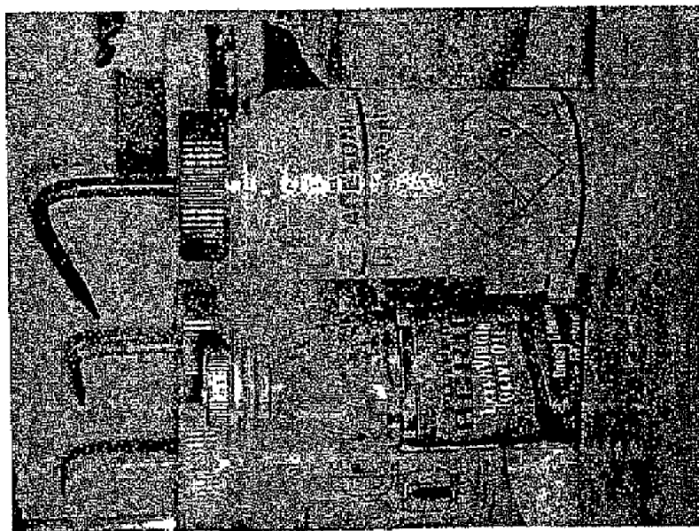


FIG. 12



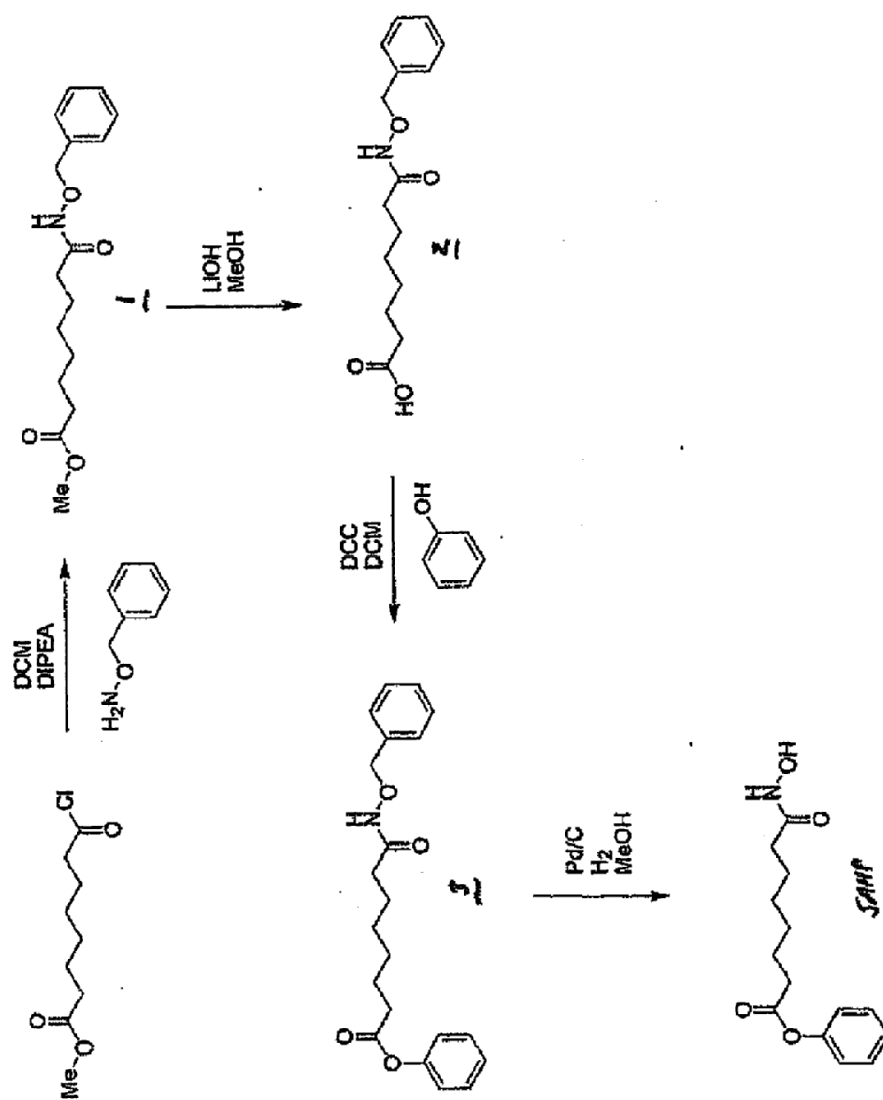
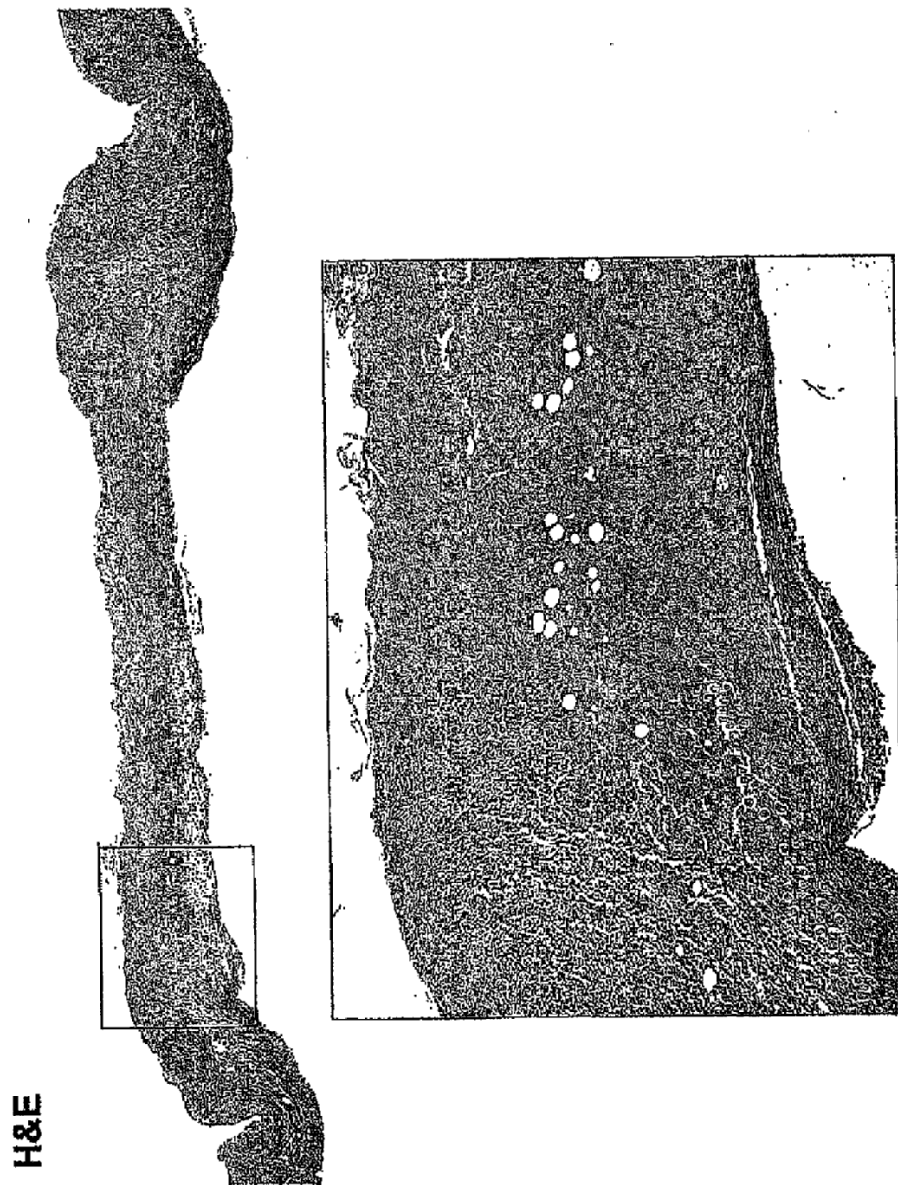


FIG. 13



ACh3K18



FIG. 15