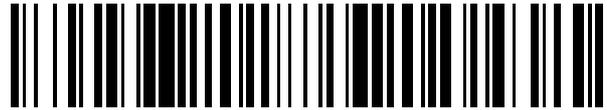


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 509 342**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 7/12 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2006 E 06794937 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 2077999**

54 Título: **Hidroxamatos como inhibidores de histona desacetilasa**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.10.2014

73 Titular/es:

**CHROMA THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
92 MILTON PARK
ABINGDON, OXFORDSHIRE OX14 4RY, GB**

72 Inventor/es:

**MOFFAT, DAVID FESTUS CHARLES;
DAY, FRANCESCA ANN;
PATEL, SANJAY RATILAL;
BELFIELD, ANDREW JAMES;
DONALD, ALISTAIR DAVID GRAHAM;
DAVIDSON, ALAN HORNSBY y
DRUMMOND, ALAN HASTINGS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 509 342 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

Hidroxamatos como inhibidores de histona desacetilasa

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben miembros de la familia de enzimas histona desacetilasa y a su uso en el tratamiento de enfermedades de proliferación celular, incluyendo cánceres, enfermedades de poliglutamina, por ejemplo, enfermedad de Huntington, enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo, artritis reumatoide y rechazo al trasplante de órganos, diabetes, trastornos hematológicos, enfermedad inflamatoria, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y las secuelas inflamatorias de infección.

Antecedentes de la invención

En células eucariotas el ADN está empaquetado con histonas, formando cromatina. Aproximadamente 150 pares de bases de ADN están empaquetadas dos veces alrededor de un octámero de histonas (dos de cada una de las histonas 2A, 2B, 3 y 4) formando un nucleosoma, la unidad básica de cromatina. La estructura ordenada de cromatina necesita ser modificada con el fin de permitir la transcripción de genes asociados. La regulación de la transcripción es clave para la diferenciación, proliferación y apoptosis y, por tanto, está rigurosamente controlada. El control de los cambios en la estructura de la cromatina (y por ello de la transcripción) está mediada por modificaciones covalentes a histonas, de la forma más destacable de las colas del extremo terminal N. Las modificaciones covalentes (por ejemplo, metilación, acetilación, fosforilación y ubiquitinación) de las cadenas laterales de aminoácidos están mediadas por vía enzimática (una revisión de las modificaciones covalentes de histonas y su papel en la regulación de la transcripción puede encontrarse en Berger SL 2001 Oncogene 20, 3007-3013; para revisiones de la acetilación y transcripción de histonas véase Grunstein M 1997 Nature 389, 349-352; Wolffe AP 1996 Science 272, 371-372; y Wade PA et al 1997 Trends Biochem Sci 22, 128-132).

La acetilación de histonas está asociada con áreas de cromatina que son activas a nivel de transcripción, mientras que los nucleosomas con bajos niveles de acetilación son, de forma típica, silentes a nivel de transcripción. El estado de acetilación de histonas está controlado por dos clases de enzimas de actividades opuestas; las histona acetiltransferasas (HAT) y las histona desacetilasas (HDAC). Se cree que en células transformadas la expresión inapropiada de HDAC da lugar al silenciamiento de genes supresores tumorales (para una revisión de los posibles papeles de HDAC en tumorigénesis véase Gray SG and Teh BT 2001 Curr Mol Med 1, 401-429). Inhibidores de enzimas HDAC se han descrito en la literatura y muestran inducir la reactivación transcripcional de determinados genes dando lugar a la inhibición de la proliferación de células cancerosas, inducción de apoptosis e inhibición de crecimiento tumoral en animales (véase para una revisión Kelly WK et al 2002 Expert Opin Investig Drugs 11, 1695-1713). Tales hallazgos sugieren que los inhibidores de HDAC tienen un potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer (Kramer OH et al 2001 Trends Endocrinol 12, 294-300, Vigushin DM and Coombes RC 2002 Anticancer Drugs 13, 1-13).

Además, otros autores han propuesto que la actividad de HDAC aberrante o la acetilación de histona está implicada en las siguientes enfermedades y trastornos; enfermedad de poliglutamina, por ejemplo, enfermedad de Huntington (Hughes RE 2002 Curr Biol 12, R141-R143; McCampbell A et al 2001 Proc Soc Natl Acad Sci 98, 15179-15184; Hockly E et al 2003 Proc Soc Natl Acad Sci 100, 2041-2046), otras enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer (Hempen B and Brion JP 1996, J Neuropathol Exp Neurol 55, 964-972), enfermedad autoinmunitaria y rechazo al trasplante de órganos (Skov S et al 2003 Blood 101, 14 30-1438; Mishra N et al 2003 J Clin Invest 111, 539-552), diabetes (Mosley AL and Ozcan S 2003 J Biol Chem 278, 19660 - 19666) y complicaciones diabéticas, infección (incluyendo infección por protozoos (Darkin-Rattray, SJ et al 1996 Proc Soc Natl Acad Sci 93, 13143-13147)) y trastornos hematológicos incluyendo talasemia (Witt O et al 2003 Blood 101, 2001-2007). Las observaciones contenidas en estos manuscritos sugieren que la inhibición de HDAC tendrá un beneficio terapéutico en estas enfermedades y en otras relacionadas.

Se han sugerido muchos tipos de compuestos inhibidores de HDAC, y en la actualidad están siendo evaluados clínicamente algunos de dichos compuestos, para el tratamiento de cánceres. Por ejemplo, las siguientes publicaciones de patente divulgan tales compuestos:

US 5,369,108 y WO 01/18171	WO 03/076400
US 4,254,220	WO 03/076401
WO 01/70675	WO 03/076421
WO 01/38322	WO 03/076430
WO 02/30879	WO 03/076422
WO 02/26703	WO 03/082288

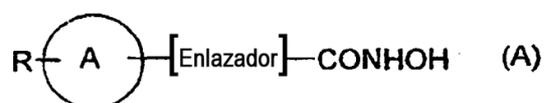
(continuación)

WO 02/069947	WO 031087057
WO 02/26696	WO 03/092686
WO 03/082288	WO 03/066579
WO 02/22577	WO 03/011851
WO 03/075929	WO 04/013130
WO 03/076395	WO 04/110989
WO 04/092115	WO 05/007091
WO 04/0224991	WO 05/030704
WO 05/014588	WO 05/013958
WO 05/018578	WO 05/028447
WO 05/019174	WO 05/02690
WO 05/004861	

WO 03/066579 divulga hidroxamatos como inhibidores de histona desacetilasa.

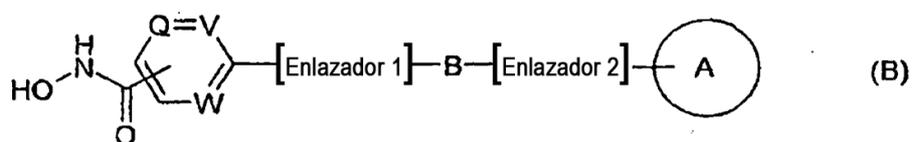
WO 03/076395 divulga derivados de carboilamino como inhibidores de histona desacetilasa.

Muchos de los inhibidores de HDAC conocidos en la técnica tienen un patrón estructural, que se puede representar como en la fórmula (A):



5 en la que el anillo A es un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico con sustituyentes R opcionales, y [Enlazador] es un radical enlazador de diversos tipos. El grupo hidroxamato funciona como un grupo de unión a metal, que interacciona con el ion metálico del sitio activo de la enzima HDAC, que está ubicada en la base de un bolsillo en la estructura de la enzima plegada. El anillo o sistema de anillo A se ubica en el interior, o en la entrada al bolsillo que contiene el ion metálico, extendiéndose el radical $-\text{[Enlazador]}-$ más profundo en dicho bolsillo de unión a A hasta el grupo ácido hidroxámico de unión al metal. En la técnica, y ocasionalmente en el presente documento, a veces se hace referencia al anillo o sistema de anillo A de modo informal como el "grupo de cabeza" del inhibidor.

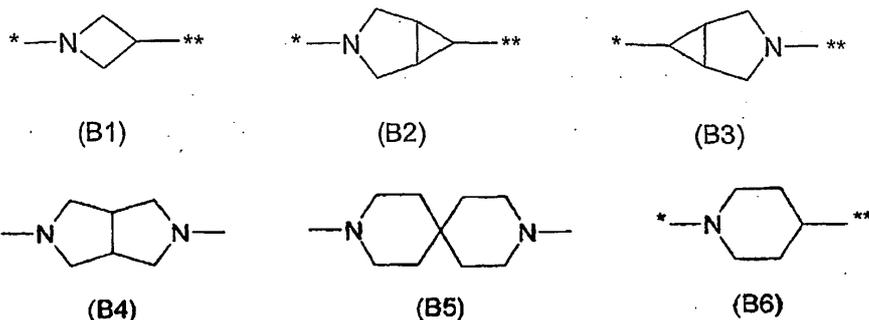
10 La solicitud de patente internacional n.º PCT/GB2006/001779 describe y reivindica una nueva clase de inhibidores de HDAC cuyas estructuras encajan en el patrón general (A). Esta nueva clase consiste en compuestos de fórmula (B) y sus sales, N-óxidos, hidratos y solvatos:



15 en la que

Q, V y W representan de forma independiente -N= o -C=;

B es un radical divalente seleccionado de (B1), (B2), (B3), (B4), y (85).



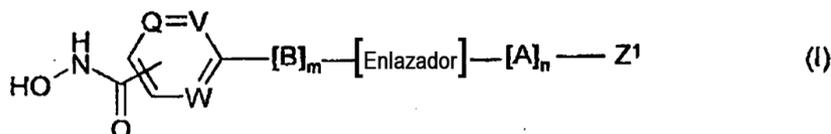
5 en las que el enlace marcado * está enlazado al anillo que contiene Q, V y W a través del -[Enlazador 1]- y el enlace marcado ** está enlazado a A a través del -[Enlazador 2]-; A es un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido; y -[Enlazador 1]- y -[Enlazador 2]- representan, de forma independiente, un enlace, o un radical enlazador divalente.

Breve descripción de la invención

10 La presente invención se basa en el hallazgo de que la introducción de un grupo éster de alfa aminoácido en el patrón molecular (B) del inhibidor de HDAC y determinados patrones estructuralmente similares, facilitan la penetración del agente a través de la membrana celular y, por ello, posibilitan la actividad carboxiesterasa intracelular para hidrolizar el éster para liberar el ácido principal. Una vez cargado, el ácido ya no es fácilmente transportado fuera de la célula, donde se acumula por tanto para aumentar la concentración intracelular de inhibidor de HDAC activo. Esto conduce al aumento en la potencia y la duración de la acción. Por tanto, la invención hace que estén disponibles una clase de compuestos que son conjugados de alfa aminoácidos de estructuras (B) y determinadas estructuras relacionadas. El resto éster del alfa aminoácido es un sustrato para la carboxiesterasa intracelular (también denominada en el presente documento como "motivo esterasa"). Tales conjugados y los correspondientes ácidos principales desesterificados, tienen utilidad farmacéutica en el tratamiento de enfermedades tales como cánceres que se benefician de la inhibición intracelular de HDAC.

Descripción detallada de la invención

20 De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

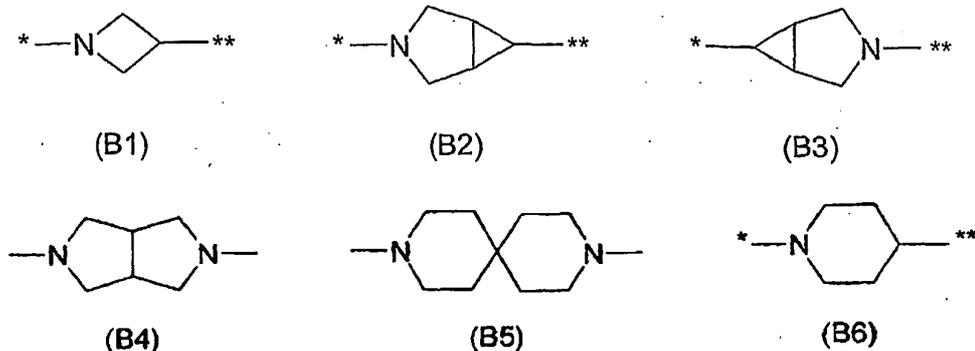


en la que

m y n son, de forma independiente, 0 o 1, con la condición de que al menos uno de m y n sea 1;

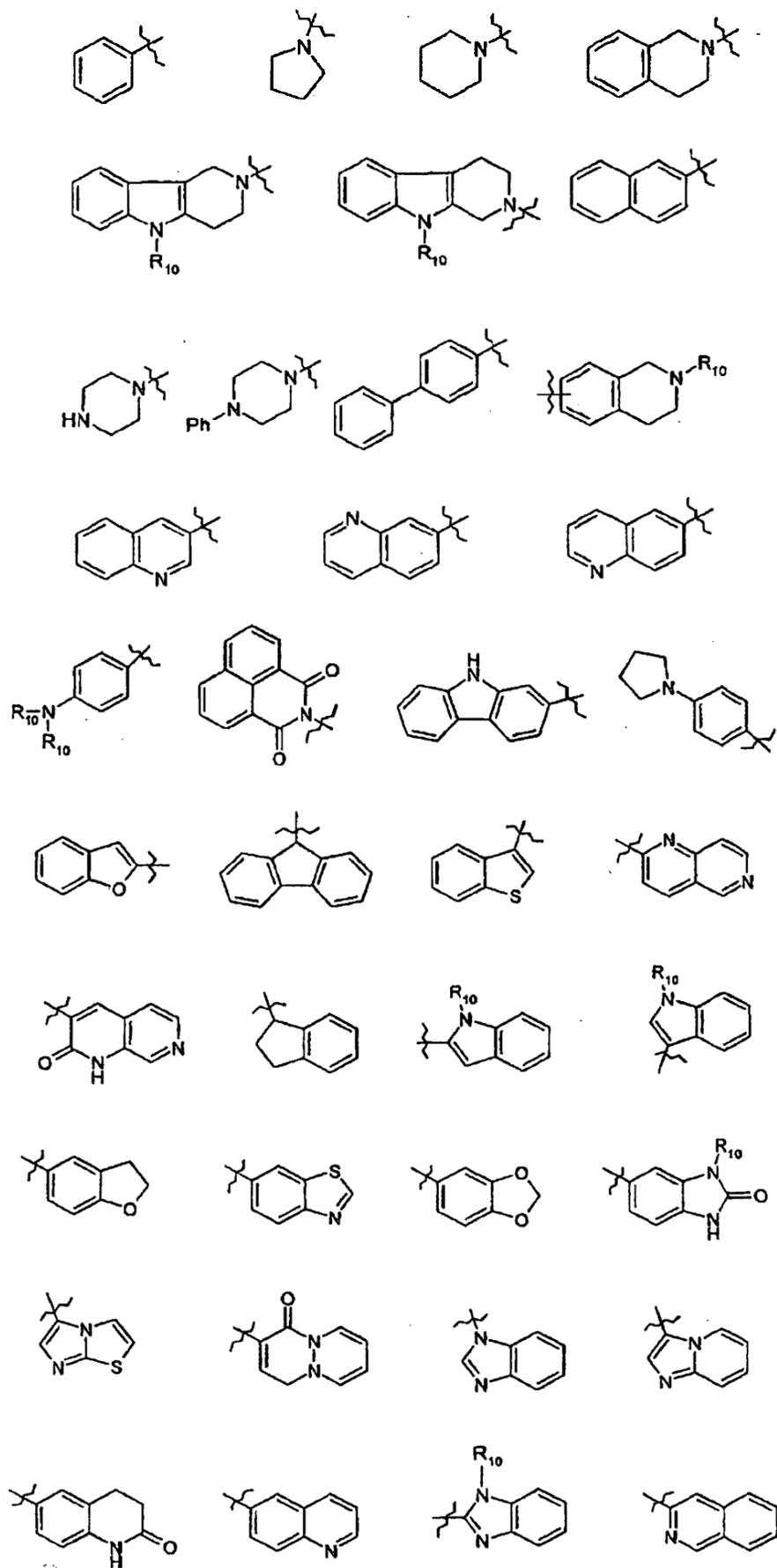
25 Q, V y W representan, de forma independiente, -N= o -C=;

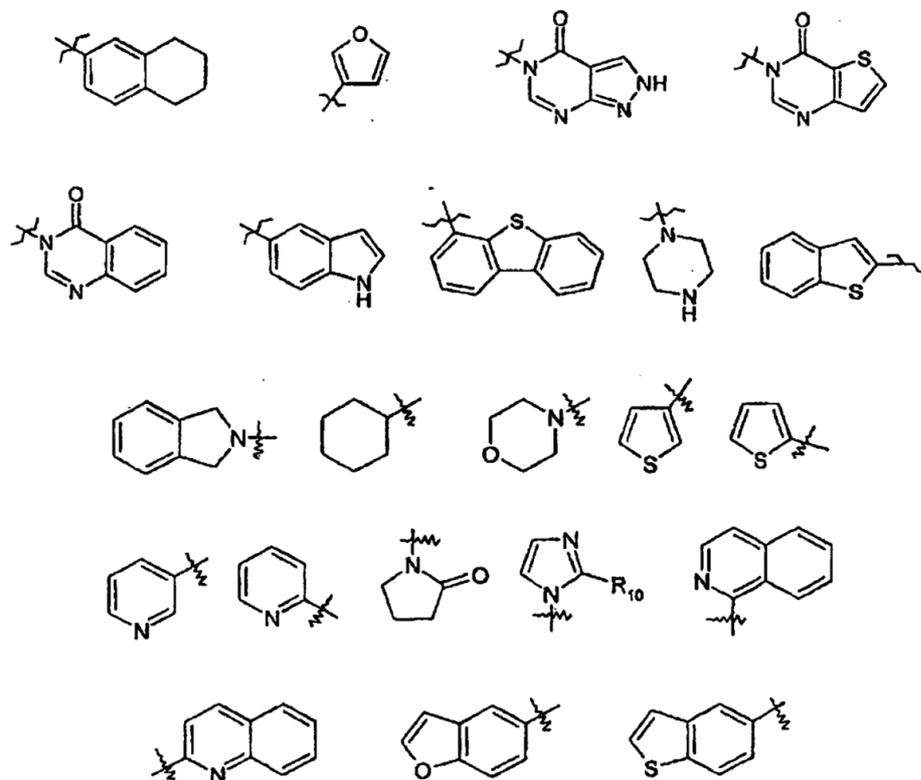
B es un radical divalente seleccionado de (B1), (B2), (B3), (B4), (B5) y (B6):



en las que el enlace marcado * está enlazado al anillo que contiene Q, V y W;

30 A se selecciona de los siguientes anillos, opcionalmente sustituidos:





en las que R_{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , el enlace intersecado por la línea ondulada conecta con el radical $-\text{[Enlazador]}-$, y Z^1 está unido a un átomo de anillo disponible;

-[Enlazador]- se selecciona de:

- 5 (i) un enlace;
- (ii) $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}^{\text{C}}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{C}}-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}}-$, $-\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}^{\text{C}}\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}^{\text{C}}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{NR}^{\text{C}}\text{S}(=\text{O})_2(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{NR}^{\text{D}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{C}}-$, o $-\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{Ar}-$, o $-\text{NR}^{\text{C}}\text{S}(=\text{O})_2(\text{CH}_2)_m\text{Ar}-$ donde R^{C} y R^{D} son, de forma independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o un sustituyente nitrógeno, m es 1, 2 o 3, y Ar es un radical fenilo divalente o un radical heteroarilo divalente mono- o bicíclico que tiene 5 a 13 miembros de anillo;
- 10 y
- (iii) un radical alquilenos C_1-C_6 , alquenileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido que puede contener o terminar opcionalmente en una unión éter ($-\text{O}-$), tioéter ($-\text{S}-$) o amino ($-\text{NR}^{\text{A}}-$) donde R^{A} es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o un sustituyente nitrógeno;

Z^1 es (a) un radical de fórmula $\mathbf{R_1R_2CHNH-Y-L^1-X^1-(CH_2)_z-}$ o (b) un radical de fórmula $\mathbf{R-L^1-Y^1-(CH_2)_z-}$, en la que:

- 15 **R** es un radical de fórmula (X) o (Y)



R_1 un grupo éster que es hidrolizable por

una o más enzimas esterasas intracelulares con un grupo ácido carboxílico, dicho grupo éster es un grupo éster de fórmula $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}_9$ en la que R_9 es $\text{R}_7\text{R}_8\text{CH}-$ en el que

- 20 (i) R_7 es hidrógeno o alquil $(C_1-C_3)-(Z^1)_a-$ [alquilo $(C_1-C_3)]_{-b}$ o alquenil $(C_2-C_3)-(Z^1)_a-$ [alquilo $(C_1-C_3)]_{-b}$ opcionalmente sustituido donde a y b son, de forma independiente, 0 o 1 y Z^1 es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{NR}_{10}-$ donde R_{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , y R_8 es hidrógeno o alquilo $(C_1-C_3)-$;

(ii) R₇ es hidrógeno o R₁₀R₁₁N-alquil (C₁-C₃)- opcionalmente sustituido donde R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o R₁₀ y R₁₁ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 5 o 6 átomos de anillo o un sistema de anillo heterocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos de anillo, y R₈ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃)-; o

5 (iii) R₇ y R₈ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 7 átomos de anillo o un sistema de anillo carbocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos de anillo;

R₆ es hidrógeno; o alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos o -(C=O)R₃, -(C=O)OR₃, o -(C=O)NR₃ donde R₃ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido.

10 R₂ es

(i) un grupo alquilo C₁-C₆, fenilo, 2-, 3- o 4-hidroxifenilo, 2-, 3- o 4-metoxifenilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, bencilo, feniletilo, 2-, 3-, o 4-hidroxibencilo, 2-, 3- o 4-benciloxibencilo, 2-, 3- o 4-alcoxi C₁-C₆-bencilo, o benciloxi(alquilo C₁-C₆); o

15 (ii) el grupo caracterizador de un α aminoácido natural, en el que cualquier grupo funcional puede estar protegido; o

(iii) un grupo -[Alk]_nR₆ en la que Alk es un grupo alquilo (C₁-C₆) o alqueno (C₂-C₆) opcionalmente interrumpido por uno o más átomos de -O- o -S- o grupos -N(R₇)- [en la que R₇ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆)], n es 0 o 1, y R₆ es un grupo cicloalquilo o cicloalqueno opcionalmente sustituido; o

20 (iv) un grupo bencilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de fórmula -OCH₂COR₈ donde R₈ es hidroxilo, amino, alcoxi (C₁-C₆), fenil-alcoxi (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆), di(alquilamino (C₁-C₆)), fenil-alquilamino (C₁-C₆), el residuo de un aminoácido o haluro de ácido, éster o derivado amida del mismo, estando dicho residuo enlazado a través de un enlace amida, seleccionándose dicho aminoácido de glicina, α o β alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, serina, treonina, cisteína, metionina, asparagina, glutamina, lisina, histidina, arginina, ácido glutámico y ácido aspártico; o

25 (v) un grupo heterocíclico-alquilo (C₁-C₆), estando cualquiera no sustituido o mono- o disustituido en el anillo heterocíclico con halo, nitro, carboxi, alcoxi (C₁-C₆), ciano, alcanilo (C₁-C₆), trifluorometil-alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, formilo, amino, alquilamino (C₁-C₆), di-alquilamino (C₁-C₆), mercapto, alquil (C₁-C₆)tio, hidroxilo alquilo (C₁-C₆), mercapto alquilo (C₁-C₆) o alquil (C₁-C₆)-fenilmetilo; o

(vi) un grupo -CR_aR_bR_c en la que:

30 cada uno de R_a, R_b y R_c es de forma independiente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), fenilalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈); o

R_c es hidrógeno y R_a y R_b son, de forma independiente, fenilo o heteroarilo tal como piridilo; o

35 R_c es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), fenilalquilo (C₁-C₆), o cicloalquilo (C₃-C₈), y R_a y R_b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros; o

R_a, R_b y R_c junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo tricíclico (por ejemplo adamantilo); o

40 R_a y R_b son cada uno, de forma independiente, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), fenilalquilo (C₁-C₆), o un grupo como el definido para R_c más adelante distinto de hidrógeno, o R_a y R_b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico, y R_c es hidrógeno, -OH, -SH, halógeno, -CN, -CO₂H, perfluoroalquilo (C₁-C₄), -CH₂OH, -CO₂-alquilo (C₁-C₆), -O-alquilo (C₁-C₆), -O-alqueno (C₂-C₆), -S-alquilo (C₁-C₆), -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -S-alqueno (C₂-C₆), -SO-alqueno (C₂-C₆), -SO₂-alqueno (C₂-C₆) o un grupo -Q-W en el que Q representa un enlace o -O-, -S-, -SO- o -SO₂- y W representa un grupo fenilo, fenilalquilo, cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo, cicloalqueno (C₄-C₈), cicloalquenoil (C₄-C₈)-alquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, dicho grupo W puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de, hidroxilo, halógeno, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo (C₁-C₆), -CONH₂, -CONH-alquilo (C₁-C₆), -CONH-alquilo (C₁-C₆)₂, -CHO, -CH₂OH, perfluoroalquilo (C₁-C₄), -O-alquilo (C₁-C₆), -S-alquilo (C₁-C₆), -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -NO₂, -NH₂, -NH-alquilo (C₁-C₆), -N(alquilo (C₁-C₆))₂, -NHCO-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₄-C₈), fenilo o bencilo;

Y es un enlace, -C(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)O-, -C(=O)NR₃-, -C(=S)-NR₃-, -C(=NH)-NR₃ o -S(=O)₂NR₃- en las que R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

Y^1 es un enlace, $-(C=O)-$, $-S(O_2)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-(C=O)NR_3-$, $-NR_3(C=O)-$, $-S(O_2)NR_3-$, $-NR_3S(O_2)-$, o $-NR_3(C=O)NR_4-$, donde R_3 y R_4 son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido,

5 L^1 es un radical divalente de fórmula $-(Alk^1)_m(Q)_n(Alk^2)_p-$ donde m , n y p son, de forma independiente, 0 o 1,

10 Q es (i) un radical carbocíclico o heterocíclico mono- o bicíclico divalente, opcionalmente sustituido que tiene 5 - 13 miembros de anillo, o (ii), en el caso en el que p es 0, un radical divalente de fórmula $-Q^1-X^2-$ en el que X^2 es $-O-$, $-S-$ o NR^A- en el que R^A es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, y Q^1 es un radical carbocíclico o heterocíclico mono- o bicíclico divalente, opcionalmente sustituido que tiene 5 - 13 miembros de anillo,

15 Alk^1 y Alk^2 representan, de forma independiente, radicales cicloalquilo C_3-C_7 divalentes opcionalmente sustituidos, o radicales alquileo C_1-C_6 , alquilenilo C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6 lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que puede contener o terminar opcionalmente en una unión éter ($-O-$), tioéter ($-S-$) o amino ($-NR^A-$) donde R^A es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

15 X^1 es un enlace, $-C(=O)-$; o $-S(=O)_2-$; $-NR_4C(=O)-$, $-C(=O)NR_4-$, $-NR_4C(=O)-NR_5-$, $-NR_4S(=O)_2-$, o $-S(=O)_2NR_4-$ donde R_4 y R_5 son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

z es 0 o 1; y

20 en las que el término "opcionalmente sustituido" significa sustituido con hasta cuatro sustituyentes compatibles, seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxialquilo C_1-C_6 , mercapto, mercaptoalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -tio, fenilo, halo incluyendo fluoro, bromo y cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, nitrilo $-CN$, oxo, $-COOH$, $-COOR^A$, $-COR^A$, $-SO_2R^A$, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-CONHR^A$, $-SO_2NHR^A$, $-CONR^AR^B$, $-SO_2NR^AR^B$, $-NH_2$, $-NHR^A$, $-NR^AR^B$, $-OCONH_2$, $-OCONHR^A$, $-OCONR^AR^B$, $-NHCOR^A$, $-NHCOOR^A$, $-NR^BCOOR^A$, $-NHSO_2OR^A$, $-NR^BSO_2OH$, $-NR^BSO_2OR^A$, $-NHCONH_2$, $-NR^ACONH_2$, $-NHCONHR^B$, $-NR^ACONHR^B$, $-NHCONR^AR^B$, o $-NR^ACONR^AR^B$ donde R^A y R^B son, de forma independiente, un alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo o heteroarilo monocíclico que tienen 5 o 6 átomos de anillo, o R^A y R^B cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un grupo aminocíclico tal como morfolino, piperidinilo, piperazinilo o tetrahidropirrolilo.

30 Aunque la definición anterior incluye potencialmente moléculas de alto peso molecular, se prefiere, en línea con los principios generales de la práctica de química médica, que los compuestos con los que está relacionada esta invención tengan pesos moleculares no superiores a 600.

Un compuesto de fórmula (I) como el definido antes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar en la preparación de una composición para inhibir la actividad de histona desacetilasa.

35 Los compuestos con los que está relacionada la invención se pueden usar para la inhibición de la actividad de histona desacetilasa, *ex vivo* o *in vivo*.

En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención se pueden usar en la preparación de una composición para el tratamiento de enfermedades de proliferación celular, por ejemplo proliferación de células cancerosas y enfermedades autoinmunitarias.

40 Los compuestos de la invención se pueden usar en un procedimiento para el tratamiento de los tipos de enfermedades anteriores, que comprende administrar a un sujeto que padece dicha enfermedad una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes en el presente documento para su uso en el tratamiento de proliferación de células cancerosas, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o artritis reumatoide.

45 Terminología

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo (C_a-C_b)" donde a y b son números enteros, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono. Así, cuando a es 1 y b es 6, por ejemplo, el término incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "radical alquileo (C_a-C_b) divalente" donde a y b son números enteros se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada que tiene de a a b átomos de carbono y dos valencias sin ocupar.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilenilo (C_a-C_b)" donde a y b son números enteros se

refiere a un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace de estereoquímica E o Z, cuando sea aplicable. El término incluye, por ejemplo, vinilo, alilo, 1- y 2-butenilo y 2-metil-2-propenilo.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “radical alquenileno (C_a-C_b) divalente” se refiere a una cadena hidrocarbonada que tiene de a a b átomos de carbono, al menos un doble enlace, y dos valencias sin ocupar.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquinilo C_a-C_b” donde a y b son números enteros se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o cadena ramificada que tienen de a a b átomos de carbono y que tienen, además, un triple enlace. Este término incluye, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-y 2-butinilo, 2-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “radical alquinileno (C_a-C_b) divalente” donde a y b son números enteros se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente que tiene de a a b átomos de carbono, y al menos un triple enlace.

Tal como se usa en el presente documento, el término “carbocíclico” se refiere a un radical mono-, bi- o tricíclico que tiene hasta 16 átomos de anillo, los cuales son todos carbono, e incluye arilo y cicloalquilo.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” se refiere a un radical carbocíclico saturado monocíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término sin cualificar “arilo” se refiere a un radical aromático carbocíclico mono-, bi- o tricíclico, e incluye radicales que tienen dos anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos que están enlazados directamente por un enlace covalente. Ejemplos de tales radicales son fenilo, bifenilo y naftilo.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término sin cualificar “heteroarilo” se refiere a un radical aromático mono-, bi- o tricíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, e incluye radicales que tienen dos de tales anillos monocíclicos, o uno de tales anillos monocíclicos y un anillo arilo monocíclico, que están enlazados directamente por un enlace covalente. Ejemplos de tales radicales son tienilo, benztienilo, furilo, benzfurilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo y indazolilo.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término sin cualificar “heterocíclico” o “heterocíclico” incluye “heteroarilo” como se ha definido antes, y en su significado no aromático, se refiere a un radical no aromático mono-, bi- o tricíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, y a grupos que consisten en un radical no aromático monocíclico que contiene uno o más de tales heteroátomos que está enlazado covalentemente a otro de tales radicales o a un radical carbocíclico monocíclico. Ejemplos de tales radicales son grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolilo, morfolinilo, benzfuranilo, piranilo, isoxazolilo, bencimidazolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, maleimido y succinimido.

35 A no ser que se especifique de otro modo en el contexto en que aparezca, el término “sustituido” cuando se aplica a cualquier resto en el presente documento significa sustituido con hasta cuatro sustituyentes compatibles, cada uno de los cuales puede ser, de forma independiente, por ejemplo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxilo, hidroxilo alquilo (C₁-C₆), mercapto, mercapto alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-tio, fenilo, halo (incluyendo fluoro, bromo y cloro), trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, nitrilo (-CN), oxo, -COOH, -COOR^A, -COR^A, -SO₂R^A, -CONH₂, -SO₂NH₂, -CONHR^A, -SO₂NHR^A, -CONR^AR^B, -SO₂NR^AR^B, -NH₂, -NHR^A, -NR^AR^B, -OCONH₂, -OCONHR^A, -OCONR^AR^B, -NHCOR^A, -NHCOOR^A, -NR^BCOOR^A, -NH₂SO₂OR^A, -NR^BSO₂OH, -NR^BSO₂OR^A, -NHCONH₂, -NR^ACONH₂, -NHCONHR^B, -NR^ACONHR^B, -NHCONR^AR^B, o -NR^ACONR^AR^B donde R^A y R^B son, de forma independiente, un alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo o heteroarilo monocíclico que tienen 5 o 6 átomos de anillo, o R^A y R^B cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un grupo amino cíclico (por ejemplo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo o tetrahidropirrolilo). Un “sustituyente opcional” puede ser uno de los grupos sustituyentes anteriores.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sustituyente nitrógeno” significa un sustituyente en un átomo de nitrógeno que está seleccionado de los siguientes:

50 aminoalquilo C₁₋₆ por ejemplo aminoetilo, alquilamino C₁₋₃ alquilo C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₃ alquilo C₁₋₆, hidroxilo alquilo C₁₋₆ por ejemplo hidroxietilo, alcoxi C₁₋₃ alquilo C₁₋₆ por ejemplo metoxietilo, mercapto alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃ mercapto alquilo C₁₋₆, carboxamido alquilo C₁₋₆ por ejemplo -CH₂CONH₂, aminosulfonil alquilo C₁₋₆ por ejemplo -CH₂SO₂NH₂, alquil C₁₋₃ aminosulfonil alquilo C₁₋₆ por ejemplo -CH₂SO₂NHMe, dialquil C₁₋₃ aminosulfonil alquilo C₁₋₆ por ejemplo -CH₂SO₂NMe₂, alcanilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆ sulfonilo, aminosulfonilo (-SO₂NH₂), alquil C₁₋₅ aminosulfonilo por ejemplo -SO₂NHMe, dialquil C₁₋₆ aminosulfonilo por ejemplo -SO₂NMe₂, fenilaminosulfonilo opcionalmente sustituido, carboxamido (-CONH₂), alquil C₁₋₆ aminocarbonilo, dialquil C₁₋₆ aminocarbonilo, morfolinil alquilo C₁₋₆, imidazolil alquilo C₁₋₆, triazolil alquilo C₁₋₆, o heterocicloalquil monocíclico alquilo C₁₋₆,

opcionalmente sustituido en el anillo imidazolilo, triazolilo o heterociclilo, por ejemplo piperidinil alquilo C₁₋₆, piperazinil alquilo C₁₋₆ o 4-(alquil C₁₋₆)piperazinil alquilo C₁₋₆.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término "sal" incluye sales de adición de bases, de adición de ácidos y cuaternarias. Los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxidos de sodio y de potasio, hidróxidos de metales alcalinotérreos por ejemplo, hidróxidos de calcio, bario y magnesio, con bases orgánicas, por ejemplo N-metil-D-glucamina, colina tris(hidroxi metil)amino-metano, L-arginina, L-lisina, N-etil piperidina, dibencilamina y similares. Los compuestos (I) que son básicos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, por ejemplo, con ácidos halohídricos tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, benzoico, bencenosulfónico, glutámico, láctico y mandélico, y similares.

- 10 Los compuestos de la invención que contienen uno o más centros quirales reales o posibles, debido a la presencia de átomos de carbono asimétricos, pueden existir como una serie de enantiómeros o diastereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral. La invención incluye tales enantiómeros o diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

En los compuestos de la invención, en cualquier combinación compatible, y teniendo en cuenta que los compuestos tienen preferentemente un peso molecular menor de 600:

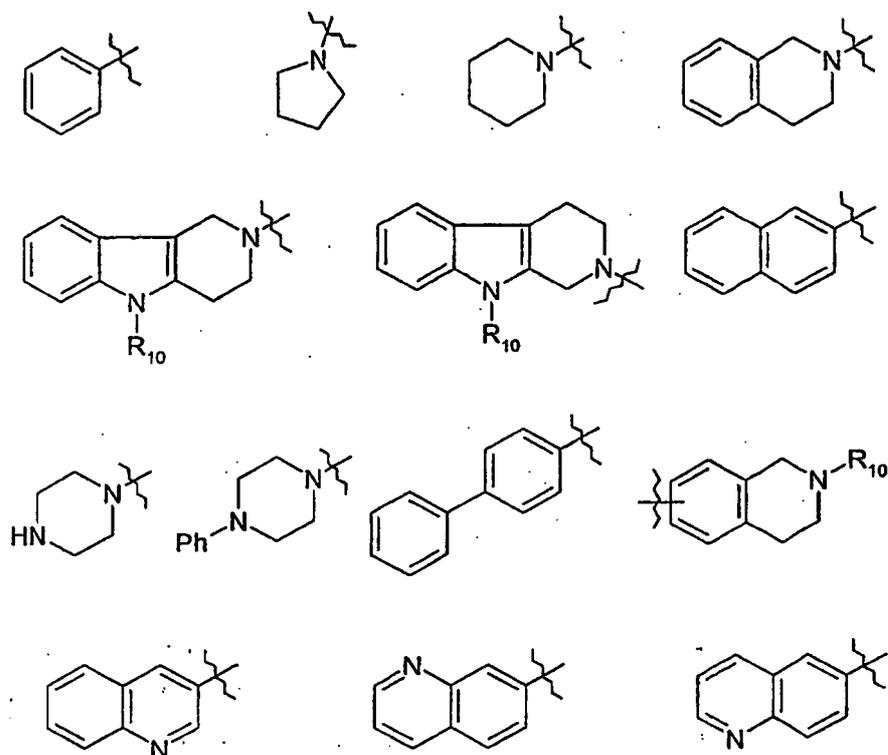
El grupo hidroxamato -C(=O)NHOH

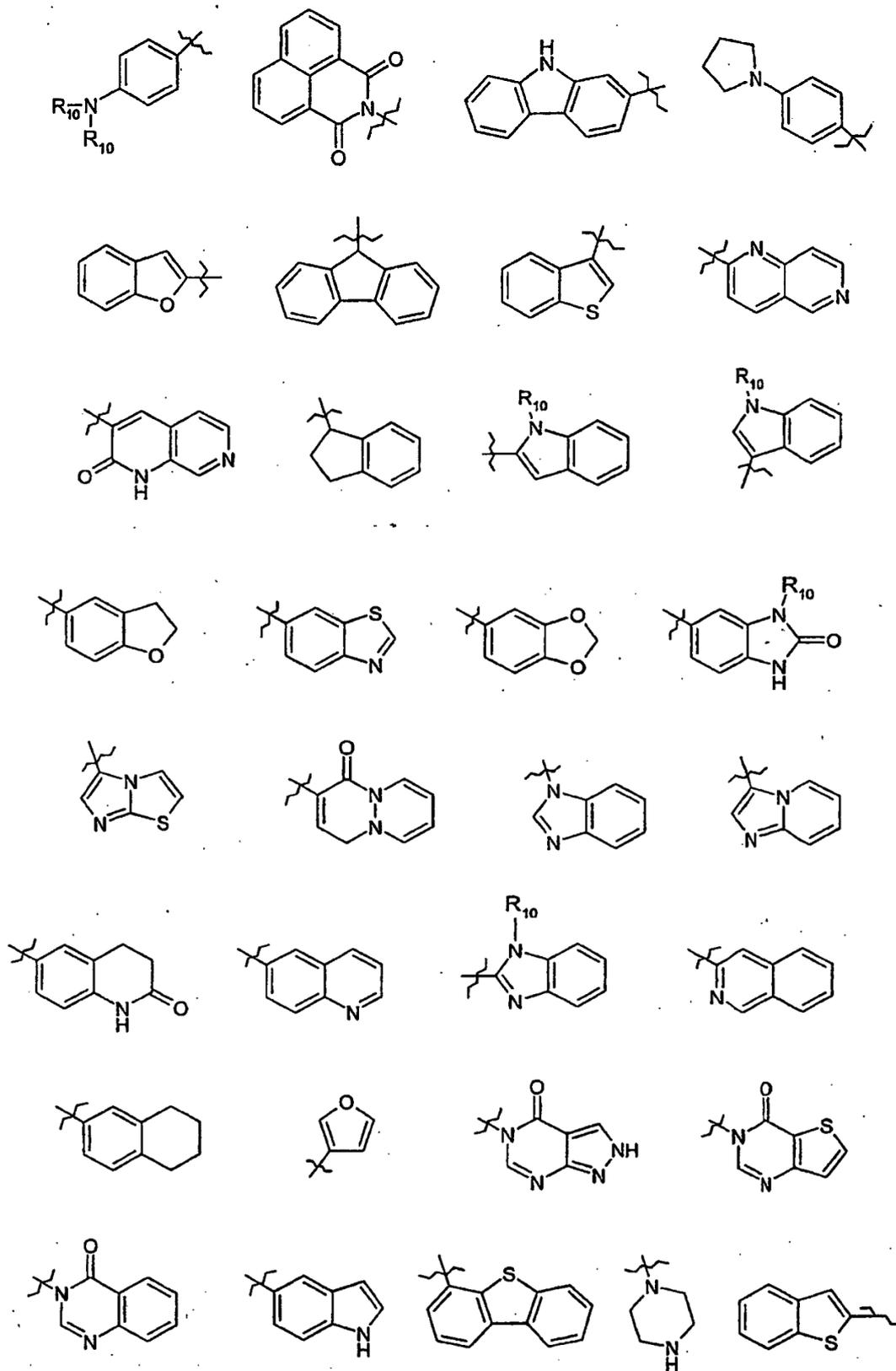
- 20 En los compuestos de la invención, el grupo hidroxamato funciona como un grupo de unión a metal, que interacciona con el ion metálico en el sitio activo de la enzima HDAC, que está ubicado en la base de un bolsillo en la estructura plegada de la enzima.

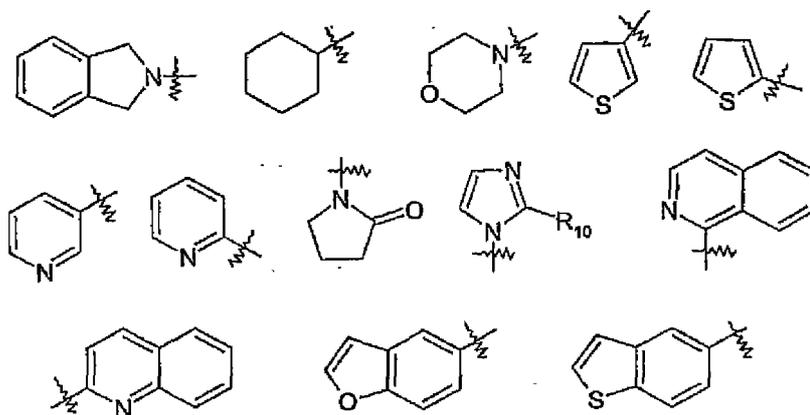
El anillo que contiene Q, V y W

- 25 Cada uno de Q, V y W puede ser -C=, o al menos uno de Q, V y W puede ser -N=, o Q puede ser -C= y V y W pueden ser cada uno -N=; Realmente se prefiere el caso en el que Q es -C=, V y W son cada uno -N= y el radical HONHC(=O)- está unido en la posición 5 del radical pirimidin-2-ilo resultante.

El anillo A Los radicales del anillo A se seleccionan de los siguientes sistemas de anillo, opcionalmente sustituidos:







en las que R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, el enlace intersecado por la línea ondulada conecta con el radical -[Enlazador]- y el radical R en la fórmula (I) está unido a cualquier átomo de anillo disponible.

- 5 Sustituyentes opcionales en A pueden ser, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o un metilamino, etilamino, hidroximetilo, hidroxietilo, metiltiol, etiltiol, metoxi, etoxi, n-propoxi, trifluorometoxi, amino (-NH₂), dimetilamino, dietilamino, etil(metil)amino, propil(metil)amino, nitro, ciano, hidroxilo, carboxilo (-CO₂H), -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, acetilo, tio, tiometilo, tioetilo, metilsulfonilo, metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, carboxamido, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, metilaminocarbonilamino, dimetilaminocarbonilamino, acetilamino, fenilcarbonilamino, aminometilcarbonilamino, metoxycarbonilamino, t-butoxicarbonilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, hidroxil alquilo C₁₋₆ por ejemplo hidroxietilo, tior alquilo C₁₋₃ C₁₋₆, alquil C₁₋₃ tior alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆ sulfonilo, aminosulfonilo (-SO₂NH₂), alquil C₁₋₆ aminosulfonilo por ejemplo -SO₂NHMe, dialquil C₁₋₆ aminosulfonilo por ejemplo -SO₂NMe₂, fenilaminosulfonilo opcionalmente sustituido, carboxamido (-CONH₂), alquil C₁₋₆ aminocarbonilo, dialquil C₁₋₆ aminocarbonilo.
- 10
- 15

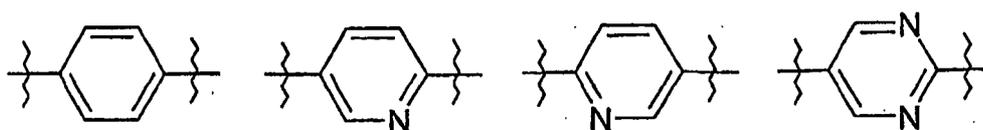
Anillos A actualmente preferentes incluyen fenilo, ciclohexilo, naftilo, quinolin-2-ilo, y 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo opcionalmente sustituidos. Sustituyentes que pueden estar presentes en tales anillos A incluyen halógeno, en particular fluoro y cloro. Específicamente, el radical -A- en la fórmula (I) anterior, cuando está presente, puede ser 1,4-fenileno o 1,4-ciclohexileno.

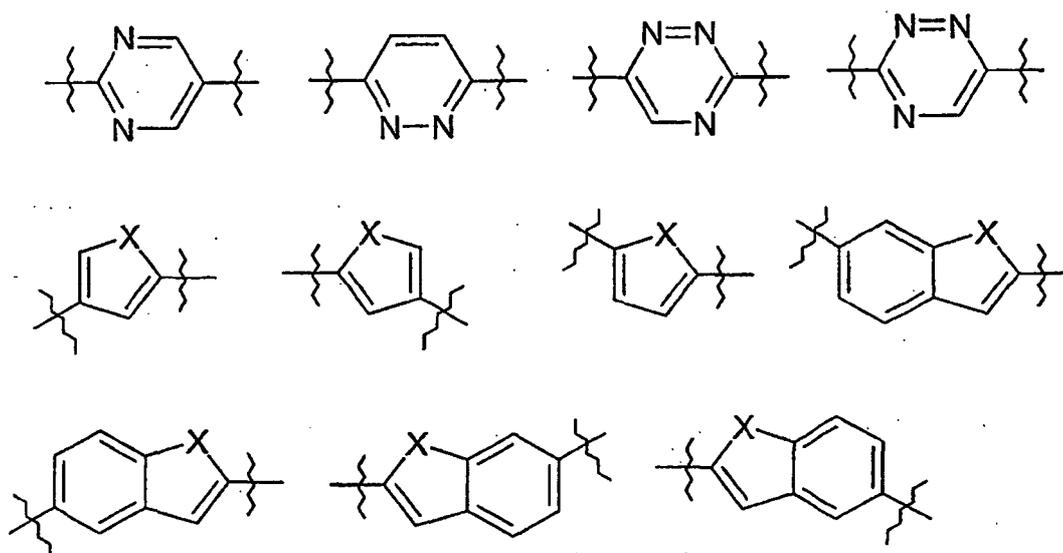
20 El radical [Enlazador]

-[Enlazador]- sirve para enlazar el radical divalente B con el anillo A, cuando está presente. Así, este se selecciona de los siguientes ejemplos:

- (i) un enlace. Este será normalmente el caso cuando A no está presente;
- (ii) -O-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)₂-, -NR^C-, -C(=O)NR^C-, -S(=O)₂NR^C-, -NR^CC(=O)-, -NR^CS(=O)₂-, -NR^C(CH₂)_m-, -NR^CC(=O)(CH₂)_m-, -NR^CS(=O)₂(CH₂)_m-, -NR^DC(=O)NR^C-, -NR^CC(=O)(CH₂)_mAr-, o -NR^S(=O)₂(CH₂)_mAr- donde R^C y R^D son, de forma independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o un sustituyente nitrógeno, m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5 y Ar es un radical fenilo divalente o un radical heteroarilo divalente mono- o bicíclico que tiene 5 a 13 miembros de anillo; y (iii) un radical alquilenilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ o alquinileno C₂-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido que puede contener o terminar opcionalmente en una unión éter (-O-), tioéter (-S-) o amino (-NR^A-) donde R^A es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, o un sustituyente nitrógeno;
- 25
- 30

Cuando -Ar- está presente en el -[Enlazador]- este puede ser un radical divalente seleccionado de los siguientes:





en las que X es O, S o NH. Por ejemplo, -Ar- cuando está presente en el -[Enlazador]- puede ser un fenileno divalente, tal como un radical 1,4-fenileno.

5 Ejemplos de -[Enlazador]- incluyen los presentes en los compuestos de los ejemplos específicos del presente documento.

El grupo Z¹

Casa (a): Z¹ es un radical de fórmula -(CH₂)_z-X¹-L¹-Y- NHCHR₁R₂

El grupo R₁ en Z¹ caso (a)

10 El grupo éster R₁ debe ser uno que, en el compuesto de la invención, sea hidrolizable por uno o más enzimas carboxiesterasas intracelulares a un grupo ácido carboxílico. Enzimas carboxiesterasas intracelulares que pueden hidrolizar el grupo éster de un compuesto de la invención al ácido correspondiente incluyen los tres isotipos de enzimas humanas conocidos hCE-1, hCE-2 y hCE-3. Aunque estas se consideran que son las enzimas principales, otras enzimas tales como bifenilhidrolasa (BPH) también pueden tener una función en la hidrólisis del éster. En general, si la carboxiesterasa hidroliza el éster del aminoácido libre al ácido principal, este, sujeto a la dependencia del N-carbonilo de hCE-2 y hCE-3 descritas antes, también hidrolizará el motivo éster cuando se conjuguen covalentemente con el inhibidor de HDAC. Por ello, el ensayo de rotura celular y/o el ensayo de carboxiesterasa aislada descritos en el presente documento proporcionan una primera visión directa, rápida y sencilla para ésteres que pueden tener el perfil de hidrólisis requerido. Motivos éster seleccionados de este modo se vuelven a ensayar de nuevo en el mismo ensayo de carboxiesterasa cuando estén conjugados con el inhibidor mediante la química de conjugación elegida, para confirmar que es todavía un sustrato carboxiesterasa en dicho contexto.

Sujeto al requerimiento de que sean hidrolizables por enzimas carboxiesterasas intracelulares, R₁ es un grupo éster de fórmula -(C=O)OR₉ donde R₉ es R₇R₈CH- donde

- 25 (i) R₇ es hidrógeno o alquil (C₁-C₃)-(Z¹)_a-[alquilo (C₁-C₃)]_b- o alquénil (C₂-C₃)-(Z¹)_a-[alquilo (C₁-C₃)]_b- opcionalmente sustituido donde a y b son, de forma independiente, 0 o 1 y Z¹ es -O-, -S-, o -NR₁₀- donde R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃, y R₈ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃)-;
- (ii) R₇ es hidrógeno o R₁₀R₁₁N-alquil (C₁-C₃)- opcionalmente sustituido donde R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o R₁₀ y R₁₁ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 5 o 6 átomos de anillo o un sistema de anillo heterocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos de anillo, y R₈ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃)-; o
- 30 (iii) R₇ y R₈ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 7 átomos de anillo o un sistema de anillo carbocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos de anillo.

En estas clases, R₉ puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, n- o iso-propilo, n- o sec-butilo, ciclohexilo, alilo, metoxietilo, indanilo, norbornilo, dimetilaminoetilo, morfolinoetilo. Se prefiere actualmente cuando R₉₀ es ciclopentilo.

35 Los macrófagos son conocidos por desempeñar una función en trastornos inflamatorios mediante la liberación de citocinas, en particular, TNFα e IL-1 (van Roon et al Arthritis and Rheumatism, 2003, 1229-1238). En artritis reumatoide estos con contribuyentes principales al mantenimiento de la inflamación articular y destrucción articular.

Los macrófagos también están implicados en el crecimiento y desarrollo tumoral (Naldini and Carraro, Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2005, 3-8). Por ello, agentes que se dirigen de forma selectiva a la proliferación celular de macrófagos podrían ser valiosos en el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunitarias. Cabría esperar que la dirección a tipos de células específicas condujera a reducir los efectos secundarios. Los autores de la invención han descubierto un procedimiento para dirigir inhibidores a macrófagos que se basa en la observación de que el modo en que el motivo esterasa está enlazado al inhibidor determina si se hidroliza, y por ello si se acumula o no en diferentes tipos de células. De forma específica se ha encontrado que los macrófagos contiene la carboxilesterasa humana hCE-1 mientras que otros tipos de células no. En la fórmula general (I) cuando el nitrógeno del motivo esterasa $R_1CH(R_2)NH-$ no está enlazado directamente a un carbonilo ($-C(=O)-$), es decir, cuando Y no es un radical $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$ o $-C(=O)NR_3$, el éster solo se hidrolizará por hCE-1 y, por ello, los inhibidores solo se acumularán en macrófagos.

La cadena lateral aminoácido R_2 en Z^1 caso (a)

Sujeto al requerimiento de que el grupo éster R_1 es hidrolizable por enzimas carboxilesterasa intracelulares, la identidad del grupo cadena lateral R_2 no es crítica.

R_2 se selecciona de:

- (i) grupos alquilo C_1-C_6 , fenilo, 2-, 3- o 4-hidroxifenilo, 2-, 3- o 4-metoxifenilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, bencilo, feniletilo, 2-, 3-, o 4-hidroxibencilo, 2-, 3- o 4-benciloxibencilo, 2-, 3- o 4- C_1-C_6 alcoxibencilo, y benciloxi(alquilo C_1-C_6);
- (ii) el grupo caracterizador de un α aminoácido natural, en el que cualquier grupo funcional puede estar protegido;
- (iii) grupos $-[Alk]_nR_6$ donde Alk es un grupo alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_2-C_6) opcionalmente interrumpido por uno o más átomos de -O- o -S- o grupos -N(R_6)- [donde R_7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6)], n es 0 o 1, y R_6 es un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo opcionalmente sustituido;
- (iv) un grupo bencilo sustituido en el anillo fenol con un grupo de fórmula $-OCH_2COR_8$ donde R_8 es hidroxilo, amino, alcoxi (C_1-C_6), fenil-alcoxi (C_1-C_6), alquilamino (C_1-C_6), di(alquilamino (C_1-C_6)), fenil-alquilamino (C_1-C_6), el residuo de un aminoácido o haluro de ácido, éster o derivado amida del mismo, estando dicho residuo enlazado a través de un enlace amida, seleccionándose dicho aminoácido de glicina, α o β alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, serina, treonina, cisteína, metionina, asparagina, glutamina, lisina, histidina, arginina, ácido glutámico y ácido aspártico;
- (v) un grupo heterocíclico-alquilo (C_1-C_6), estando no sustituido o mono- o disustituido en el anillo heterocíclico con halo, nitro, carboxi, alcoxi (C_1-C_6), ciano, alcanilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, formilo, amino, alquilamino (C_1-C_6), di-alquilamino (C_1-C_6), mercapto, alquil (C_1-C_6)tio, hidroxilo alquilo (C_1-C_6), mercapto alquilo (C_1-C_6) o alquil (C_1-C_6)-fenilmetilo; y
- (vi) un grupo $-CR_aR_bR_c$ en el que:
 - cada uno de R_a , R_b y R_c es de forma independiente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), fenilalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8); o
 - R_c es hidrógeno y R_a y R_b son, de forma independiente, fenilo o heteroarilo tal como piridilo; o
 - R_c es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), fenilalquilo (C_1-C_6), o cicloalquilo (C_3-C_8), y R_a y R_b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros; o
 - R_a , R_b y R_c junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo tricíclico (por ejemplo adamantilo); o
 - R_a y R_b son cada uno, de forma independiente, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), fenilalquilo (C_1-C_6), o un grupo como el definido para R_c más adelante distinto de hidrógeno, o R_a y R_b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico, y R_c es hidrógeno, -OH, -SH, halógeno, -CN, $-CO_2H$, perfluoroalquilo (C_1-C_4), $-CH_2OH$, $-CO_2$ -alquilo (C_1-C_6), -O-alquilo (C_1-C_6), -O-alquenilo (C_2-C_6), -S-alquilo (C_1-C_6), -SO-alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), -S-alquenilo (C_2-C_6), -SO-alquenilo (C_2-C_6), $-SO_2$ -alquenilo (C_2-C_6) o un grupo -Q-W en el que Q representa un enlace o -O-, -S-, -SO- o $-SO_2$ - y W representa un grupo fenilo, fenilalquilo, cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo, cicloalquenilo (C_4-C_8), cicloalquenil (C_4-C_8)-alquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, dicho grupo W puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de, hidroxilo, halógeno, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $-CONH_2$, $-CONH$ -alquilo (C_1-C_6), $-CON$ (alquilo C_1-C_6)₂, -CHO, $-CH_2OH$, perfluoroalquilo (C_1-C_4), -O-alquilo (C_1-C_6), -S-alquilo (C_1-C_6), -SO-alquilo (C_1-C_6), SO_2 -alquilo (C_1-C_6), $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo (C_1-C_6), $-N$ (alquilo (C_1-C_6))₂, $-NHCO$ -alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_4-C_8), fenilo o bencilo.

Ejemplos de grupos R_2 particulares incluyen hidrógeno (la "cadena lateral" glicina), bencilo, fenilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilo, piridin-3-ilmetilo, terc-butoximetilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-benciltio-1-metiletilo, 1-metiltio-1-metiletilo, 1-mercapto-1-metiletilo, y feniletilo. Grupos R_2 preferentes en la actualidad incluyen fenilo, bencilo, y iso-butilo, ciclohexilo y t-butoximetilo.

- 5 Para compuestos de la invención que se vayan a administrar por vía sistémica, se prefieren los ésteres con una baja velocidad de escisión por carboxilesterasa, puesto que son menos susceptibles al metabolismo presistémico. Su capacidad para alcanzar su tejido diana intacto se aumenta por tanto, y el éster se puede convertir en las células del tejido diana en el producto ácido. Sin embargo, para administración local, cuando el éster se aplica directamente en el tejido diana o se dirige al mismo por, por ejemplo, inhalación, con frecuencia es deseable que el éster tenga una
- 10 rápida velocidad de escisión por esterases, para minimizar la exposición sistémica y los consiguientes efectos secundarios. En los compuestos de la presente invención, si el carbono adyacente al carbono alfa del éster del alfa aminoácido está monosustituido, es decir, R_2 es CH_2R^z (siendo R^z el monosustituyente) entonces los ésteres tienen tendencia a escindirse más rápidamente que si el carbono está ti- o trisustituido, como en el caso en que R_2 es, por ejemplo, fenilo o ciclohexilo.

15 El radical $-\text{Y}-\text{L}^1-\text{X}^1-[\text{CH}_2]_z-$ en Z^1 caso (a)

Este radical (o enlace) deriva de la estrategia química particular elegida para enlazar el motivo éster del aminoácido $\text{R}_1\text{CH}(\text{R}_2)\text{NH}-$ con el anillo A (cuanto está presente), o el anillo B (a través del radical $-\text{[Enlazador]}-$). Evidentemente, la estrategia química para dicho acoplamiento puede variar enormemente y así son posibles muchas combinaciones de las variables Y, L^1 , X^1 y z. Sin embargo, cuando el inhibidor está unido a la enzima HDAC en su sitio activo, los

20 anillos B y/o A están situados en la parte superior, o en el interior, del bolsillo que contiene el ion metálico de la enzima, de modo que enlazando el motivo éster del aminoácido a estos anillos generalmente se extiende en una dirección alejada de dicho bolsillo, y así minimiza o evita la interferencia con el modo de unión del inhibidor. Por ello, la combinación precisa de variables que constituyen la química de enlace entre el motivo éster del aminoácido y los anillos B y/o A a menudo será irrelevante para el modo de unión primario del compuesto en conjunto. Por otro lado,

25 dicha química de enlace puede en algunos casos captar otras interacciones de unión con la enzima en la parte superior, o adyacente a, el bolsillo que contiene el ion metálico, potenciando de este modo la unión.

Se apreciará que los beneficios del motivo éster de aminoácido descrito antes (entrada fácil en la célula, hidrólisis de carboxilesterasa en la célula, y acumulación en la célula de producto de hidrólisis de ácido carboxílico activo) se consigue mejor cuando la unión entre el motivo éster del aminoácido y los anillos B y/o A no es un sustrato para actividad peptidasa en la célula, lo cual podría dar lugar a la escisión del aminoácido de la molécula. Naturalmente,

30 la estabilidad a peptidasas intracelulares se prueba fácilmente incubando el compuesto con contenidos con rotura celular y analizando dicha escisión.

Teniendo en cuenta las observaciones generales anteriores, tomando las variables que constituyen el radical $-\text{Y}-\text{L}^1-\text{X}^1-[\text{CH}_2]_z-$ a su vez:

- 35 z puede ser 0 o 1, de modo que un radical metileno enlazado al anillo A o al anillo B es opcional;

ejemplos específicos de Y cuando no se requiere selectividad a macrófagos incluyen $-(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$, y $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-$; cuando se requiere selectividad a macrófagos, son apropiadas cualquiera de las otras opciones para Y, incluyendo el caso en el que Y es un enlace.

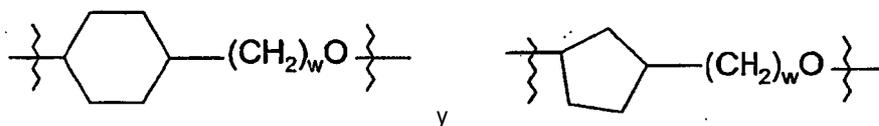
40 En el radical L^1 , ejemplos de radicales Alk^1 y Alk^2 , cuando están presentes, incluyen $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, y $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2$. Otros ejemplos de Alk^1 y Alk^2 incluyen $-\text{CH}_2\text{W}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{W}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{WCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{WCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{WCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{WCH}_2\text{CH}_2\text{WCH}_2-$, y $-\text{WCH}_2\text{CH}_2-$ cuando W es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2-$. Otros ejemplos de Alk^1 y Alk^2 incluyen radicales ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo divalentes.

45 En L^1 , cuando q es 0, el radical es una cadena hidrocarbonada (opcionalmente sustituida y quizás con una unión éter, tioéter o amino). En la actualidad, se prefiere que no haya sustituyentes opcionales en L^1 . Cuando tanto p y r son 0, L^1 es un radical carbocíclico o heterocíclico mono- o bicíclico divalente con 5 - 13 átomos de anillo (opcionalmente sustituido). Cuando n es 1 y al menos uno de p y r es 1, L^1 es un radical divalente que incluye una cadena o cadenas hidrocarbonadas y un radical carbocíclico o heterocíclico mono- o bicíclico con 5 -13

50 átomos de anillo (opcionalmente sustituido). Cuando está presente, Q^1 puede ser, por ejemplo, un radical fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo divalente, o un radical heterocíclico mono- o bicíclico que tiene 5 a 13 miembros de anillo, tales como piperidilo, piperazinilo, indolilo, piridilo, tienilo; o radical pirrolilo, aunque se prefiere en la actualidad but-1,4-fenileno.

55 De forma específica, en algunas realizaciones de la invención, L^1 , p y r pueden ser 0, siendo q 1. En otras realizaciones, q y r pueden ser 0, siendo p 1. En otras realizaciones, p, q y r pueden ser todos 0. Aun en otras realizaciones p puede ser 0, q puede ser 1, siendo Q^1 un radical heterocíclico monocíclico, y r puede ser 0 o 1. Alk^1 y Alk^2 , cuando están presentes, puede ser seleccionados de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y Q^1 puede ser 1,4-fenileno.

Ejemplos específicos del radical $-Y-L^1-X^1-[CH_2]_z-$ incluyen $-C(=O)-$ y $-C(=O)NH-$ así como $-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_vO-$, $-C(=O)-(CH_2)_v-$, $-C(=O)-(CH_2)_vO-$, $-C(=O)-NH-(CH_2)_w-$, $-C(=O)-NH-(CH_2)_wO-$



5 en los que v es 1, 2, 3 o 4 y w es 1, 2 o 3, tal como $-CH_2-$, $-CH_2O-$, $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-CH_2O-$, $-C(=O)-NH-CH_2-$, y $-C(=O)-NH-CH_2O-$.

Caso (b): Z^1 es un radical de fórmula $-(CH_2)_z-Y^1-L^1-R$

El radical R e Z^1 caso (b)

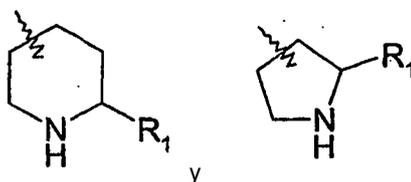
R es un radical de fórmula (X) o (Y)



10 En la fórmula (X) y (Y), R_1 es un grupo ácido carboxílico o un grupo éster que es hidrolizable por una o más enzimas carboxilesterasa intracelulares a un grupo ácido carboxílico, como se define y describe antes con referencia a Z^1 caso (a).

El anillo D en Z^1 caso (b)

Cuando R es un grupo de fórmula (Y), ejemplos de R incluyen:



15 en los que R_1 es como se define y describe antes.

El grupo R_6 en Z^1 caso (b)

El grupo R_6 está presente en los compuestos de la invención en este caso cuando R es un radical de fórmula (X)

20 Como se ha citado antes, si el modulador está destinado a actuar únicamente en tipos de células en las que esté presente hCE-1, tales como macrófagos, el grupo amino del motivo carboxilesterasa estará enlazado directamente a un grupo distintos de carbonilo. En tales casos, R_6 puede ser alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo metilo, etilo, n- o isopropilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, o piridilo. En casos en los que no se refiere especificidad a macrófagos, R_6 puede ser hidrógeno o $-(C=O)R^D$, donde R^D es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, n- o isopropilo, o n-, iso- o sec-butilo, cicloalquilo (C_3-C_7) tal como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, tienilo, fenil(alquilo C_1-C_6)-, tienil(alquilo C_1-C_6)- o piridil(alquilo C_1-C_6)- tal como bencilo, 4-metoxifenilmetilcarbonilo, tienilmetilo o piridilmetilo.

R_6 también puede ser, por ejemplo $-(C=O)OR^D$, o $-(C=O)NHR^D$ donde R^D es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido tal como metilo, etilo, o n- o isopropilo.

30 Para compuestos de la invención que se van a administrar de forma sistémica, se prefieren ésteres con una baja velocidad de escisión por esterasa, puesto que estos son menos susceptibles al metabolismo presistémico. Su capacidad para alcanzar su tejido diana intactos se incrementa, por tanto, y el éster se puede convertir en el interior de las células del tejido diana en el producto ácido. Sin embargo, para administración local, en la que el éster se aplica directamente al tejido diana o se dirige a este, por ejemplo, por inhalación, con frecuencia lo deseable es que el éster tenga una rápida velocidad de escisión por esterasa, para minimizar la exposición sistémica y los consiguientes efectos secundarios. Si un átomo de carbono al que está unido el grupo R no está sustituido, es decir, R está unido a un radical metileno $-(CH_2)-$, entonces los ésteres tienen tendencia a ser escindidos más rápidamente

que si el carbón está sustituido, o es parte de un sistema de anillo tal como un anillo fenilo o ciclohexilo.

El radical $-L^1-Y^1-[CH_2]_z-$ en Z^1 caso (b)

Como en Z^1 caso (a), este radical (o enlace) deriva de la estrategia química particular elegida para enlazar el motivo éster del aminoácido R en el sustituyente Y al resto de la molécula. Evidentemente la estrategia química para este acoplamiento puede variar enormemente y así son posibles muchas combinaciones de las variables Y^1 , L^1 y z . Sin embargo, cuando el inhibidor está unido a la enzima en su sitio activo, el motivo éster del aminoácido se extiende por lo general en una dirección alejada de la enzima y así minimiza o evita interferencia con el modo de unión del inhibidor. Por ello, la combinación precisa de variables que constituyen la química de enlace entre el motivo éster del aminoácido y el resto de la molécula con frecuencia será irrelevante para el modo de unión principal del compuesto en conjunto.

Teniendo en cuenta las observaciones generales anteriores, tomando las variables que constituyen el radical $-L^1-Y^1-[CH_2]_z-$ a su vez:

z puede ser 0 o 1, de modo que es opcional un radical metileno enlazado al resto de la molécula;

Y^1 puede ser, por ejemplo, $-NR_3-$, $-S-$, $-O-$, $-C(=O)NR_3-$, $-NR_3C(=O)-$, o $-C(=O)O-$, donde R_3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido tal como $-CH_2CH_2OH$;

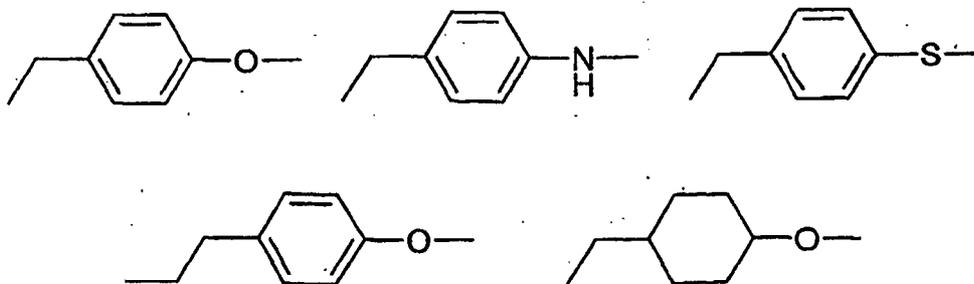
En el radical L^1 , ejemplos de radicales Alk^1 y Alk^2 , cuando están presentes, incluyen $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH_2CH=CH-$, $CH_2CH=CHCH_2-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCH_2-$, $CH_2C\equiv C-$ y $CH_2C\equiv CCH_2-$. Otros ejemplos de Alk^1 y Alk^2 incluyen $-CH_2W-$, $-CH_2CH_2W-$, $-CH_2CH_2WCH_2-$, $-CH_2CH_2WCH(CH_3)-$, $-CH_2WCH_2CH_2-$, $-CH_2WCH_2CH_2WCH_2-$, y $-WCH_2CH_2-$ donde W es $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, o $-CH_2CH_2N(CH_2CH_2OH)CH_2-$. Otros ejemplos de Alk^1 y Alk^2 incluyen radicales ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo divalentes.

Alk^1 y Alk^2 cuando están presentes pueden también ser alquilo de cadena ramificada tales como $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, o en cualquier orientación $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$.

En L^1 , cuando n es 0, el radical es una cadena hidrocarbonada (opcionalmente sustituida y quizás con una unión éter, tioéter o amino). En la actualidad se prefiere que no haya sustituyentes opcionales en L^1 . Cuando m y p son 0, L^1 es un radical carbocíclico o heterocíclico mono- o bicíclico con 5 a 13 átomos de anillo (opcionalmente sustituido). Cuando n es 1 y al menos uno de m y p es 1, L^1 es un radical divalente que incluye una cadena o cadenas hidrocarbonadas y un radical carbocíclico o heterocíclico mono- o bicíclico con 5 a 13 átomos de anillo (opcionalmente sustituido). Cuando está presente, Q puede ser, por ejemplo, un radical fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo divalente o un radical heterocíclico mono- o bicíclico con 5 a 13 miembros de anillo tal como un radical piperidinilo, piperazinilo, indolilo, piridilo, tienilo o pirrolilo, pero se prefiere en la actualidad 1,4-fenileno.

De forma específica, en algunas realizaciones de la invención, L^1 , m y p pueden ser 0, siendo n 1. En otras realizaciones, n y p puede ser 0, siendo m 1. En otras realizaciones, m , n y p pueden ser todos 0. Aun en otras realizaciones m puede ser 0, n puede ser 1, siendo Q un radical heterocíclico monocíclico, y p puede ser 0 o 1. Alk^1 y Alk^2 , cuando están presentes, pueden ser seleccionados de $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, y $-CH_2CH_2CH_2-$ y Q puede ser 1,4-fenileno.

Ejemplos específicos del radical $-L^1-Y^1-[CH_2]_z-$ incluyen $-(CH_2)_3NH-$, $-CH_2C(=O)NH-$, $-CH_2CH_2C(=O)NH-$, $-CH_2C(O)O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2CH_2C(O)O-$, $-(CH_2)_4NH-$, $-CH_2CH_2S-$, $-CH_2O-$, $-CH_2CH_2O-$,



Como se ha citado antes, los compuestos con los que está relacionada la invención son inhibidores de HDAC y, por tanto, pueden ser de uso en el tratamiento de enfermedad de proliferación celular, tal como cáncer, en seres humanos y otros mamíferos.

Se comprenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo,

dieta, momento de la administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que sufre el tratamiento. Los niveles de dosis óptimos y la frecuencia de dosificación se determinarán por un ensayo clínico.

5 Los compuestos con los que está relacionada la invención se pueden preparar para administración por cualquier vía consistente con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones administrables por vía oral pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, granulados, pastillas, preparaciones líquidas o en gel tales como soluciones o suspensiones orales, típicas o parenterales estériles. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en una forma de presentación de monodosis y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes ligantes, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata, o agentes humectantes aceptables tales como lauril sulfato de sodio. Los comprimidos pueden ser recubiertos de acuerdo a procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica habitual. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden presentarse en forma de producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metil celulosa, jarabe de glucosa, gelatina, grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como glicina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes adecuados.

Para administración tópica por inhalación, el fármaco puede ser formulado para su liberación en forma de aerosol, por ejemplo, atomizadores de chorro accionados a presión o atomizadores ultrasónicos, o preferentemente por aerosoles de dosis medida accionados por un propulsor o administración exenta de propulsor de polvos micronizados, por ejemplo, cápsulas para inhalación u otros sistemas de liberación de "polvo seco". Pueden estar presentes en tales composiciones inhaladas excipientes, tales como, por ejemplo, propulsores (por ejemplo, Frigen en el caso de aerosoles de dosis medida), tensioactivos, emulsificadores, estabilizadores, conservantes, aromatizantes y cargas (por ejemplo, lactosa en el caso de inhaladores de polvo). Para los fines de inhalación están disponibles un gran número de aparatos con los cuales se pueden generar y administrar aerosoles de tamaño óptimo de partículas, usando una técnica de inhalación que sea apropiada para el paciente. Además del uso de adaptadores (separadores, expansores) y recipientes con forma de pera (por ejemplo Nebulator®, Volumatic®), y dispositivos automáticos que emiten una pulverización en cada aplicación (Autohaler®), para aerosoles de dosis medida, en particular en el caso de los inhaladores de polvo, están disponibles una serie de soluciones técnicas (por ejemplo, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o los inhaladores descritos, por ejemplo, en la solicitud de patente europea EP 0 505 321).

Para administración tópica sobre la piel, el fármaco puede estar constituido en una crema, loción o pomada. Las formulaciones de crema o pomada que se pueden usar para el fármaco son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo, como las descritas en libros de texto habituales de farmacia tales como la Farmacopea británica

40 Para administración tópica sobre el ojo, el fármaco puede estar constituido en una solución o suspensión en un vehículo acuoso o no acuoso estéril adecuado. Se pueden incluir también aditivos, por ejemplo, tamponadores tales como metabisulfito de sodio o edetado disódico; conservantes que incluyen agentes bactericidas y fungicidas tales como acetato o nitrato fenil mercúrico, cloruro de benzalconio o clorhexidina, y agentes espesantes tales como hipromelosa.

45 El ingrediente activo también se puede administrar por vía parenteral en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y la concentración usada, el fármaco puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. De forma ventajoso, se pueden disolver en el vehículo adyuvantes tales como un anestésico local, un conservante o agentes tamponadores.

Síntesis

50 Existen múltiples estrategias de síntesis para la síntesis de los compuestos (I) con los que está relacionada la presente invención, pero todos se basan en química conocida, conocida para los químicos en síntesis orgánica. Así, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos descritos en la literatura habitual y son bien conocidos para un experto en la técnica. Fuentes de literatura típicas son "Advanced organic chemistry", 4ª Edición (Wiley), J March, "Comprehensive Organic Transformation", 2ª Edición (Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry". 2ª Edición (Pergamon), A.R. Katritzky, artículos de revisión tales como el que se encuentra en "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev", o fuentes de literatura primaria identificados por búsquedas de literatura convencional en línea o de fuentes secundarias tales como "Chemical Abstracts" o "Beilstein". Las rutas de síntesis usadas en la preparación de los Ejemplos siguientes pueden ser adaptadas para la preparación de compuestos análogos.

Abreviaturas

- MeOH = metanol
- EtOH = etanol
- EtOAc = acetato de etilo
- Boc = terc-butoxicarbonilo
- 5 DCM = diclorometano
- DMF = dimetilformamida
- DMSO = dimetil sulfóxido
- TFA = ácido trifluoroacético
- THF = tetrahidrofurano
- 10 Na₂CO₃ = carbonato de sodio
- K₂CO₃ = carbonato de potasio
- HCl = ácido clorhídrico
- ac = solución acuosa
- DIPEA = diisopropiletilamina
- 15 NaH = hidruro de sodio
- NaOH = hidróxido de sodio
- NaHCO₃ = hidrógeno carbonato de sodio
- Pd/C = paladio sobre carbón
- TBME = éter terc-butil metílico
- 20 N₂ = nitrógeno
- PyBop = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
- Na₂SO₄ = sulfato de sodio
- Et₃N = trietilamina
- NH₃ = amoníaco
- 25 TMSCl = trimetilclorosilano
- NH₄Cl = cloruro de amonio
- LiAlH₄ = hidruro de litio y aluminio
- PyBrOP = hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino fosfonio
- mgSO₄ = sulfato de magnesio
- 30 "BuLi = n-butil litio
- CO₂ = dióxido de carbono
- EDCI = clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
- Et₂O = éter dietílico
- LiOH = hidróxido de litio
- 35 HOBt = 1-hidroxibenzotriazol
- TLC = cromatografía en capa fina
- CL/EM = cromatografía de líquidos / espectrometría de masas

ml = mililitro(s)

g = gramo(s)

mg = miligramo(s)

mol = mole(s)

5 mmol = milimol(s)

HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

RMN = resonancia magnética nuclear

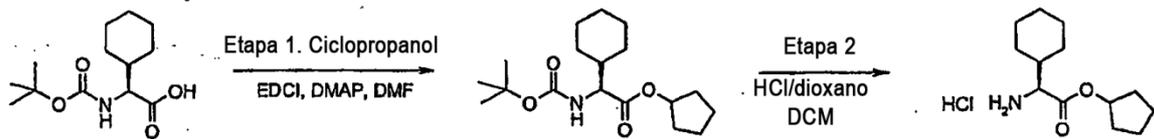
TA = temperatura ambiente

h = hora(s)

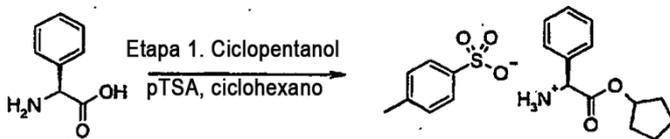
10 Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos específicos de la invención y sus propiedades de inhibición de HDAC:

Preparación de ésteres de aminoácidos (intermedios A a D)

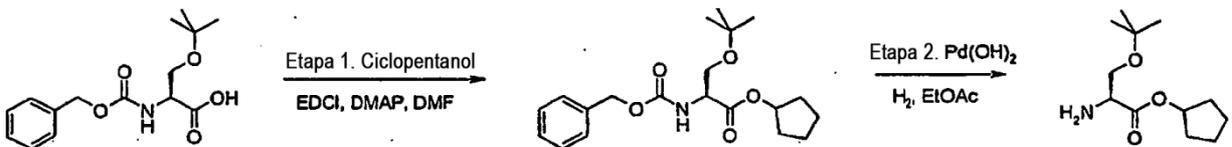
Ruta I. Usada para la preparación del Intermedio A y el Intermedio B



15 **Ruta II. Usada para la preparación del Intermedio C**

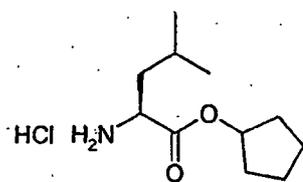


Ruta III. Usada para la preparación del Intermedio D

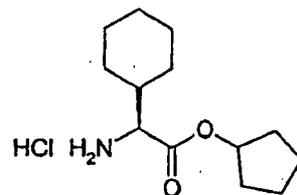


Esquema 1

20 Compuestos preparados:



Intermedio A



Intermedio B

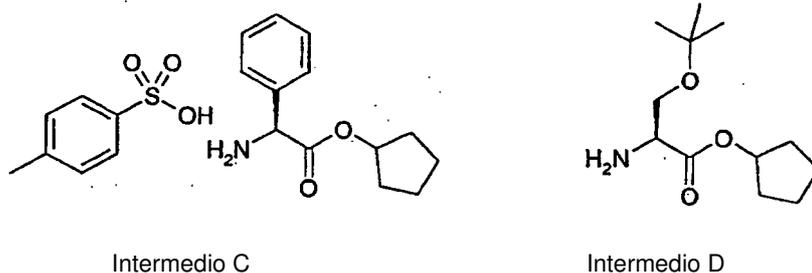
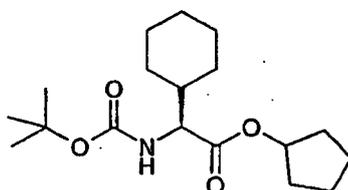


Figura 1

Síntesis de compuestos representados en la Figura 1

5 *Ruta I (ejemplificada para el Intermedio B)*

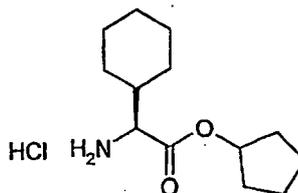
Etapa 1 - Formación de éster



10 A una solución de ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-ciclohexil-propiónico (5 g, 19,4 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C se añadió ciclopentanol (8,8 ml, 97,15 mmol), EDCl (4,09 g, 21,37 mmol) y finalmente DMAP (237 mg, 1,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 18h.

El DMF se eliminó a vacío dando un aceite transparente. Este se separó entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El extracto bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 % en heptano) proporcionando el producto deseado como un aceite transparente (14,87 g, 55 %). RMN de ¹H (300MHz, d₆-DMSO) δ: 7,09 (1 H, d), 5,08 (1H, t), 3,76 (1H, t), 1,50-1,85 (10H, m ancho), 1,39 (9H, s), 1,00-1,25 (9H, m ancho).

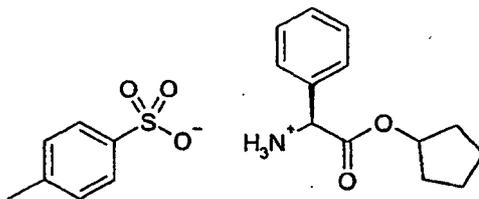
15 **Etapa 2 - Desprotección Boc para proporcionar clorhidrato de (2S)-amino(ciclohexil)acetato de ciclopentilo (Intermedio B)**



20 Se disolvió el producto de la Etapa 1 (14,87 g, 45,69 mmol) en DCM (100 ml) y se trató con HCl 4M/dioxano (22,8 ml, 91,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 24h. La mezcla bruta se concentró a presión reducida dando un aceite naranja. Este se trituró con Et₂O dando un precipitado blanco. Este se lavó adicionalmente con Et₂O dando el producto deseado como un polvo blanco (7,78 g, 65 %). RMN de ¹H (300MHz, d₆-DMSO) δ: 8,45 (3H, s ancho), 5,22 (1H, t), 3,28 (1 H, d), 1,95-1,50 (10H, m ancho), 1,30-0,90 (9H, m ancho).

Ruta II

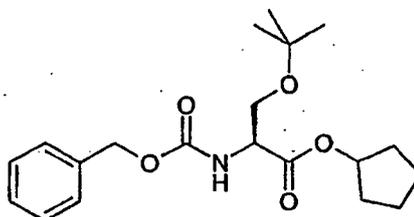
25 Etapa 1 - Formación de éster para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (1S)-2-(ciclopentiloxi)-2-oxo-1-feniletanaminio (**Intermedio C**)



- 5 A una suspensión de (S)-fenilglicina (5 g, 33,1 mmol) en ciclohexano (150 ml) se añadió ciclopentanol (29,84 ml, 331 mmol) y ácido *p*-tolueno sulfónico (6,92 g, 36,4 mmol). La reacción se dispuso en un receptor de Dean-Stark y se calentó hasta 135 °C para disolución completa. Después de 12 horas la reacción se enfrió hasta TA dando lugar a la precipitación de un sólido blanco. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc antes de secar a presión reducida dando el producto requerido como un polvo blanco (11,01 g, 85 %). RMN de ¹H (300MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,82 (2H, s ancho), 8,73 (1 H, s ancho), 7,47 (7H, m), 7,11 (2H, d), 5,25 (1 H, s ancho), 5,18 (1 H, m), 2,29 (3H, s), 1,87-1,36 (8H, m).

Ruta III

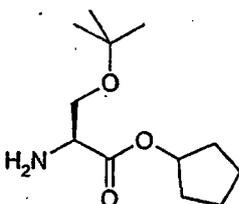
Etapas 1 - Formación de éster



- 10 A una solución de ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-3-*tert*-butoxi-propiónico (25 g, 84,65 mmol) en DMF (250 ml) a 0 °C se añadió ciclopentanol (15,36 ml, 169,3 mmol), EDCI (17,85 g, 93,11 mmol) y finalmente DMAP (1,03 g, 8,46 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 18h.

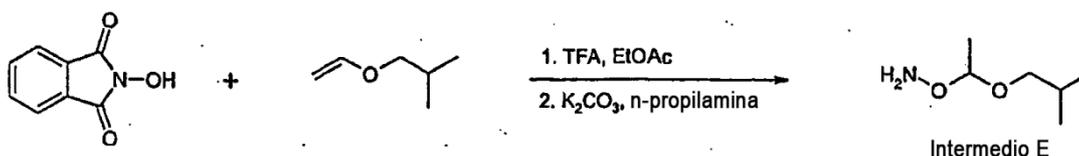
- 15 El DMF se eliminó a vacío dando un aceite amarillo. Este se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El extracto bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 % en heptano) proporcionando el producto deseado como un aceite trasparente. Este se usó directamente en la etapa siguiente sin caracterización.

Etapas 2 - Desprotección Cbz para proporcionar *O*-*tert*-butil-L-serinato de ciclopentilo (**Intermedio D**)



- 20 Se disolvió el producto de la Etapa 1 en EtOAc (150 ml), se trató con Pd(OH)₂ (10 mol %) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 32 h. Una vez completado, el catalizador se separó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío proporcionando el producto deseado como un aceite transparente (15,96 g, 82 % en las dos etapas). RMN de ¹H (300MHz, *d*₆-DMSO) δ: 5,17 (1 H, t), 3,45 (1 H, m), 3,34 (2H, q), 1,90-1,50 (9H, m ancho), 1,08 (9H, s).

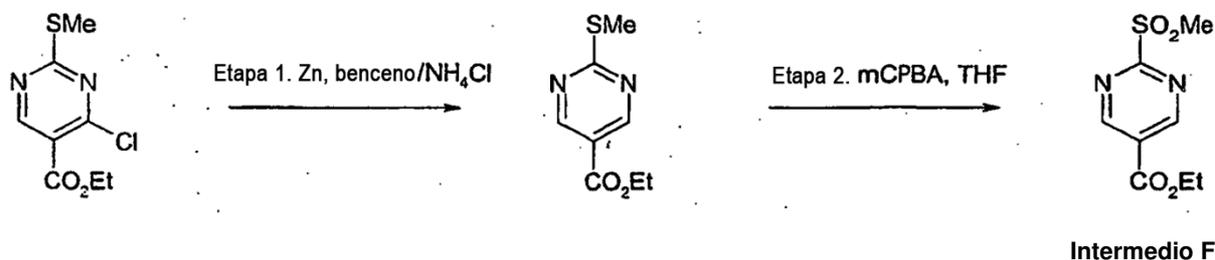
25 Preparación de *O*-(1-isobutoxi)etilhidroxilamina (Intermedio E)



Esquema 2

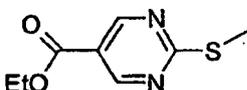
El Intermedio E se preparó siguiendo la metodología descrita en el documento WO 01/60785. RMN de ^1H (300MHz, d_6 -DMSO) δ : 0,85 (6H, d), 1,15 (3H, d), 1,75 (1 H, m), 3,18 (1 H, dd), 3,42 (1 H, dd), 4,53 (1 H, q), 5,82 (2H, s).

Preparación de 2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (intermedio F)



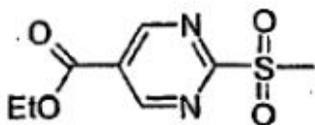
Esquema 3

Etapa 1 - Reducción con cloro

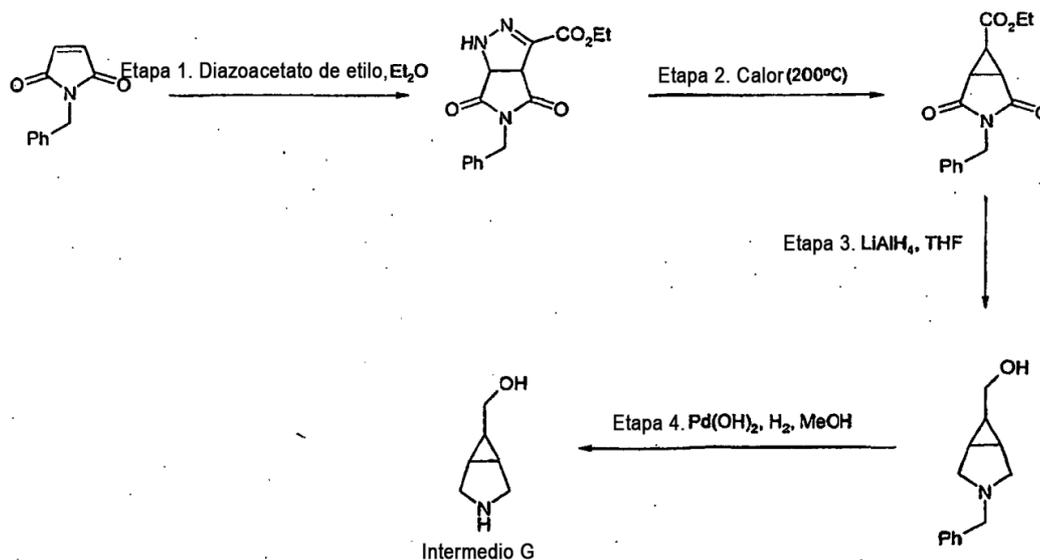


Se combinaron 4-cloro-2-metiltio-5-pirimidin carboxilato de etilo (12,5 g, 53,88 mmol) y polvo de Zn (14,1 g, 215,52 mmol) y se añadieron benceno (60 ml) y NH_4Cl 3M (140 ml). La suspensión se agitó intensamente y se calentó hasta 80 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (200 ml). El filtrado se concentró a vacío hasta aproximadamente 50 ml y luego se repartió entre H_2O (400 ml) y EtOAc (400 ml). La fase acuosa se extrajo seguidamente con EtOAc (250 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4) y se concentró a vacío hasta un aceite oscuro. Este se purificó por cromatografía en columna (heptano puro seguido de heptano/ CH_2Cl_2 / Et_2O 1:1:1 y finalmente heptano/ CH_2Cl_2 / Et_2O 2:2:0,5). El producto deseado se obtuvo como un aceite incoloro (13 g, 61 %). $m/z = 199$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, RMN de ^1H (300MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,30 (3H, t), 2,60 (3H, s), 4,35 (2H, q), 9,0 (2H, s).

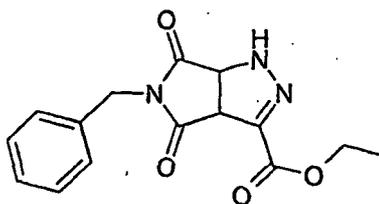
Etapa 2 - Oxidación con sulfuro para proporcionar 2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (**Intermedio F**)



A una solución agitada del producto de la etapa 1 (13 g, 47,59 mmol) en THF seco (250 ml) se añadió lentamente durante 30 minutos una solución de mCPBA (47,59 g, 275,76 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C bajo N_2 . La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío hasta aproximadamente 100 ml y la mezcla de producto / ácido benzoico se preabsorbió sobre gel de sílice. La purificación se consiguió por cromatografía en columna (hexano puro inicialmente, luego CH_2Cl_2 /heptano/ Et_2O 1:5:3, seguido de CH_2Cl_2 /heptano/ Et_2O 1:1:1). El compuesto deseado se obtuvo como un sólido blanco (10 g, 66 %). $m/z = 231$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, RMN de ^1H (300MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,40 (3H, t), 3,50 (3H, s), 4,40 (2H, q), 9,50 (2H, s).

Preparación de 3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilmetanol (Intermedio G)**Esquema 4**

Etapa 1 - Reacción de Diels Alder

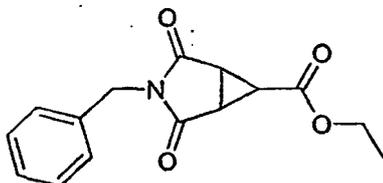


5

Se disolvió N-bencilmaleimida (50 g, 267,1 mmol) en Et₂O (600 ml), se trató con diazoacetato de etilo (31 ml, 293,8 mmol) y se agitó a TA bajo atmósfera de nitrógeno durante 36 h. Se aisló un precipitado blanco así formado por filtración, se lavó con Et₂O enfriado en hielo y se secó dando el compuesto deseado como un sólido blanco (72 g, 89 %). m/z = 302 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300MHz, d₆-DMSO) δ: 1,20 (3H, t), 4,15 (2H, q), 4,55 (2H, s), 4,60 (1H, d), 5,00 (1 H, d), 7,15-7,35 (5H, m), 9,60 (1H,s).

10

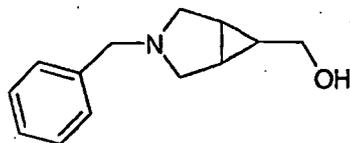
Etapa 2 - Condensación



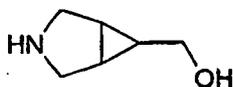
15

El producto de la Etapa 1 (72 g, 239,2 mmol) se calentó hasta 160 °C hasta que se fundió en un aceite amarillo. El aceite se calentó adicionalmente hasta 200 °C y comenzó a burbujear. El aceite se calentó a 200 °C durante 30 minutos hasta que cesó el burbujeo. El aceite ahora de color ámbar se enfrió hasta Ta y se trituroó con Et₂O enfriado en hielo. El precipitado resultante se filtró y se lavó con más Et₂O enfriado en hielo dando el producto como un sólido crema (37,2 g, 57 %). RMN de ¹H (300MHz, d₆-DMSO) δ: 1,20 (3H, t), 2,80 (1 H, t), 3,00 (2H, d), 4,15 (2H, q), 4,35 (2H, s), 7,20-7,40 (5H, m).

Etapa 3 - Reducción

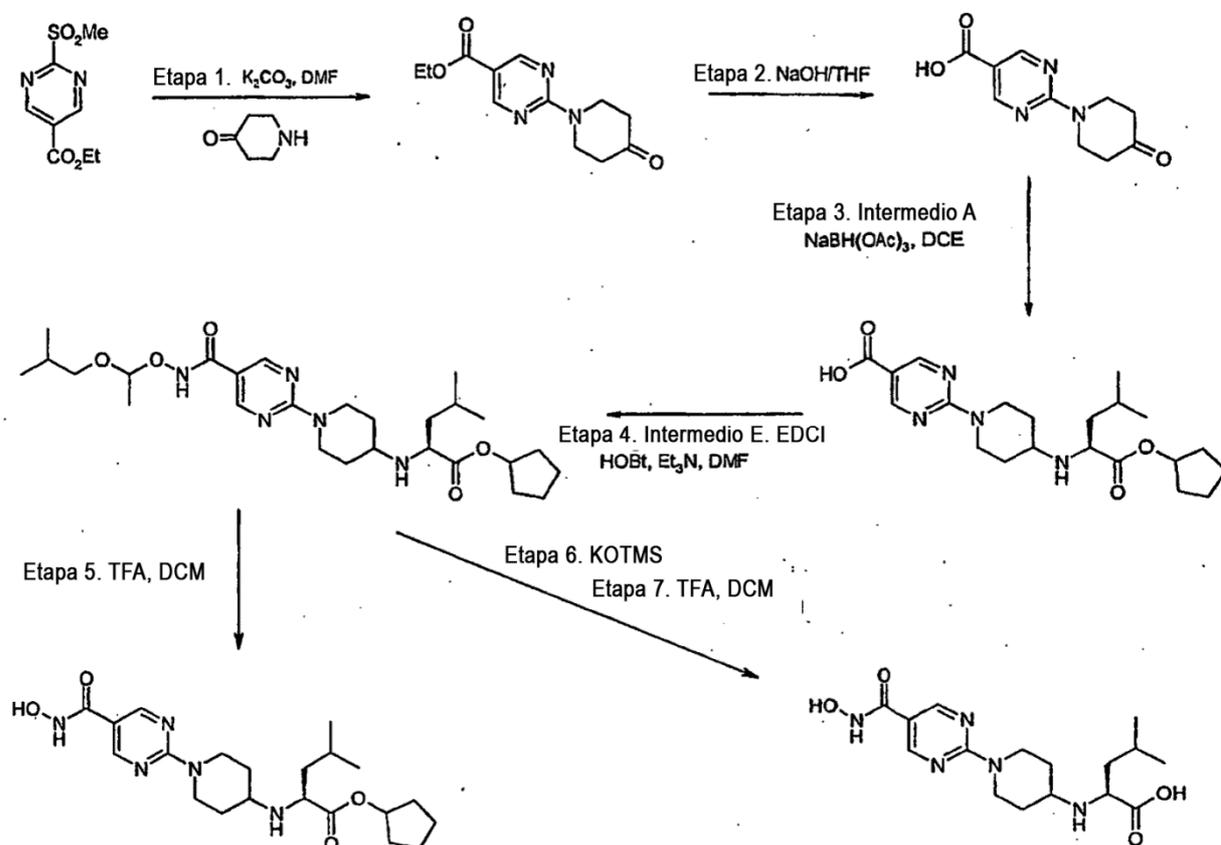


El producto de la Etapa 2 (37,2 g, 136,3 mmol) se disolvió en THF seco (400 ml). Esta solución se añadió gota a gota a 0 °C a una suspensión de LiAlH₄ (20,7 g, 545,3 mmol) en THF seco (200 ml). La suspensión marrón resultante se calentó hasta 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 36 h. La mezcla se enfrió entonces hasta 0 °C y se inactivó cuidadosamente con NH₄Cl_{ac.} saturado. Se formó un sólido gris y se añadió más THF para permitir una agitación adecuada. Se añadió a la mezcla Na₂SO₄ sólido y se agitó a TA durante 30 minutos. La mezcla se filtró a continuación a través de Celite dando una solución amarillo pálido. Esta se concentró a vacío dando el producto deseado como un aceite naranja (14,1 g, 51 %). m/z = 204 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300MHz, d₆-DMSO) δ: 2,25 (2H, d), 2,85 (2H, d), 3,20 (2H, t), 3,55 (2H, s), 4,35 (1H, t), 7,20-7,40 (5H, m).

Etapa 4 - Desprotección del nitrógeno para proporcionar 3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilmetanol (**intermedio G**)

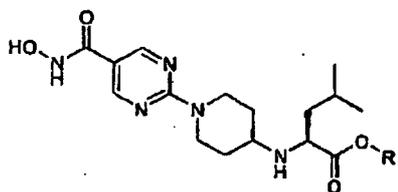
El producto de la Etapa 3 (7,5 g, 37,0 mmol) se disolvió en MeOH seco (250 ml) a TA. Se añadió Pd(OH)₂ (1,5g) a la solución y la reacción se acopló a un globo de hidrógeno. La reacción se desgasificó dos veces y se llenó con H₂. Se dejó agitar la reacción durante 6h y se llenó con un globo de hidrógeno nuevo y se dejó agitar durante otras 64 horas. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de Celite. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se secó dando el producto como un sólido blanco (4,1 g, 98 %). m/z = 114 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 0,94 (1H, septuplete, J = 3,3Hz), 1,37 (2H, m), 2,89 (2H, d, J = 11,4Hz), 3,02 (2H, d, J = 11,4Hz), 3,54 (2H, d, J = 6,9Hz).

20 Ejemplo 1



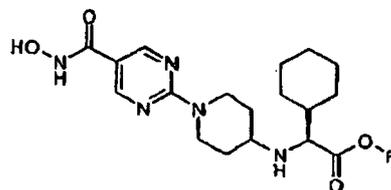
Esquema 5

Compuestos preparados:



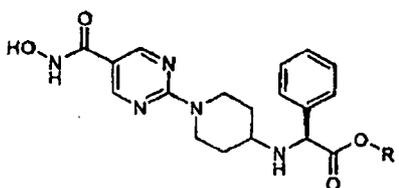
R = ciclopentilo (1)

R = H (2)*



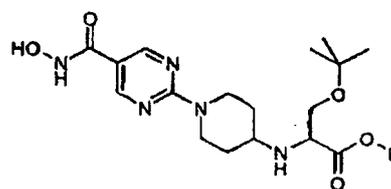
R = ciclopentilo (3)

R = H (4)*



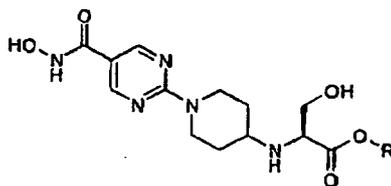
R = ciclopentilo (5)

R = H (6)*



R = ciclopentilo (7)

R = H (8)*

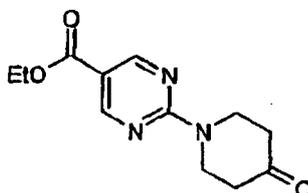


R = ciclopentilo (9)

Figura 2 - * indica ejemplo de referencia

Síntesis de compuestos representados en la Figura 2 ejemplificados para (1) y (2)*

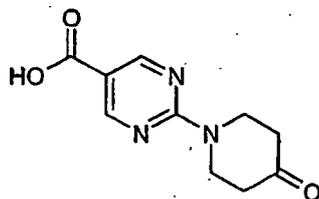
5 Etapa 1 - Acoplamiento



10

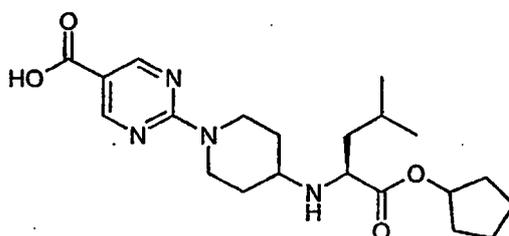
Una suspensión de piperidin-4-on sal HCl (1,16 g, 8,5 mmol) y K_2CO_3 (11,70 g, 85,0 mmol) se agitó en DMF (50 ml) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. El Intermedio F (1,97 g, 8,5 mmol) se añadió entonces y se continuó agitando durante otros 10 minutos. A continuación, la reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a vacío dando el producto como un sólido amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. $m/z = 250 [M+H]^+$.

Etapa 2 - Hidrólisis del éster



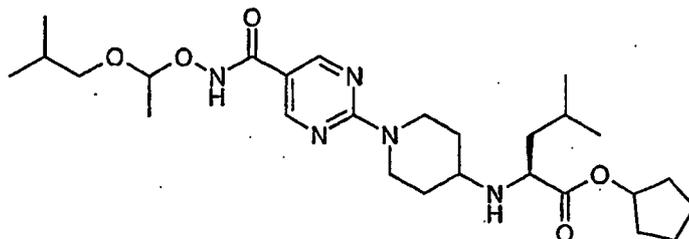
5 El producto de la Etapa 1 se agitó en NaOH_{ac} 1 M (30 ml) y THF (30 ml) a TA durante 4 días. La reacción se acidificó entonces hasta pH ~ 3 con HCl_{ac} 1 M y esto se extrajo con DCM (2 × 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a vacío dando el producto como un sólido amarillo, (665 mg, 35 % en las 2 etapas). m/z = 222 [M+H]⁺.

Etapa 3 - Aminación reductora



10 El producto de la Etapa 2 (100 mg, 0,45 mmol) se agitó en DCE (10 ml) con el intermedio A (106 mg, 0,45 mmol) y NaBH(OAc)₃ (142 mg, 0,67 mmol) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 días. La reacción se diluyó seguidamente con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 × 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a vacío dando el producto como un sólido amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. m/z = 405 [M+H]⁺.

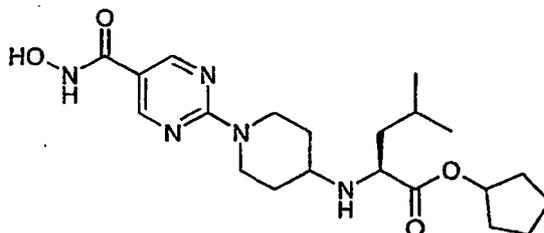
Etapa 4 - Formación de hidroxamato protegido



15 El producto de la Etapa 3 (182 mg, 0,45 mmol) se agitó en DMF (10 ml) con EDCI (103 mg, 0,54 mmol), HOBT (73 mg, 0,54 mmol), Et₃N (314 μl, 2,25 mmol) e intermedio E (310 μl, 2,25 mmol) durante 16h a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó seguidamente con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 × 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron seguidamente (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH de 0 a 15 % en DCM) dando el producto como un aceite amarillo (110 mg, 47 %). m/z = 520 [M+H]⁺.

20

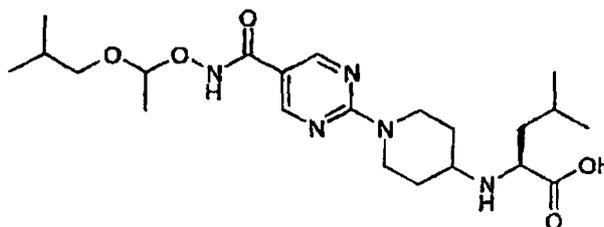
Etapa 5 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar N-{1-[5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-L-leucinato de ciclopentilo (1)



El producto de la Etapa 4 (110 mg, 0,21 mmol) se agitó en DCM (20 ml) con TFA (0,5 ml) durante 1 h a TA. El disolvente se eliminó seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el producto como un sólido púrpura (12 mg, 11 %). Pureza por CL/EM 99 %, $m/z = 420 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 0,91 (6H, m), 1,46-1,84 (13H, m), 2,05 (2H, m), 2,90 (2H, m), 3,42 (2H, m), 4,01 (1H, m), 4,91 (1H, m), 5,27 (1H, m), 8,58 (2H, m).

5

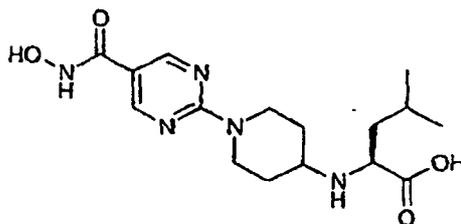
Etapa 6 - Hidrólisis del éster



El producto de la Etapa 4 (182 mg, 0,45 mmol) se agitó en THF (10 ml) con KOTMS (115 mg, 0,9 mmol) durante 4 días a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. $m/z = 452 [M+H]^+$.

10

Etapa 7 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar *N*-{1-[5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-L-leucina (2) indica ejemplo de referencia



El producto de la Etapa 6 (0,45 mmol) se agitó en DCM (10 ml) con TFA (1 ml) a TA durante 30 minutos. El disolvente se eliminó seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el producto como un sólido rosa (7 mg, 5 % en las dos etapas). Pureza por CL/EM 95 %, $m/z = 352 [M+H]^+$, insoluble en disolventes de RMN.

15

Los análogos representados en la Figura 2 se prepararon por el procedimiento descrito para

(1) y (2) indica ejemplo de referencia. Se proporcionan los datos para cada análogo.

(3) pureza por CL/EM 97 %, $m/z = 440 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,30-1,61 (9H, m), 1,78-1,90 (4H, m), 2,23 (2H, m), 2,90 (2H, m), 5,00 (1 H, m), 5,33 (1H, m), 7,53 (5H, m), 8,69 (2H, s).

20

(4) indica ejemplo de referencia pureza por CL/EM 98 %, $m/z = 378 [M+H]^+$, insoluble en disolventes de RMN.

(5) pureza por CL/EM 97 %, $m/z = 446 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 0,80-1,82 (24H, m), 2,04 (2H, m), 2,94 (2H, m), 4,86 (1H, m), 5,23 (1H, m), 8,58 (2H, s).

25

(6) indica ejemplo de referencia pureza por CL/EM 95 %, $m/z = 372 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,20 (2H, m), 1,50 (2H, m), 2,15 (2H, m), 2,80 (3H, m), 4,88 (1 H, m), 7,37-7,46 (5H, m), 8,56 (2H, s).

(7) pureza por CL/EM 98 %, $m/z = 450 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,25 (9H, s), 1,58-1,77 (8H, m ancho), 1,96 (2H, m), 2,22 (2H, m), 3,02 (2H, m), 3,55 (1 H, m), 3,87 (1H, dd, $J = 10,8, 2,7$ Hz), 3,99 (1H, dd, $J = 10,8, 2,7$ Hz), 4,45 (1 H, m), 5,03 (2H, m), 5,35 (1 H, m), 8,70 (2H, s).

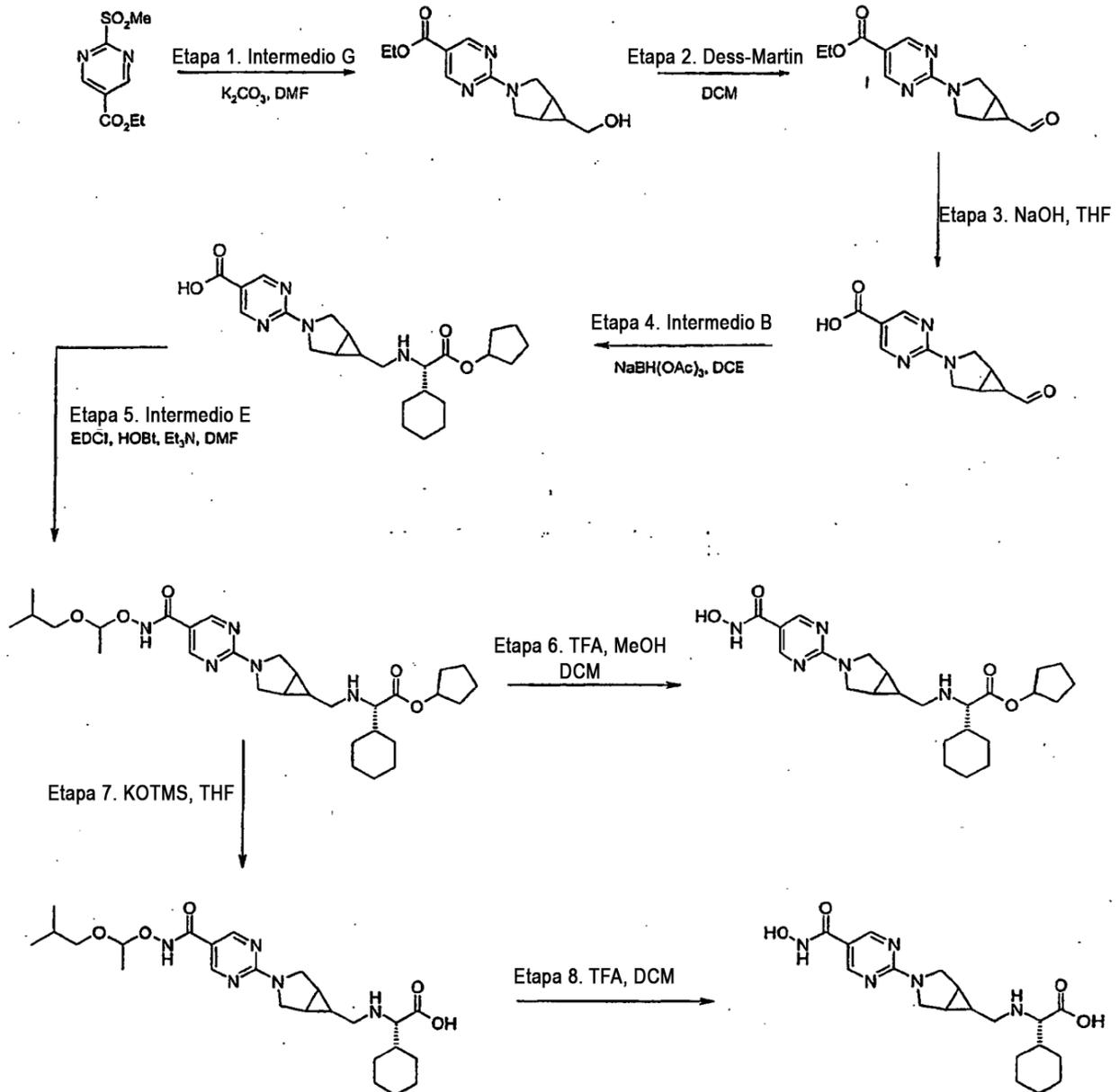
30

(8) indica ejemplo de referencia pureza por CL/EM 98 %, $m/z = 382 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,25 (9H, s), 1,65 (2H, m), 2,25 (2H, m), 3,01 (2H, t, $J = 13,2$ Hz), 3,57 (1 H, m), 3,91 (1 H, dd, $J = 10,5, 2,7$ Hz), 4,00 (1H, dd, $J = 10,5, 2,7$ Hz), 4,38 (1H, m), 5,05 (2H, m), 8,70 (2H, s).

(9) pureza por CL/EM 95 %, $m/z = 394 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,52-1,98 (11 H, m), 2,10 (2H, m), 2,87 (3H, m), 3,44 (1 H, m), 3,95 (2H, m), 4,18 (1H, m), 5,25 (1 H, m), 8,58 (2H, m).

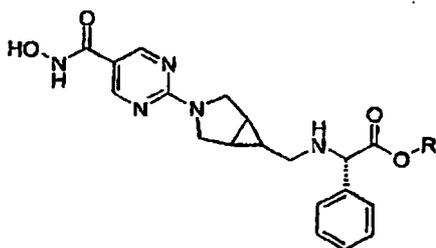
35

Ejemplo 2

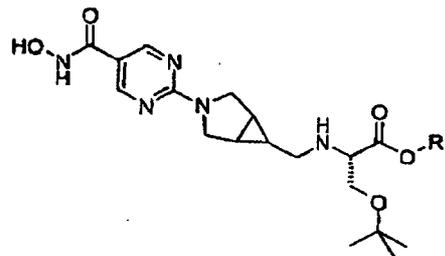


Esquema 6

Compuestos preparados:



R = ciclopentilo (10)



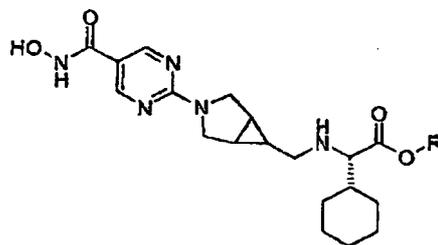
R = ciclopentilo (12)

R = H

(11)*

R = H

(13)*



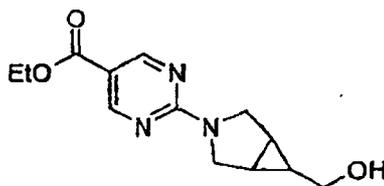
R = ciclopentilo (14)

R = H (15)*

Figura 3 - * indica ejemplo de referencia

Síntesis de compuestos representados en la Figura 3 ejemplificados por (14) y (15) indica ejemplo de referencia.

Etapa 1 - Acoplamiento

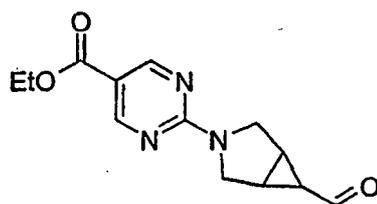


5

El Intermedio G (0,97 g, 8,62 mmol) se agitó en DMF (20 ml) y MeCN (20 ml) con K_2CO_3 (5,96 g, 43,10 mmol) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. El Intermedio F (2,00 g, 8,62 mmol) se añadió entonces y se dejó agitar la reacción durante otros 20 minutos. La reacción se diluyó seguidamente con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a vacío dando el producto como un sólido amarillo claro que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior (1,8 g, 78 %). $m/z = 264 [M+H]^+$.

10

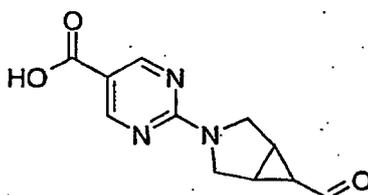
Etapa 2 - Oxidación del alcohol



El producto de la Etapa 1 (1,80 g, 6,84 mmol) se agitó en DCM (50 ml) a 0 °C y se añadió peryodinano de Dess-Martin (3,50 g, 8,22 mmol). La reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 4h. Esta se vertió entonces con una mezcla 1:1 de $NaHCO_3(ac)$ saturado y $Na_2S_2O_4(ac)$ saturado y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. La mezcla se extrajo seguidamente con DCM (2 x 100 ml) los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH de 0 a 10 % en DCM) dando el producto como un aceite amarillo (1,35 g, 72 %). $m/z = 262 [M+H]^+$.

15

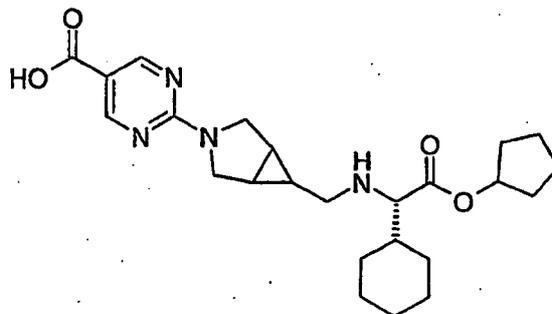
Etapa 3 - Hidrólisis del éster



20

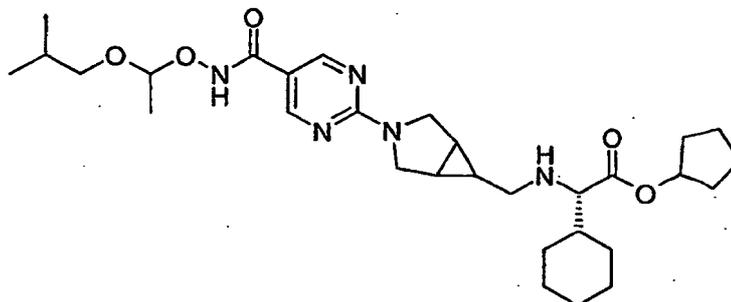
5 El producto de la Etapa 2 (1,35 g, 5,17 mmol) se agitó en 1 M NaOH_{ac} (20 ml) y THF (20 ml) a TA durante 3h. La reacción se acidificó entonces hasta pH ~ 3 con HCl_{ac} 1 M que causó la precipitación de un sólido blanco. Este sólido se separó por filtración y se secó y retuvo. El filtrado se extrajo seguidamente con DCM (2 × 100 ml) las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a vacío dando un sólido amarillo claro que se combinó con el sólido obtenido anteriormente (990 mg, 82 %). m/z = 236 [M+H]⁺.

Etapa 4 - Aminación reductora



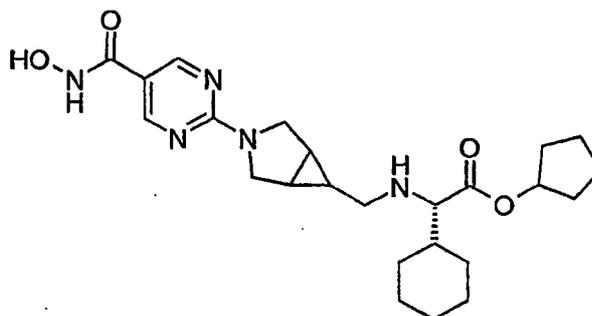
10 El producto de la Etapa 3 (175 mg, 0,75 mmol) se agitó en DCE (10 ml) con el intermedio B (196 mg, 0,75 mmol) y NaBH(OAc)₃ (222 mg, 1,05 mmol) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16h. La reacción se diluyó seguidamente con H₂O (50 ml) y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a vacío dando el producto deseado como un aceite amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior (171 mg, 52 %). m/z = 443 [M+H]⁺.

Etapa 5 - Formación de hidroxamato protegido



15 El producto de la Etapa 4 (171 mg, 0,39 mmol) se agitó en DMF (10 ml) con el intermedio E (539 μl, 3,9 mmol), EDCI (90 mg, 0,47 mmol), HOBt (63 mg, 0,47 mmol) y Et₃N (543 μl, 3,9 mmol) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16h. La reacción se diluyó seguidamente con H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (2 × 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH de 0 a 10 % en DCM) dando el producto como un aceite incoloro (91 mg, 42 %). m/z = 558 [M+H]⁺.

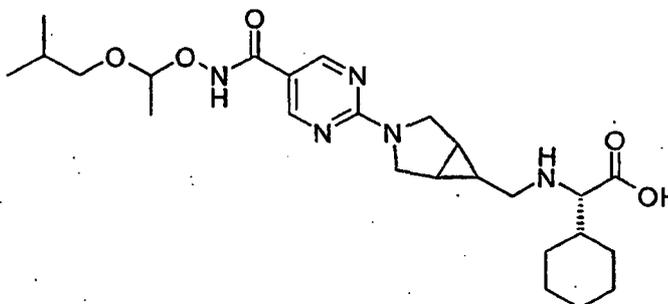
Etapa 6 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar (2S)-ciclohexil[({3-[5-(hidroxycarbonyl)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}metil)amino]acetato de ciclopentilo (**14**)



25 El producto de la Etapa 5 (91 mg, 0,163 mmol) se agitó en MeOH / DCM 1:1 (4 ml) con TFA (2 ml) a TA durante 1 h. El disolvente se eliminó seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el producto

deseado como un sólido blanco (15 mg, 20 %). Pureza por CL/EM 98 %, $m/z = 558 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 0,92-1,38 (6H, m), 1,73-1,95 (16H, m), 3,09 (2H, m), 3,62 (2H, d, $J = 11,4$ Hz), 3,91 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 4,00 (2H, d, $J = 11,4$ Hz), 5,51 (1 H, m), 8,67 (2H, s).

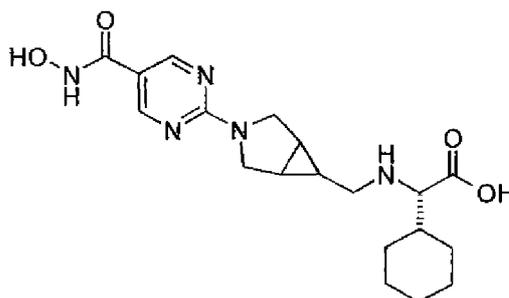
Etapa 7 - Hidrólisis del éster



5

El producto de la Etapa 5 (161 mg, 0,29 mmol) se agitó en THF (10 ml) con KOTMS (74 mg, 0,58 mmol) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 48 h. Se añadió a continuación más KOTMS (112 mg, 0,87 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 48 h. El disolvente se eliminó seguidamente a vacío y el residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. $m/z = 490 [M+H]^+$.

10 Etapa 8 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar ácido (2*S*)-ciclohexil[({3-[5-(hidroxicarbamoyl)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)metil}amino)acético (15) indica ejemplo de referencia.



15 El producto de la Etapa 7 (0,29 mmol) se agitó en DCM (10 ml) con TFA (1 ml) a TA durante 30 minutos. El disolvente se eliminó seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el producto como un sólido blanco (13 mg, 12 %). Pureza por CL/EM 99 %, $m/z = 390 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 0,96 (1 H, m), 1,10-1,47 (6H, m), 1,72-1,87 (6H, m), 1,99 (1H, m), 2,99 (1H, m), 3,18 (1 H, m), 3,63 (2H, dd, $J = 11,7, 3,3$ Hz), 3,85 (1 H, d, $J = 3,3$ Hz), 3,99 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 8,67 (2H, s).

Los análogos representados en la Figura 3 se prepararon por el procedimiento descrito para (14) y (15) e indican ejemplo de referencia. Se proporcionan los datos para cada análogo.

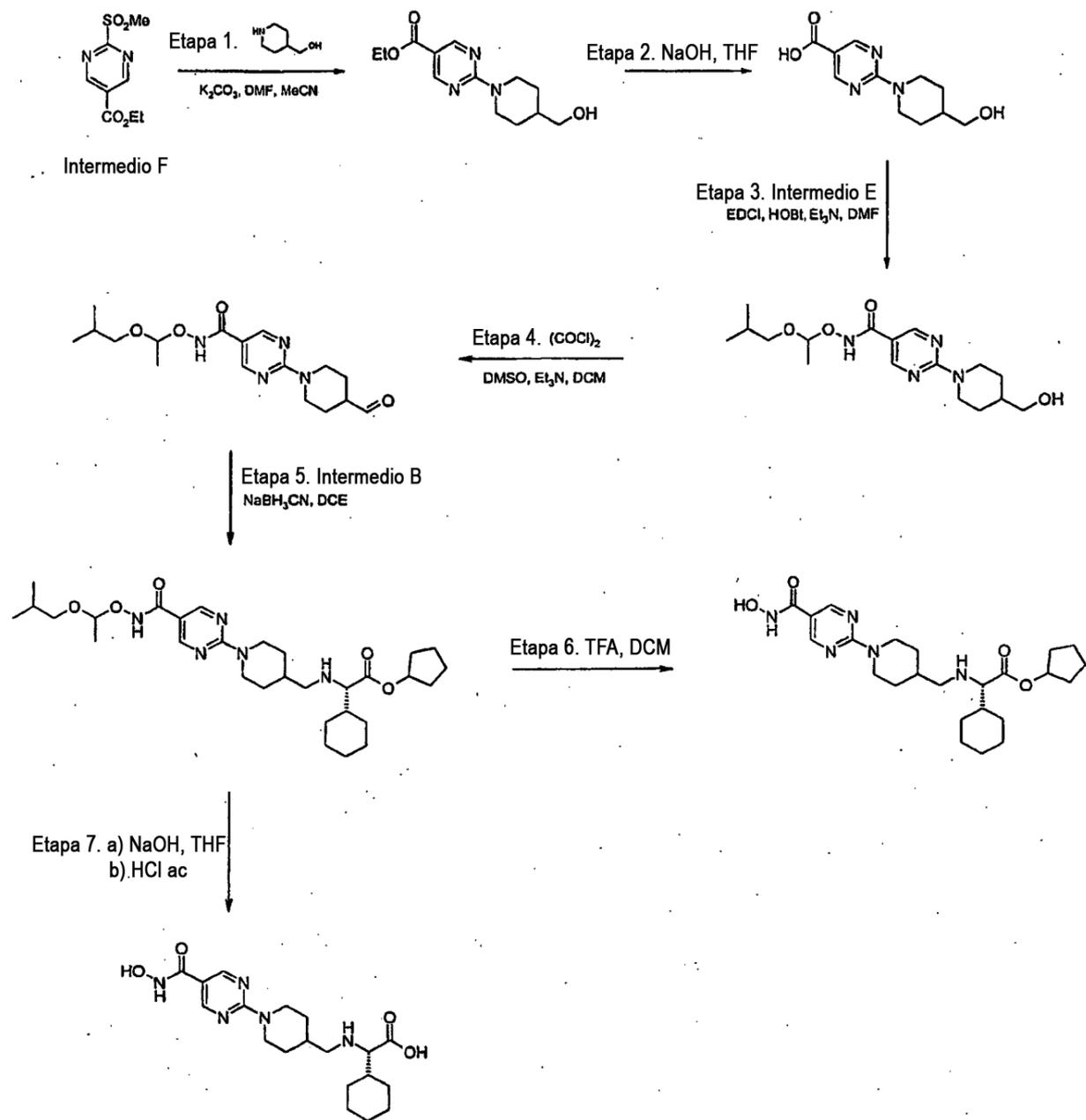
20 (10) pureza por CL/EM 95 %, $m/z = 452 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,41-1,64 (6H, m), 1,72-1,93 (5H, m), 2,88 (2H, m), 3,60 (2H, m), 3,97 (2H, d, $J = 10,5$ Hz), 5,26 (1 H, s), 5,32 (1 H, m), 7,51 (5H, m), 8,67 (2H, s).

25 (11) indica ejemplo de referencia. Pureza por CL/EM 97 %, $m/z = 384 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 0,94 (1H, m), 1,83 (2H, m), 3,01 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 3,62 (2H, m), 3,96 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 5,07 (1H,s), 7,53 (5H, m), 8,67 (2H, s).

(12) pureza por CL/EM 95 %, $m/z = 462 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 0,99 (1 H, m), 1,24 (9H, s), 3,11 (2H, dd, $J = 7,5, 2,4$ Hz), 3,63 (2H, dd, $J = 12,0, 3,1$ Hz), 3,91 (2H, ddd, $J = 24,6, 10,8, 3,3$ Hz), 4,01 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,26 (1H, m), 5,35 (1H, m), 8,68 (2H, s).

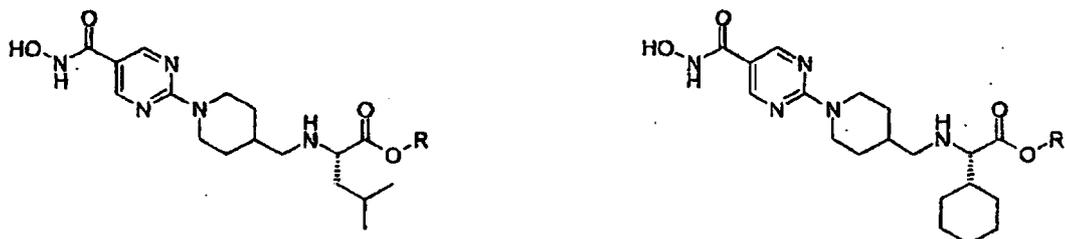
30 (13) indica ejemplo de referencia pureza por CL/EM 98 %, $m/z = 394 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,01 (1H, m), 1,25 (9H, s), 1,88 (2H, m), 3,11 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 3,64 (2H, dd, $J = 11,7, 3,9$ Hz), 3,90 (2H, m), 4,01 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,14 (1H, m), 8,67 (2H, s).

Ejemplo 3



Esquema 7

5 Compuestos preparados:



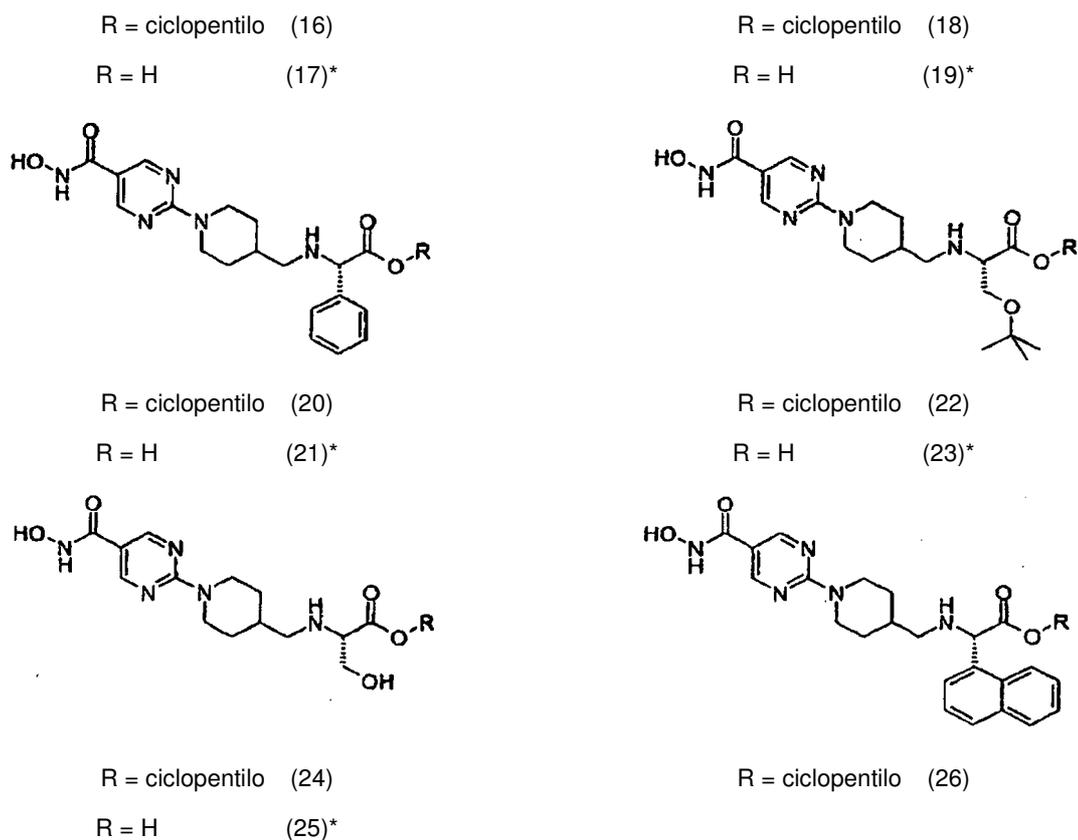
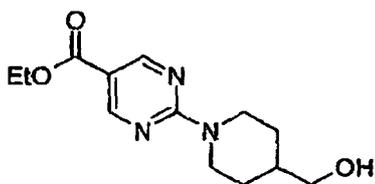


Figura 4 - * indica ejemplo de referencia

Síntesis de compuestos representados en la Figura 4 ejemplificados para (18) y (19) indica ejemplo de referencia.

Etapas 1 - Acoplamiento

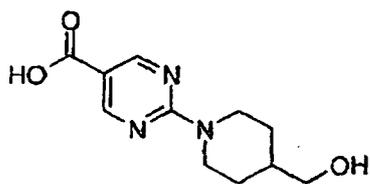


5

Se agitó piperidin-4-il-metanol (2,48 g, 21,55 mmol) en DMF/MeCN 1:1 (20 ml) con K_2CO_3 (8,9 g, 64,65 mmol) durante 10 minutos a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. El Intermedio F (5 g, 21,55 mmol) se añadió entonces y la reacción se dejó agitar durante 20 minutos. Esta se diluyó seguidamente con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a vacío dando el producto como un sólido naranja que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior (5,70 g, 99 %). $m/z = 266 [M+H]^+$.

10

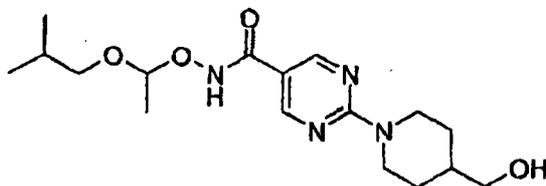
Etapas 2 - Hidrólisis del éster



15 El producto de la Etapa 1 (5,70 g, 21,51 mmol) se agitó en $NaOH_{ac}$ 1 M (20 ml) y THF (20 ml) a TA durante 48 h. La

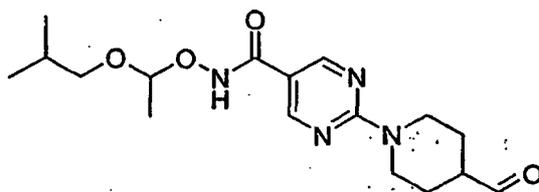
reacción se acidificó entonces hasta pH ~ 3 con HCl_{ac} 2 M provocando la precipitación de un sólido. Este se recogió y se secó a vacío dando el producto como un sólido blanco (4,47 g, 89 %). $m/z = 238 [M+H]^+$.

Etapa 3 - Formación de hidroxamato protegido



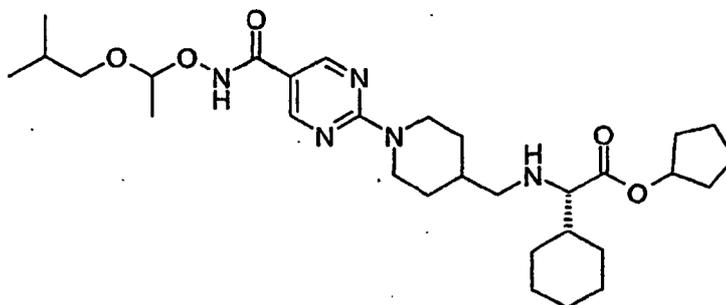
- 5 El producto de la Etapa 2 (4,47 g, 18,86 mmol) se agitó en DMF (50 ml) con el intermedio E (13,00 ml, 94,30 mmol), EDCl (4,33 g, 22,60 mmol), HOBT (3,05 g, 22,60 mmol) y Et₃N (13,10 ml, 94,30 mmol) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 48 h. La reacción se diluyó seguidamente con H₂O (200 ml) y se extrajo con DCM (2 × 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH de 0 a 15 % en DCM) dando el producto como un aceite amarillo (5,12 g, 77 %).
10 $m/z = 353 [M+H]^+$.

Etapa 4 - Oxidación del alcohol



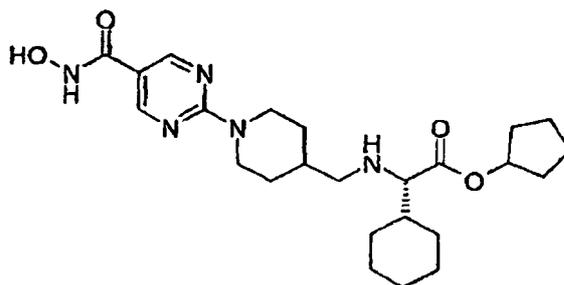
- 15 Una solución de (COCl)₂ (253 μl, 2,90 mmol) en DCM (50 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta una temperatura interna de -70 °C. Se añadió a continuación lentamente DMSO (363 μl, 5,11 mmol), manteniendo la temperatura a -70 °C. Cuando se completó la adición, se añadió lentamente una solución del producto de la etapa 3 (1,00 g, 2,84 mmol) en DCM (50 ml), de nuevo manteniendo la temperatura interna a -70 °C. Cuando se completó la adición, se añadió lentamente Et₃N (1,70 ml, 12,21 mmol), de nuevo manteniendo la temperatura interna a -70 °C. La reacción se dejó calentar hasta TA y, a continuación, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó seguidamente por cromatografía en columna (MeOH de 0 a 10 % en DCM) dando el producto como un aceite incoloro (890 mg, 89 %). $m/z = 351 [M+H]^+$.
20

Etapa 5 - Aminación reductora



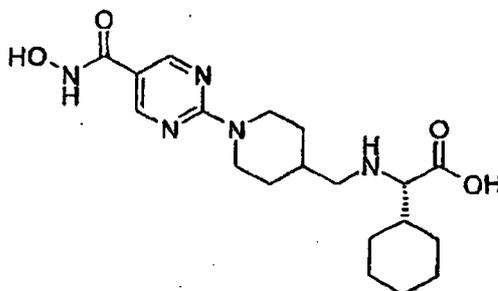
- 25 El producto de la Etapa 4 (100 mg, 0,28 mmol) se agitó en DCE (10 ml) con el intermedio B (73 mg, 0,28 mmol) y NaBH₃CN (35 mg, 0,56 mmol) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16h. La reacción se diluyó seguidamente con H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (2 × 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH de 0 a 10 % en DCM) dando el producto como un aceite incoloro (145 mg, 92 %). $m/z = 560 [M+H]^+$.

Etapa 6 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar (2S)-ciclohexil[({1-[5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}metil)amino]acetato de ciclopentilo (18)



- 5 El producto de la Etapa 5 (145 mg, 0,26 mmol) se agitó en DCM (10 ml) con TFA (0,5 ml) a TA durante 10 minutos. El disolvente se eliminó seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el producto como un sólido púrpura claro (11 mg, 9 %). Pureza por CL/EM >95 %, m/z 460 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 1,02-1,37 (8H, m), 1,73-1,94 (19H, m), 3,02 (3H, m), 3,90 (1H, m), 5,37 (1H, m), 8,67 (2H, s).

Etapa 7 - Hidrólisis del éster y desprotección de hidroxamato para proporcionar ácido (2S)-ciclohexil[[(1-[5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il)metil]amino]acético (19)*

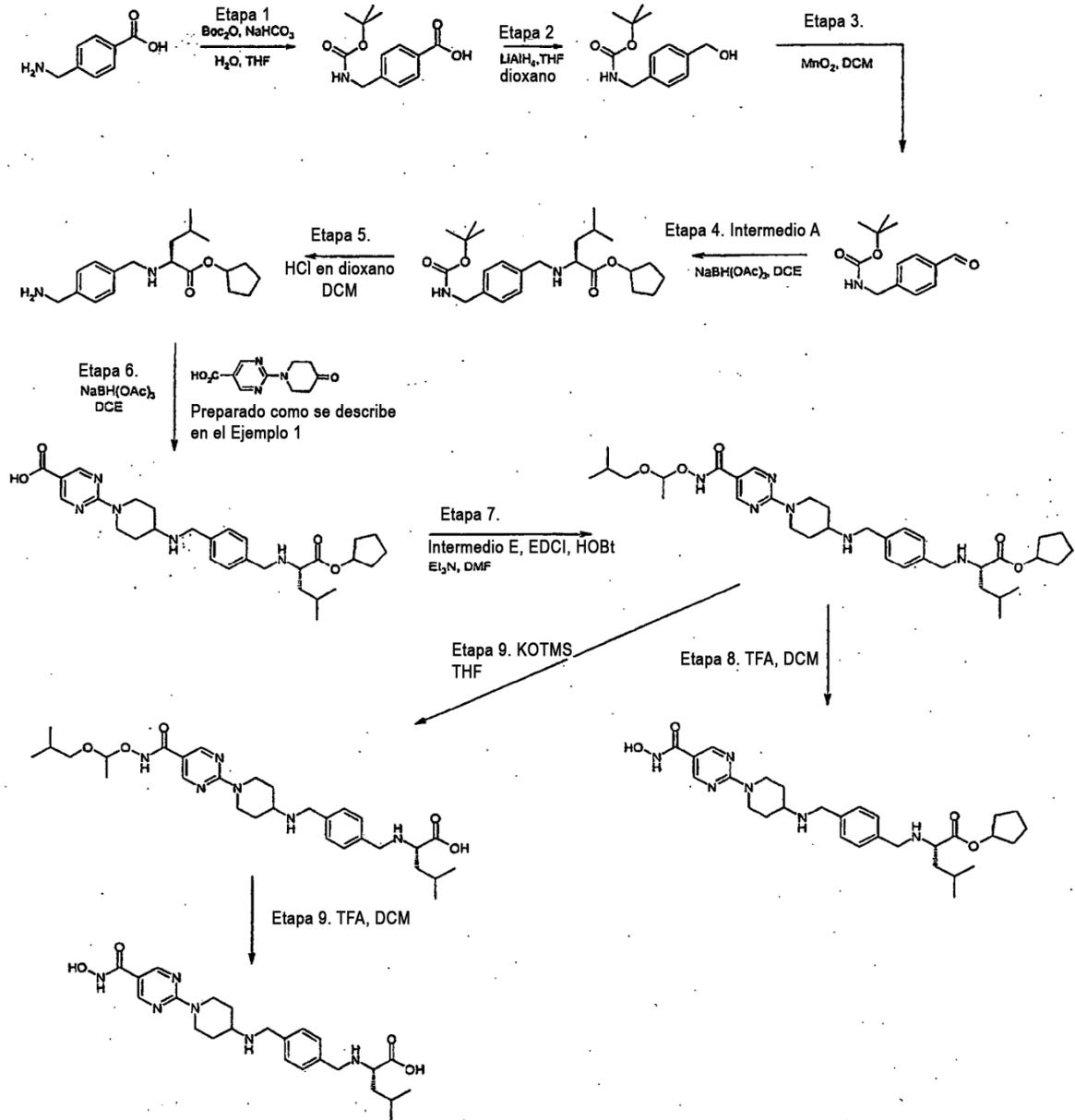


- 10 El producto de la Etapa 5 (78 mg, 0,14 mmol) se agitó en NaOH_{ac} 1M (10 ml) y THF (10 ml) durante 4 días a 40 °C. Después de este tiempo la reacción se enfrió hasta TA y se acidificó hasta pH - 3 con HCl_{ac} 1M. Esta mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa dando el producto como un sólido blanco (1 mg, 2 %). Pureza por CL/EM 98 %, m/z = 392 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 1,03-1,25 (9H, m), 1,60-1,87 (8H, m), 2,06 (1H, m), 2,85 (4H, m), 3,44 (1 H, m), 8,55 (2H, s).

- 15 **Los análogos representados en la Figura 4 se prepararon por el procedimiento descrito para (18) y (19) e indican ejemplo de referencia. Se proporcionan los datos para cada análogo.**

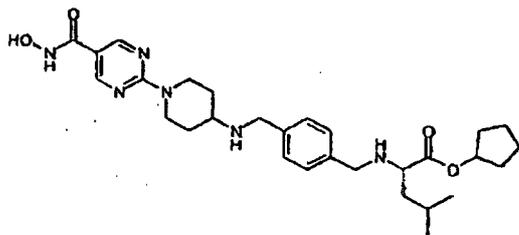
- (16) pureza por CL/EM 98 %, m/z = 434 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 1,03 (6H, m), 1,32 (4H, m), 1,71-1,95 (15H, m), 2,90 (1H, m), 3,01 (2H, m), 4,01 (1H, m), 5,37 (1 H, m), 8,68 (2H, m).
- (17) indica ejemplo de referencia. Pureza por CL/EM 97 %, m/z = 366 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 0,92 (6H, m), 1,19 (3H, m), 1,58 (2H, m), 1,75 (4H, m), 1,98 (1H, m), 2,89 (4H, m), 3,70 (1H, m), 8,55 (2H, s).
- 20 (20) pureza por CL/EM 98 %, m/z = 454 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 1,19-1,62 (10H, m), 1,79-1,92 (6H, m), 2,09 (1 H, m), 2,84 (1 H, m), 2,97 (2H, m), 5,32 (1 H, m), 7,54 (5H, m), 8,67 (2H, m)
- (21) indica ejemplo de referencia. Pureza por CL/EM 98 %, m/z = 386 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 1,08-1,28 (4H, m), 1,77 (2H, m), 1,98 (1H, m), 2,68-2,87 (4H, m), 4,90 (1H, m), 7,39 (5H, m), 8-54 (2H, s).
- 25 (22) pureza por CL/EM 98 %, m/z = 464 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 1,13 (9H, s), 1,56-1,71 (12H, m), 1,82 (3H, m), 2,04 (1H, m), 2,91 (3H, m), 3,81 (2H, m), 4,14 (1H, m), 5,39 (1H, m), 8,55 (2H, m).
- (23) indica ejemplo de referencia pureza por CL/EM 98 %, m/z = 396 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 1,26 (9H, s), 1,31 (4H, m), 1,94 (2H, m), 2,14 (1H, s ancho), 3,03 (4H, m), 3,95 (2H, m), 4,16 (1H, m), 8,67 (2H, s).
- 30 (24) pureza por CL/EM 98 %, m/z = 408 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 1,22-1,33 (3H, m), 1,53-1,73 (11H, m), 2,02 (1 H, m), 2,93 (4H, m), 3,91 (2H, m), 4,02 (1H, m), 5,23 (1 H, m), 8,55 (2H, s).
- (25) indica ejemplo de referencia pureza por CL/EM 95 %, m/z = 340 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 1,28 (2H, m), 1,97 (2H, m), 2,15 (1 H, m), 3,07 (4H, m), 4,09 (4H, m), 4,93 (1H, m), 8,67 (2H, m).
- (26) pureza por CL/EM 87 %, m/z = 504 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 1,02-1,48 (7H, m ancho), 1,67-1,82 (5H, m), 2,01 (1H, m), 2,97 (2H, m), 3,13 (4H, m), 5,19 (2H, m), 7,49 (3H, m), 7,83 (4H, m), 8,59 (2H, s).

Ejemplo 4



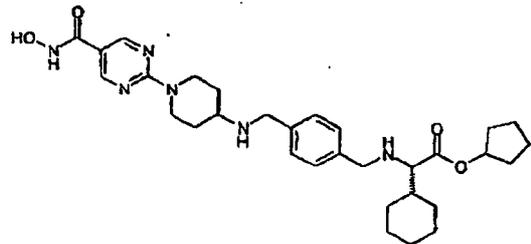
Esquema 8

Compuestos preparados:



R = ciclopentilo (27)

R = H (28)*



R = ciclopentilo (29)

R = H (30)*

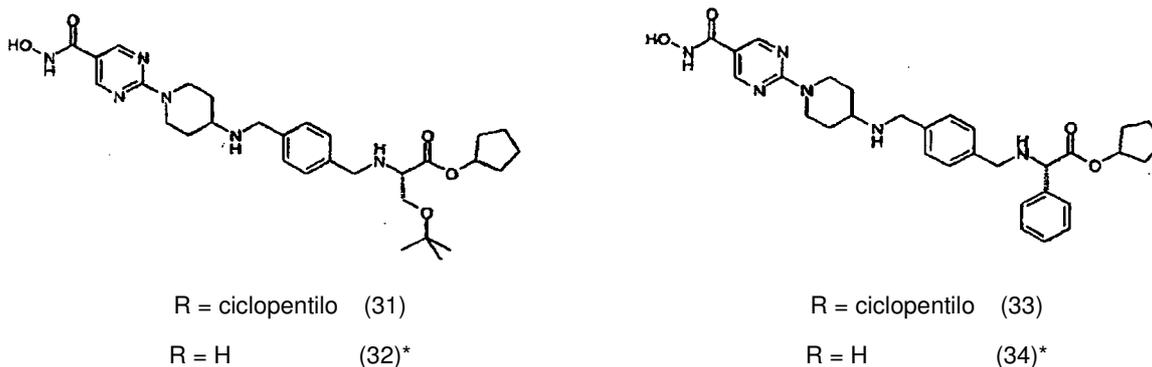
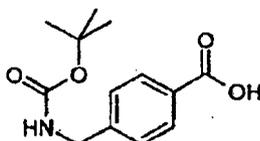


Figura 5 - * indica ejemplo de referencia

Síntesis de compuestos representados en la Figura 5 ejemplificados para (27) y (28)

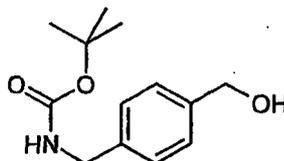
Etapa 1 - Protección con Boc



5

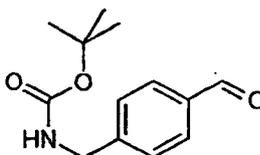
Se agitó ácido 4-(aminometil)benzoico (10,00 g, 65,36 mmol) con **Boc₂O** (28,00 g, 130,72 mmol) en H₂O (100 ml) y THF (100 ml) a TA. Se añadió NaHCO_{3(ac)} saturado hasta alcanzar pH - 6 y se dejó agitar la reacción durante 16h. La reacción se acidificó seguidamente de forma cuidadosa hasta pH ~ 3 con HCl_{ac} 1 M que provocó la precipitación de un sólido. Este se filtró y se secó dando el producto como un sólido blanco (16,1 g, 97 %). m/z = 274 [M+Na]⁺.

10 Etapa 2 - Reducción con ácido



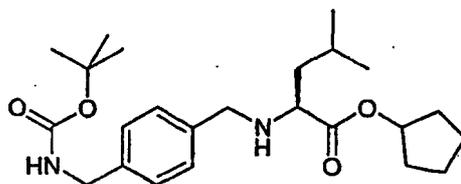
15 El producto de la Etapa 1 (16,1 g, 64,14 mmol) se agitó en THF (300 ml) y dioxano (200 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió entonces LiAlH₄ y se dejó calentar la reacción hasta TA y se agitó durante 16 h. Esta se enfrió entonces hasta 0 °C y se inactivó con NH₄Cl_{ac} saturado. Se añadió Na₂SO₄ la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se filtró a continuación a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío dando el producto como un sólido amarillo claro (13,1 g, 94 %). m/z = 260 [M+Na]⁺.

Etapa 3 - Oxidación del alcohol



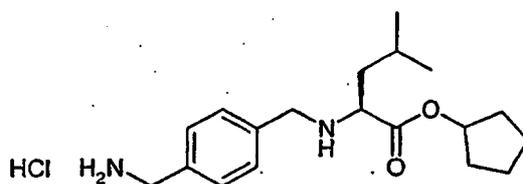
20 El producto de la Etapa 2 (5,87 g, 24,73 mmol) se agitó en DCM (200 ml) con MnO₂ (16,71 g, 192,20 mmol) durante 16 h a TA. La reacción se filtró a continuación a través de Celite y el disolvente se eliminó a vacío dando el producto como un aceite amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior (4,63 g, 80 %). m/z = 258 [M+Na]⁺.

Etapa 4 - Aminación reductora



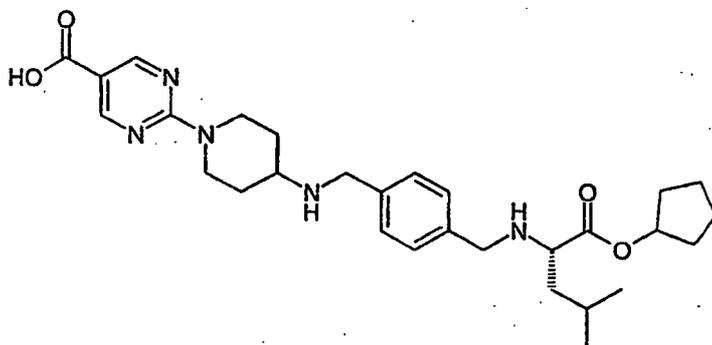
- 5 El producto de la Etapa 3 (650 mg, 2,70 mmol) se agitó en DCE (20 ml), intermedio A (634 mg, 2,70 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (918 mg, 4,33 mmol) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3h. Después de este tiempo la reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con Et_2O (2×100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO_4) y se eliminó el disolvente a vacío dando el producto como un aceite marrón que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior (1,1 g, 98 %). $m/z = 419$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5 - Desprotección de Boc



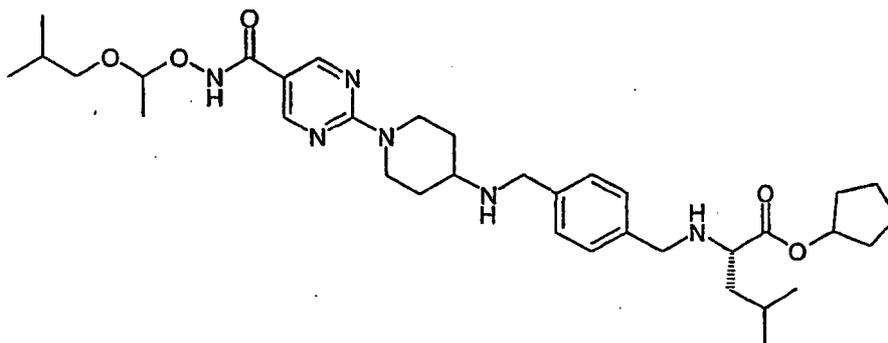
- 10 El producto de la Etapa 4 (1,1 g, 2,63 mmol) se agitó en DCM (5 ml) con HCl 4M en dioxano (2 ml) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se secó dando el producto como un sólido marrón como la sal HCl (670 mg, 100 %). $m/z = 319$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 6 - Aminación reductora



- 15 Se agitó ácido 2-(4-oxopiperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 1 - 100 mg, 0,45 mmol) en DCE (10 ml) con el producto de la etapa 5 (159 mg, 0,45 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (191 mg, 0,9 mmol) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 64 h. La reacción se diluyó seguidamente con H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (2×100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. $m/z = 524$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

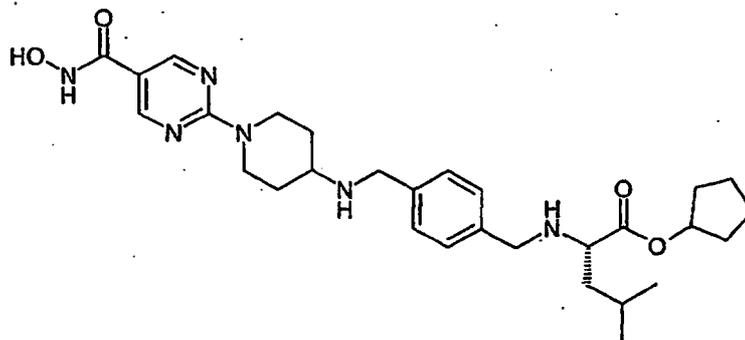
Etapa 7- Formación de hidroxamato protegido



El producto de la Etapa 6 (0,45 mmol) se agitó en DMF (10 ml) con el intermedio E (621 μ l, 4,50 mmol), EDCI (103 mg, 0,54 mmol), HOBt (73 mg, 0,54 mmol) y Et_3N (313 μ l, 2,25 mmol) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 40h. La reacción se diluyó seguidamente con H_2O (50 ml) y se extrajo con DCM (2×100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío dando el producto como un aceite amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. $m/z = 639$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

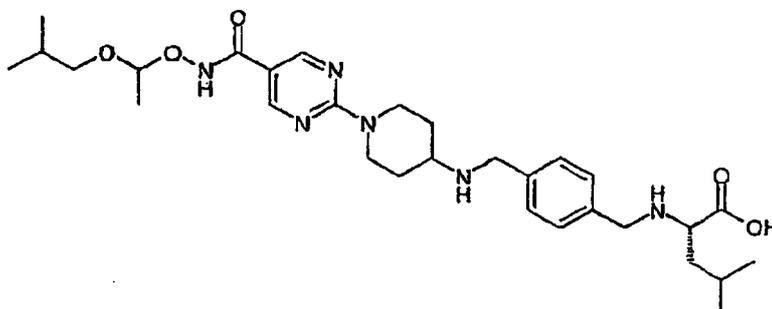
Etapa 8 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar *N*-{4-[(1-[5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il)amino]metil]bencil}-L-leucinato de ciclopentilo (27)



El producto de la Etapa 7 (0,45 mmol) se agitó en DCM (10 ml) con TFA (1 ml) a TA durante 30 minutos. El disolvente se eliminó seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el producto como un sólido rosa (15 mg, 6 % en las 3 etapas). Pureza por CL/EM 96 %, $m/z = 639$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,00 (6H, m), 1,61-1,95 (12H, m), 2,28 (2H, m), 3,04 (3H, m), 4,01 (1H, m), 4,29 (4H, m), 5,04 (2H, m), 5,34 (1H, m), 7,60 (4H, m), 8,70 (2H, s).

10

Etapa 9 - Hidrólisis del éster

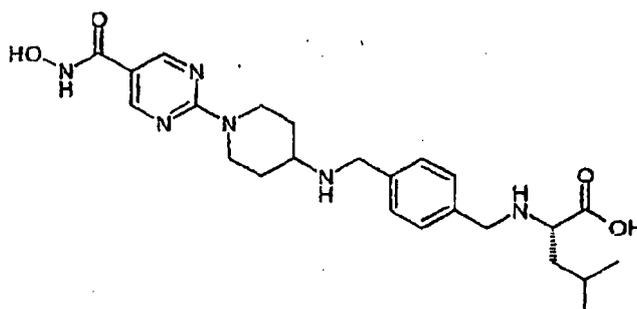


15

El producto de la Etapa 7 (0,45 mmol) se agitó en THF (10 ml) con KOTMS (115 mg, 0,9 mmol) durante 96 h a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó seguidamente a vacío y el residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. $m/z = 571$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 10 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar *N*-{4-[(1-[5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il)amino]metil]bencil}-L-leucina (28)*

20



El producto de la Etapa 9 se agitó en DCM (10 ml) con TFA (1 ml) a TA durante 30 minutos. El disolvente se eliminó seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el producto como un sólido blanco (5 mg,

3 %). $m/z = 471 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, d_6 -DMSO) δ : 0,9 (6H, d, $J = 4,8\text{Hz}$), 1,51 (2H, m), 1,71 (2H, m), 2,19 (2H, m), 3,00 (4H, m), 4,42 (2H, s ancho), 3,75 (1H, m), 4,22 (4H, m), 4,80 (2H, m), 7,52 (4H, m), 8,71 (2H, s), 8,98 (2H, s ancho), 11,01 (1H, s).

5 Los análogos representados en la Figura 5 se prepararon por el procedimiento descrito para (27) y (28) e indican ejemplo de referencia. Se proporcionan los datos para cada análogo.

(29) pureza por CL/EM 99 %, $m/z = 565 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, d_6 -DMSO) δ : 0,88 (2H, m), 1,05-1,30 (5H, m), 1,50-1,85 (18H, m), 2,18 (2H, m), 3,00 (2H, m), 2,25 (2H, m), 4,80 (2H, m), 5,17(2H, m), 7,54 (4H, m), 8,71 (2H, s), 8,93 (2H, m), 9,45 (1H, s ancho), 11,10 (1H, s).

10 (30) indica ejemplo de referencia. Pureza por CL/EM 95 %, $m/z = 497 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 0,80-1,34 (6H, m), 1,49-1,68 (5H, m), 1,85 (1H, m), 2,17 (2H, m), 2,93 (4H, m), 3,58 (1 H, m), 4,20 (4H, m), 4,93 (2H, m), 7,51 (4H, m), 8,59 (2H, m).

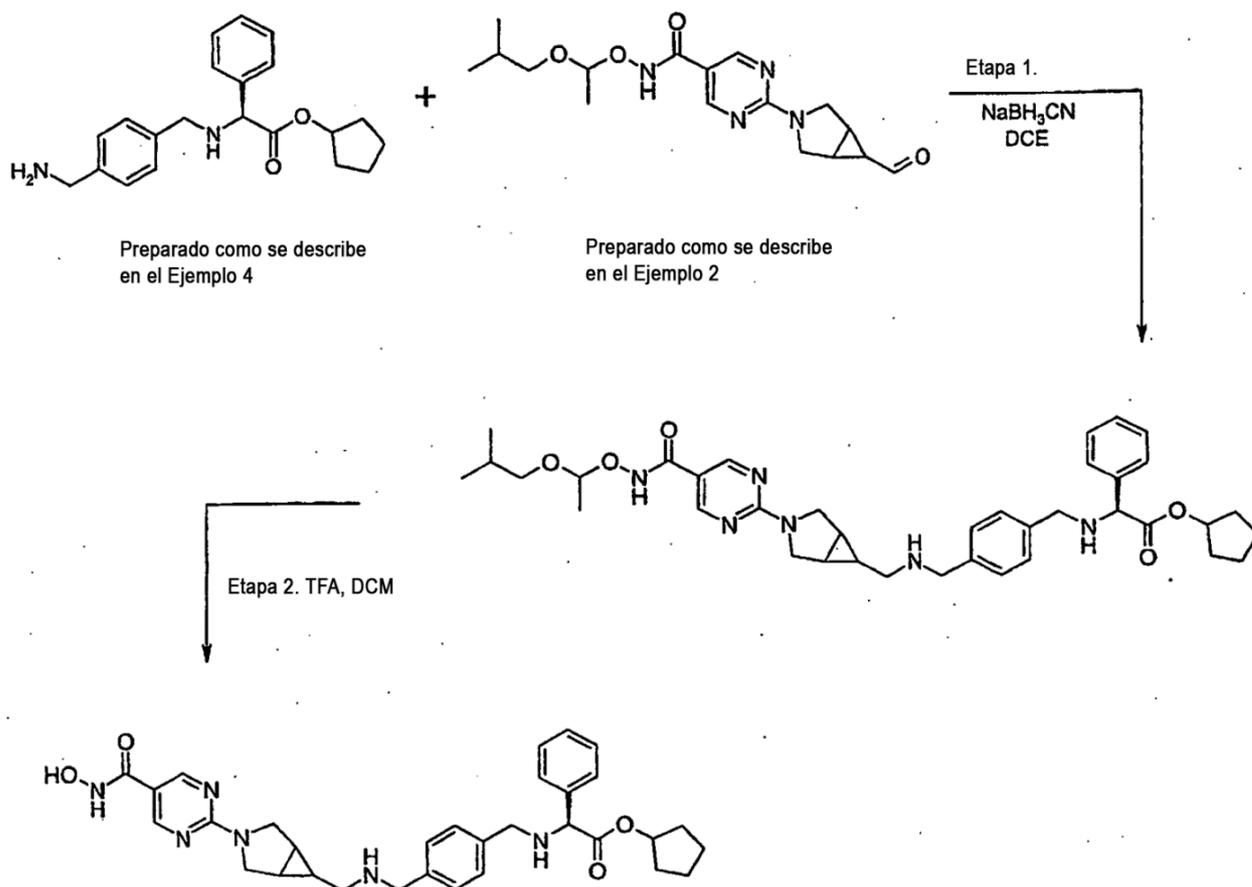
(31) pureza por CL/EM 98 %, $m/z = 569 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,22 (9H, s), 1,51-1,84 (11 H, m), 2,18 (2H, m), 2,93 (3H, m), 3,44 (1H, m), 3,79 (2H, qd, $J = 7,8, 3,3\text{Hz}$), 4,24 (4H, m), 4,93 (2H, m), 5,22 (1 H, m), 7,52 (4H, m), 8,59 (2H, s).

15 (32) indica ejemplo de referencia. Pureza por CL/EM 96 %, $m/z = 501 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,25 (9H, s), 1,62 (2H, m), 2,29 (2H, m), 3,07 (4H, m), 3,85 (2H, m), 4,35 (4H, m), 5,07 (2H, m), 7,63 (4H, m), 8,71 (2H, m).

(33) pureza por CL/EM 98 %, $m/z = 559 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,31-1,93 (12H, m), 2,29 (2H, m), 3,04 (3H, m), 3,56 (1H, m), 4,22 (4H, m), 5,17 (2H, m), 5,30 (1H, m), 7,47-7,43 (9H, m), 8,69 (2H, s).

20 (34) indica ejemplo de referencia. Pureza por CL/EM 95 %, $m/z = 491 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,63 (2H, m), 2,29 (2H, m), 3,06 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,56 (1H, m), 4,20 (4H, m), 5,07 (1H, m), 7,54 (9H, m), 8,70 (2H, s).

Ejemplo 5



Esquema 9

Compuestos preparados:

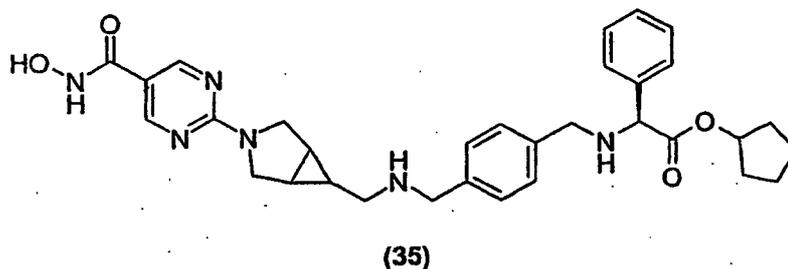
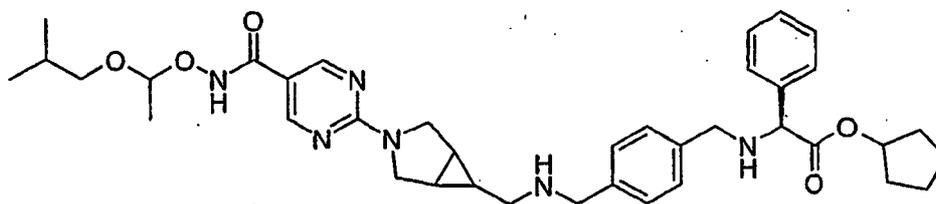


Figura 6

Etapa 1 - Aminación reductora

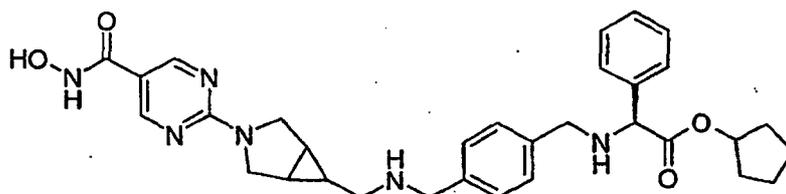


5

Se agitó (2S)-[[4-(aminometil)encil]amino](fenil)acetato de ciclopentilo (preparado como se describe en el Ejemplo 4 - 100 mg, 0,29 mmol) con 2-(6-formil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-N-(1-isobutoxi)pirimidin-5-carboxamida (preparada como se describe en el Ejemplo 2 - 108 mg, 0,29 mmol) y NaBH₃CN (36 mg, 0,58 mmol) en DCE (10 ml) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16h. La reacción se diluyó seguidamente con H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH de 0 a 10 % en DCM) dando el producto como un aceite amarillo (56 mg, 29 %). m/z = 671 [M+H]⁺.

10

Etapa 2 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar (2S)-[[4-[[[3-[5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]amino]metil]encil]amino](fenil)acetato de ciclopentilo (35)

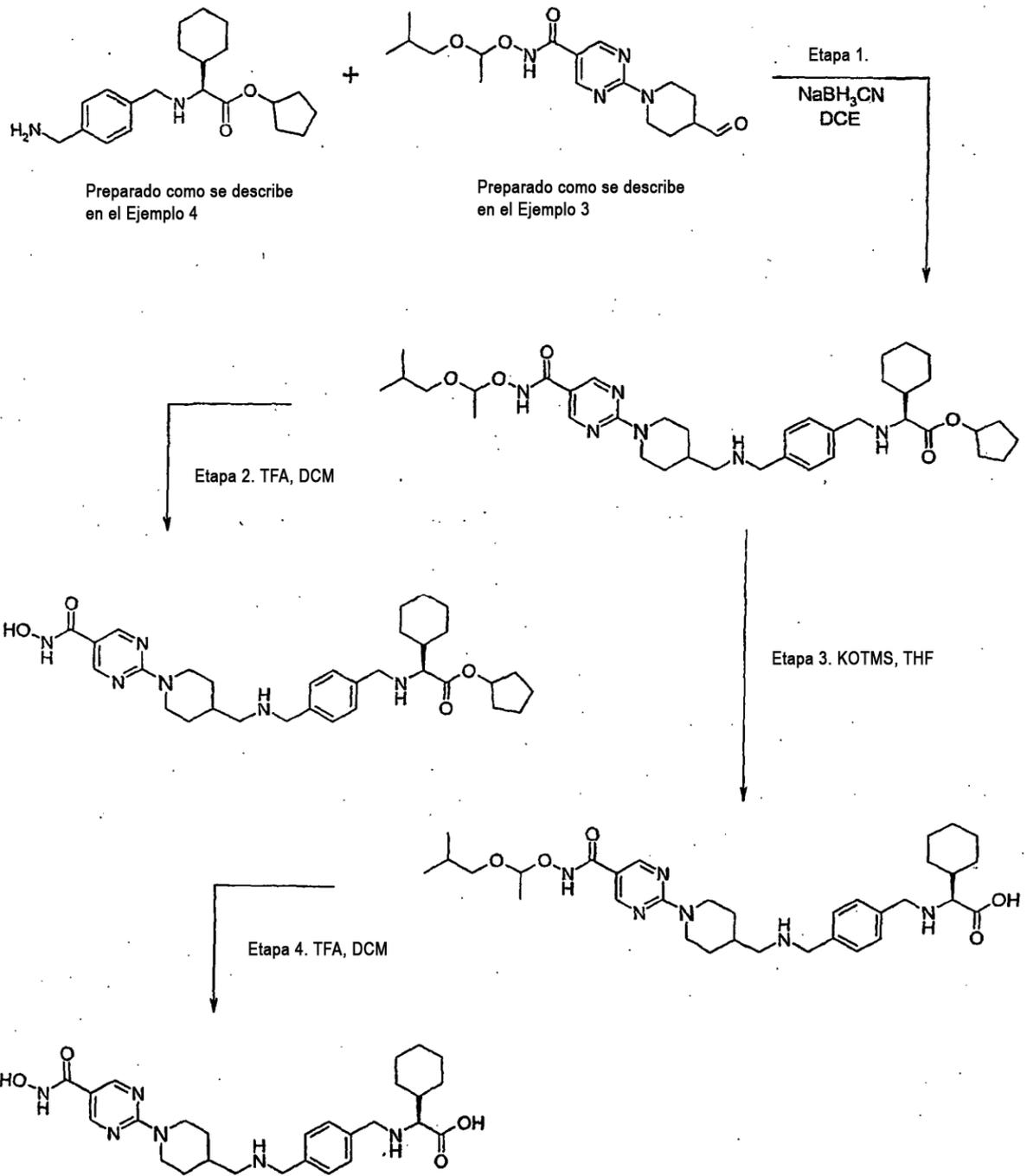


15

El producto de la Etapa 1 (56 mg, 0,08 mmol) se agitó en DCM (10 ml) con TFA (1 ml) a TA durante 15 minutos. El disolvente se eliminó seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el producto como un sólido rosa (12 mg, 25 %). m/z = 571 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 0,98 (1 H, m), 1,31-1,64 (6H, m), 1,76-1,93(4H, m), 3,09 (2H, d, J = 7,5Hz), 3,61 (2H, d, J = 10,5Hz), 3,98 (2H, d, J = 10,5Hz), 4,15 (2H, m), 4,27 (3H, m), 5,31 (1H, m), 7,57 (9H, m), 8,66 (2H, s).

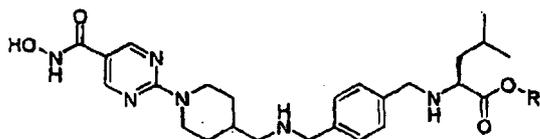
20

Ejemplo 6



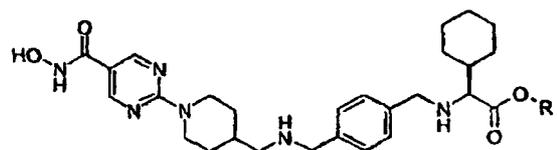
Esquema 10

Compuestos preparados:



R = ciclopentilo (36)

R = H (37)*



R = ciclopentilo (38)

R = H (39)*

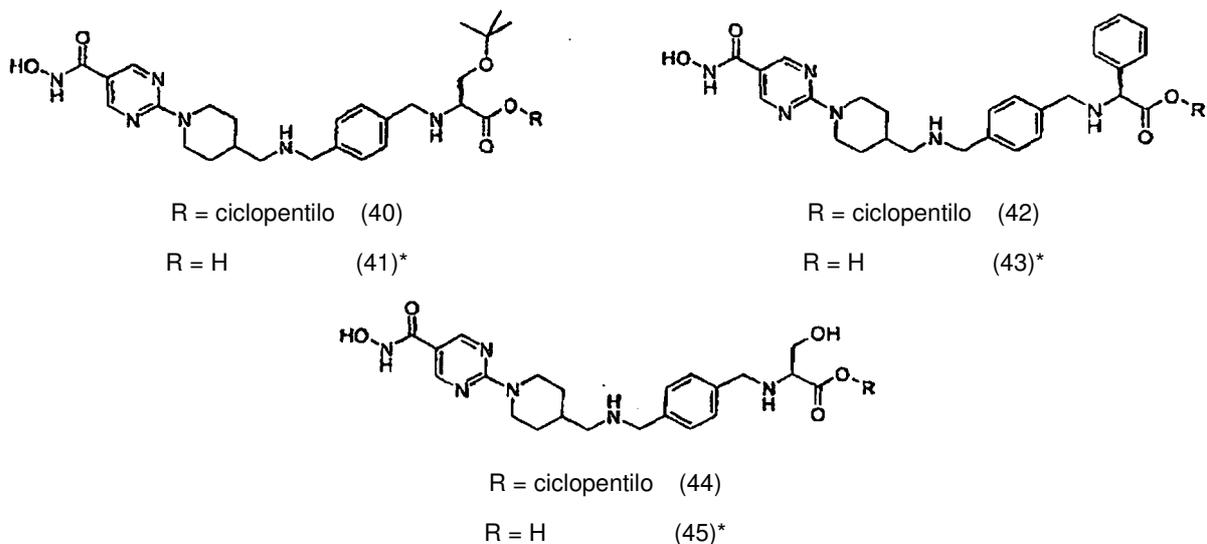
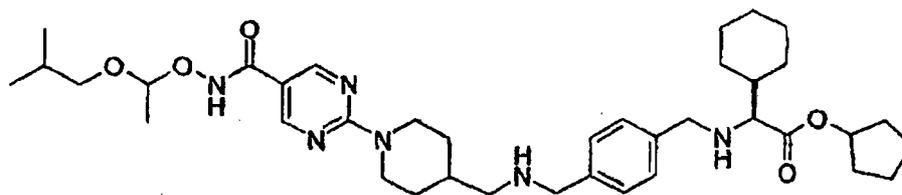


Figura 7 - * indica ejemplo de referencia

Síntesis de compuestos representados en la Figura 7 ejemplificados para (38) y (39) indica ejemplo de referencia.

Etapa 1 - Aminación reductora

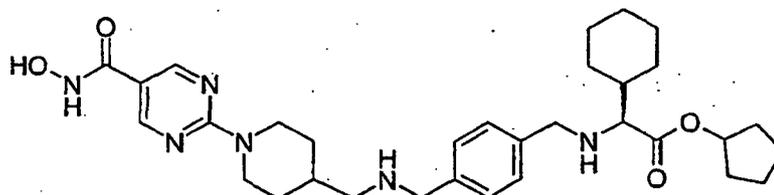


5

10

Se agitó (2S)-[[4-(aminometil)bencil]amino](4-metilciclohexil)acetato de ciclopentilo (preparado como se describe en el Ejemplo 4 (100 mg, 0,29 mmol) con 2-(4-formilpiperidin-1-il)-N-(1-isobutoxi)pirimidin-5-carboxamida (preparada como se describe en el Ejemplo 3-110 mg, 0,29 mmol) en DCE (10 ml) con NaCNBH₃ (36 mg, 0,58 mmol) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16h. La reacción se diluyó seguidamente con H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío dando el producto como un aceite amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. m/z = 701 [M+Na]⁺.

Etapa 2- Desprotección de hidroxamato para proporcionar (2S)-ciclohexil[[4-[[[1-[5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]metil]amino]metil]bencil]amino]acetato de ciclopentilo (38)

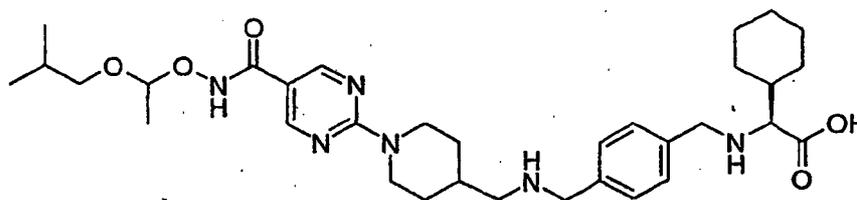


15

20

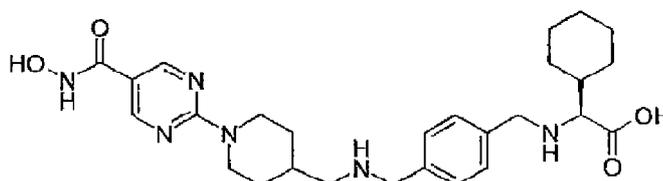
El producto de la Etapa 1 se agitó en DCM (10 ml) con TFA (1 ml) a TA durante 30 minutos. El disolvente se eliminó seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el producto como un sólido púrpura (14 mg, 8 % en las dos etapas). Pureza por CL/EM >95 %, m/z = 579 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 1,01-1,42 (10H, m), 1,74-2,12 (18H, m), 3,01 (2H, m), 3,82 (1 H, m), 4,28 (4H, m), 5,31 (1 H, m), 7,61 (4H, m), 8,66 (2H, m).

Etapa 3 - Hidrólisis del éster



El producto de la Etapa 1 (100 mg, 0,28 mmol) se agitó en THF (10 ml) con KOTMS (180 mg, 1,40 mmol) at 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar hasta TA y, a continuación, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior $m/z = 611[M+H]^+$.

- 5 Etapa 4 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar ácido (2*S*)-ciclohexil[4-[[[1-[5-(hidroxicarbamoyl)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]metil]amino]metil]bencil]amino]acético (39) indica ejemplo de referencia.



10 El producto de la Etapa 3 se agitó en DCM (10 ml) con TFA (1 ml) a TA durante 30 minutos. El disolvente se eliminó seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el producto como un sólido rosa (19 mg, 13 % en las dos etapas). Pureza por CL/EM >95 %, $m/z = 511 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,16-1,41 (9H, m), 1,69-1,91 (8H, m), 2,12 (1H, m), 2,99 (4H, m), 4,29 (4H, m), 4,92 (1H, m), 7,62 (4H, m), 8,66 (2H, s).

Los análogos representados en la Figura 7 se prepararon por el procedimiento descrito para (38) y (39) e indican ejemplo de referencia. Se proporcionan los datos para cada análogo.

15 (36) pureza por CL/EM 98 %, $m/z = 553 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, d_6 -DMSO) δ : 0,90 (6H, m), 1,12 (2H, m), 1,28 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,65 (9H, m), 1,72 (3H, m), 2,03 (1 H, m), 2,73 (2H, m), 2,96 (2H, t, $J = 12$ Hz), 4,20 (4H, m), 4,72 (2H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,20 (1H, m), 7,54 (4H, m), 8,66 (2H, s), 8,95 (2H, s ancho), 9,60 (1 H, s ancho), 11,05 (1 H, s).

20 (37) indica ejemplo de referencia. Pureza por CL/EM 97 %, $m/z = 485 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 0,87 (6H, m), 1,29 (4H, m), 1,77 (5H, m), 2,00 (1 H, m), 2,88 (4H, m), 3,88 (1H, m), 4,18 (4H, m), 7,52 (4H, s), 8,61 (2H, s).

(40) pureza por CL/EM 99 %, $m/z = 583 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1-24 (9H, s), 1,41 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,69-1,95 (12H, m ancho), 2,15 (1H, s ancho), 3,00 (4H, m), 3,93 (2H, m), 4,20 (1 H, m), 4,31 (4H, m), 5,34 (1 H, m), 7,63 (4H, m), 8,66 (2H, s).

25 (41) indica ejemplo de referencia pureza por CL/EM 99 %, $m/z = 515 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,25 (9H, s), 1,29 (4H, m), 1,89 (2H, m), 2,12 (1 H, s ancho), 3,01 (4H, m), 3,94 (2H, qd, $J = 9,0, 3,9$ Hz), 4,12 (1H, t, $J = 3,6$ Hz), 4,33 (4H, d ap., $J = 18,6$ Hz), 7,63 (4H, s), 8,66 (2H, s).

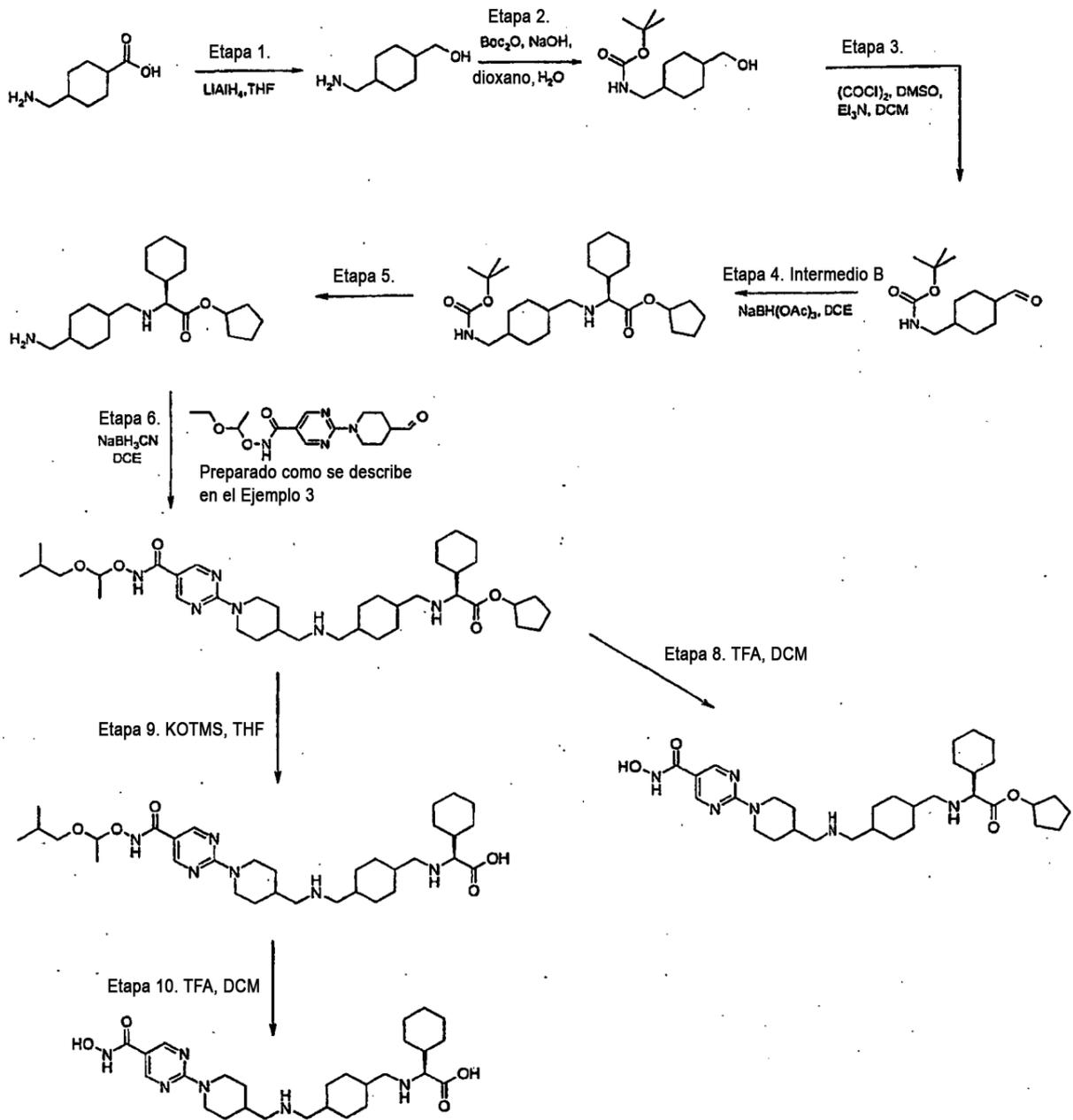
(42) pureza por CL/EM 98 %, $m/z = 573 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,13-1,83 (12H, m ancho), 2,04 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,96 (2H, t, $J = 12$ Hz), 3,99 (2H, m), 4,15 (2H, m), 4,70 (2H, d, $J = 13,2$ Hz), 5,16 (2H, m), 7,51 (9H, m), 8,66 (2H, s), 8,97 (2H, s ancho), 10,13 (1 H, s ancho), 11,05 (1H, s).

30 (43) indica ejemplo de referencia pureza por CL/EM 99 %, $m/z = 505 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 0,89 (1H, m), 1,08 (2H, m), 1,77 (3H, m), 2,01 (1H, m), 2,90 (4H, m), 4,08 (4H, m), 4,94 (1H, s), 7,45 (9H, m), 8,55 (2H, s).

(44) pureza por CL/EM 99 %, $m/z = 528 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,30 (3H, m), 1,67-1,78 (11 H, m), 2,12 (1 H, m), 3,02 (4H, m), 4,06 (3H, m), 4,33 (4H, d ap., $J = 18$ Hz), 5,34 (1 H, m), 7,66 (4H, m), 8,66 (2H, s).

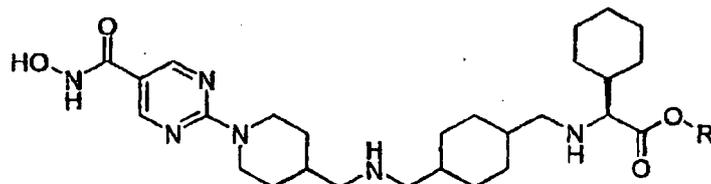
35 (45) indica ejemplo de referencia pureza por CL/EM 96 %, $m/z = 459 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,25 (4H, m), 1,89 (2H, m), 2,15 (1H, m), 2,99 (4H, m), 4,00 (1H, m), 4,09 (2H, m), 4,34 (4H, d ap., $J = 21,9$ Hz), 7,64 (4H, m), 8,66 (2H, s).

Ejemplo 7



Esquema 11

Compuestos preparados:

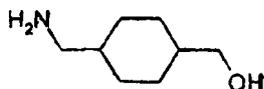


R = ciclopentilo (46)

R = H (47)*

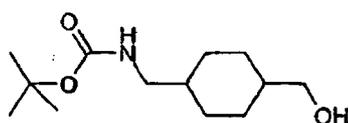
Figura 8 - * indica ejemplo de referencia

Etapa 1 - Reducción con ácido



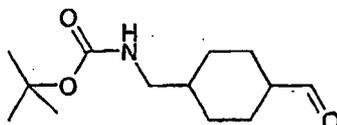
5 Se agitó ácido 4-(aminometil)ciclohexanocarboxílico (4,00 g, 25,44 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió entonces LiAlH₄ (2,90 g, 76,33 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta TA y se agitó durante 3h. Esta se enfrió entonces hasta 0 °C y se inactivó con H₂O. Se añadió entonces Na₂SO₄ y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se filtró a continuación a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío dando el producto como un aceite incoloro que solidificó en reposo dando el producto como un sólido blanco (3,72 g, 100 %). RMN de ¹H (300MHz, d₆-DMSO) δ: 0,95 (4H, m), 1,22-1,47 (5H, m), 1,86 (4H, m), 2,55 (2H, d, J = 6,6Hz), 4,46 (2H, d, J = 6,3Hz).

10 Etapa 2 - Protección con Boc



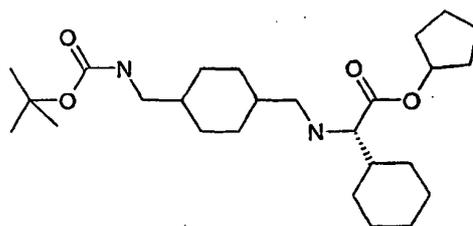
15 El producto de la Etapa 1 (3,72 g, 26,01 mmol) se agitó con NaOH (1,00 g, 26,01 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (6,24 g, 28,61 mmol) en H₂O (50 ml) y dioxano (50 ml) a TA durante 16h. La reacción se concentró entonces a vacío. Cuando se había evaporado aproximadamente el 50 %, precipitó un sólido en la solución y se recogió y se secó dando el producto como un sólido blanco (5,5 g, 87 %). m/z = 266 [M+Na]⁺, RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 0,82 (4H, m), 1,28 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,70 (4H, m), 2,76 (2H, t, J = 6,3Hz), 3,19 (2H, d, J = 6,3Hz), 4,32 (1H, s ancho), 6,75 (1H, m).

Etapa 3 - Oxidación del alcohol



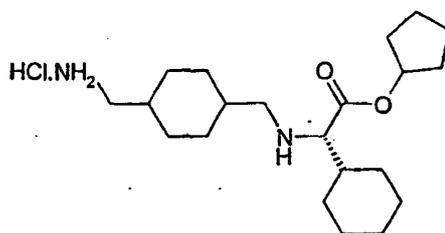
20 Se agitó una solución de DCM (100 ml) y (COCl)₂ (1,58 ml, 18,14 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió entonces DMSO (2,27 ml, 32,02 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. Se preparó entonces una solución del producto de la etapa 2 (4,5 g, 17,79 mmol) en DCM (50 ml) y se añadió lentamente a la mezcla de reacción, manteniendo de nuevo la temperatura por debajo de -65 °C. Cuando se completó la adición se añadió lentamente Et₃N (9,99 ml, 71,69 mmol), manteniendo de nuevo la temperatura por
25 debajo de -65 °C. Cuando se completó la adición, se dejó calentar la reacción hasta TA y, a continuación, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH de 0 a 10 % en DCM) dando el producto como un aceite amarillo claro (5 g, >100 % - contiene algo de Et₃N). m/z = 264 [M+Na]⁺, RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 1,02 (2H, m), 1,30 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,90 (2H, m), 2,03 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 6,3Hz), 4,57 (1H, s ancho), 9,63 (1H, s).

30 Etapa 4 - Aminación reductora



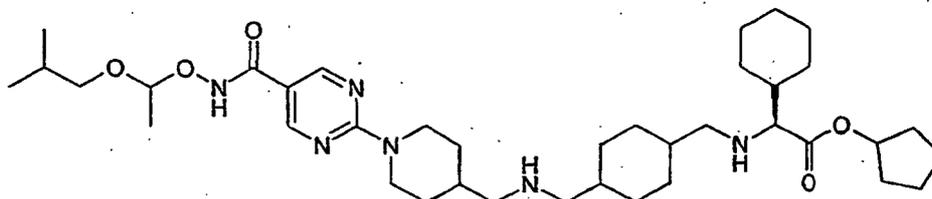
35 El producto de la Etapa 3 (1,00 g, 4,14 mmol) se agitó con el intermedio B (1,08 g, 4,14 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,33 g, 6,21 mmol) en DCE (20 ml) a TA durante 16h. La reacción se diluyó seguidamente con H₂O (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío dando el producto como un sólido gris que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior (1,74 g, 94 %). m/z = 451 [M+H]⁺.

Etapa 5 - Desprotección de Boc



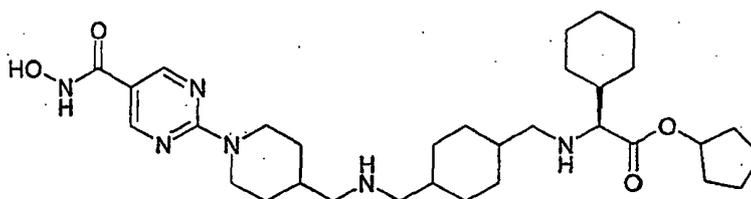
5 El producto de la Etapa 4 (1,74 g, 3,87 mmol) se agitó en DCM (10 ml) con HCl 4M en dioxano (3 ml) a TA durante 16h. El disolvente se eliminó seguidamente a vacío y el residuo se secó a vacío dando el producto como un sólido blanco (1,36 g, 98 %). $m/z = 351 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, d_6 -DMSO) δ : 0,90-1,20 (9H, m), 1,50-2,00 (21 H, m), 2,65 (4H, m), 3,85 (1H, m), 5,25 (1 H, m), 7,83 (2H, m).

Etapa 6 - Aminación reductora



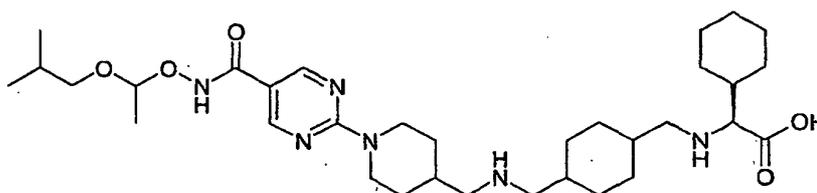
10 El producto de la Etapa 5 (216 mg, 0,56 mmol) se agitó con 2-(4-formilpiperidin-1-il)-N-(1-isobutoxi)pirimidin-5-carboxamida (preparada como se describe en el Ejemplo 3 (200 mg, 0,57 mmol) y $NaBH_3CN$ (70 mg, 1,12 mmol) en DCE (10 ml) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 48 h. La reacción se diluyó seguidamente con H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (2×100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a vacío dando el producto como un aceite amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

15 Etapa 7 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar (2S)-ciclohexil{[(4-[[[1-[5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]metil]amino]metil]ciclohexil]metil]amino}acetato de ciclopentilo (46)



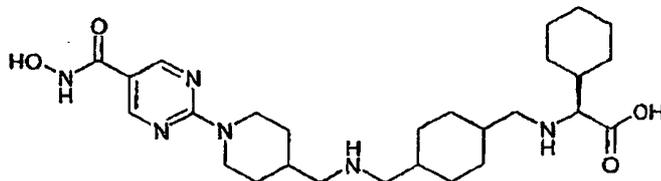
20 El producto de la Etapa 6 (0,28 mmol) se agitó en DCM (10 ml) con TFA (0,5 ml) a TA durante 30 minutos. El disolvente se eliminó seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el producto como un sólido rosa (15 mg, 9 % en las dos etapas). Pureza por CL/EM >95 %, $m/z = 585 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 0,96-1,39 (13H, m), 1,72-2,16 (23H, m), 2,81-3,04 (7H, m), 3,84 (2H, d, $J = 3,9$ Hz), 5,36 (1 H, m), 8,66 (2H, s).

Etapa 8 - Hidrólisis del éster



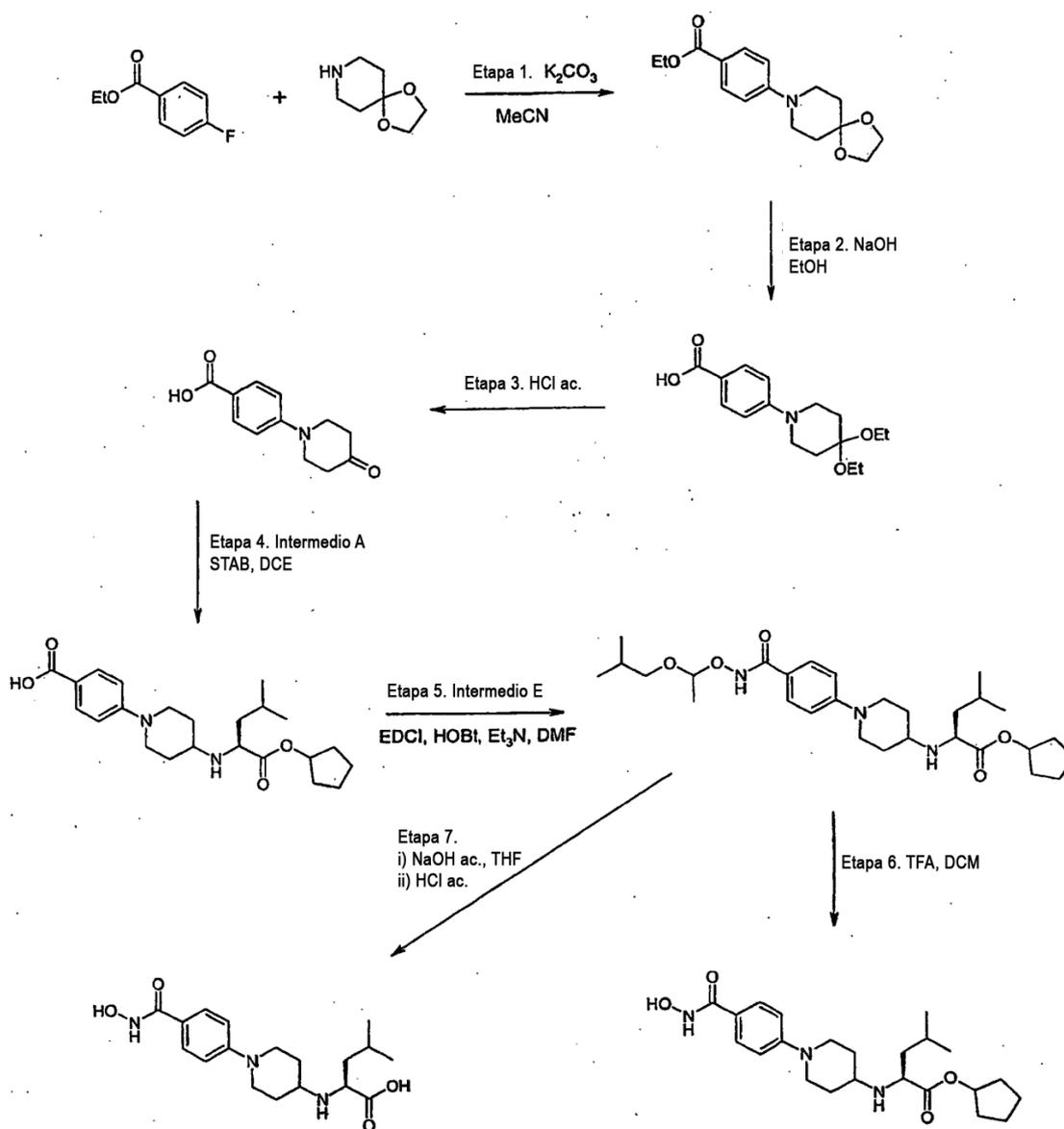
25 El producto de la Etapa 6 (0,28 mmol) se agitó con KOTMS (180 mg, 1,4 mmol) y THF (10 ml) a 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16h. La reacción se enfrió hasta TA y el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. $m/z = 617 [M+H]^+$.

Etapa 9 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar ácido (2S)-ciclohexil[[4-[[[1-[5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]metil]amino]metil]ciclohexil]metil]amino]acético (47) indica ejemplo de referencia



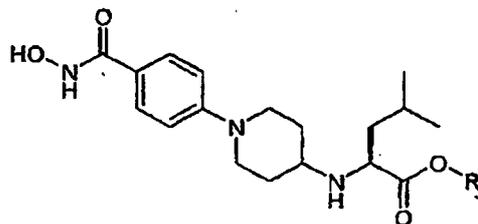
- 5 El producto de la Etapa 8 (0,28 mmol) se agitó en DCM (10 ml) con TFA (1 ml) a TA durante 30 minutos. El disolvente se eliminó seguidamente a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el producto como un sólido blanco (5 mg, 3 % en las dos etapas). $m/z = 517 [M+H]^+$, RMN de 1H (300MHz, CD_3OD) δ : 1,13-1,44 (1H, m), 1,75-1,94 (15H, m), 2,82-3,09 (8H, m), 3,39 (1H, m), 3,65 (1H, m), 4,94 (1H, m), 8,67 (2H, m).

Ejemplo 8



Esquema 12

Compuestos preparados:

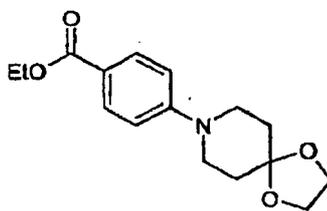


R = ciclopentilo (48)

R = H (49)*

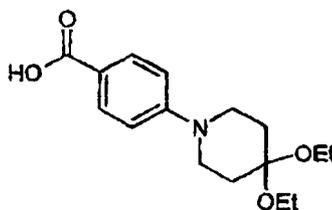
Figura 9 - * indica ejemplo de referencia

Etapa 1 - Acoplamiento



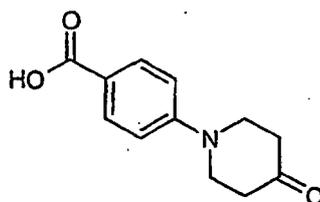
- 5 Se agitaron 4-fluorobenzoato de etilo (6,75 g, 40,1 mmol) y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (2,73 g, 19,1 mmol) con K_2CO_3 (8,5 g, 61,5 mmol) en MeCN (10 ml) a 95 °C durante 1 semana. La mezcla se añadió a EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). El orgánico se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2 % en DCM) proporcionando un aceite amarillo (5,58 g, 48 %). $m/z = 292 [M+H]^+$.

10 Etapa 2 - Hidrólisis del éster



- 15 El producto de la Etapa 1 (5,58 g, 19,15 mmol) se disolvió en EtOH (25 ml) y se agitó con $NaOH_{ac}$ al 50 % (25 ml) a 60 °C durante 3h. La mezcla se enfrió hasta TA y se añadió HCl_{ac} 2M (50 ml). La mezcla se agitó seguidamente a 30 °C durante 3 días. El producto se extrajo con DCM (4 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío y se recristalizó en EtOH proporcionando un sólido blanco (1,459 g, 26 %). $m/z = 294 [M+H]^+$.

Etapa 3 - Desprotección del acetal

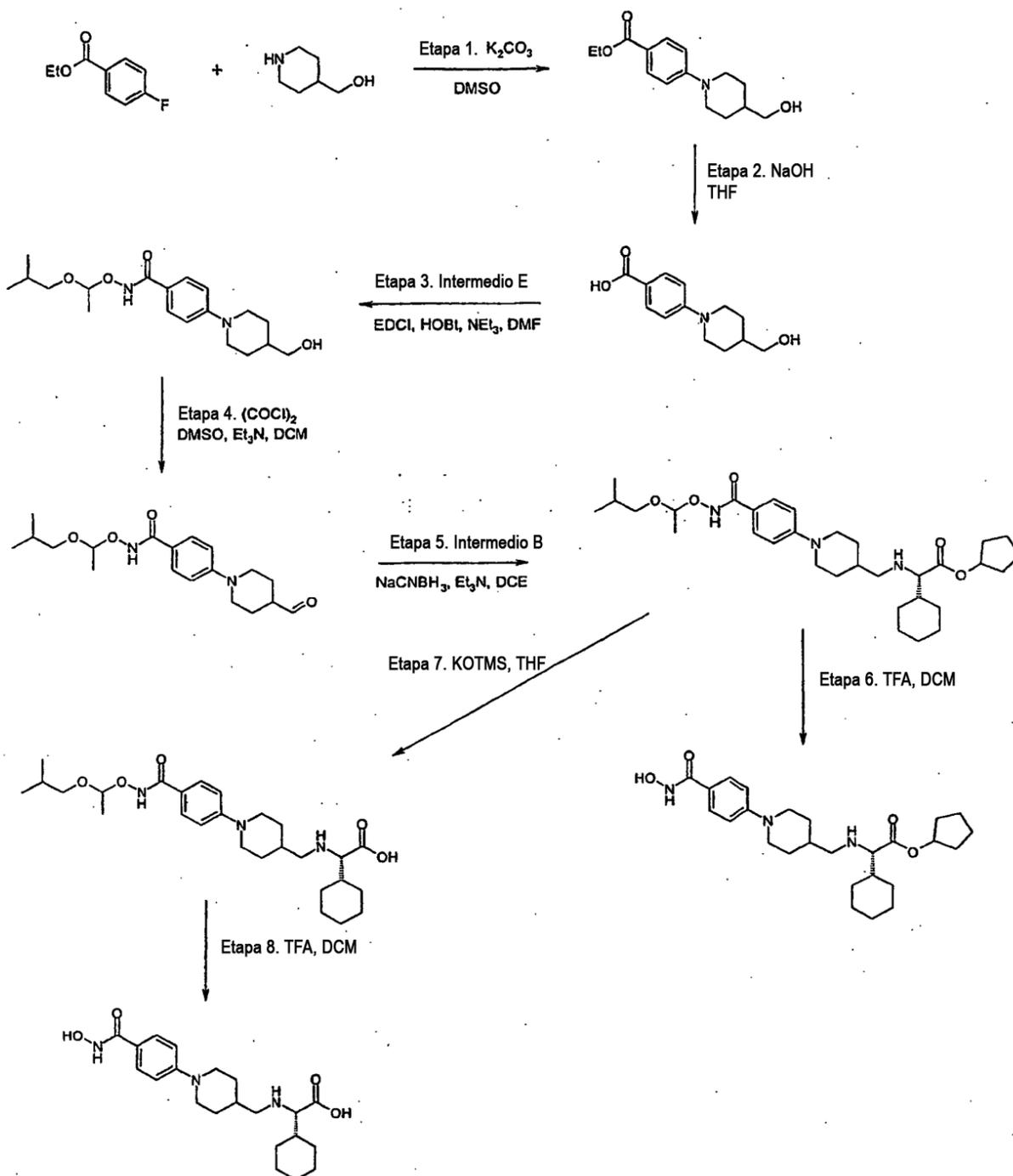


- 20 El producto de la Etapa 2 (509 mg, 1,735 mmol) se agitó en HCl_{ac} 1 M (15ml) a TA durante 30 minutos. La mezcla se concentró a vacío, se añadió a una cantidad mínima de agua, se filtró y se secó en a desecador. El producto se obtuvo como un sólido blanco (279 mg, 73 %). $m/z = 220 [M+H]^+$

Etapa 4 - Aminación reductora

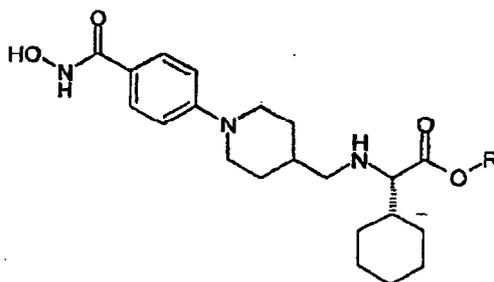
El producto de la Etapa 5 (50 mg, 120 μmol) se agitó en THF (5 ml) y NaOH_{ac} 1M (5 ml, 5 mmol) a TA durante 3 días. La mezcla se acidificó hasta pH ~ 3 con HCl_{ac} 2M y se agitó durante 20 minutos, luego se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa dando un sólido blanco (5 mg, 12 %). Pureza por CL/EM 90 %, $m/z = 350$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (300MHz, d_6 -DMSO) δ : 10,90 (1H, s), 7,63 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 6,93 (2H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 3,84 (2H, d, $J = 12,9\text{Hz}$), 3,24 (1H, t, $J = 6,9\text{Hz}$), 2,97-2,76 (3H, m), 1,96-1,74 (3H, m), 1,54-1,32 (4H, m), 0,89 (6H, t, $J = 6,4\text{Hz}$).

Ejemplo 9



Esquema 13

Compuestos preparados:

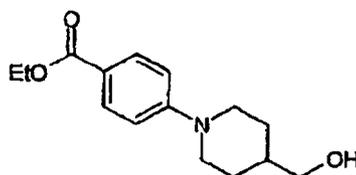


R = ciclopentilo (50)

R = H (51)*

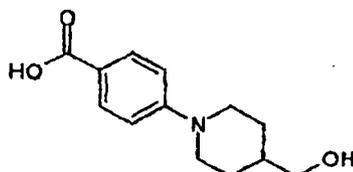
Figura 10 - * indica ejemplo de referencia

Etapa 1- Acoplamiento



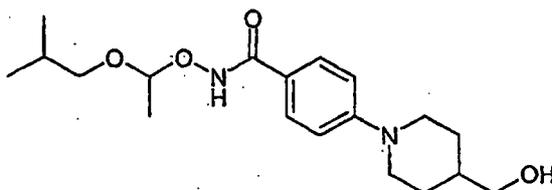
- 5 Se agitaron 4-fluorobenzoato de etilo (2,740 g, 16,29 mmol) y 4-piperidinemetanol (1,876 g, 16,29 mmol) en DMSO (100 ml) con K_2CO_3 (6,765 g, 48,95 mmol) a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió hasta TA y se añadió a agua (100 ml). El producto se extrajo con DCM (2 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío dando un aceite amarillo. Este se usó en la etapa siguiente sin purificación o caracterización posterior.

Etapa 2 - Hidrólisis del éster



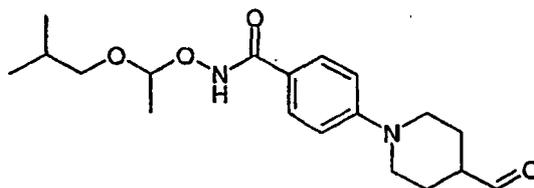
- 10 El producto de la Etapa 1 (16,29 mmol) se agitó en $NaOH_{ac}$ 2M (40 ml, 80 mmol) y THF (40 ml) a TA durante 2 días. Puesto que la reacción mostró poco progreso, se añadió $NaOH_{ac}$ al 50 % (10 ml), y la mezcla se agitó 55 °C durante 2 días más. La mezcla se enfrió entonces hasta TA y el precipitado resultante se filtró y retuvo. El filtrado se acidificó hasta pH - 3 con HCl_{ac} 2M y se agitó durante 1 h a TA. Se filtró a continuación una segunda tanda de precipitado.
- 15 Ambas tandas se secaron proporcionando sólidos blancos (combinados 3,052 g, 80 %). $m/z = 236 [M+H]^+$.

Etapa 3 - Formación de hidroxamato protegido



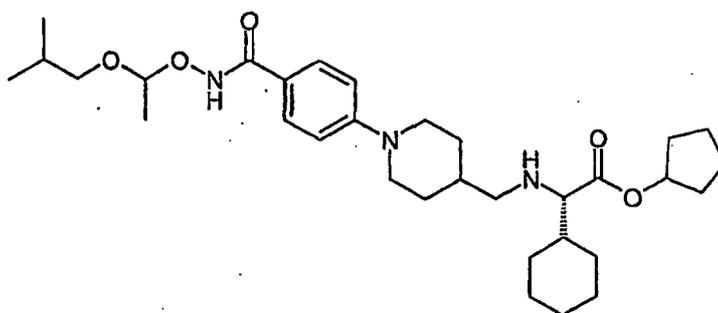
- 20 El producto de la Etapa 2 (3,031 g, 12,17 mmol) se agitó en DMF (100 ml) con el intermedio E (8,0 ml, 58,27 mmol), trietilamina (8 ml, 57,39 mmol), HOBt (2,759 g, 18,02 mmol) y EDCI (3,390 g, 17,72 mmol) a TA durante una noche. La mezcla se añadió a DCM (100 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). Las fases acuosas reunidas se volvieron a extraer con DCM (100 ml), a continuación se secó el extracto orgánico reunido (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (MeON de 1 a 10 % en DCM) proporcionando un aceite amarillo (3,076 g, 75 %). $m/z = 351 [M+H]^+$.

Etapa 4 - Oxidación de Swern



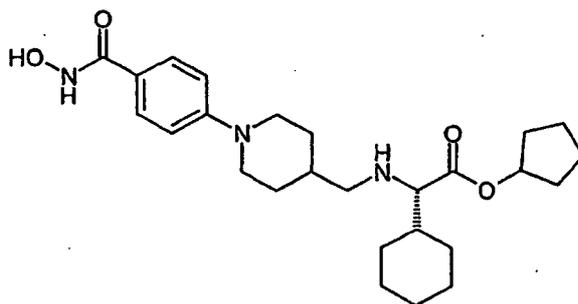
5 Se agitó DCM (200 ml) con cloruro de oxalilo (0,80 ml, 9,17 mmol) a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$. A este se añadió, gota a gota DMSO (1,1 ml, 15,50 mmol), manteniendo la temperatura a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$. El producto de la Etapa 3 (3,08 g, 8,78 mmol) se disolvió en DCM (100 ml) y se añadió a la mezcla gota a gota, manteniendo la temperatura a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se agitó seguidamente a esta temperatura durante otros 5 minutos antes de dejar calentar hasta TA. La mezcla se concentró entonces a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH de 1 a 10 % en DCM) proporcionando un sólido blanquecino (3,05 g, cuantitativo). $m/z = 349\text{ [M+H]}^+$.

Etapa 5 - Aminación reductora



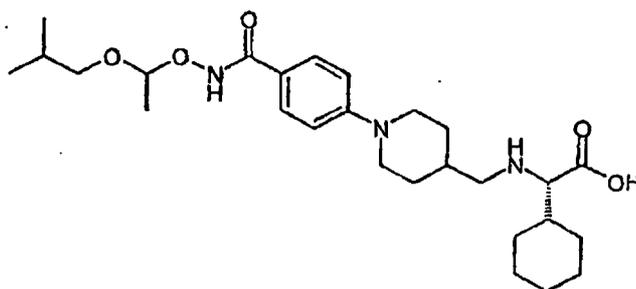
10 El producto de la Etapa 4 (206 mg, 0,591 mmol), se agitó con el intermedio B (155 mg, 0,592 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml). A este se añadió trietilamina (0,85ml, 6,10 mmol) y cianoborohidruro de sodio (525 mg, 8,35 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 días. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4), y se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo (313 mg, 95 %). $m/z = 558\text{ [M+H]}^+$.

15 Etapa 6 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar (2S)-ciclohexil[({1-[4-(hidroxicarbamoil)fenil]piperidin-4-il)metil)amino]acetato de ciclopentilo (50)



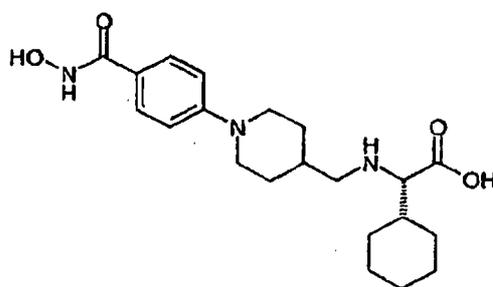
20 El producto de la Etapa 5 (180 mg, 323 μmol) se agitó en DCM (10 ml) y TFA (0,5 ml) a TA durante 1h. El producto se purificó directamente por HPLC preparativa proporcionando un sólido blanco (7,4 mg, 5 %). Pureza por CL/EM 95 %, $m/z = 458\text{ [M+H]}^+$. RMN de ^1H (300MHz, CD_3OD) δ : 7,67 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,02 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 5,40 (1 H, t, $J = 5,4\text{Hz}$), 3,93 (3H, m), 3,07-2,85 (4H, m), 2,05-1,70 (20H, m), 1,47-1,06 (8H, m).

Etapa 7 - Hidrólisis del éster



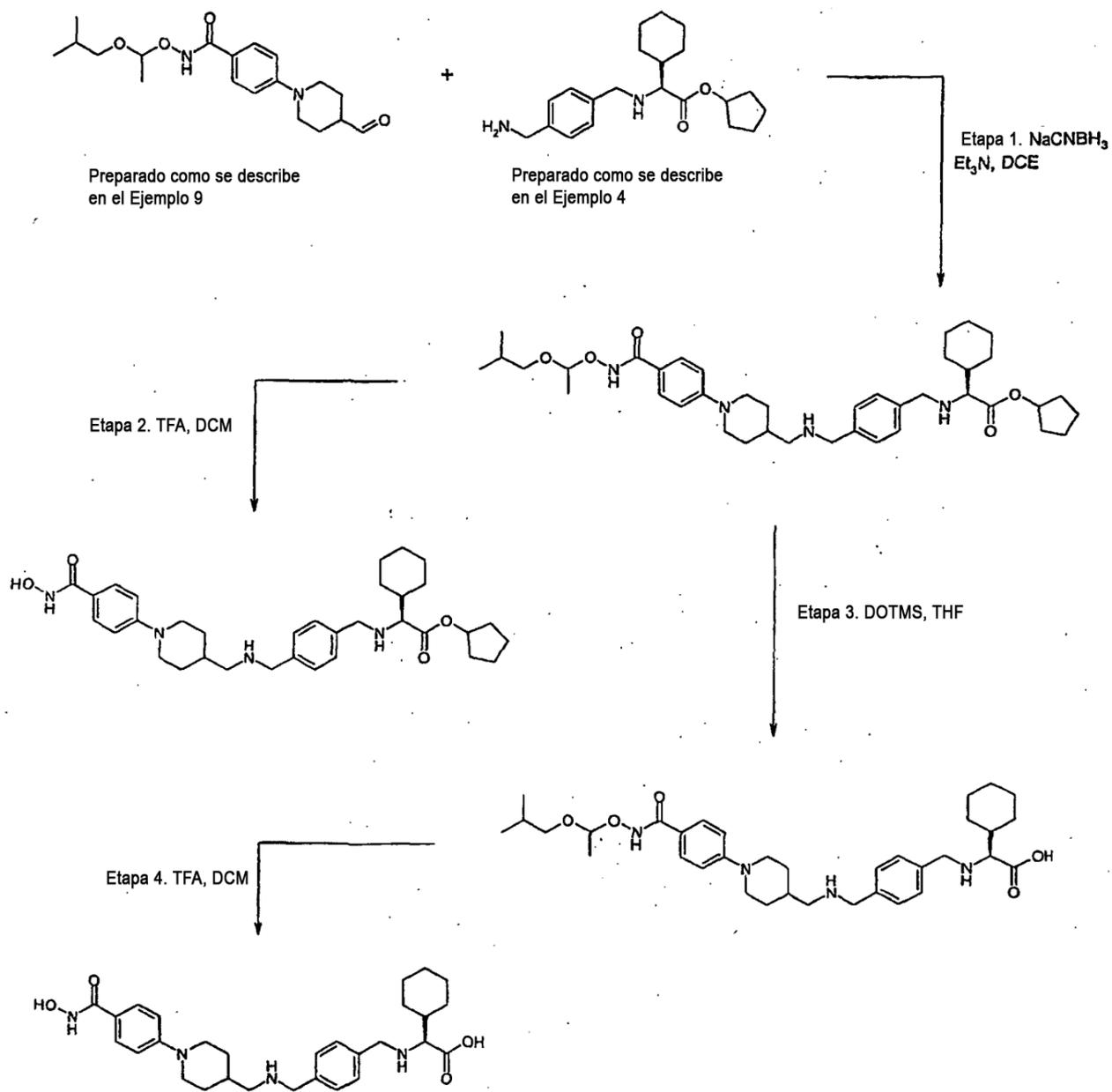
El producto de la Etapa 5 (184 mg, 330 μmol) se agitó en THF (10 ml) con trimetilsilanolato de potasio (428 mg, 3,34 mmol) a 50 °C durante 4 días. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se usó en bruto para la siguiente etapa.

5 Etapa 8 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar ácido (2S)-ciclohexil[({1-[4-(hidroxicarbamoil)fenil]piperidin-4-il}metil)amino]acético (**51**) indica ejemplo de referencia



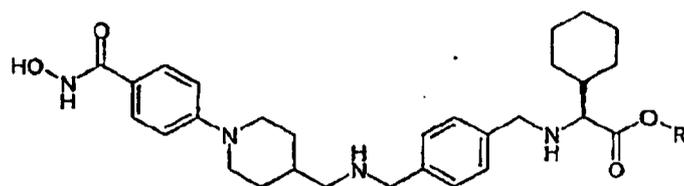
10 El producto de la Etapa 7 se agitó en DCM (10 ml) con TFA (0,5 ml) a TA durante 1h. La mezcla se concentró a vacío y el producto se purificó por HPLC preparativa proporcionando un sólido blanco (6,8 mg, 5 %). Pureza por CL/EM 93 %, $m/z = 390$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (300MHz, CD_3OD) δ : 7,65 (2H, s), 6,99 (2H, s), 3,90 (2H, d, $J = 12,6\text{Hz}$), 3,84 (1H, s), 2,89 (4H, m), 2,01-1,65 (10H, m), 1,45-1,05 (8H, m).

Ejemplo 10



Esquema 14

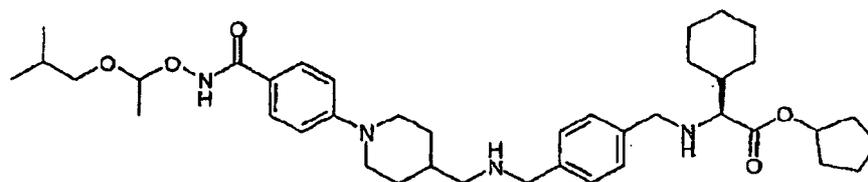
Compuestos preparados:



R = ciclopentilo (52)

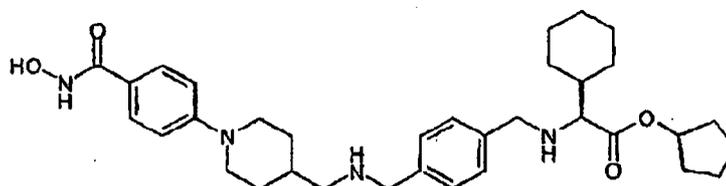
R = H (53)*

Figura 11 - * indica ejemplo de referencia



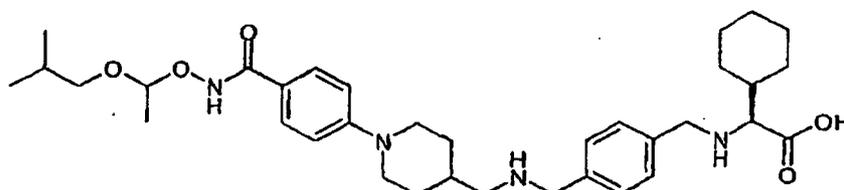
5 Se agitó 4-(4-formilpiperidin-1-il)-*N*-(1-isobutoxi)benzamida (preparada como se describe en el Ejemplo 9 (210 mg, 0,603 mmol) con (2*S*)-[[4-(aminometil)encil]amino}(ciclohexil)acetato de ciclopentilo (preparado como se describe en el Ejemplo 4 (230 mg, 0,604 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml). A esto se añadió trietilamina (0,85 ml, 6,10 mmol) y cianoborohidruro de sodio (540 mg, 8,59 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 días. La mezcla se añadió a agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío proporcionando un aceite marrón (408 mg, 92 %). $m/z = 677$ [M+H]⁺.

Etapa 2 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar (2*S*)-ciclohexil[[4-[[[1-[4-(hidroxicarbamoil)fenil]piperidin-4-il]metil]amino]metil]encil]amino]acetato de ciclopentilo (52)



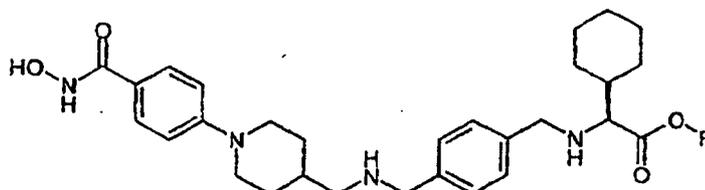
10 El producto de la Etapa 1 (226 mg, 334 μmol) se agitó en DCM (10 ml) y TFA (0,5 ml) a TA durante 1h. El producto se purificó por HPLC preparativa proporcionando un sólido blanquecino (33,5 mg, 17 %). Pureza por CL/EM 95 %, $m/z = 577$ [M+H]⁺. RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 7,64 (6H, m), 7,02 (2H, d, J = 8,2Hz), 5,31 (1H, t, J = 5,3Hz), 4,30 (4H, s ancho), 3,86 (3H, m), 3,01 (1H, s), 2,92 (2H, t, J = 11,1Hz), 2,05-1,68 (20H, m), 1,48-0,95 (8H, m).

15 Etapa 3 - Hidrólisis del éster



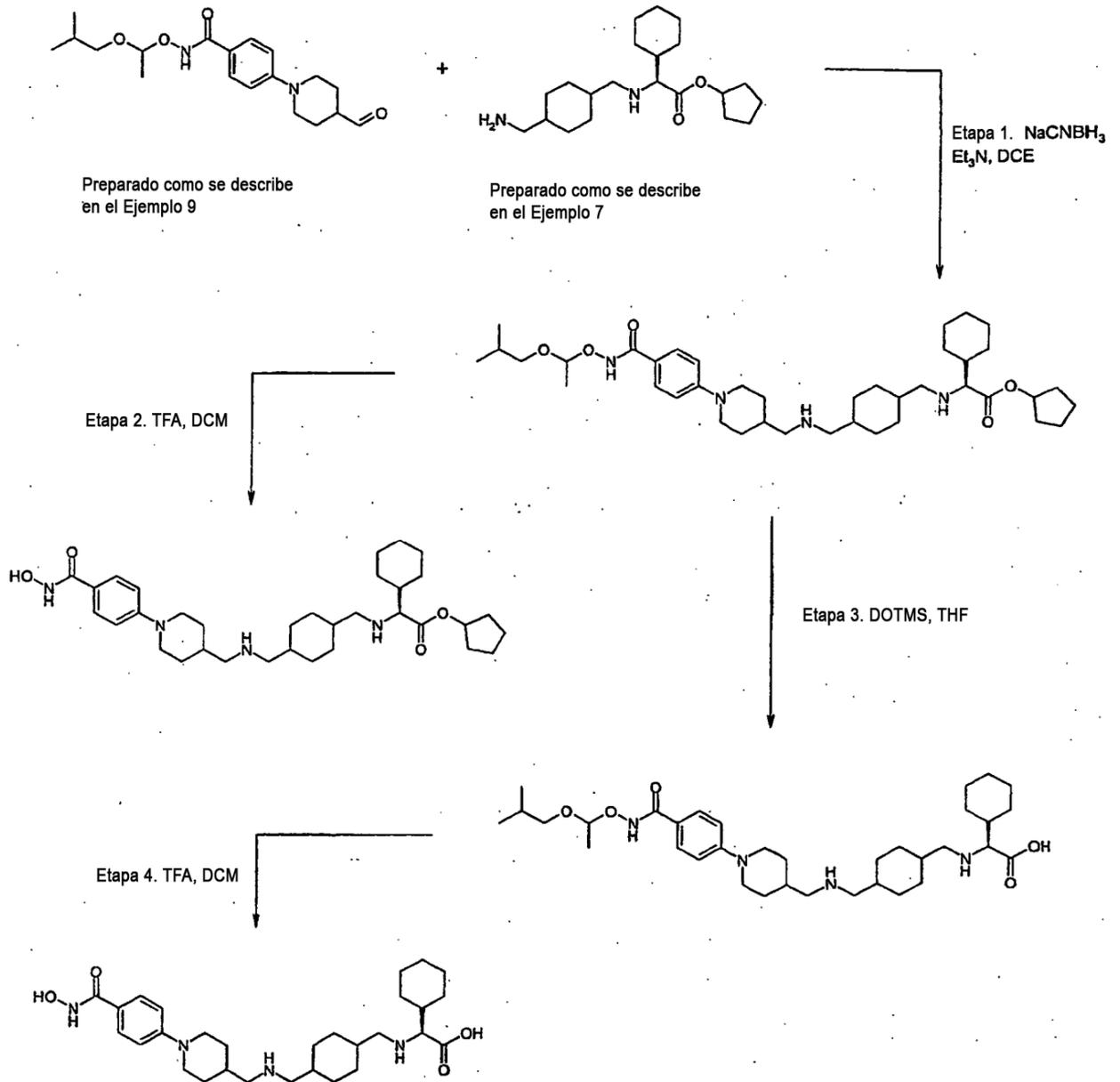
El producto de la Etapa 1 (218 mg, 322 μmol) se agitó en THF (10 ml) con trimetilsilanolato de potasio (418 mg, 3,26 mmol) a 50 °C durante 4 días. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se usó en bruto en la etapa siguiente.

20 Etapa 4 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar ((2*S*)-2-ciclohexil-2-[[4-[[[1-[4-(hidroxicarbamoil)fenil]piperidin-4-il]metil]amino]metil]encil]amino]acetil)oxi (53)*



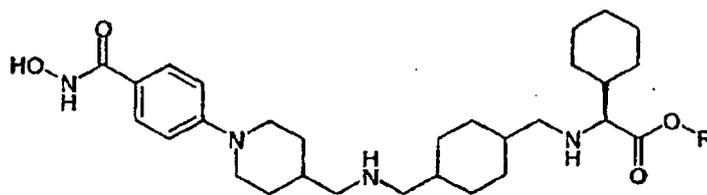
25 El producto de la Etapa 3 se agitó en DCM (10 ml) con TFA (0,5 ml) a TA durante 1h. La mezcla se concentró a vacío y el producto se purificó por HPLC preparativa proporcionando un sólido blanco (28,0 mg, 17 %). Pureza por CL/EM 95 %, $m/z = 509$ [M+H]⁺. RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 7,66 (6H, m), 7,02 (2H, d, J = 8,6Hz), 4,30 (4H, s), 3,89 (2H, d, J = 12,2Hz), 3,76 (1H, d, J = 3,2Hz), 3,01 (2H, d, J = 6,4Hz), 2,90 (2H, t, J = 12,1Hz), 2,03-1,68 (10H, m), 1,46-1,05 (8H, m).

Ejemplo 11



Esquema 15

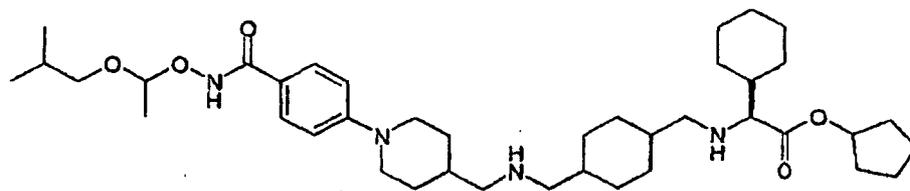
Compuestos preparados:



R = ciclopentilo (54)

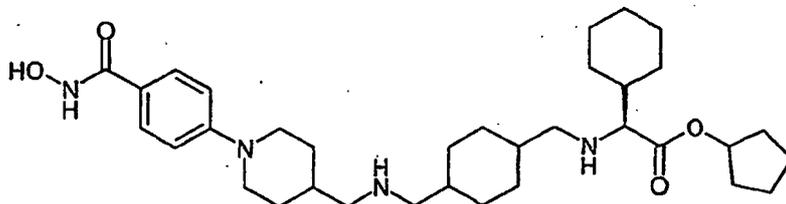
R = H (55)*

Figura 12 - * indica ejemplo de referencia



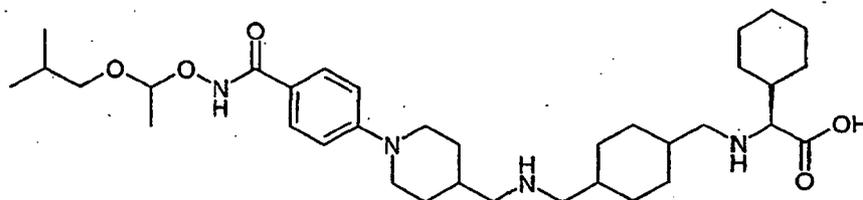
5 Se agitó 4-(4-formilpiperidin-1-il)-*N*-(1-isobutoxietoxi)benzamida (preparada como se describe en el Ejemplo 9 (212 mg, 0,608 mmol) con (2*S*)-{[4-(aminometil)ciclohexil]metil]amino}(ciclohexil)acetato de ciclopentilo (preparado como se describe en el Ejemplo 7 (236 mg, 0,609 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml). A este se añadió trietilamina (0,85 ml, 6,10 mmol) y cianoborohidruro de sodio (555 mg, 8,83 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 días. La mezcla se añadió entonces a agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío proporcionando un aceite marrón (318 mg, 77 %). *m/z* = 683 [M+H]⁺.

Etapa 2 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar (2*S*)-ciclohexil{[(4-{{(1-[4-(hidroxicarbamoil)fenil]piperidin-4-il)metil]amino}metil]ciclohexil)metil]amino}acetato de ciclopentilo (**54**)



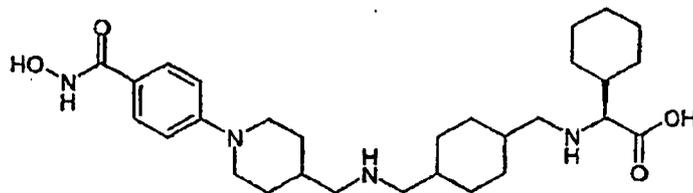
10 El producto de la Etapa 1 (257 mg, 376 μmol) se agitó en DCM (10 ml) y TFA (0,5 ml) a TA durante 1h. El producto se purificó por HPLC preparativa proporcionando un sólido blanquecino (18,7 mg, 9 %). Pureza por CL/EM 98 %, *m/z* = 583 [M+H]⁺. RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 7,68 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,6Hz), 5,36 (1 H, m), 3,04-2,81 (8H, m), 2,06-1,64 (25H, m), 1,53-0,97 (12H, m).

15 Etapa 3 - Hidrólisis del éster



El producto de la Etapa 1 (196 mg, 287 μmol) se agitó en THF (10 ml) con trimetilsilanolato de potasio (399 mg, 3,11 mmol) at 50 °C durante 4 días. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se usó en bruto para la etapa siguiente.

20 Etapa 4 - Desprotección de hidroxamato para proporcionar ácido (2*S*)-ciclohexil{[(4-{{(1-[4-(hidroxicarbamoil)fenil]piperidin-4-il)metil]amino}metil]ciclohexil)metil]amino}acético (**55**) indica ejemplo de referencia



25 El producto de la Etapa 3 se agitó en DCM (10 ml) con TFA (0,5 ml) a TA durante 1h. La mezcla se concentró a vacío y el producto se purificó por HPLC preparativa proporcionando un sólido blanquecino (36,7 mg, 25 %). Pureza por CL/EM 98 %, *m/z* = 515 [M+H]⁺. RMN de ¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 7,68 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,5Hz), 3,89 (2H, d, J = 12,6Hz), 3,79 (1H, d, J = 3,6Hz), 3,03-2,82 (8H, m), 2,07-1,65 (16H, m), 1,54-1,04 (12H, m).

Ensayo de rotura celular con carboxilesterasa

Cualquier compuesto dado de la presente invención en el que R₁ es un grupo éster, se puede probar para

determinar si cumple el requisito de que sea hidrolizado por esterasas intracelulares, probando en el siguiente ensayo.

Preparación de extractos celulares

5 Se lavaron células tumorales U937 o HCT (- 10⁹) en 4 volúmenes de Dulbeccos PBS (~ 1 litro) y se sedimentaron a 525 g durante 10 min a 4 °C. Esto se repitió dos veces y el sedimento celular final se resuspendió en 35 ml de tampón homogeneizante frío (Trizma 10 mM, NaCl 130 mM, CaCl₂ 0,5 mM pH 7,0 a 25 °C). Los homogeneizados se prepararon mediante cavitación con nitrógeno (4826,33 kPa durante 50 min a 4 °C). El homogeneizado se mantuvo en hielo y se suplementó con un cóctel de inhibidores a las concentraciones finales de:

Leupeptina 1 µM

10 Aprotinina 0, 1 µM

E64 8 µM

Pepstatina 1, 5 µM

Bestatina 162 µM

Quimostatina 33 µM

15 Tras aclarar el homogeneizado celular mediante centrifugación a 525 g durante 10 minutos, se usó el sobrenadante resultante como fuente de actividad esterasa y se almacenó a -80 °C hasta que fue necesario.

Medida de la escisión del éster

20 La hidrólisis de los ésteres en los correspondientes ácidos carboxílicos se puede medir usando el extracto celular preparado como se ha indicado anteriormente. A tal efecto, el extracto celular (~30 µg / volumen total del ensayo de 0,5 ml) se incubó a 37 °C en un tampón Tris- HCl 25 mM, NaCl 125 mM, pH 7, 5 a 25 °C. A tiempo cero, se añadió el éster (sustrato) a una concentración final de 2,5 µM y las muestras se incubaron a 37 °C durante el tiempo adecuado (normalmente a 0 u 80 min). Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 3 x volúmenes de acetonitrilo. Para las muestras a tiempo cero se añadió el acetonitrilo antes que el compuesto éster. Tras la centrifugación a 12000 g durante 5 minutos, las muestras se analizaron para el éster y su correspondiente ácido carboxílico a 25 temperatura ambiente mediante CLEM (Sciex API 3000, HP1100 bomba binaria, CTC PAL). La cromatografía se basó en una columna de AceCN (75*2,1mm) y una fase móvil de 5-95 % de acetonitrilo en agua/ 0,1 % de ácido fórmico.

Medida de las actividades biológicas

Actividad inhibidora de la histona desacetilasa

30 La capacidad de los compuestos para inhibir las actividades de la histona desacetilasa se midió usando el ensayo de actividad fluorescente HDAC disponible comercialmente de Biomol. En resumen, el sustrato Fluor de LysTM, una lisina con una acetilación en el epsilon-amino, se incubó con la fuente de la actividad histona desacetilasa (Extracto nuclear de células HeLa) en presencia o ausencia de inhibidor. La desacetilación del sustrato sensibiliza al sustrato al revelador de Fluor de LysTM y se genera un fluoróforo. Por tanto, la incubación del sustrato con una fuente de actividad de HDAC tiene como resultado un incremento de la señal que disminuye en presencia de un inhibidor de HDAC.

Los datos se expresan como porcentaje del control, medidos en ausencia de inhibidor, restándose la señal de fondo de todas las muestras del siguiente modo:

$$\% \text{ actividad} = [(S^i - B) / (S^o - B)] \times 100$$

40 en la que Sⁱ es la señal en presencia de sustrato, enzima e inhibidor, S^o es la señal en presencia de sustrato, enzima y el vehículo en el que se disuelve el inhibidor, y B es la señal de fondo medida en ausencia de la enzima.

Los valores de CI₅₀ se determinaron mediante análisis de regresión no lineal después de ajustar los resultados de ocho puntos de datos a la ecuación para una respuesta de dosis sigmoidea con una pendiente variable (% actividad frente a la concentración log del compuesto) usando el software Graphpad Prism.

45 La actividad histona desacetilasa de extracto nuclear bruto derivado de células HeLa se usó para el cribado. La preparación, adquirida de 4C (Seneffe, Bélgica), se preparó a partir de células HeLa recogidas durante la fase de crecimiento exponencial. El extracto nuclear se preparó de acuerdo con la metodología descrita por J. D. Dignam, Nucl. Acid. Res., 1983 11, 1475-1489, se ultracongeló en nitrógeno líquido y se almacenó a -80 °C. La composición final de tampón fue HEPES 20 mM, KCl 100 mM, EDTA 0,2 mM, DTT 0,5 mM, PMSF 0,2 mM y 20 % (v/v) de glicerol.

50

Los resultados de CI_{50} se asignaron a uno de los 3 intervalos siguientes:

Intervalo A: $CI_{50} < 100$ nM,

Intervalo B: CI_{50} de 101 nM a 1000 nM,

e Intervalo C: $CI_{50} > 1001$ nM.

5 Ensayo de inhibidor de células U937 y HUT

Se recolectaron líneas celular de cáncer (U937 y HUT) reproducidas en fase logarítmica y sembradas a 1000 - 2000 células/pocillo (100 μ l de volumen final) en placas de cultivo tisular de 96 pocillos. Después de 24 horas de crecimiento, las células se trataron con Compuestos. Las placas se volvieron a incubar durante otras 72 - 96 h antes de llevar a cabo un ensayo de viabilidad celular WST-1 llevado a cabo de acuerdo con las instrucciones de fabricante (Roche Applied Science).

10

Los datos se expresan como porcentaje de inhibición del control, medidos en ausencia de inhibidor, del siguiente modo:

$$\% \text{ inhibición} = 100 - [(S^i / S^o) \times 100]$$

donde S^i es la señal en presencia de inhibidor y S^o es la señal en presencia de DMSO.

15 Se generaron curvas de dosis -respuesta a partir de 8 concentraciones (concentración final máxima 10 μ M, con diluciones a la tercera parte) usando 6 réplicas.

Los valores de CI_{50} se determinaron mediante análisis de regresión no lineal después de ajustar los resultados a la ecuación para una respuesta de dosis sigmoidea con una pendiente variable (% actividad frente a la concentración log del compuesto) usando el software Graphpad Prism.

20 Los resultados de CI_{50} se asignaron a uno de los 3 intervalos siguientes:

Intervalo A: $CI_{50} < 330$ nM,

Intervalo B: CI_{50} de 331 nM a 3300 nM,

Intervalo C: $CI_{50} > 3301$ nM,

y n/d: no determinado.

25 Ensayo de inhibidor de células HeLa

Se recolectaron células HeLa reproducidas en fase logarítmica y sembradas a 1000 células/pocillo (200 μ l de volumen final) en placas de cultivo tisular de 96 pocillos. Después de 24 horas de crecimiento, las células se trataron con Compuestos (concentración final 20 μ M). Las placas se volvieron a incubar durante otras 72 h antes de llevar a cabo un ensayo de viabilidad celular en sulforrodamina B (SRB) de acuerdo con la metodología descrita por Skehan et al, J. Natl. Canc. Inst., 1990, 82, 1107-1112.

30

Los datos se expresan como porcentaje de inhibición del control, medidos en ausencia de inhibidor, del siguiente modo:

$$\% \text{ inhibición} = 100 - [(S^i / S^o) \times 100]$$

donde S^i es la señal en presencia de inhibidor y S^o es la señal en presencia de DMSO.

35 Los valores de CI_{50} se determinaron mediante análisis de regresión no lineal después de ajustar los resultados de ocho puntos de datos a la ecuación para una respuesta de dosis sigmoidea con una pendiente variable (% actividad frente a la concentración log del compuesto) usando el software Graphpad Prism.

Los resultados de CI_{50} se asignaron a uno de los 3 intervalos siguientes:

Intervalo A: $CI_{50} < 330$ nM,

40

Intervalo B: CI_{50} de 331 nM a 3300 nM,

Intervalo C: $CI_{50} > 3301$ nM,

y n/d: no determinado.

Tabla de resultados

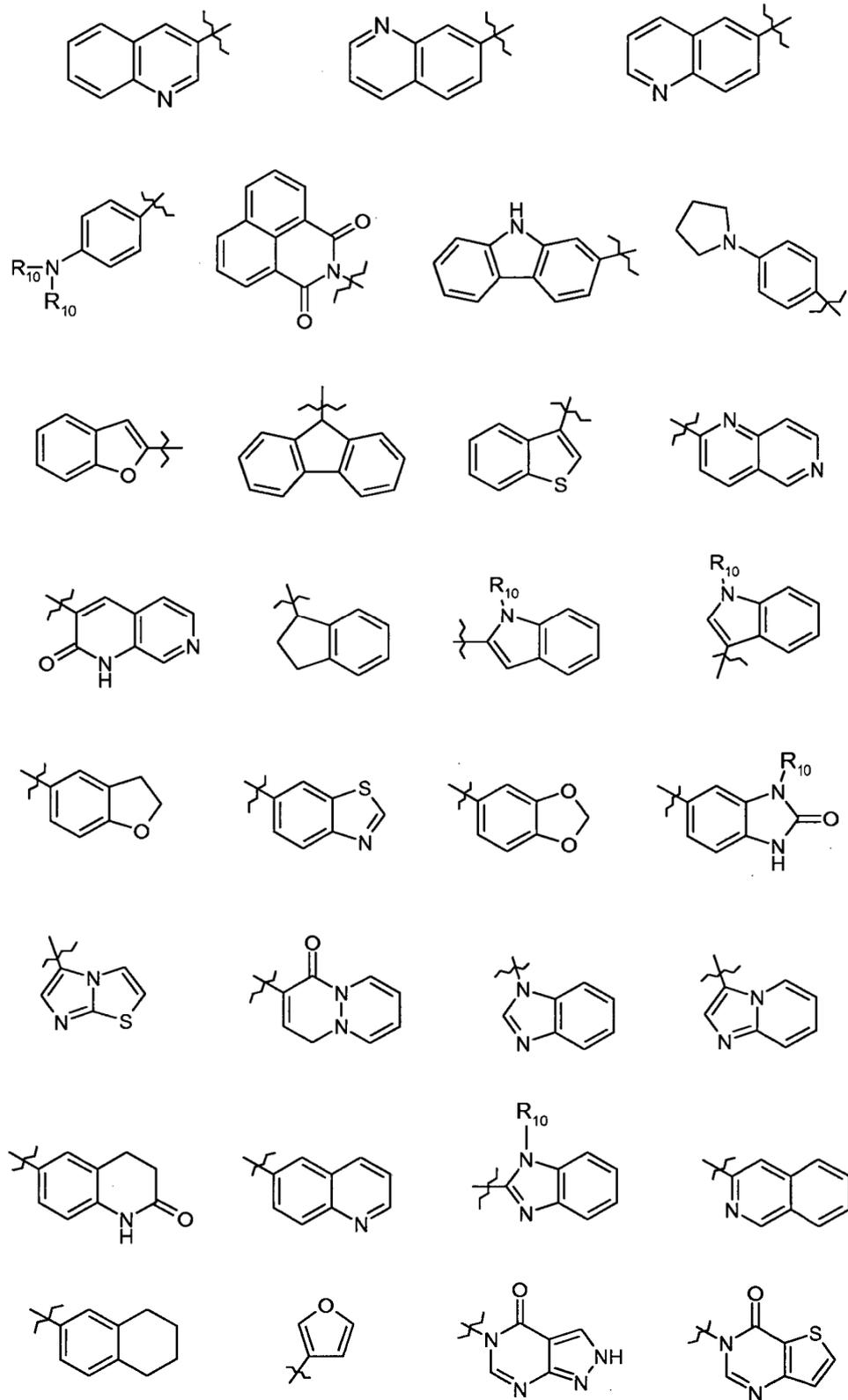
ES 2 509 342 T3

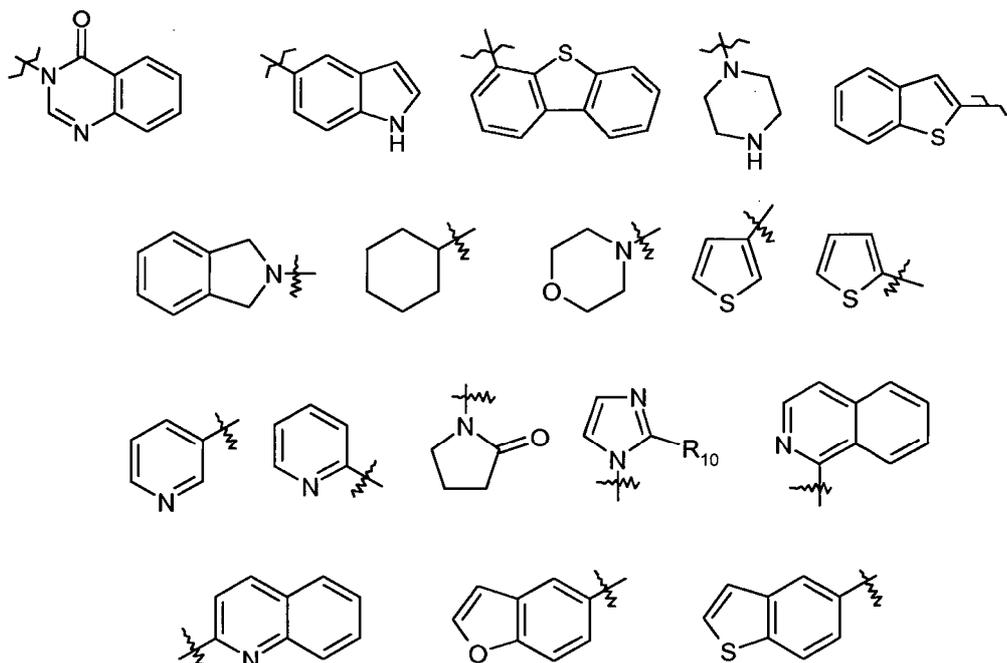
Ejemplo n.º	Actividad HDAC	Actividad U937	Actividad HUT	Actividad HeLa
1	B	A	B	C
2*	B	n/d	n/d	n/d
3	B	B	C	C
4*	C	n/d	n/d	n/d
5	B	B	B	C
6*	C	n/d	n/d	n/d
7	B	A	B	c
8*	B	n/d	n/d	n/d
9	B	B	B	c
10	A	B	B	B
11*	B	n/d	n/d	n/d
12	A	A	B	B
13*	B	n/d	n/d	n/d
14	A	B	B	B
15*	B	n/d	n/d	n/d
16	A	A	A	B
17*	B	n/d	n/d	n/d
18	A	A	B	B
19*	A	n/d	n/d	n/d
20	A	A	B	B
21*	A	n/d	n/d	n/d
22	A	A	A	B
23*	B	n/d	n/d	n/d
24	A	A	A	B
25*	B	n/d	n/d	n/d
26	B	B	B	C
27	A	A	A	B
28*	B	n/d	n/d	n/d
29	A	A	B	B
30*	A	n/d	n/d	n/d
31	B	A	B	B

ES 2 509 342 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Actividad HDAC	Actividad U937	Actividad HUT	Actividad HeLa
32*	B	n/d	n/d	n/d
33	A	A	A	B
34*	A	n/d	n/d	n/d
35	A	B	B	B
36	A	A	A	A
37*	A	n/d	n/d	n/d
38	A	A	B	A
39*	A	n/d	n/d	n/d
40	A	A	A	B
41*	A	n/d	n/d	n/d
42	A	A	A	A
43*	A	n/d	n/d	n/d
44	A	A	A	B
45*	A	n/d	n/d	n/d
46	B	B	B	n/d
47*	A	n/d	n/d	n/d
48	c	B	C	n/d
49*	c	n/d	n/d	n/d
50	C	C	C	n/d
51*	C	n/d	n/d	n/d
52	C	B	B	n/d
53*	C	n/d	n/d	n/d
54	C	B	B	n/d
55*	C	n/d	n/d	n/d
* indica ejemplo de referencia				





en las que R_{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , el enlace intersecado por la línea ondulada conecta con el radical [Enlazador]-, y Z^1 está unido a un átomo de anillo disponible;

5 **-[Enlazador]- está seleccionado de:**

(i) un enlace;

(ii) $-O-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NR^C-$, $-C(=O)NR^C-$, $-S(=O)_2NR^C-$, $-NR^C C(=O)-$, $-NR^C S(=O)_2-$, $-NR^C(CH_2)_m-$, $-NR^C C(=O)(CH_2)_m-$, $-NR^C S(=O)_2(CH_2)_m-$, $-NR^D C(=O)NR^C-$, o $-NR^C C(=O)(CH_2)_m Ar-$, o $-NR^C S(=O)_2(CH_2)_m Ar-$ en las que R^C y R^D son, de forma independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o un sustituyente nitrógeno, m es 1, 2 o 3, y Ar es un radical fenilo divalente o un radical heteroarilo divalente mono- o bicíclico que tiene 5 a 13 miembros de anillo; y

(iii) un radical alquilenos C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 o alquilenos C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido que puede contener o terminar opcionalmente en una unión éter ($-O-$), tioéter ($-S-$) o amino ($-NR^A-$) en la que R^A es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o un sustituyente nitrógeno;

Z^1 es (a) un radical de fórmula $R_1 R_2 CHNH-Y-L^1-X^1-(CH_2)_z-$ o (b) un radical de fórmula $R-L^1-Y^1-(CH_2)_z-$, en la que:

15 **R** es un radical de fórmula (X) o (Y)



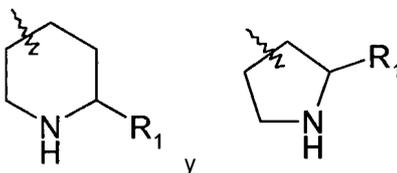
R_1 es un grupo éster que es hidrolizable por una o más enzimas esterazas intracelulares con un grupo ácido carboxílico, dicho grupo éster es de la fórmula $-C(=O)OR_9$ en la que R_9 es $R_7 R_8 CH-$ en la que

(i) R_7 es hidrógeno o alquil $(C_1-C_3)-(Z^1)_a$ -[alquilo $(C_1-C_3)]_{-b}$ - o alquilenil $(C_2-C_3)-(Z^1)_a$ -[alquilo $(C_1-C_3)]_{-b}$ - opcionalmente sustituido donde a y b son, de forma independiente, 0 o 1 y Z^1 es $-O-$, $-S-$, o $-NR_{10}-$ en la que R_{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , y R_8 es hidrógeno o alquilo $(C_1-C_3)-$;

(ii) R_7 es hidrógeno o $R_{10} R_{11} N$ -alquilo $(C_1-C_3)-$ opcionalmente sustituido, en la que R_{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 y R_{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o R_{10} y R_{11} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 5 o 6 átomos de anillo o un sistema de anillo heterocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos de anillo, y R_8 es hidrógeno o alquilo $(C_1-C_3)-$; o

(iii) R_7 y R_8 tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 7 átomos de anillo o un sistema de anillo carbocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos de anillo; R_6 es hidrógeno; o alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o $-(C=O)R_3$, $-(C=O)OR_3$, o $-(C=O)NR_3$, en las que R_3 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

5 D está seleccionado de:



R_2 es

10 (i) un grupo alquilo C_1-C_6 , fenilo, 2-, 3- o 4-hidroxifenilo, 2-, 3- o 4-metoxifenilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, bencilo, feniletilo, 2-, 3-, o 4-hidroxibencilo, 2-, 3- o 4-benciloxibencilo, 2-, 3- o 4-alcoxi C_1-C_6 -bencilo, o benciloxi(alquilo C_1-C_6)-; o

(ii) el grupo caracterizador de un α aminoácido natural, en el que cualquier grupo funcional puede estar protegido; o

(iii) un grupo $-[Alk]_nR_6$, en la que Alk es un grupo alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_2-C_6) opcionalmente interrumpido por uno o más átomos de $-O-$ o $-S-$ o grupos $-N(R_7)-$ [en la que R_7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6)], n es 0 o 1, y R_6 es un grupo cicloalquilo o cicloalqueno opcionalmente sustituido; o

15 (iv) un grupo bencilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de fórmula $-OCH_2COR_8$, en la que R_8 es hidroxilo, amino, alcoxi (C_1-C_6), fenil-alcoxi (C_1-C_6), alquilamino (C_1-C_6), di(alquilamino (C_1-C_6)), fenil-alquilamino (C_1-C_6), el residuo de un aminoácido o haluro de ácido, éster o derivado amida del mismo, estando dicho residuo enlazado a través de un enlace amida, seleccionándose dicho aminoácido de glicina, α o β alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, serina, treonina, cisteína, metionina, asparagina, glutamina, lisina, histidina, arginina, ácido glutámico y ácido aspártico; o

20 (v) un grupo heterocíclico-alquilo (C_1-C_6), estando no sustituido o mono- o disustituido en el anillo heterocíclico con halo, nitro, carboxi, alcoxi (C_1-C_6), ciano, alcanilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, formilo, amino, alquilamino (C_1-C_6), di-alquilamino (C_1-C_6), mercapto, alquil (C_1-C_6)tio, hidroxialquilo (C_1-C_6), mercaptoalquilo (C_1-C_6) o alquil (C_1-C_6)-fenilmetilo; o

25 (vi) un grupo $-CR_aR_bR_c$ en el que:

cada uno de R_a , R_b y R_c es de forma independiente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), fenilalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8); o

R_c es hidrógeno y R_a y R_b son, de forma independiente, fenilo o heteroarilo tal como piridilo; o

30 R_c es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), fenilalquilo (C_1-C_6), o cicloalquilo (C_3-C_8), y R_a y R_b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros; o

R_a , R_b y R_c junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo tricíclico (por ejemplo adamantilo); o

35 R_a y R_b son cada uno, de forma independiente, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), fenilalquilo (C_1-C_6), o un grupo como el definido para R_c más adelante distinto de hidrógeno, o R_a y R_b junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico, y R_c es hidrógeno, $-OH$, $-SH$, halógeno, $-CN$, $-CO_2H$, perfluoroalquilo (C_1-C_4), $-CH_2OH$, $-CO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $-O$ -alquilo (C_1-C_6), $-O$ -alqueno (C_2-C_6), $-S$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $-S$ -alqueno (C_2-C_6), $-SO$ -alqueno (C_2-C_6), $-SO_2$ -alqueno (C_2-C_6) o un grupo $-Q-W$ en el que Q representa un enlace o $-O-$, $-S-$, $-SO-$ o $-SO_2-$ y W representa un grupo fenilo, fenilalquilo, cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo, cicloalqueno (C_4-C_8), cicloalqueno (C_4-C_8)-alquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, dicho grupo W puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de, hidroxilo, halógeno, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $-CONH_2$, $-CONH$ -alquilo (C_1-C_6), $-CON$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-CHO$, $-CH_2OH$, perfluoroalquilo (C_1-C_4), $-O$ -alquilo (C_1-C_6), $-S$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo (C_1-C_6), $-N$ (alquilo (C_1-C_6)) $_2$, $-NHCO$ -alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalqueno (C_4-C_8), fenilo o bencilo;

45 **Y** es un enlace, $-C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR_3-$, $-C(=S)-NR_3$, $-C(=NH)-NR_3$ o $-S(=O)_2NR_3-$ en las que R_3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

Y^1 es un enlace, $-(C=O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-(C=O)NR_3-$, $-NR_3(C=O)-$, $-S(O)_2NR_3-$, $-NR_3S(O)_2-$, o -

$\text{NR}_3(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4$ -, en las que R_3 y R_4 son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo (C_1 - C_6) opcionalmente sustituido,

L^1 es un radical divalente de fórmula $-(\text{Alk}^1)_m(\text{Q})_n(\text{Alk}^2)_p$ - en la que

m , n y p son, de forma independiente, 0 o 1,

- 5 **Q** es (i) un radical carbocíclico o heterocíclico mono- o bicíclico divalente, opcionalmente sustituido que tiene 5 - 13 miembros de anillo, o (ii), en el caso en el que p es 0, un radical divalente de fórmula $-\text{Q}^1-\text{X}^2$ - en el que X^2 es $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ - o NR^A - en el que R^A es hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido, y Q^1 es un radical carbocíclico o heterocíclico mono- o bicíclico divalente, opcionalmente sustituido que tiene 5 - 13 miembros de anillo,

- 10 **Alk¹** y **Alk²** representan, de forma independiente, radicales cicloalquilo C_3 - C_7 divalentes opcionalmente sustituidos, o radicales alquilenos C_1 - C_6 , alquilenos C_2 - C_6 o alquilenos C_2 - C_6 lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que puede contener o terminar opcionalmente en una unión éter ($-\text{O}$ -), tioéter ($-\text{S}$ -) o amino ($-\text{NR}^A$ -) donde R^A es hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido;

X¹ es un enlace, $-\text{C}(=\text{O})$ -; o $-\text{S}(=\text{O})_2$ -; $-\text{NR}_4\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_4$ -, $-\text{NR}_4\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_5$ -, $-\text{NR}_4\text{S}(=\text{O})_2$ -, o $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_4$ - donde R_4 y R_5 son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y z es 0 o 1; y

- 15 en las que el término "opcionalmente sustituido" significa sustituido con hasta cuatro sustituyentes compatibles, seleccionados independientemente de alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , hidroxilo, hidroxialquilo C_1 - C_6 , mercapto, mercaptoalquilo C_1 - C_6 , alquil C_1 - C_6 -tio, fenilo, halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, nitrilo $-\text{CN}$, oxo, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}^A$, $-\text{COR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CONHR}^A$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^A$, $-\text{CONR}^A\text{R}^B$, $-\text{SO}_2\text{NR}^A\text{R}^B$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^A$, $-\text{NR}^A\text{R}^B$, $-\text{OCONH}_2$, $-\text{OCONHR}^A$, $-\text{OCONR}^A\text{R}^B$, $-\text{NHCOR}^A$, $-\text{NHCOOR}^A$, $-\text{NR}^B\text{COOR}^A$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{OR}^A$, $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{OR}^A$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NR}^A\text{CONH}_2$, $-\text{NHCONHR}^B$, $-\text{NR}^A\text{CONHR}^B$, $-\text{NHCONR}^A\text{R}^B$, o $-\text{NR}^A\text{CONR}^A\text{R}^B$, en las que R^A y R^B son, de forma independiente, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo (C_3 - C_6), fenilo o heteroarilo monocíclico que tienen 5 o 6 átomos de anillo, o R^A y R^B cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un grupo amino cíclico.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es $-\text{C}=\text{}$ y cada uno de V y W es $-\text{N}=\text{}$.

- 25 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que el anillo A está seleccionado de fenilo, ciclohexilo, naftilo, quinolin-2-ilo y 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo opcionalmente sustituidos.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que los sustituyentes opcionales en el anillo A están seleccionados de fluoro y cloro.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que z es 0.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y es un enlace.

- 30 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el radical L^1 , Alk^1 y Alk^2 , cuando están presentes, están seleccionados de $-\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - y radicales ciclopropilo, ciclohexilo y ciclohexilo divalentes.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en los radicales L^1 , Q^1 son un radical fenilo divalente o un radical heteroarilo mono- o bicíclico que tiene de 5 a 13 miembros de anillo.

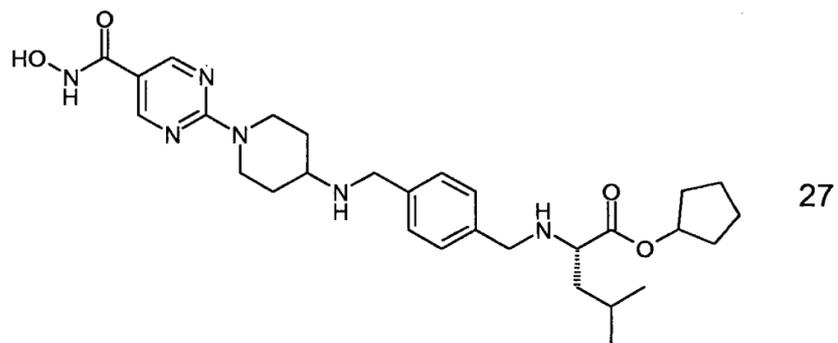
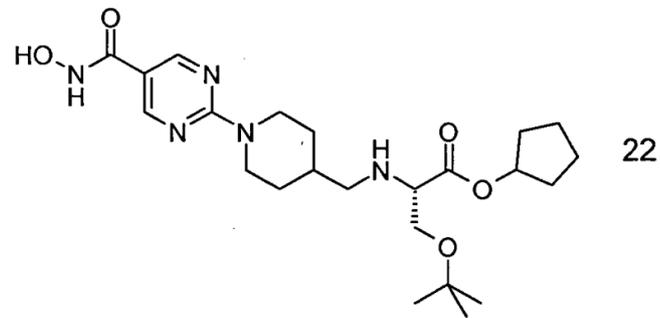
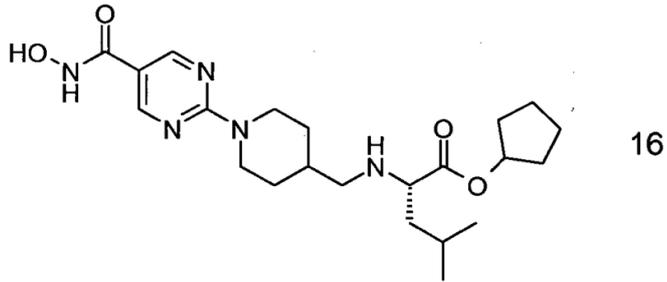
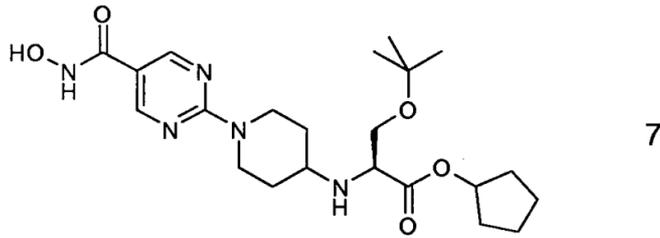
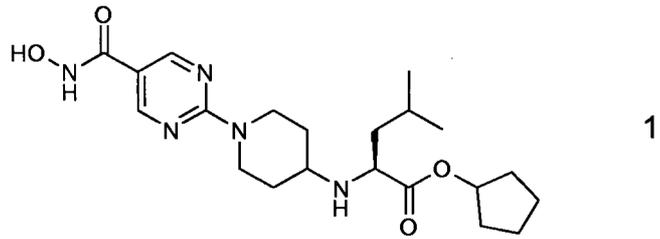
- 35 9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que Q^1 es 1,4-fenileno.

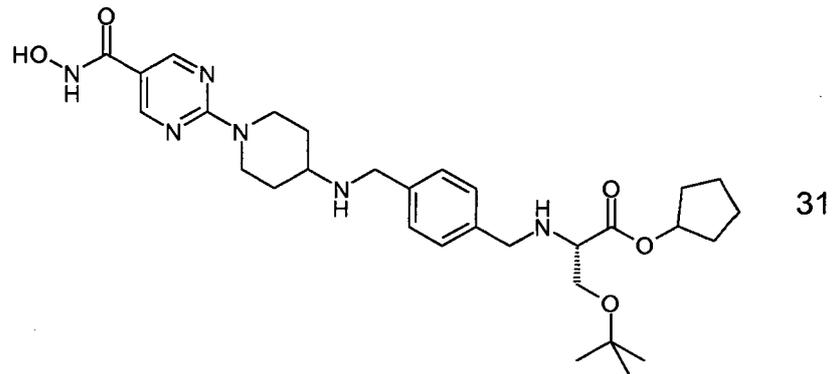
10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R_9 es metilo, etilo, n - o iso-propilo, n - o sec-butilo, ciclohexilo, alilo, metoxietilo, indanilo, norbornilo, dimetilaminoetilo o morfolinoetilo.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R_9 es ciclohexilo.

- 40 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Z^1 es un radical de fórmula $\text{R}_1\text{R}_2\text{CHNH}-\text{Y}-\text{L}^1-\text{X}^1-(\text{CH}_2)_z$ - y en el que R_2 es fenilo, bencilo, iso-butilo, ciclohexilo o t -butoximetilo.

13. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre los de las siguientes fórmulas estructurales 1, 7, 16, 22, 27 y 31:





14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable

5 15. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento de proliferación de células cancerosas, enfermedad de Huntington o enfermedad de Alzheimer o artritis reumatoide.