

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 835**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2006 E 06784289 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2064211**

54 Título: **Compuestos hidroxamato de imidazo[1,2-a]piridina que son inhibidores de la histona desacetilasa**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.03.2016**

73 Titular/es:

**MEI PHARMA, INC. (100.0%)  
11975 El Camino Real, Suite 101  
San Diego, CA 92130, US**

72 Inventor/es:

**LEE, KEN CHI LIK;  
SUN, ERIC T. y  
WANG, HAISHAN**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 561 835 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos hidroxamato de imidazo[1,2-a]piridina que son inhibidores de la histona desacetilasa.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos hidroxamato que son inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC). Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos que contienen imidazo[1,2-a]piridina y a procedimientos para la preparación de los mismos. Estos compuestos pueden resultar útiles como medicamentos para el tratamiento de trastornos proliferativos, así como otras enfermedades que implican, o están relacionadas o asociadas con enzimas que presentan actividades de histona desacetilasa (HDAC).

15 **Antecedentes de la invención**

La arquitectura local de la cromatina se reconoce generalmente como un factor importante en la regulación de la expresión génica. La arquitectura de la cromatina, un complejo de proteína-ADN, está fuertemente influida por modificaciones postraduccionales de las histonas que son los componentes proteicos. La acilación reversible de las histonas es un componente clave en la regulación de la expresión génica, al alterar la accesibilidad de los factores de transcripción al ADN. En general, los niveles incrementados de acetilación de las histonas se asocian a una actividad transcripcional incrementada, mientras que los niveles reducidos de acetilación se asocian a la represión de la expresión génica [Wade P.A., Hum. Mol. Genet. 10:693-698, 2001; De Ruijter A.J.M. *et al.*, Biochem. J. 370:737-749, 2003]. En las células normales, las histona desacetilasas (HDAC) y la histona acetiltransferasa conjuntamente controlan el nivel de acetilación de las histonas para mantener un equilibrio. La inhibición de las HDAC resulta en la acumulación de histonas acetiladas, resultando en una diversidad de respuestas celulares dependientes del tipo celular, tales como la apoptosis, la necrosis, la diferenciación, la supervivencia celular, la inhibición de la proliferación y la citostasis.

Los inhibidores de las HDAC han sido estudiados por sus efectos terapéuticos sobre las células de cáncer. Por ejemplo, el ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA) es un potente inductor de la diferenciación y/o la apoptosis en las líneas celulares de eritroleucemia murina, vejiga y mieloma [Richon V.M. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:5705-5708, 1996; Richon V.M. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:3003-3007, 1998]. Se ha demostrado que SAHA suprime el crecimiento de las células de cáncer de próstata *in vitro* e *in vivo* [Butler L.M. *et al.*, Cancer Res. 60:5165-5170, 2000]. Otros inhibidores de HDAC que han sido ampliamente estudiados por sus actividades anticáncer son la tricostatina A (TSA) y la trapoxina B [Yoshida M. *et al.*, J. Biol. Chem. 265:17174, 1990; Kijima M. *et al.*, J. Biol. Chem. 268:22429, 1993]. La tricostatina A es un inhibidor reversible de las HDAC de mamífero. La trapoxina B es un tetrapéptido cíclico, que es un inhibidor irreversible de las HDAC de mamífero. Sin embargo, debido a la inestabilidad *in vivo* de estos compuestos resultan menos deseables como fármacos anticáncer. Recientemente, se han introducido otros inhibidores de molécula pequeña de las HDAC para la evaluación clínica [patente US nº 6.552.065]. Se ha informado de compuestos inhibidores de HDAC adicionales, en la literatura [Bouchain G. *et al.*, J. Med. Chem. 46:820-830, 2003] y en patentes [documentos WO 03/066579A2 y WO 01/38322 A1]. La actividad *in vivo* de dichos inhibidores puede seguirse directamente a partir de su capacidad de incrementar la cantidad de histonas acetiladas en la muestra biológica. Se ha informado de que los inhibidores de las HDAC interfieren con los procesos neurodegenerativos, por ejemplo los inhibidores de las HDAC detienen la neurodegeneración dependiente de poliglutamina [Nature 413(6857):739-43, 18 de octubre de 2001]. Además, también es conocido que los inhibidores de las HDAC inhiben la producción de citoquinas tales como TNF, IFN- IL-1, que es conocido que participan en enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario [J. Biol. Chem. 265(18):10232-10237, 1990; Science 281:1001-1005, 1998; Dinarello C.A. y Moldawer L.L., Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. 3a edición, Amergen Inc., 2002].

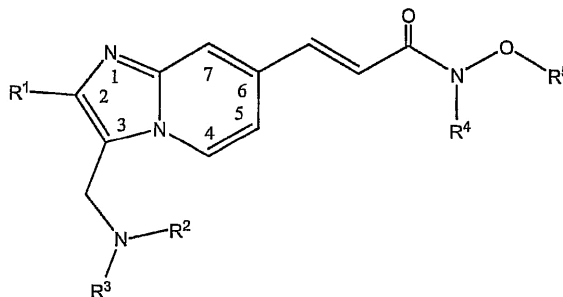
El documento WO 2005/028447 A1 da a conocer compuestos bencimidazol portadores de un grupo N-hidroxiacrilamida que son activos como inhibidores de histona desacetilasa. El documento WO 2005/028447 A1 demuestra que el anillo heteroarilo de la fracción bencimidazol puede portar diversos sustituyentes, incluyendo alquilo y aminoalquilo sustituido, entre un amplio abanico de sustituyentes dados a conocer.

Sin embargo, todavía existe una necesidad de proporcionar inhibidores adicionales de HDAC que se esperaría que presentasen propiedades farmacéuticas mejoradas útiles en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas, los trastornos que implican angiogénesis y los trastornos inflamatorios y/o del sistema inmunitario. Para satisfacer dicha necesidad se han investigado varios andamiajes de fracción orgánica pequeña, incluyendo varios sistemas heterocíclicos. Los presentes inventores han descubierto que la selección juiciosa de los sustituyentes en el anillo de 5 elementos del sistema de anillos imidazo[1,2-a]piridina conduce a la producción de una familia de compuestos con propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con los compuestos de la técnica anterior. Los presentes inventores ahora han descubierto que la selección juiciosa de los sustituyentes en el anillo de 5 elementos del sistema de anillos imidazo[1,2-a]piridina conduce a la producción de una familia de compuestos con actividades enzimáticas y celulares mejoradas en comparación con los compuestos de la técnica anterior. Los compuestos en la familia muestran además una estabilidad microsómica mejorada y, de esta manera, propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

**Sumario de la invención**

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):

5



Fórmula I

en la que:

10 R<sup>1</sup> es alquilo,  
R<sup>2</sup> es alquilo,  
R<sup>3</sup> es alquilo,

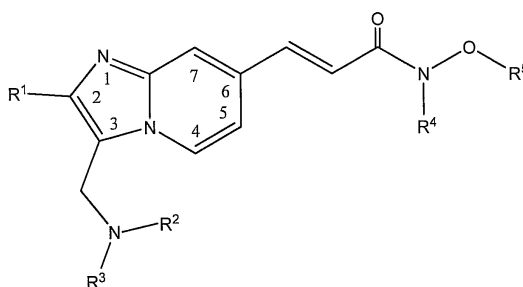
15 en la que, en el caso de que el número total de átomos de carbono en R<sup>2</sup> sea X y el número total de átomos de carbono en R<sup>3</sup> sea Y, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionarán de manera que la suma X+Y sea un número entero seleccionado de entre el grupo que consiste en 5, 6, 7 y 8,

20 R<sup>4</sup> es H,  
R<sup>5</sup> es H,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un grupo de compuestos, en el que se basa el grupo de compuestos según la presente invención, puede caracterizarse mediante la fórmula (Ia) a continuación:

25



Fórmula (Ia)

en la que:

30 R<sup>1</sup> es alquilo que puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en F, Br, I, OH, SH, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, amino, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo y NO<sub>2</sub>,

35 R<sup>2</sup> es H o alquilo que puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en F, Br, I, OH, SH, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, amino, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo y NO<sub>2</sub>,

R<sup>3</sup> es alquilo que puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en F, Br, I, OH, SH, OCF<sub>3</sub>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, amino, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo y NO<sub>2</sub>,

40 R<sup>4</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en: H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente,

R<sup>5</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en: H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo

y acilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente,

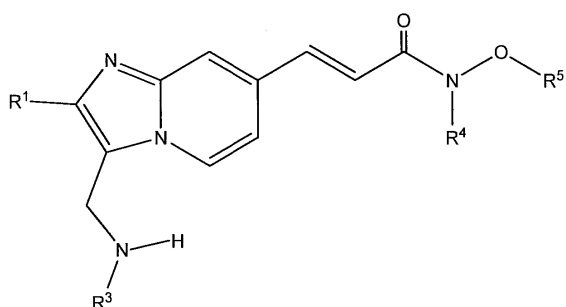
cada  $R^6$  se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste de: alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente,

5 cada  $R^7$  se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste de: H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente,

10 cada  $R^8$  se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste de: H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente,

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

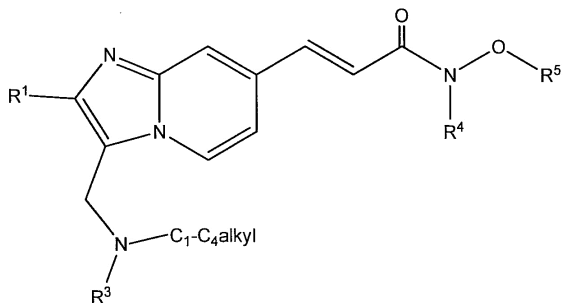
15  $R^2$  puede ser H o alquilo  $C_1-C_6$ . Alternativamente,  $R^2$  puede ser H o alquilo  $C_1-C_4$ . Lo anterior proporciona compuestos no inventivos de fórmula (II) y compuestos inventivos de fórmula (III).



Fórmula (II)

20 en la que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son tal como se ha definido en la fórmula (Ia), anteriormente.

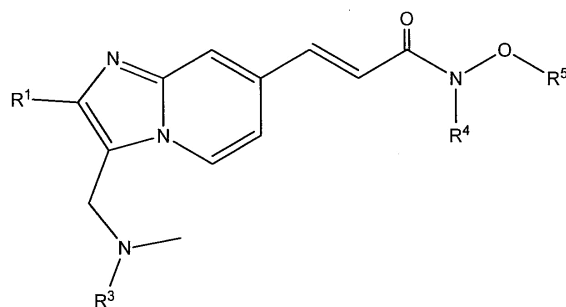
20



Formula (III)

en la que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son tal como se ha definido en la fórmula (I), anteriormente.

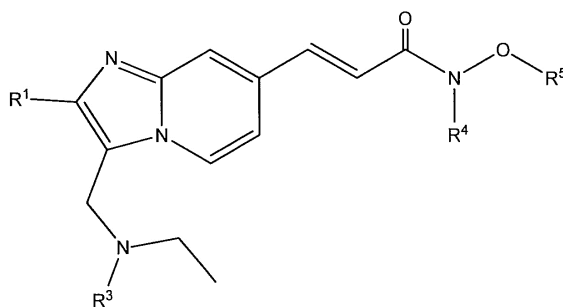
25 En una forma de realización de los compuestos de fórmula (III),  $R^2$  se selecciona de entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo y butilo. Lo anterior proporciona compuestos de fórmula (IIIa)-(III d).



Fórmula (IIIa)

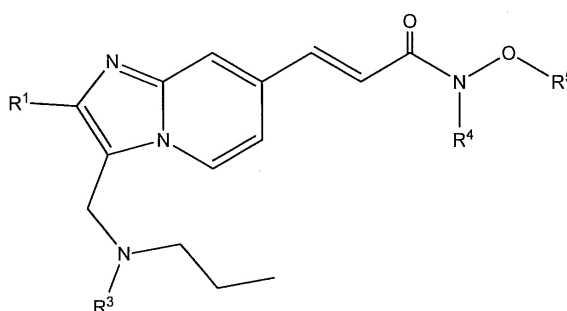
30 en la que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son tal como se ha definido en la fórmula (I), anteriormente.

30



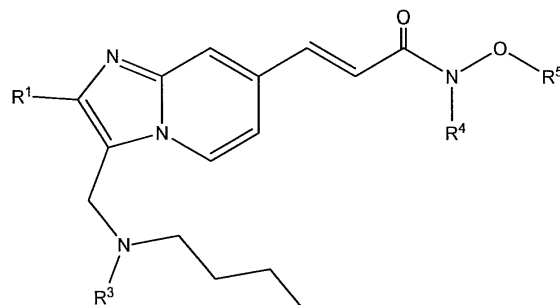
Fórmula (IIIb)

5 en la que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son tal como se ha definido en la fórmula (I), anteriormente.



Fórmula (IIIc)

en la que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son tal como se ha definido en la fórmula (I), anteriormente.



Fórmula (IIIId)

10 en la que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son tal como se ha definido en la fórmula (I), anteriormente.

15 En una forma de realización de los compuestos de la invención,  $R^1$  es alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ . En otra forma de realización,  $R^1$  es alquilo  $C_1$ - $C_5$ . En otra forma de realización,  $R^1$  se selecciona de entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, butilo, *terc*-butilo, 3-metil-butilo y pentilo. Entre los ejemplos específicos de  $R^1$  se incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metilpropilo, t-butilo, butilo, 3-metilbutilo y pentilo.

20 En una forma de realización de la invención,  $R^3$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$ . En otra forma de realización de la invención,  $R^3$  se selecciona de entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, butilo, *terc*-butilo, 2-etilbutilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, pentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo y hexilo.

25 Según la invención, en el caso de que el número total de átomos de carbono en  $R^2$  sea X y el número total de átomos de carbono en  $R^3$  sea Y,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan de manera que la suma X+Y sea un número entero superior o igual a 5, es decir, 5, 6, 7 o 8. En otra forma de realización de la invención, en el caso de que el número total de átomos de carbono en  $R^2$  sea X y el número total de átomos de carbono en  $R^3$  sea Y,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan de manera que la suma X+Y sea un número entero seleccionado de entre el grupo que consiste en 6, 7 y 8. En una forma de realización de la invención, la suma X+Y es 6. En otra forma de realización de la invención la suma X+Y es 7. En otra forma de realización de la invención la suma X+Y es 8.

30 En una forma de realización no inventiva, en el caso de que  $R^2$  sea H y el número total de átomos de carbono en  $R^1$

sea Z y el número total de átomos de carbono en R<sup>3</sup> sea Y, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan de manera que la suma Z+Y sea un número entero superior o igual a 5.

5 En otra forma de realización de la invención, en el caso de que el número total de átomos de carbono en R<sup>1</sup> sea Z y el número total de átomos de carbono en R<sup>3</sup> sea Y, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan de manera que la suma Z+Y sea un número entero seleccionado de entre el grupo que consiste en 6, 7, 8 y 9. En una forma de realización de la invención, la suma Z+Y es 6. En otra forma de realización de la invención la suma Z+Y es 7. En otra forma de realización de la invención la suma Z+Y es 8. En otra forma de realización de la invención la suma Z+Y es 9.

10 En una forma de realización no inventiva, en el caso de que R<sup>2</sup> sea H y R<sup>3</sup> sea n-butilo, R<sup>1</sup> no es metilo.

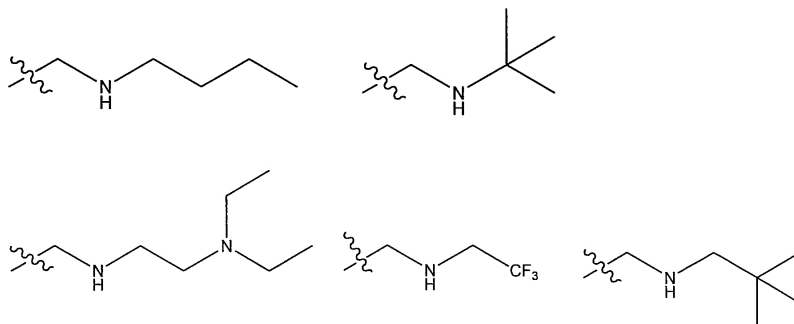
En una forma de realización no inventiva, en el caso de que R<sup>2</sup> sea H y R<sup>3</sup> sea n-butilo, R<sup>1</sup> no es t-butilo.

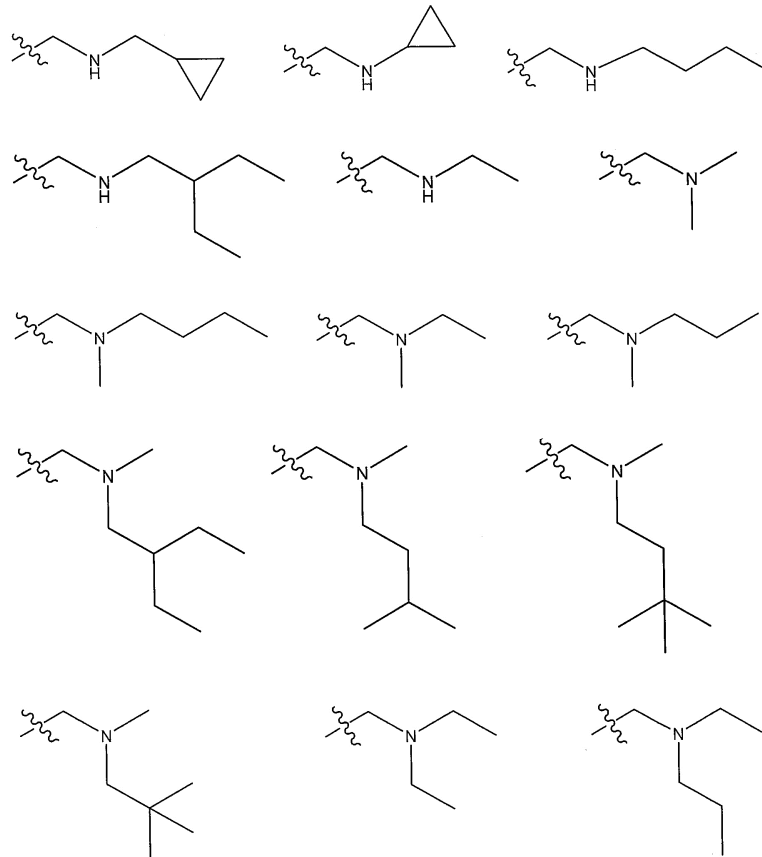
15 En una forma de realización no inventiva, en el caso de que R<sup>2</sup> sea metilo y R<sup>3</sup> sea propilo, R<sup>1</sup> no es t-butilo.

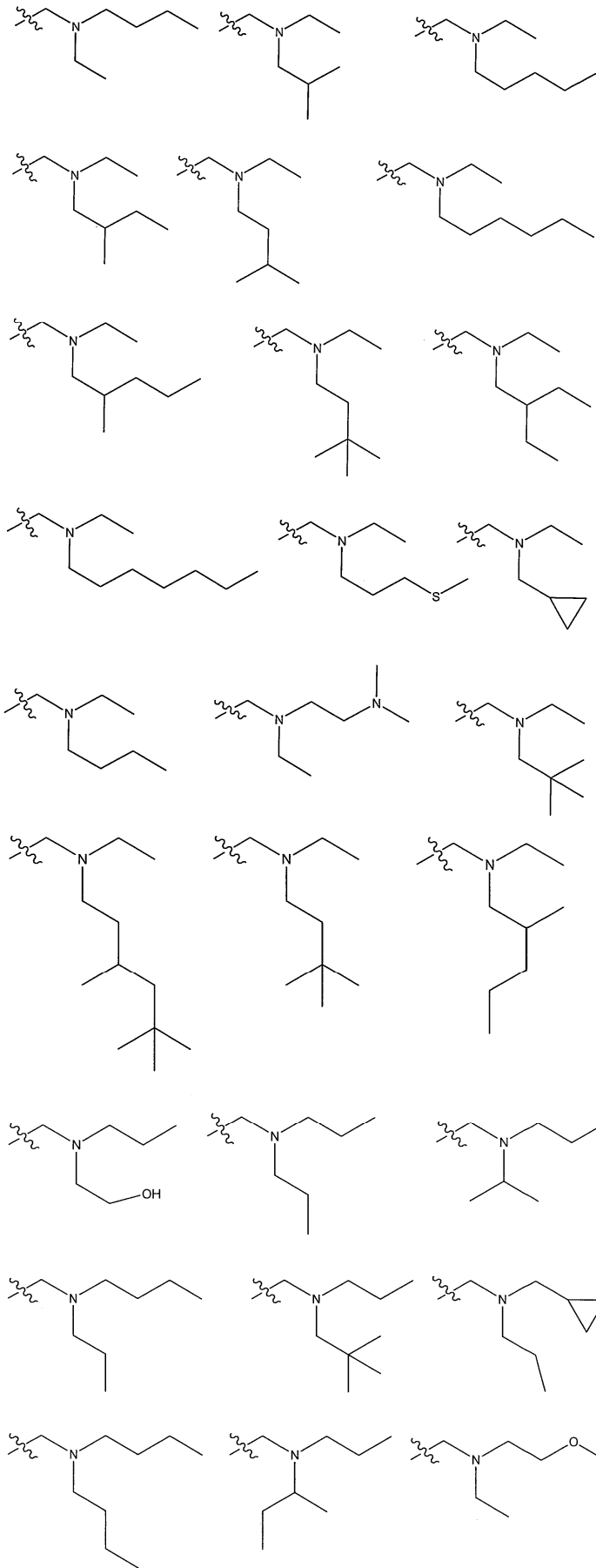
Según la invención, R<sup>4</sup> es H.

Según la invención, R<sup>5</sup> es H.

20 Los valores de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden seleccionarse de manera que el grupo -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en -, resultando en compuestos inventivos o no inventivos:









Además de compuestos de la invención tales como los indicados anteriormente, las formas de realización dadas a conocer se refieren además a sales farmacéuticamente aceptables. Dichos compuestos y sales en ocasiones se denominan colectivamente en la presente memoria "agentes inhibidores de HDAC" o "inhibidores de HDAC". En determinadas formas de realización, los compuestos dados a conocer se utilizan para modificar la actividad de desacetilasa, en algunos casos la actividad de histona desacetilasa y en algunos casos la actividad de HDAC8 o de HDAC1.

Las formas de realización dadas a conocer se refieren además a composiciones farmacéuticas, comprendiendo cada una, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente inhibidor de HDAC de las formas de realización indicadas, con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de trastornos de la proliferación celular. La expresión "cantidad eficaz" tal como se utiliza en la presente memoria indica una cantidad necesaria para la administración en un huésped con el fin de conseguir un resultado terapéutico, por ejemplo la inhibición de la proliferación de células de cáncer malignas, células tumorales benignas u otras células proliferativas.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la invención con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En todavía otro aspecto adicional la presente invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno causado, asociado o acompañado de alteraciones de la proliferación celular y/o la angiogénesis, incluyendo la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

En una forma de realización el trastorno se selecciona de entre el grupo que consiste, aunque sin limitación, de cáncer (por ejemplo cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático, leucemias, linfomas, cánceres ováricos, neuroblastomas, melanoma, enfermedades inflamatorias/trastornos del sistema inmunitario, angiofibroma, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo restenosis, arterioesclerosis), enfermedades fibróticas (por ejemplo fibrosis hepática), diabetes, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas, por ejemplo alteraciones del tejido nervioso, enfermedad de Huntington, y enfermedades infecciosas como las infecciones fúngicas, bacterianas y víricas. En otra forma de realización el trastorno es un trastorno proliferativo. El trastorno proliferativo preferentemente es cáncer. El cáncer puede incluir tumores sólidos o neoplasias hematológicas.

La invención proporciona además agentes para el tratamiento de un trastorno causado, asociado o acompañado de alteraciones de la proliferación celular y/o la angiogénesis, incluyendo un compuesto de fórmula (I) tal como se da a conocer en la presente memoria. En una forma de realización, el agente es un agente anticáncer. En otra forma de realización, el agente es un agente antiangiogénesis.

La invención se refiere además a la utilización de compuestos de fórmula (I) en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno causado, asociado o acompañado de trastornos de la proliferación celular y/o de la angiogénesis. En una forma de realización el trastorno es un trastorno proliferativo, tal como un cáncer.

En todavía otro aspecto adicional, la invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I) para modificar la actividad de desacetilasa. En una forma de realización, la actividad de desacetilasa es actividad de histona desacetilasa. En una forma de realización, la actividad de desacetilasa es actividad de histona desacetilasa de clase I. En una forma de realización específica, la histona desacetilasa es HDAC1.

En todavía otra forma de realización adicional, la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno, enfermedad o condición que puede tratarse mediante la inhibición de la histona desacetilasa, incluyendo la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

En una forma de realización, el trastorno se selecciona de entre el grupo que consiste de, aunque sin limitación, trastornos proliferativos (por ejemplo cáncer), enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la enfermedad de Huntington, enfermedades de la poliglutamina, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, convulsiones, degeneración estriatonigral, parálisis supranuclear progresiva, distonía de torsión, tortícolis espasmódica y disquinesia, temblor familiar, síndrome de Gilles de la Tourette, enfermedad difusa de los cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick, hemorragia intracerebral, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, polineuropatía intersticial hipertrófica, retinitis pigmentosa, atrofia óptica hereditaria, paraplejía espástica hereditaria, ataxia progresiva y síndrome de Shy-Drager; enfermedades metabólicas, entre ellas la diabetes de tipo 2, las enfermedades degenerativas del ojo, incluyendo el glaucoma, la degeneración macular relacionada con la edad, la degeneración miópica macular, el glaucoma rubeótico, la queratitis intersticial, la retinopatía diabética, la degeneración retiniana por anomalía de Peters, la retinopatía de celofán, la distrofia de Cogan, la distrofia corneal, la neovascularización del iris (rubeosis), la neovascularización de la córnea, la retinopatía del prematuro, el edema macular, el agujero macular, el arrugamiento macular, la blefaritis marginal, la miopía y el crecimiento no maligno de la conjuntiva; enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario, entre ellos la artritis reumatoide (AR), la artrosis, la artritis crónica juvenil, la enfermedad del injerto contra el huésped, la soriasis, el asma, la espondiloartropatía, la enfermedad de Crohn, la enfermedad intestinal inflamatoria, la colitis ulcerosa, la hepatitis

5  
10  
alcohólica, la diabetes, el síndrome de Sjögren, la esclerosis múltiple, la espondilitis anquilosante, la glomerulopatía membranosa, el dolor discogénico, el lupus eritematoso sistémico y la dermatitis alérgica por contacto; enfermedades que implican angiogénesis, entre ellas el cáncer, la soriasis y la artritis reumatoide; trastornos psicológicos, entre ellos la enfermedad bipolar, la esquizofrenia, la depresión y la demencia; enfermedades cardiovasculares, entre ellas la insuficiencia cardíaca, la restenosis, la hipertrofia cardíaca y la arterioesclerosis; enfermedades fibróticas, entre ellas la fibrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la fibrosis quística y el angiofibroma; enfermedades infecciosas, entre ellas las infecciones fúngicas, tales como *Candida albicans*, las infecciones bacterianas, las infecciones víricas, tales como herpes simplex, infecciones protozoáricas, tales como la malaria, la infección por *Leishmania*, la infección por *Trypanosoma brucei*, la toxoplasmosis y la coccidiosis y trastornos hematopoyéticos, entre ellos la talasemia, la anemia y la anemia de células falciformes.

15  
La invención proporciona además agentes para el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección que puede tratarse mediante la inhibición de la histona desacetilasa, que incluye un compuesto de fórmula (I) tal como se da a conocer en la presente memoria. En una forma de realización, el agente es un agente anticáncer.

La invención se refiere además a la utilización de compuestos de fórmula (I) en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno, enfermedad o condición que puede tratarse mediante la inhibición de la histona desacetilasa.

20  
La invención proporciona además un procedimiento para inhibir la proliferación celular, que incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I).

La invención proporciona además agentes para inhibir la proliferación celular, incluyendo un compuesto de fórmula (I) tal como se da a conocer en la presente memoria.

25  
La invención se refiere además a la utilización de compuestos de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para la inhibición de la proliferación celular.

30  
En todavía otro aspecto adicional, la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno degenerativo en un paciente, que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). En una forma de realización, el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Huntington.

35  
La invención proporciona además agentes para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, que incluye un compuesto de fórmula (I) tal como se da a conocer en la presente memoria. En una forma de realización, el agente es un agente antienfermedad de Huntington.

40  
La invención se refiere además a la utilización de compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno neurodegenerativo. En una forma de realización, el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Huntington.

45  
En todavía otro aspecto adicional, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o trastorno del sistema inmunitario en un paciente, que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). En una forma de realización, la enfermedad inflamatoria y/o trastorno del sistema inmunitario es la artritis reumatoide. En otra forma de realización, la enfermedad inflamatoria y/o trastorno del sistema inmunitario es el lupus eritematoso sistémico.

La invención proporciona además agentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario, que incluye un compuesto de fórmula (I) tal como se da a conocer en la presente memoria.

50  
La invención se refiere además a la utilización de compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario. En una forma de realización, la enfermedad inflamatoria y/o trastorno del sistema inmunitario es la artritis reumatoide. En otra forma de realización, la enfermedad inflamatoria y/o trastorno del sistema inmunitario es el lupus eritematoso sistémico.

55  
En todavía otro aspecto adicional, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad ocular mediada por la inhibición de las HDAC en un paciente, que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). En una forma de realización, la enfermedad ocular es la degeneración macular. En otra forma de realización, la enfermedad ocular es el glaucoma. En otra forma de realización, la enfermedad ocular es la degeneración retiniana.

60  
La invención proporciona además agentes para el tratamiento de enfermedades oculares mediadas por la inhibición de las HDAC, que incluye un compuesto de fórmula (I). En una forma de realización, la enfermedad ocular es la degeneración macular. En otra forma de realización, la enfermedad ocular es el glaucoma. En otra forma de realización, la enfermedad ocular es la degeneración retiniana.

65  
La invención se refiere además a la utilización de compuestos de fórmula (I) en la preparación de un medicamento

destinado al tratamiento de enfermedades oculares mediadas por la inhibición de las HDAC. En una forma de realización, la enfermedad ocular es la degeneración macular. En otra forma de realización, la enfermedad ocular es el glaucoma. En otra forma de realización, la enfermedad ocular es la degeneración retiniana.

5 La invención se refiere además a un método de tratamiento de un trastorno proliferativo en un paciente, que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I) en el paciente.

La invención se refiere además a la utilización de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno proliferativo.

10 La invención se refiere además a un método de tratamiento del cáncer en un paciente, que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) en el paciente. En una forma de realización, el cáncer es una neoplasia hematológica. En una forma de realización, la neoplasia hematológica se selecciona de entre el grupo que consiste en linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T y leucemia. En una forma de realización, el cáncer es un tumor sólido. En una forma de realización, el tumor sólido se selecciona de entre el grupo que consiste en cáncer de mama, carcinoma broncopulmonar, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático y cáncer de cerebro.

20 La invención proporciona además agentes para el tratamiento del cáncer, entre ellos un compuesto de fórmula (I). En una forma de realización, el cáncer es una neoplasia hematológica. En una forma de realización, la neoplasia hematológica se selecciona de entre el grupo que consiste en linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T y leucemia. En una forma de realización, el cáncer es un tumor sólido. En una forma de realización, el tumor sólido se selecciona de entre el grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático y cáncer de cerebro.

25 La invención se refiere además a la utilización de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer. En una forma de realización, el cáncer es una neoplasia hematológica. En una forma de realización, la neoplasia hematológica se selecciona de entre el grupo que consiste en linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T y leucemia. En una forma de realización, el cáncer es un tumor sólido. En una forma de realización, el tumor sólido se selecciona de entre el grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático y cáncer de cerebro.

### 35 Descripción detallada de las formas de realización

Se dan a conocer compuestos hidroxamato, por ejemplo imidazo[1,2-a]piridina que contiene ácido hidroxámico en uno de los sustituyentes, que pueden ser inhibidores de desacetilasas, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, inhibidores de las histona desacetilasas. Los compuestos hidroxamato pueden resultar adecuados para la prevención o el tratamiento de un trastorno causado, asociado o acompañado por alteraciones de la proliferación celular y/o la angiogénesis utilizados solos o conjuntamente con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo de dicho trastorno es el cáncer.

45 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "cáncer" es un término general que pretende comprender el amplio número de condiciones que se caracterizan por un crecimiento anormal incontrolado de las células.

Se prevé que los compuestos de la invención resulten útiles en el tratamiento de diversos cánceres, entre ellos, aunque sin limitación, los cánceres de hueso, incluyendo el sarcoma de Ewing, osteosarcoma, condrosarcoma y similares, tumores del cerebro y el SNC, incluyendo el neuroma acústico, neuroblastomas, glioma y otros tumores cerebrales, tumores de la médula espinal, cáncer de mama, cáncer colorrectal, adenocarcinoma colorrectal avanzado, cáncer de colon, cánceres endocrinos, entre ellos el carcinoma adenocortical, cáncer pancreático, cáncer pituitario, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer de timo, neoplasma endocrino múltiple, cánceres gastrointestinales, entre ellos el cáncer de estómago, el cáncer esofágico y el cáncer de intestino delgado, cáncer hepático, cáncer de conducto biliar extrahepático, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer de vesícula biliar, cánceres genitourinarios, entre ellos cáncer testicular, cáncer peneano y cáncer de próstata, cánceres ginecológicos, entre ellos el cáncer de cérvix, el cáncer de ovario, el cáncer vaginal, el cáncer de útero/endometrio, el cáncer de vulva, el cáncer trofoblástico gestacional, el cáncer de tubo de Falopio y el sarcoma uterino, cánceres de cabeza y cuello, entre ellos el cáncer de la cavidad oral, el cáncer de labio, el cáncer de glándulas salivares, el cáncer de laringe, el cáncer de hipofaringe, el cáncer de orofaringe, el cáncer nasal, el cáncer paranasal y el cáncer de nasofaringe, leucemias, entre ellas la leucemia infantil, la leucemia mieloide crónica, la leucemia de células pilosas, la leucemia promielocítica aguda y la leucemia de células plasmáticas, mielomas, trastornos hematológicos, entre ellos los síndromes mielodisplásicos, los trastornos mieloproliferativos, la anemia aplásica, la anemia de Fanconi y la macroglobulinemia de Waldenstrom, cánceres de pulmón, entre ellos el cáncer de pulmón de células pequeñas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfomas, entre ellos la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no de Hodgkin, el linfoma de linfocitos T cutáneo, el linfoma de linfocitos T periférico, el linfoma relacionado con el SIDA, el linfoma de linfocitos B, el linfoma de Burkitt; los cánceres de ojo, entre ellos el retinoblastoma y el melanoma

intraocular, los cánceres de piel, entre ellos el melanoma, el cáncer de piel no melanoma, el cáncer de células de Merkel, los sarcomas de tejidos blandos, tales como el sarcoma de tejidos blandos de la infancia, el sarcoma de tejidos blandos de la adultez y el sarcoma de Kaposi, los cánceres del sistema urinario, entre ellos el cáncer de riñón, el tumor de Wilms, el cáncer de vejiga, el cáncer uretral y el cáncer de células transicionales.

5 Son cánceres ejemplificativos que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, el cáncer de ovario, el cáncer de próstata, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer renal (por ejemplo el carcinoma de células renales), el cáncer gástrico, el cáncer de colon, el cáncer colorrectal y el cáncer de cerebro.

10 Entre los cánceres ejemplificativos que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el linfoma de linfocitos B (por ejemplo el linfoma de Burkitt), las leucemias (por ejemplo la leucemia promielocítica aguda), el linfoma agudo de linfocitos T (CTCL) y el linfoma periférico de linfocitos T.

15 Entre los cánceres ejemplificativos que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención se incluyen los tumores sólidos y las neoplasias hematológicas.

Los compuestos pueden utilizarse además en el tratamiento de un trastorno que implica, se relaciona o se asocia a la desregulación de las histona desacetilasas (HDAC).

20 Existen varios trastornos que se han implicado o que es conocido que están mediados por lo menos en parte por la actividad de las HDAC, en los que es conocido que la actividad de las HDAC desempeña un papel en la inducción de la aparición de enfermedad, o cuyos síntomas es conocido o se ha demostrado que resultan aliviados por inhibidores de las HDAC. Entre los trastornos de este tipo que se esperaría que podrían someterse a tratamiento con los compuestos de la invención se incluyen los siguientes, aunque sin limitación: trastornos proliferativos (por ejemplo cáncer), enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la enfermedad de Huntington, enfermedades de la poliglutamina, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, convulsiones, degeneración estriatonigral, parálisis supranuclear progresiva, distonía de torsión, tortícolis espasmódica y disquinesia, temblor familiar, síndrome de Gilles de la Tourette, enfermedad difusa de los cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick, hemorragia intracerebral, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, polineuropatía intersticial hipertrófica, retinitis pigmentosa, atrofia óptica hereditaria, paraplejía espástica hereditaria, ataxia progresiva y síndrome de Shy-Drager; enfermedades metabólicas, entre ellas la diabetes de tipo 2, las enfermedades degenerativas del ojo, entre ellas el glaucoma, la degeneración macular relacionada con la edad, la degeneración miópica macular, el glaucoma rubeótico, la queratitis intersticial, la retinopatía diabética, la degeneración retiniana por anomalía de Peters, la retinopatía de celofán, la distrofia de Cogan, la distrofia corneal, la neovascularización del iris (rubeosis), la neovascularización de la córnea, la retinopatía del prematuro, el edema macular, el agujero macular, el arrugamiento macular, la blefaritis marginal, la miopía y el crecimiento no maligno de la conjuntiva; enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario, entre ellos la artritis reumatoide (AR), la osteoartritis, la artritis crónica juvenil, la enfermedad del injerto contra el huésped, la soriasis, el asma, la espondiloartropatía, la enfermedad de Crohn, la enfermedad intestinal inflamatoria, la colitis ulcerosa, la hepatitis alcohólica, la diabetes, el síndrome de Sjögren, la esclerosis múltiple, la espondilitis anquilosante, la glomerulopatía membranosa, el dolor discogénico, el lupus eritematoso sistémico y la dermatitis alérgica por contacto; enfermedades que implican angiogénesis, entre ellas el cáncer, la soriasis y la artritis reumatoide; trastornos psicológicos, entre ellos la enfermedad bipolar, la esquizofrenia, la depresión y la demencia; enfermedades cardiovasculares, entre ellas la insuficiencia cardíaca, la restenosis, la hipertrofia cardíaca y la arterioesclerosis; enfermedades fibróticas, entre ellas la fibrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la fibrosis quística y el angiofibroma; enfermedades infecciosas, entre ellas las infecciones fúngicas, tales como *Candida albicans*, las infecciones bacterianas, las infecciones víricas, tales como herpes simplex, infecciones protozoáricas, tales como la malaria, la infección por *Leishmania*, la infección por *Trypanosoma brucei*, la toxoplasmosis y la coccidiosis y trastornos hematopoyéticos, entre ellos la talasemia, la anemia y la anemia de células falciformes.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión no sustituido se refiere a que no hay sustituyente o a que los únicos sustituyentes son hidrógenos.

55 La expresión "sustituido opcionalmente" tal como se utiliza en toda la memoria se refiere a que el grupo puede o no sustituirse o fusionarse adicionalmente (de manera que forme un sistema policíclico condensado) con uno o más grupos sustituyentes no hidrógenos.

60 El término "alquilo" como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado, preferentemente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, más preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, todavía más preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, a menos que se indique lo contrario. Entre los ejemplos de sustituyentes alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales y ramificados adecuados se incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hexilo y similares.

65 El término "alqueno" como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado, preferentemente con 2 a 14 átomos de carbono, más preferentemente 2 a 12 átomos de carbono, todavía más preferentemente 2 a 6 átomos de carbono,

en la cadena. El grupo puede contener una pluralidad de dobles enlaces en la cadena normal y la orientación de cada uno es, independientemente, E o Z. Entre los grupos alqueno ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etenilo y propenilo.

5 El término "alquino" como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y puede ser lineal o ramificado, preferentemente presenta entre 2 y 14 átomos de carbono, más preferentemente presenta entre 2 y 12 átomos de carbono en la cadena, preferentemente entre 2 y 6 átomos de carbono en la cadena. Entre las estructuras ejemplificativas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, etinilo y propinilo.

10 El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico o policíclico fusionado o espiro, preferentemente que contiene entre 3 y 9 carbonos en cada anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, a menos que se indique lo contrario. Incluye un sistema monocíclico tal como ciclohexilo, sistemas bicíclicos tales como decalina y sistemas policíclicos tales como adamantano.

15 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquil-alquilo en el que las fracciones cicloalquilo y alquilo son tal como se ha indicado anteriormente. Entre los grupos monocicloalquilalquilo ejemplificativos se incluyen ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo.

20 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico saturado o parcialmente saturado que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, azufre y oxígeno, preferentemente con 1 a 3 heteroátomos en por lo menos un anillo. Cada anillo preferentemente presenta entre 3 y 10 elementos, más preferentemente entre 4 y 7 elementos. Entre los ejemplos de sustituyentes heterocicloalquilo adecuados se incluyen pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofuranilo, piperidilo, piperazilo, tetrahidropirano, morfolino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano y 1,4-oxatiapano.

25 El término "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquilo en el que las fracciones heterocicloalquilo y alquilo son tal como se ha indicado anteriormente. Entre los grupos heterocicloalquilalquilo ejemplificativos se incluyen (2-tetrahidrofuril)metilo y (2-tetrahidrotiofuranil)metilo.

30 El término "acilo" se refiere a un grupo alquil-CO- en el que el grupo alquilo es tal como se indica en la presente memoria. Entre los ejemplos de acilo se incluyen acetilo y benzoilo. El grupo alquilo preferentemente es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

35 El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que preferentemente presenta entre 2 y 14 carbonos, más preferentemente entre 2 y 10 átomos, en la cadena, uno o más de los cuales ha sido sustituido por un heteroátomo seleccionado de entre S, O y N. Entre los heteroalquilos ejemplificativos se incluyen éteres de alquilo, alquilaminas secundarias y terciarias, sulfuros de alquilo y similares.

40 El término "arilo" como grupo o parte de un grupo se refiere a: (i) un carbociclo (estructura de anillos en la que todos los átomos anulares son carbonos) aromático monocíclico o policíclico fusionado sustituido opcionalmente que presenta preferentemente entre 5 y 12 átomos en cada anillo. Entre los ejemplos de grupos arilo se incluyen fenilo, naftilo y similares; (ii) una fracción carbocíclica aromática bicíclica parcialmente saturada sustituida opcionalmente en la que se fusionan entre sí un fenilo y un grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub> o cicloalqueno C<sub>5-7</sub>, formando una estructura cíclica, tal como tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo.

45 El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilalquilo en el que las fracciones arilo y alquilo son tal como se ha indicado anteriormente. Los grupos arilalquilo preferentes contienen una fracción alquilo C<sub>1-5</sub>. Entre los grupos arilalquilo ejemplificativos se incluyen bencilo, fenetilo y naftalén-metilo.

50 El término "heteroarilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos que contienen un anillo aromático (preferentemente un anillo aromático de 5 o 6 elementos) que presenta 1 o más heteroátomos como átomos anulares en el anillo aromático siendo los átomos anulares restantes átomos de carbono. Entre los heteroátomos adecuados se incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Entre los ejemplos de heteroarilo se incluyen tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, 4H-quinolidina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, carbazol, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, isoxazol, furazano, fenoxazina, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4- o 5-isoquinolilo, 1-, 2- o 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, benzo[b]furanilo, 2- o 3-tienilo o similares. Entre los ejemplos más preferidos se incluyen 2- o 3-tienilo o 4-piridilo, 2- o 3-quinolilo, 1-isoquinolilo, 1- o 2-indolilo, 2-benzotiazolilo y similares.

60 El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo heteroaril-alquilo en el que las fracciones heteroarilo y alquilo son tal como se ha indicado anteriormente. Los grupos heteroarilalquilo preferidos contienen una fracción C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>. Entre los grupos heteroarilalquilo ejemplificativos se incluye piridilmetilo.

65

Debe apreciarse que incluidos en la familia de compuestos de fórmula (I) se encuentran formas isoméricas, entre ellas diastereoisómeros, enantiómeros y tautómeros. También debe apreciarse que algunas formas isoméricas, tales como diastereómeros, enantiómeros e isómeros geométricos, pueden separarse mediante métodos físicos y/o químicos y por el experto en la materia.

Algunos de los compuestos de las formas de realización dadas a conocer pueden existir en forma de estereoisómeros individuales, racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. La totalidad de dichos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos pretende encontrarse comprendida dentro del alcance del objeto descrito y reivindicado.

Además, la fórmula (I) pretende comprender, cuando sea aplicable, formas tanto solvatadas como no solvatadas de los compuestos. De esta manera, cada fórmula incluye compuestos que presentan la estructura indicada, incluyendo las formas hidratadas y también las no hidratadas.

Además de los compuestos de fórmula (I), entre los agentes inhibidores de las HDAC de las diversas formas de realización se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales que conservan la actividad biológica deseada de los compuestos anteriormente identificados, e incluye sales de adición de ácido y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) adecuadas pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Son ejemplos de dichos ácidos inorgánicos, los ácidos clorhídrico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de entre las clases alifática, cicloalifática, aromática, carboxílica heterocíclica y sulfónica de ácidos orgánicos, ejemplos de las cuales son los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquilsulfónico y arilsulfónico. Entre las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) adecuadas se incluyen sales metálicas preparadas a partir de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y cinc, y sales orgánicas preparadas a partir de bases orgánicas, tales como colina, dietanolamina y morfolina. Son otros ejemplos de sales orgánicas: sales de amonio, sales cuaternarias tales como la sal tetrametilamonio y sales de adición de aminoácido, tales como sales de glicina y arginina. Puede encontrarse información adicional sobre las sales farmacéuticamente aceptables en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19a edición, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995. En el caso de que los agentes sean sólidos, el experto en la materia aprecia que los compuestos inventivos, agentes y sales pueden existir en formas cristalinas o polimórficas diferentes, la totalidad de las cuales pretende encontrarse comprendida dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo mediante hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, un profármaco éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede ser convertible mediante hidrólisis *in vivo* en la molécula parental. Son ésteres adecuados de compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo, por ejemplo, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilén-bis-β-hidroxi-naftoatos, gestisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos. A título de ejemplo adicional, un profármaco éster de un compuesto de fórmula I que contiene un grupo carboxi puede ser convertible mediante hidrólisis *in vivo* en la molécula parental. (Son ejemplos de profármacos éster los descritos por F.J. Leinweber, Drug Metab. Res. 18:379, 1987).

La administración de compuestos de fórmula (I) en el ser humano puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los modos aceptados de administración entérica, tales como la administración oral o rectal, o mediante administración parenteral, tal como las vías subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. La inyección puede ser de bolo o mediante infusión constante o intermitente. El compuesto activo típicamente se incluye en un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad suficiente para administrar en el paciente una dosis terapéuticamente eficaz. En diversas formas de realización el compuesto inhibidor puede ser selectivamente tóxico o más tóxico para las células en proliferación rápida, por ejemplo tumores cancerosos, que para las células normales.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para producir resultados beneficiosos o deseados. Puede administrarse una cantidad eficaz en una o más administraciones. Una cantidad eficaz típicamente resulta suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, revertir, enlentecer o retrasar la progresión del estado de enfermedad. El experto en la materia puede determinar fácilmente una cantidad terapéuticamente eficaz mediante la utilización de técnicas convencionales y mediante la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad eficaz se consideran varios factores, entre ellos la especie del paciente, su tamaño, edad, estado general de salud, la enfermedad concreta implicada, el grado o gravedad de la enfermedad, la respuesta del paciente individual, el compuesto particular administrado, el modo de administración, la biodisponibilidad del compuesto, el régimen de administración seleccionado, la utilización de otra medicación y otras circunstancias relevantes.

Al utilizar los compuestos de la invención pueden administrarse en cualquier forma o modo con el que el compuesto

se encuentre biodisponible. El experto en la materia de la preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración apropiados según las características particulares del compuesto seleccionado, la condición que debe tratarse, el estadio de la afección que debe tratarse y otras circunstancias relevantes. Los presentes inventores refieren el lector a Remington's Pharmaceutical Sciences, 19a edición, Mack Publishing Co., 1995, para más información.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en forma de una composición farmacéutica en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención, aunque eficaces por sí mismos, típicamente se formulan y se administran en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables ya que estas formas típicamente son más estables, cristalizan con mayor facilidad y presentan una solubilidad incrementada.

Sin embargo, los compuestos típicamente se utilizan en forma de composiciones farmacéuticas que se formulan según el modo deseado de administración. De esta manera, en una forma de realización adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones se preparan de maneras bien conocidas en la técnica.

La invención en otras formas de realización proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos de uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. En dicho paquete o kit puede encontrarse un recipiente que presenta una dosis unitaria del agente o agentes. Los kits pueden incluir una composición que comprende un agente eficaz, en forma de concentrados (incluyendo composiciones liofilizadas), que puede diluirse adicionalmente antes de la utilización o puede proporcionarse a la concentración de utilización, en los que los viales pueden incluir una o más dosis. Convenientemente, en los kits, pueden proporcionarse dosis individuales en viales estériles de manera que el médico pueda utilizar los viales directamente, en donde los viales presentan la cantidad y concentración deseados del agente o agentes. En asociación con dicho recipiente o recipientes pueden encontrarse diversos materiales escritos, tales como instrucciones de utilización, o una guía en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, utilización o comercialización de farmacéuticos o productos biológicos, en los que la guía refleja la autorización, por parte de la agencia de fabricación, de la utilización o comercialización para la administración en el ser humano.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse o administrarse en combinación con uno o más fármacos adicionales, entre los que se incluyen fármacos quimioterapéuticos o fármacos inhibidores de las HDAC y/o procedimientos (por ejemplo cirugía, radioterapia) para el tratamiento de los trastornos/enfermedades indicados. Los compuestos pueden administrarse en la misma formulación o en formulaciones separadas. En el caso de que se administren en formulaciones separadas, los compuestos de la invención pueden administrarse secuencial o simultáneamente con otro u otros fármacos.

Además de poderse administrar en combinación con uno o más fármacos adicionales que incluyen fármacos quimioterápicos o fármacos inhibidores de HDAC, los compuestos de la invención pueden utilizarse en una terapia de combinación. En el caso de que esto se lleve a cabo, los compuestos típicamente se administran en combinación entre sí. De esta manera, puede administrarse uno o más de los compuestos de la invención simultáneamente (en forma de una preparación combinada) o secuencialmente con el fin de conseguir el efecto deseado. Ello resulta especialmente deseable en el caso de que el perfil terapéutico de cada compuesto sea diferente, de manera que el efecto combinado de los dos fármacos proporcione un resultado terapéutico mejorado.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles inmediatamente antes de la utilización. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados se incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo mediante la utilización de materiales de recubrimiento tales como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante la utilización de surfactantes.

Dichas composiciones pueden contener además adyuvantes, tales como conservante, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabeno, clorobutanol, ácido fenol-sorbico y similares. También puede resultar deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede conseguirse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

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

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

Entre las formas de administración sólida para la administración oral se incluyen cápsulas, grageas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de administración sólida, el compuesto activo se encuentra mezclado con por lo menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable inerte, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) ligantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la solubilización, tales como parafina, f) acelerantes de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de administración puede comprender además agentes tamponadores.

También pueden utilizarse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura, utilizando excipientes como la lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de elevado peso molecular y similares.

Las formas de administración sólida comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cáscaras tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificadores y también puede ser una composición que puede liberar el principio o los principios activos únicamente o preferentemente en una determinada parte del tracto intestinal, de manera retardada. Entre los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden utilizarse se incluyen sustancias poliméricas y ceras.

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

Los compuestos activos también pueden encontrarse en forma microencapsulada, en caso apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente indicados.

Entre las formas líquidas de administración para la administración oral se incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas líquidas de administración pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizadores y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular los aceites de semilla del algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos.

Aparte de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir además adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén-sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal preferentemente son supositorios que pueden prepararse mediante la mezcla de los compuestos de la presente invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente aunque líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Entre las formas de administración para la administración tópica de un compuesto de la presente invención se incluyen polvos, parches, aerosoles, pomadas e inhalantes. Se mezcla el compuesto activo bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes, tampones o propelentes necesarios que puedan requerirse.

Una dosis preferida se encontrará comprendida en un intervalo de entre aproximadamente 0,01 y 300 mg por kilogramo de peso corporal al día. Una dosis más preferente se encontrará comprendida en el intervalo de entre 0,1 y 100 mg por kilogramo de peso corporal al día, más preferentemente de entre 0,2 y 80 mg por kilogramo de peso



corporal al día, todavía más preferentemente de entre 0,2 y 50 mg por kilogramo de peso corporal al día. Una dosis adecuada puede administrarse en múltiples subdosis al día.

5 Tal como se ha expuesto anteriormente, los compuestos de las formas de realización dadas a conocer inhiben las  
 10 histona desacetilasas. La actividad enzimática de una histona desacetilasa puede medirse utilizando metodologías  
 conocidas [Yoshida M. *et al.*, J. Biol. Chem. 265:17174, 1990; J. Taunton *et al.*, Science 272:408, 1996]. En  
 determinadas formas de realización, el inhibidor de histona desacetilasa interactúa y/o reduce la actividad de más de  
 una histona desacetilasa conocida dentro de la célula, que puede ser de la misma clase de histona desacetilasa o de  
 una clase diferente de histona desacetilasa. En algunas otras formas de realización, el inhibidor de histona  
 15 desacetilasa interactúa y reduce la actividad de predominantemente una histona desacetilasa, por ejemplo HDAC-1,  
 HDAC-2, HDAC-3 o HDAC-8, que pertenece a los enzimas HDAC de clase I [De Ruijter A.J.M. *et al.*, Biochem. J.  
 370:737-749, 2003]. Las HDAC también pueden presentar como diana sustratos no histonas que regulan una  
 diversidad de funciones biológicas que participan en la patogénesis de la enfermedad. Entre estos sustratos no  
 histonas se incluyen Hsp90, la  $\alpha$ -tubulina, p53, NF $\kappa$ B y HIF1a [Drummond *et al.*, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.  
 45:495, 2004]. Determinados inhibidores preferentes de histona desacetilasa son aquellos que interactúan y/o  
 reducen la actividad de una histona desacetilasa que participa en la tumorigénesis y estos compuestos pueden  
 resultar útiles para tratar enfermedades proliferativas. Entre los ejemplos de estas enfermedades o condiciones  
 20 proliferativas celulares se incluyen el cáncer (incluye cualesquiera metástasis), la psoriasis y los trastornos  
 proliferativos celulares del músculo liso, tales como la restenosis. Los compuestos inventivos pueden resultar  
 particularmente útiles para tratar tumores tales como el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer de pulmón, el  
 cáncer de ovario, el cáncer de próstata, el cáncer de cabeza y/o cuello, o el cáncer renal, gástrico, pancreático y  
 cerebral, así como las neoplasias hematológicas, tales como el linfoma y las leucemias. Además, los compuestos  
 inventivos pueden resultar útiles para tratar una enfermedad proliferativa que es refractaria al tratamiento con otros  
 25 quimioterapéuticos, y para tratar una condición hiperproliferativa, tal como leucemias, psoriasis y restenosis. En otras  
 formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar afecciones  
 precancerosas o hiperplasia, incluyendo la poliposis adenomatosa familiar, los pólipos adenomatosos colónicos, la  
 displasia mioide, la displasia endometrial, la hiperplasia endometrial con atipia, la displasia cervical, la neoplasia  
 intraepitelial vaginal, la hiperplasia prostática benigna, los papilomas de la laringe, la queratosis actínica y solar, la  
 queratosis seborreica y el queratoacantoma.

30 Adicionalmente, algunos compuestos de las diversas formas de realización dadas a conocer en la presente memoria  
 pueden resultar útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas y enfermedades inflamatorias y/o trastornos del  
 sistema inmunitario.

35 El trastorno se selecciona preferentemente de entre el grupo que consiste en cáncer, enfermedades inflamatorias  
 y/o trastornos del sistema inmunitario (por ejemplo artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico), angiofibroma,  
 enfermedades cardiovasculares, enfermedades fibróticas, diabetes, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades  
 neurodegenerativas crónicas y agudas como la enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, alteraciones  
 40 del tejido nervioso y enfermedades infecciosas como las infecciones fúngicas, bacterianas y víricas. En otra forma  
 de realización, el trastorno es un trastorno proliferativo.

Los inhibidores de histona desacetilasa de la invención presentan efectos antiproliferativos significativos y fomentan  
 la diferenciación, la parada del ciclo celular en la etapa G1 o G2 e inducen la apoptosis.

#### 45 **Síntesis de inhibidores de desacetilasa**

Los agentes de las diversas formas de realización pueden prepararse utilizando las vías de reacción y esquemas de  
 síntesis tal como se indica posteriormente, utilizando las técnicas disponibles y utilizando materias primas que se  
 encuentran fácilmente disponibles. La preparación de compuestos particulares de las formas de realización se  
 50 describe en detalle en los ejemplos siguientes, aunque el experto apreciará que las reacciones químicas descritas  
 pueden adaptarse fácilmente para preparar varios otros agentes de las diversas formas de realización. Por ejemplo,  
 la síntesis de compuestos no ejemplificados puede llevarse a cabo con éxito mediante modificaciones que resultarán  
 evidentes para el experto en la materia, por ejemplo mediante la protección apropiada de grupos interfirientes,  
 mediante el cambio a otros reactivos adecuados conocidos de la técnica, o realizando modificaciones rutinarias de  
 55 las condiciones de reacción. Puede encontrarse una lista de los grupos protectores adecuados en la síntesis  
 orgánica en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3a edición, Wiley-Interscience,  
 1999. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones dadas a conocer en la presente memoria o conocidas  
 de la técnica presentarán aplicabilidad para la preparación de otros compuestos de las diversas formas de  
 realización.

60 Los reactivos útiles para la síntesis de compuestos pueden obtenerse o prepararse según técnicas conocidas.

En los ejemplos indicados posteriormente, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas en la  
 descripción a continuación se expresan en grados centígrados y todas las partes y porcentajes son en peso, a  
 65 menos que se indique lo contrario.

Los diversos materiales de partida y otros reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd., y se utilizaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Para las reacciones sensibles a la humedad, se obtuvieron de Aldrich en botellas SureSeal solventes anhidros como diclorometano (DCM), dimetilsulfóxido (DMSO), tetrahidrofurano (THF) y N,N-dimetilformamida (DMF) y se utilizaron sin modificación. Todos los demás solventes se purificaron mediante la utilización de métodos estándares de la técnica, a menos que se indique lo contrario.

Las reacciones indicadas a continuación se llevaron a cabo bajo una presión positiva de nitrógeno o argón, o con un tubo de secado, a temperatura ambiente (a menos que se indique lo contrario), en solventes anhidros, y los matraces de reacción incorporaban septos de goma para la introducción de los sustratos y reactivos mediante jeringa. El material de vidrio se secó en el un horno y/o se secó por calor. Se llevó a cabo cromatografía analítica de capa fina en placas de gel de sílice con tapa de vidrio 60 F 254 (E Merck (0,25 mm)) y se eluyeron con las proporciones de solventes apropiadas (v/v). Las reacciones se sometieron a ensayo mediante CCF y se terminaron según se consideró a partir del consumo del material de partida.

Las placas de CCF se visualizaron mediante absorción de UV o con un reactivo de aerosol de p-anisaldehído o un reactivo de ácido fosfomolibdico (Aldrich Chemical, al 20% en peso en etanol) que se activó por calor o mediante tinción en cámara de yodo. Los tratamientos finales se llevaron a cabo típicamente doblando el volumen de reacción con el solvente de reacción o solvente de extracción y después lavando con las soluciones acuosas indicadas utilizando 25% en volumen del volumen de extracción (a menos que se indique lo contrario). Las soluciones de productos se secaron sobre sulfato sódico anhidro antes de la filtración y la evaporación de los solventes se llevó a cabo bajo presión reducida en un evaporador giratorio y anotado como solventes eliminados al vacío. La cromatografía de columna flash [Still *et al.*, J. Org. Chem. 43:2923, 1978] se llevó a cabo utilizando gel de sílice flash de grado Merck E (47-61 mm) y una proporción de gel de sílice:material en bruto de entre aproximadamente 20:1 y 50:1, a menos que se indique lo contrario. La hidrogenolisis se llevó a cabo a la presión indicada o a presión ambiente.

Se registraron los espectros de RMN-<sup>1</sup>H en un instrumento Bruker funcionando a 400 MHz y se registraron los espectros de RMN-<sup>13</sup>C funcionando a 100 MHz. Los espectros de RMN se obtuvieron en soluciones de CDCl<sub>3</sub> (informados en ppm) utilizando cloroforomo el estándar de referencia (7,25 ppm y 77,00 ppm) o CD<sub>3</sub>OD (3,4, 4,8 y 49,3 ppm) o un estándar interno de tetrametilsilano (0,00 ppm) en el caso apropiado. Se utilizaron otros solventes de RMN según se necesitasen. Al informar de multiplicidades de pico, se utilizaron las abreviaturas siguientes: s=singulete, d=doblete, t=triplete, m=multiplete, br=ancho, dd=doblete de dobletes, dt=doblete de tripletes. Las constantes acoplamiento, cuando se proporcionan, se informan en Hercios.

Se obtuvieron los espectros de masas utilizando CL/EM en IEP o IQPA. Todos los puntos de fusión se proporcionan no corregidos.

Todos los productos finales presentaban una pureza del 90% (CL/PDA: columna Xterra 1S, columna 3,5 μ de 4,6x20 mm; 2,0 ml/min., gradiente de 5% a 95% de B durante 6 min.; solvente A: H<sub>2</sub>O con TFA al 1%; solvente B: acetonitrilo con TFA al 0,1%; UV 254 nm).

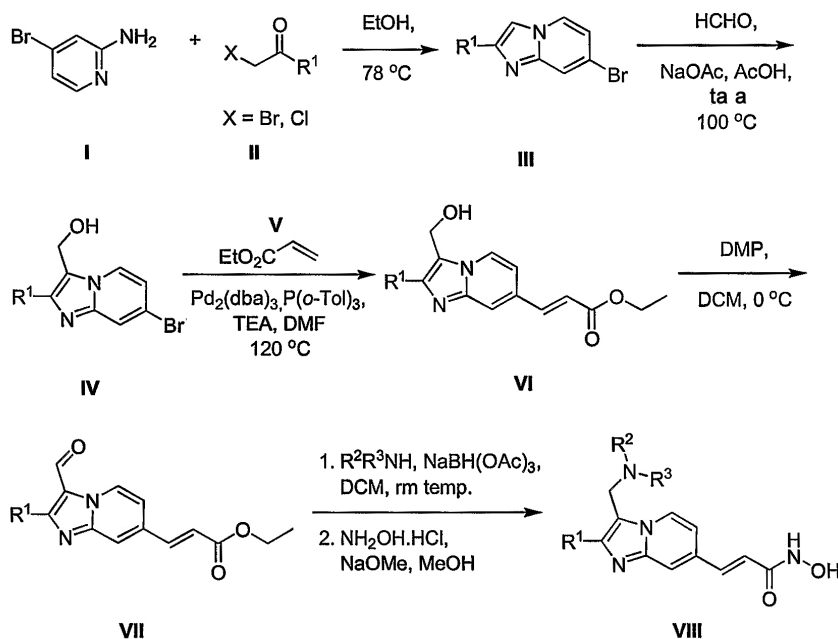
Los ejemplos siguientes se proporcionan a título ilustrativo de las formas de realización dadas a conocer y no deben interpretarse como limitativas. Pueden prepararse compuestos adicionales, diferentes de los indicados posteriormente, utilizando el esquema de reacción descrito posteriormente o variaciones o modificaciones apropiadas del mismo.

Los compuestos 1 a 5, 15, 26, 53, 58, 62 y 65 no pertenecen al grupo de compuestos inventivos.

## Síntesis

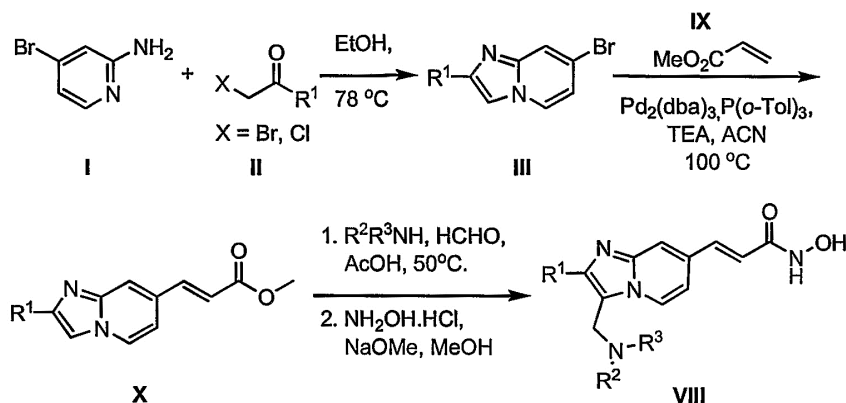
El Esquema 1 ilustra un método de preparación de los compuestos de la invención. La estructura nuclear imidazopiridina se construyó mediante una reacción de condensación utilizando 4-bormo-2-aminopiridina I como uno de los materiales de partida [J. Med. Chem. 41:5108, 1998]. El grupo hidroximetilo se introdujo en la posición 3 mediante la reacción con formaldehído, proporcionando el producto intermedio VI. Este producto intermedio IV a continuación se sometió a una reacción de Heck en la que se produce el éster de alqueno VI. A continuación, el grupo alcohol en VI se oxidó produciendo el aldehído VII, que se convirtió seguidamente en un grupo aminoalquilo bajo condiciones de aminación reductora utilizando acetoxiborohidruro sódico. El ácido hidroxámico VIII se formó tal como se ha indicado en los esquemas anteriores.

## Esquema 1



El Esquema 2 ilustra todavía otro método de preparación de compuestos de la invención. La estructura nuclear imidazopiridina se construyó mediante la reacción de condensación utilizando 4-bromo-2-aminopiridina I como uno de los materiales de partida. El grupo éster de alqueno se indujo en la posición 6 mediante la reacción de Heck. Este producto intermedio X seguidamente se sometió a una reacción de Mannich en la que se introdujo el grupo aminoalquilo [J. Org. Chem. 30:2403, 1965]. Sin tratamientos ni purificaciones adicionales, el material en bruto se convirtió en el ácido hidroxámico VIII tal como se ha indicado en los esquemas anteriores.

## Esquema 2

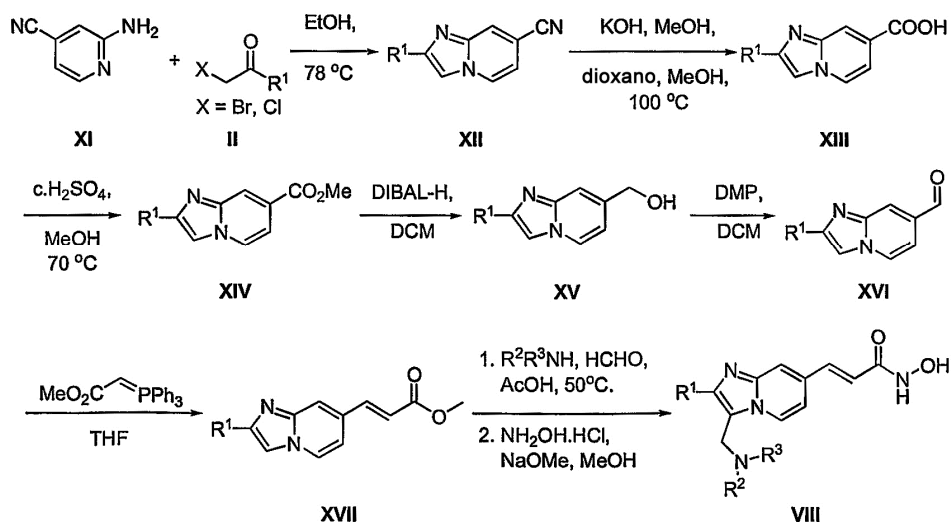


10

15

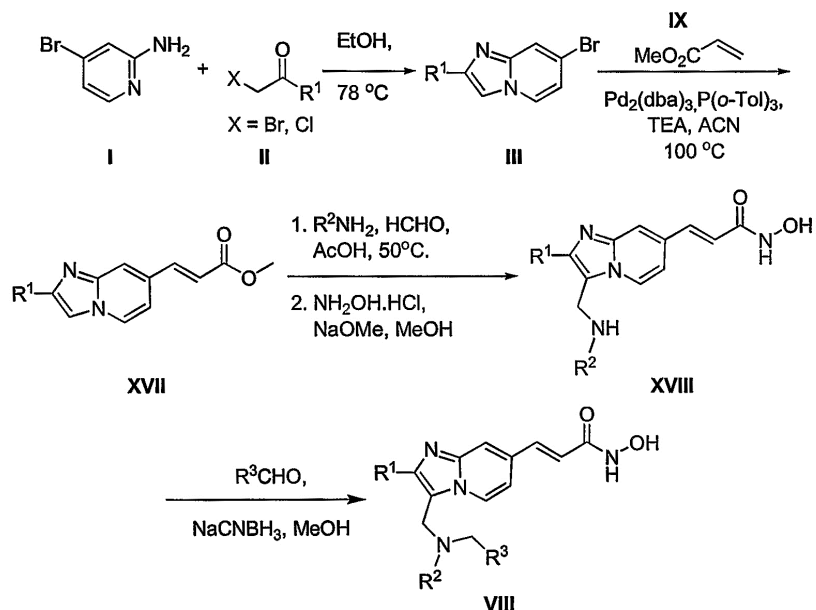
El Esquema 3 ilustra todavía otro método de preparación de compuestos de la invención. La estructura nuclear imidazopiridina se construyó mediante la reacción de condensación utilizando 4-ciano-2-aminopiridina XI como uno de los materiales de partida. El grupo éster de alqueno se indujo en la posición 6 mediante una serie de transformaciones orgánicas comunes (hidrólisis básica, esterificación, reducción con DIBAL-H, oxidación con DMP y reacción de Wittig). El producto intermedio XVII seguidamente se sometió a una reacción de Mannich en la que se introdujo el grupo aminoalquilo [J. Org. Chem. 30:2403, 1965]. Sin tratamientos ni purificaciones adicionales, el material en bruto se convirtió en el ácido hidroxámico VIII tal como se ha indicado en los esquemas anteriores.

Esquema 3

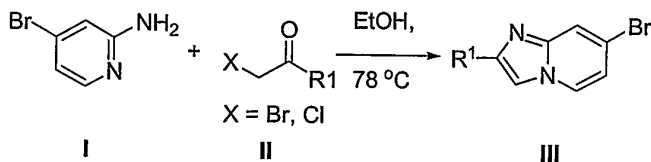


El Esquema 4 ilustra todavía otro procedimiento de preparación de compuestos de la invención. La estructura nuclear imidazopiridina se construyó mediante reacción de condensación utilizando 4-bromo-2-aminopiridina I como uno de los materiales de partida. El grupo éster de alqueno se introdujo en la posición 6 mediante reacción de Heck. A continuación, este producto intermedio XVII se sometió a una reacción de Mannich en la que se introdujo el grupo aminoalquilo [J. Org. Chem. 30:2403, 1965]. Sin tratamiento ni purificaciones adicionales, se convirtió el material en bruto en el ácido hidroxámico XVIII tal como se ha indicado en los esquemas anteriores. Tras la purificación mediante HPLC prep. de fase inversa, se sometió el producto intermedio VIII a aminación reductora con los aldehídos apropiados, proporcionando el producto deseado.

Esquema 4

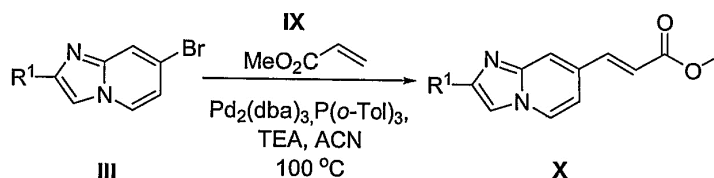


La preparación y ejemplos posteriores se proporcionan para permitir al experto una mejor comprensión de la materia y la puesta en práctica del objeto de la presente memoria. No deben considerarse como limitativos del alcance de la exposición, sino únicamente como ilustrativos y representativos de la misma.

**Procedimiento sintético general**Etapa 1: reacción de condensación

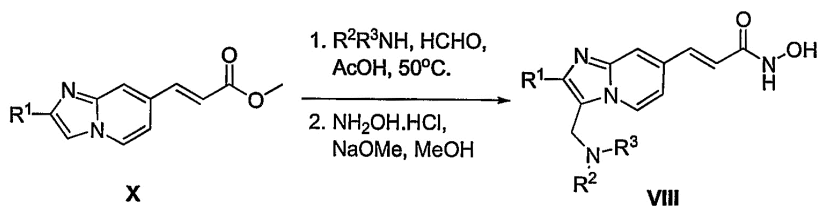
5

A una solución bajo agitación de la aminopiridina I (0,58 mmoles) y EtOH (1,4 ml) se le añadió una cetona II apropiadamente sustituida (0,69 mmoles) a continuación la mezcla se agitó a 78°C durante 4 h. Tras completar la reacción, se evaporó el contenido. Se añadió solución saturada de carbonato sódico y se utilizó acetato de etilo para extraer la capa acuosa. A continuación, los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua y después con solución hipersalina, antes de secar en sulfato sódico anhidro. A continuación el contenido se filtró y se concentró. El producto en bruto se utilizó inmediatamente sin purificación adicional (Journal of Medicinal Chemistry 41(25):5108, 1998).

15 Etapa 2: reacción de Heck

Se añadió acrilato de metilo (1,5 equiv.) a una suspensión bajo agitación de la imidazopiridina III (1 equiv.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,02 equiv.), P(o-Tol)<sub>3</sub> (0,05 equiv.), Et<sub>3</sub>N (2,0 equiv.) y CH<sub>3</sub>CN (0,3 M) a temperatura ambiente. La reacción se calentó bajo reflujo a ~100 °C. Tras agotarse por completo la materia prima (monitorizada mediante CL-EM), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. A continuación, la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina. La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> antes de filtrarla y concentrarla al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna *flash*.

25

Etapa 3: reacción de Mannich y formación de ácido hidroxámico

Se añadió la amina (3,0 equiv.) lentamente a una solución bajo agitación del metil-éster de imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridinilo X (1,0 equiv.), solución de formaldehído (3,0 equiv.) y AcOH (20 equiv.) y la mezcla se calentó a 50°C. Al agotarse por completo el material de partida (monitorizado mediante CL-EM), el producto en bruto se utilizó inmediatamente en la etapa siguiente.

A una solución bajo agitación del material en bruto de la reacción de Mannich y NH<sub>2</sub>OH·HCl (20 equiv.) se le añadió NaOMe (40 equiv.) a -78°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentase lentamente hasta la temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla se enfrió a 0°C antes de utilizar HCl 1 M para desactivar la reacción. Se añadieron cantidades pequeñas de MeOH y H<sub>2</sub>O para solubilizar la mezcla. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa.

40

**Ejemplo 1**3-{2-*tert*-Butil-3-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 1)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 85,65%;  $t_R$ =0,821 min.; CL-EM (IEP) m/z 359 [MH]<sup>+</sup>.

45

**Ejemplo 2**3-(2-*terc*-Butil-3-[(1-etil-propilamino)-metil]-imidazo[1,2-*a*]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 2)

5 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 86,52%;  $t_R=0,654$  min.; CL-EM (IEP)  $m/z$  359 [MH]<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,86 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J=15,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 1,91-1,87 (m, 4H), 1,58 (s, 9H), 1,05 (t, J=7,5 Hz, 6H).

**Ejemplo 3**3-[2-*terc*-Butil-3-(*terc*-butilamino-metil)-imidazo[1,2-*a*]piridín-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 3)

15 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 94,13%;  $t_R=0,541$  min.; CL-EM (IEP)  $m/z$  345,07 [MH]<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,71 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,88-4,73 (m, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,57 (s, 9H).

**Ejemplo 4**3-(2-Butil-3-butilaminometil-imidazo[1,2-*a*]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 4)

20 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99,9%;  $t_R=0,891$  min.; CL-EM (IEP)  $m/z$  345 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 5**3-[2-Butil-3-(*terc*-butilamino-metil)-imidazo[1,2-*a*]piridín-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 5)

30 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 98,53%;  $t_R=0,673$  min.; CL-EM (IEP)  $m/z$  345 [MH]<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,86 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J=15,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,87 (picos enmascarados, 2H), 3,05 (t, J=7,9 Hz, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,49-1,67 (m, 11H), 1,04 (t, J=7,3 Hz, 3H).

**Ejemplo 6**3-(2-Butil-3-dipropilaminometil-imidazo[1,2-*a*]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 6)

40 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,169$  min.; CL-EM (IEP)  $m/z$  373 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 7**3-(2-Butil-3-dietilaminometil-imidazo[1,2-*a*]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 7)

45 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=0,537$  min.; CL-EM (IEP)  $m/z$  345 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 8**3-{2-Butil-3-[(butil-metil-amino)-metil]-imidazo[1,2-*a*]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 8)

55 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,154$  min.; CL-EM (IEP)  $m/z$  359 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 9**3-{2-Butil-3-[(butil-etil-amino)-metil]-imidazo[1,2-*a*]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 9)

60 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,248$  min.; CL-EM (IEP)  $m/z$  373 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10**3-{2-Butil-3-[(butil-propil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 10)

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,429$  min.; CL-EM (IEP)  $m/z$  387  $[MH]^+$ .

**Ejemplo 11**10 3-(2-*terc*-Butil-3-dietilaminometil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 11)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=0,652$  min.; CL-EM (IEP)  $m/z$  345  $[MH]^+$ .

15 **Ejemplo 12**3-(3-Dibutilaminometil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 12)

- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 98,00%;  $t_R=0,964$  min.; CL-EM (IEP)  $m/z$  359  $[MH]^+$ . RMN- $^1H$  ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,73 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 6,79 (d,  $J=15,8$  Hz, 1H), 4,91 (picos enmascarados, 2H), 3,26 (t,  $J=1,6$  Hz, 4H), 2,65 (s, 3H), 1,83-1,77 (m, 4H), 1,46-1,38 (m, 4H), 1,04 (t,  $J=8,0$  Hz, 6H).

25 **Ejemplo 13**3-{2-*terc*-Butil-3-[(etil-propil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 13)

- El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=0,631$  min.; CL-EM (IEP)  $m/z$  359  $[MH]^+$ .

30

**Ejemplo 14**3-(2-Butil-3-dimetilaminometil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 14)

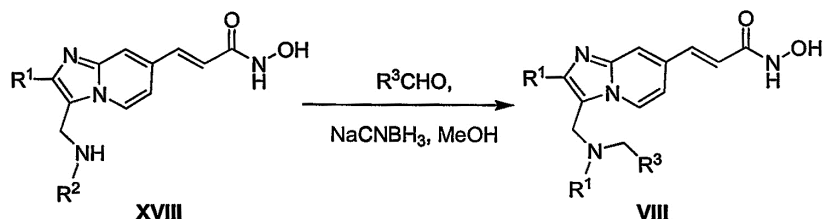
- 35 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=0,477$  min.; CL-EM (IEP)  $m/z$  317  $[MH]^+$ .

**Ejemplo 15**40 3-(2-*terc*-Butil-3-etilaminometil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 15)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=0,379$  min.; CL-EM (IEP)  $m/z$  317  $[MH]^+$ .

45 **Ejemplo 16**Preparación de 3-{2-*terc*-butil-3-[(butil-etil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 16)

- 50 Se preparó el producto intermedio XVII siguiendo el procedimiento de 3 etapas descrito en el procedimiento sintético general, mediante la utilización de los materiales de partida apropiados. A continuación, XVII se sometió a aminación reductor tal como se indica a continuación.



- 55 A una solución bajo agitación de la amina XVIII (1,0 equiv.),  $R^3CHO$  (2,0 equiv.) y MeOH se le añadió  $NaCNBH_3$  (3,0 equiv.) y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completar la reacción, se purificó el contenido mediante HPLC prep. de fase inversa inmediatamente.

3-{2-*terc*-Butil-3-[(butil-etil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 16)

HPLC: 99%;  $t_R=0,976$  min.; CL-EM (IEP) m/z 373 [MH]<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 17**3-{2-*terc*-Butil-3-[(etil-isobutil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 17)

10 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,159$  min.; CL-EM (IEP) m/z 373 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 18**

15 3-{2-*terc*-Butil-3-[(etil-pentil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 18)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,337$  min.; CL-EM (IEP) m/z 387 [MH]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 19**3-{2-*terc*-Butil-3-[(etil-(2-metil-butil)-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 19)

25 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,446$  min.; CL-EM (IEP) m/z 387 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 20**3-{2-*terc*-Butil-3-[(etil-(3-metil-butil)-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 20)

30 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=0,275$  min.; CL-EM (IEP) m/z 387 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 21**

35 3-{2-*terc*-Butil-3-[(etil-hexil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 21)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,647$  min.; CL-EM (IEP) m/z 401 [MH]<sup>+</sup>.

40

**Ejemplo 22**3-(2-*terc*-Butil-3-[(etil-(2-metil-pentil)-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 22)

45 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,752$  min.; CL-EM (IEP) m/z 401 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 23**

50 3-(2-*terc*-Butil-3-[(3,3-dimetil-butil)-etil-amino]-metil)-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 23)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,503$  min.; CL-EM (IEP) m/z 400 [MH]<sup>+</sup>.

55 **Ejemplo 24**3-{2-*terc*-Butil-3-[(etil-(2-etil-butil)-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 24)

60 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,692$  min.; CL-EM (IEP) m/z 401 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 25**3-{2-*terc*-Butil-3-[(etil-heptil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 25)

65 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general



mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,943$  min.; CL-EM (IEP) m/z 415 [MH]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 26

5 3-{2-*terc*-Butil-3-[[etil-(3-metilsulfanil-propil)-amino]-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 26)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,133$  min.; CL-EM (IEP) m/z 405 [MH]<sup>+</sup>.

10

#### Ejemplo 27

3-{2-*terc*-Butil-3-[(ciclopropilmetil-etil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 27)

15 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=0,695$  min.; CL-EM (IEP) m/z 371 [MH]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 28

20 3-{2-*terc*-Butil-3-[(ciclohexilmetil-etil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 28)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,699$  min.; CL-EM (IEP) m/z 413 [MH]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 29

3-{3-[(Butil-etil-amino)-metil]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 29)

30 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=0,412$  min.; CL-EM (IEP) m/z 331 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,67 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (d, J=15,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J=16,0 Hz, 1H), 4,95 (picos enmascarados, 2H), 3,36-3,37 (m, 2H), 3,25 (picos enmascarados, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 5H), 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H).

#### Ejemplo 30

3-{3-[(Etil-propil-amino)-metil]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 30)

40 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 97,28%;  $t_R=0,316$  min.; CL-EM (IEP) m/z 317 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,72 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 6,80 (d, J=15,6 Hz, 1H), 4,95 (picos enmascarados, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,27-3,25 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,38 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,03 (t, J=7,3 Hz, 3H).

#### Ejemplo 31

3-{3-[[Etil-(2-etil-butil)-amino]-metil]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 31)

50 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=0,963$  min.; CL-EM (IEP) m/z 359 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,70 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 6,78 (d, J=15,8 Hz, 1H), 4,61 (brs, 2H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,68 (brs, 1H), 1,42-1,35 (m, 7H), 0,86 (t, J=7,2 Hz, 3H).

#### Ejemplo 32

55 3-{2-*terc*-Butil-3-[(isopropil-propil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 32)

60 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 95,11%;  $t_R=0,756$  min.; CL-EM (IEP) m/z 373 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,81 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (d, J=15,9 Hz, 1H), 6,79 (d, J=15,7 Hz, 1H), 5,04-4,76 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 1,86-1,28 (m, 19H), 0,83 (s, 3H).

#### Ejemplo 33

65 3-{2-*terc*-Butil-3-[[2,2-dimetil-propil)-metil-amino]-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 33)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,318$  min.; CL-EM (IEP) m/z 373 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,82 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J=15,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,85-4,70 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,56-2,46 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 0,71 (s, 9H).

#### Ejemplo 34

##### 3-{2-*terc*-Butil-3-[(butil-metil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 34)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=0,841$  min.; CL-EM (IEP) m/z 359 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,78 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 3H), 6,76 (d, J=15,9 Hz, 1H), 4,89-4,74 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,60 (s, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,34 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,5 Hz, 3H).

#### Ejemplo 35

##### 3-(2-*terc*-Butil-3-[(2-etil-butil)-metil-amino]-metil)-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 35)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,454$  min.; CL-EM (IEP) m/z 387 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,78 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 6,77 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,89-4,74 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,32-1,20 (m, 4H), 0,75 (t, J=7,5 Hz, 6H).

#### Ejemplo 36

##### 3-(2-*terc*-Butil-3-[(metil-(3-metil-butil)-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 36)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,141$  min.; CL-EM (IEP) m/z 373 [MH]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 37

##### 3-(2-*terc*-Butil-3-[(3,3-dimetil-butil)-metil-amino]-metil)-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 37)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,360$  min.; CL-EM (IEP) m/z 387 [MH]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 38

##### 3-(3-[(2,2-Dimetil-propil)-propil-amino]-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 38)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=0,816$  min.; CL-EM (IEP) m/z 359 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,71 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 6,80 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,90 (picos enmascarados, 2H), 2,73 (brs, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (brs, 2H), 1,76-1,74 (m, 2H), 0,95 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,72 (s, 9H).

#### Ejemplo 39

##### 3-(3-[(2,2-Dimetil-propil)-etil-amino]-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 39)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=0,623$  min.; CL-EM (IEP) m/z 345 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,72 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66-7,71 (m, 2H), 6,80 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,84 (picos enmascarados, 2H), 4,28 (brs, 2H), 2,96 (brs, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,30 (t, J=4 Hz, 3H), 0,79 (s, 9H).

#### Ejemplo 40

##### 3-{2-Butil-3-[(etil-isobutil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 40)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,078$  min.; CL-EM (IEP) m/z 373 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,64 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 6,72 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,47 (brs, 2H), 3,00 (brs, 2H), 2,89 (t, J=8,1 Hz, 2H), 1,95 (brs, 1H), 1,74 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,41 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,25-1,23 (m, 3H), 0,96-0,87 (m, 9H).

**Ejemplo 41**3-(2-Butil-3-{[etil-(2-metil-pentil)-amino]-metil}-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 41)

5 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,338$  min.; CL-EM (IEP) m/z 387 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,61 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 6,72 (d, J=15,8 Hz, 1H), 4,91-4,66 (picos enmascarados, 2H), 2,95 (brs, 2H), 2,8 (t, J=8,1 Hz, 2H), 1,73 (q, J=7,5 Hz, 4H), 1,43-1,36 (m, 4H), 1,23 (picos enmascarados, 3H), 1,10-1,00 (m, 1H), 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3H), 0,82-0,77 (m, 6H).

**Ejemplo 42**3-(2-Butil-3-{[etil-(3-metil-butil)-amino]-metil}-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 42)

15 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,428$  min.; CL-EM (IEP) m/z 387 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,58 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, J=15,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,83-4,71 (picos enmascarados, 2H), 3,30-3,19 (m, 4H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,89 (t, J=7,8 Hz, 1H), 20 1,90-1,70 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 3H), 1,43 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,32 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,97-0,90 (m, 9H).

**Ejemplo 43**3-(2-Butil-3-{[(2,2-dimetil-propil)-etil-amino]-metil}-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 43)

25 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 90,41%;  $t_R=1,344$  min.; CL-EM (IEP) m/z 387 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,80-8,60 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80-7,65 (m, 2H), 6,73 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,88-4,73 (picos enmascarados, 2H), 3,98 (brs, 2H), 2,90 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,75 (brs, 2H), 1,73 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,41 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,20 (m, 3H), 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H), 0,61 (brs, 9H).

**Ejemplo 44**3-(2-Butil-3-{[etil-(2-metil-pentil)-amino]-metil}-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 44)

35 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,638$  min.; CL-EM (IEP) m/z 401 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,70 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 6,72 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,89 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,40-2,80 (m, 2H), 1,73 (q, J=7,8 Hz, 2H), 1,42 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,27-1,23 (m, 7H), 0,93 (t, J=7,4 Hz, 4H), 0,84-0,77 (m, 6H).

**Ejemplo 45**3-(2-Butil-3-{[(3,3-dimetil-butil)-etil-amino]-metil}-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 45)

45 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,630$  min.; CL-EM (IEP) m/z 401 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,71 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 2H), 6,73 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,89-4,74 (picos enmascarados, 2H), 2,93 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,44 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,33 (t, J=7,2 Hz, 2H), 0,99-0,89 (m, 12H).

**Ejemplo 46**3-(2-Butil-3-{[etil-(2-etil-butil)-amino]-metil}-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 46)

55 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 96,23%;  $t_R=1,586$  min.; CL-EM (IEP) m/z 401 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,64 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 6,73 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,36 (brs, 2H), 2,89 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,73 (q, J=7,8 Hz, 2H), 1,41 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,30-1,25 (m, 4H), 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H), 0,75-0,72 (m, 6H).

**Ejemplo 47**3-(2-Butil-3-{[etil-(3,5,5-trimetil-hexil)-amino]-metil}-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 47)

65 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general

mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 96,82%;  $t_R=2,298$  min.; CL-EM (IEP) m/z 443 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,72 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 6,72 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,84-4,74 (picos enmascarados, 2H), 2,92 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,44 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,36 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,96-0,88 (m, 5H), 0,84 (s, 9H).

5

**Ejemplo 48**

3-{3-(*terc*-Butilamino-metil)-2-propil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 48)

10 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%; CL-EM (IEP) m/z 331 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,71 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J=15,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,98 (t, 2h), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,59 (brs, 9H), 1,10 (t, 3H).

**Ejemplo 49**

3-(3-{[Etil-(3-metil-butil)-amino]-metil}-2-metil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 49)

20 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=0,622$  min.; CL-EM (IEP) m/z 345 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,72 (brs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 6,78 (d, J=14,5 Hz, 1H), 4,84 (picos enmascarados, 2H), 3,30-3,24 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 1,66-1,59 (m, 3H), 1,37-1,24 (m, 3H), 0,95-0,90 (m, 6H).

**Ejemplo 50**

25

3-(3-{[(3,3-Dimetil-butil)-etil-amino]-metil}-2-metil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 50)

30 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 94,31%;  $t_R=1,176$  min.; CL-EM (IEP) m/z 359 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,66 (brs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 6,77 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,75 (picos enmascarados, 2H), 3,27-3,20 (m, 4H), 2,56 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,63-1,62 (m, 2H), 1,32-1,24 (m, 3H), 0,91 (s, 9H).

**Ejemplo 51**

35 3-(3-{[Etil-(3-metil-butil)-amino]-metil}-2-propil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 51)

40 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 95,68%; CL-EM (IEP) m/z 373 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,70 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, J=15,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=1,4, 7,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J=15,7 Hz, 1H), 2,95 (t, 2H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,70-1,62 (brs, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,08 (t, 3H), 0,98 (t, 9H).

**Ejemplo 52**

45 3-(3-{[(3,3-Dimetil-butil)-etil-amino]-metil}-2-propil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 52)

50 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 95,13%; CL-EM (IEP) m/z 387 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,71 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, J=15,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=7,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J=15,7 Hz, 1H), 2,96 (t, 2H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 2H), 1,38 (t, 3H), 1,08 (t, 3H), 0,99 (t, 10H).

**Ejemplo 53**

3-{3-(*terc*-Butilamino-metil)-2-pentil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 53)

55 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 89,81%;  $t_R=1,192$  min.; CL-EM (IEP) m/z 359 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,56 (brs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 6,69 (d, J=15,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,90 (t, J=8,1 Hz, 2H), 1,77 (brs, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,42-1,35 (m, 4H), 0,90 (t, J=7,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 54**

3-{-(Butil-etil-amino)-metil}-2-pentil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 54)

65 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 95,63%;  $t_R=1,451$  min.; CL-EM (IEP) m/z 387 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,60 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65-7,53 (m, 2H), 6,69 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,87-

4,72 (picos enmascarados, 2H), 3,18-3,00 (m, 2H), 2,88 (t, J=8,0 Hz, 2H), 1,76-1,60 (m, 5H), 1,37-1,29 (m, 10H), 0,94-0,86 (m, 6H).

#### Ejemplo 55

5 3-(3-[[Etil-(3-metil-butyl)-amino]-metil]-2-pentil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 55)

10 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 94,84%;  $t_R$ =1,681 min.; CL-EM (IEP) m/z 401 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,61 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,72 (d, J=15,7 Hz, 1H), 3,20-3,19 (m, 2H), 2,90 (t, J=8,0 Hz, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,39-1,37 (m, 4H), 1,33 (t, J=7,2 Hz, 4H), 0,95-0,88 (m, 9H).

#### Ejemplo 56

15 3-(3-[[3,3-Dimetil-butyl)-etil-amino]-metil]-2-pentil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 56)

20 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 94,41%;  $t_R$ =1,871 min.; CL-EM (IEP) m/z 415 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,62 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (d, J=15,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J=15,9 Hz, 1H), 4,84-4,74 (picos enmascarados, 2H), 3,21-3,19 (m, 2H), 2,91 (t, J=7,8 Hz, 2H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,66-1,62 (m, 4H), 1,49-1,30 (m, 7H), 1,03-0,85 (m, 12H).

#### Ejemplo 57

25 3-(3-[[Butil-etil-amino]-metil]-2-propil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 57)

30 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 96,93%; CL-EM (IEP) m/z 359 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,71 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (d, J=15,7 Hz, 1H), 7,63 (brs, 1H), 6,79 (d, J=15,7 Hz, 1H), 3,24-3,22 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 3H), 1,55-1,30 (m, 8H), 1,08 (t, 3H), 1,02-0,96 (m, 5H).

#### Ejemplo 58

35 3-(3-[[terc-Butilamino]-metil]-2-isobutil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 58)

40 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R$ =0,716 min.; CL-EM (IEP) m/z 345 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,64 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58-7,67 (m, 2H), 6,73 (d, J=15,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,86 (d, J=7,3 Hz, 2H), 2,17-2,21 (m, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,04 (d, J=6,6 Hz, 6H).

#### Ejemplo 59

45 3-(3-[[Butil-etil-amino]-metil]-2-isobutil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-Hidroxi-acrilamida (Compuesto 59)

50 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R$ =0,934 min.; CL-EM (IEP) m/z 373 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,73 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 6,80 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,87 (picos enmascarados, 2H), 3,31 (picos enmascarados, 4H), 2,88 (d, J=7,1 Hz, 2H), 2,19-2,28 (m, 1H), 1,79 (brs, 2H), 1,34-1,51 (m, 5H), 0,98-1,10 (m, 9H).

#### Ejemplo 60

55 3-(3-[[Etil-(3-metil-butyl)-amino]-metil]-2-isobutil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-Hidroxi-acrilamida (Compuesto 60)

60 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R$ =1,264 min.; CL-EM (IEP) m/z 387 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,74 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63-7,67 (m, 2H), 6,80 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,87 (picos enmascarados, 2H), 3,31 (picos enmascarados, 4H), 2,88 (d, J=7,4 Hz, 2H), 2,19-2,26 (m, 1H), 1,65-1,72 (m, 3H), 1,39 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,93-0,97 (m, 12H).

#### Ejemplo 61

65 3-(3-[[3,3-Dimetil-butyl)-etil-amino]-metil]-2-isobutil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-Hidroxi-acrilamida (Compuesto 61)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,479$  min.; CL-EM (IEP) m/z 401 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,74 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 6,79 (d, J=15,8 Hz, 1H), 4,87 (picos enmascarados, 2H), 3,31 (picos enmascarados, 4H), 2,88 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,21-2,24 (m, 1H), 1,74 (brs, 2H), 1,38 (t, J=6,9 Hz, 3H), 0,95-1,10 (m, 15H).

#### Ejemplo 62

##### 3-[3-(terc-Butilamino-metil)-2-etil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il]-N-Hidroxi-acrilamida (Compuesto 62)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,264$  min.; CL-EM (IEP) m/z 317 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,64 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J=15,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J=15,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,00 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,58 (s, 9H), 1,44 (t, J=7,5 Hz, 3H).

#### Ejemplo 63

##### 3-[3-[(Butil-etil-amino)-metil]-2-etil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il]-N-Hidroxi-acrilamida (Compuesto 63)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=0,405$  min.; CL-EM (IEP) m/z 345 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,64 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (d, J=15,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J=16,2 Hz, 1H), 4,87 (picos enmascarados, 2H), 3,31 (picos enmascarados, 4H), 2,99 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H), 1,34-1,47 (m, 8H), 1,00 (t, J=7,3 Hz, 3H).

#### Ejemplo 64

##### 3-(2-Etil-3-[[etil-(3-metil-butil)-amino]-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 64)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=0,728$  min.; CL-EM (IEP) m/z 359 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,70 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 6,78 (d, J=14,0 Hz, 1H), 4,87 (picos enmascarados, 2H), 3,31 (picos enmascarados, 4H), 3,01 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,60-1,70 (m, 3H), 1,38-1,46 (m, 6H), 0,98 (d, J=5,8 Hz, 6H).

#### Ejemplo 65

##### 3-[3-(terc-Butilamino-metil)-2-(3-metil-butil)-imidazo[1,2-a]piridín-7-il]-N-Hidroxi-acrilamida (Compuesto 65)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,075$  min.; CL-EM (IEP) m/z 350 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,65 (brs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60-7,64 (m, 2H), 6,75 (d, J=14,0 Hz, 1H), 4,87 (picos enmascarados, 2H), 2,97 (brs, 2H), 1,73 (brs, 3H), 1,58 (s, 9H), 1,03 (d, J=5,8 Hz, 6H).

#### Ejemplo 66

##### 3-[3-[(Butil-etil-amino)-metil]-2-(3-metil-butil)-imidazo[1,2-a]piridín-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 66)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,315$  min.; CL-EM (IEP) m/z 387 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,69 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 6,77 (d, J=15,8 Hz, 1H), 4,87 (picos enmascarados, 2H), 3,31 (picos enmascarados, 4H), 2,97 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,70-1,83 (m, 5H), 1,36-1,48 (m, 5H), 0,96-1,09 (m, 9H).

#### Ejemplo 67

##### 3-[3-[[Etil-(3-metil-butil)-amino]-metil]-2-(3-metil-butil)-imidazo[1,2-a]piridín-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 67)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,551$  min.; CL-EM (IEP) m/z 401 [MH]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,68 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 6,78 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,87 (picos enmascarados, 2H), 3,31 (picos enmascarados, 4H), 2,97 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,69-1,78 (m, 6H), 1,40 (t, J=7,0 Hz, 3H), 0,93-1,04 (m, 12H).

**Ejemplo 68**

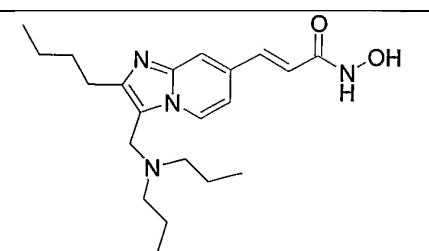
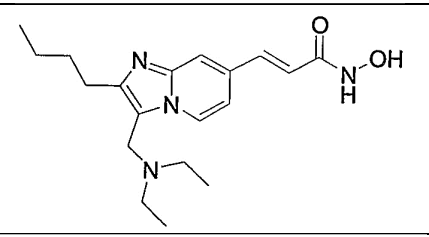
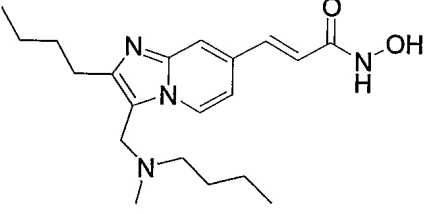
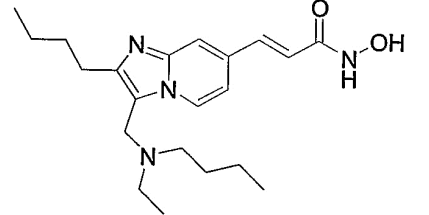
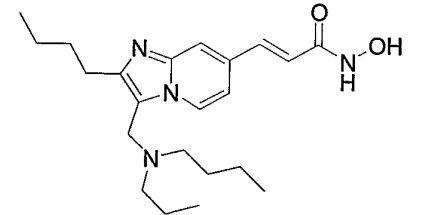
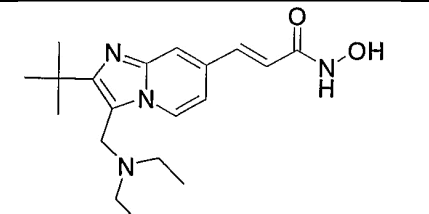
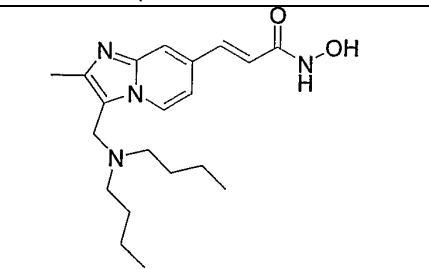
3-[3-((3,3-Dimetil-butil)-etil-amino)-metil]-2-(3-metil-butil)-imidazo[1,2-a]piridín-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 68)

5 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el procedimiento sintético general mediante la utilización de materiales de partida apropiados. HPLC: 99%;  $t_R=1,719$  min.; CL-EM (IEP)  $m/z$  415  $[MH]^+$ .  
 10 RMN- $^1H$  ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,70 (d,  $J=7,1$  Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 6,77 (d,  $J=15,8$  Hz, 1H), 4,87 (picos enmascarados, 2H), 3,31 (picos enmascarados, 4H), 2,98 (t,  $J=7,8$  Hz, 2H), 1,70-1,78 (m, 5H), 1,40 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 1,00-1,05 (m, 15H).

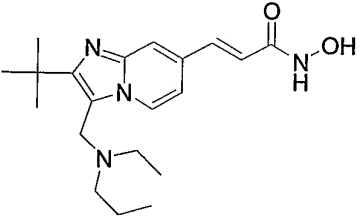
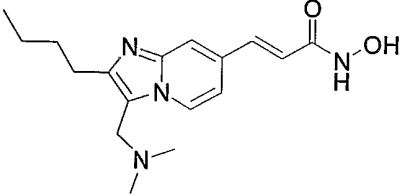
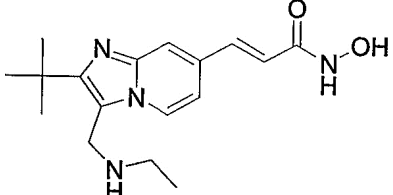
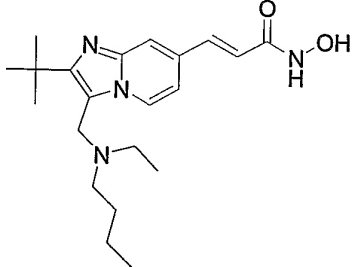
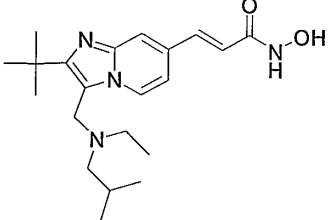
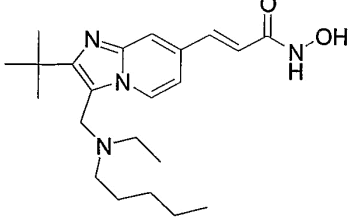
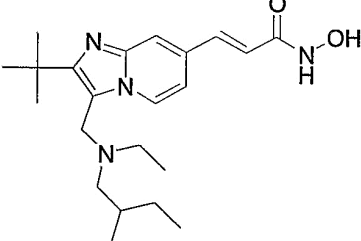
Si siguiendo los procedimientos descritos de manera general anteriormente, la Tabla 1 muestra los compuestos que han sido sintetizados.

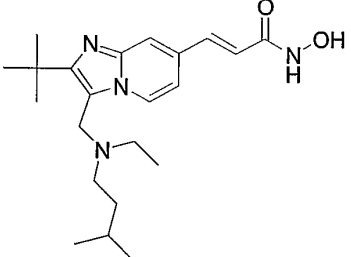
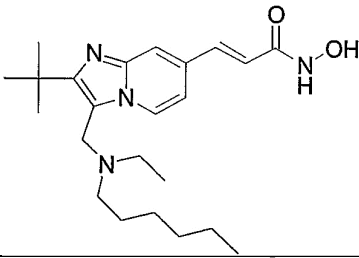
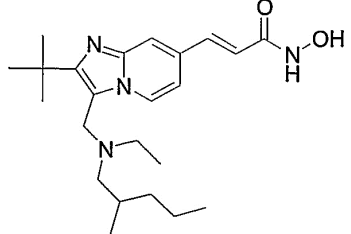
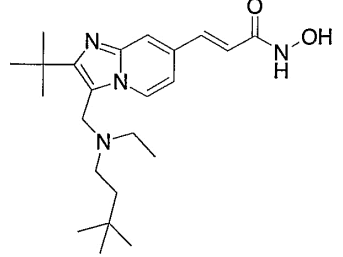
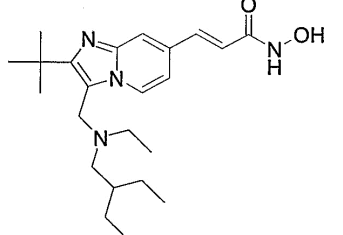
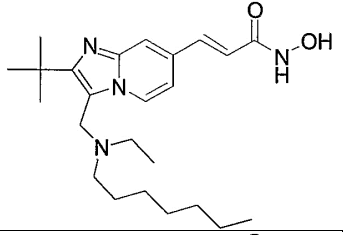
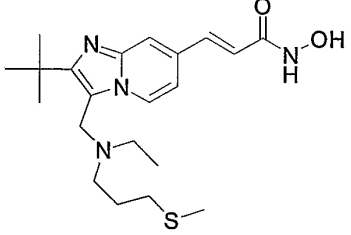
15 Tabla 1

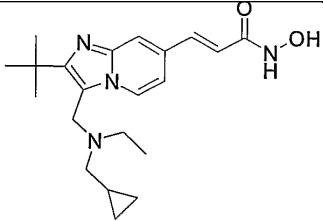
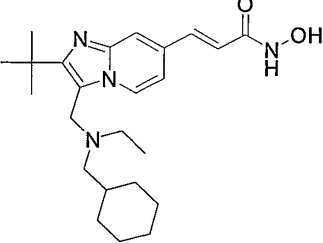
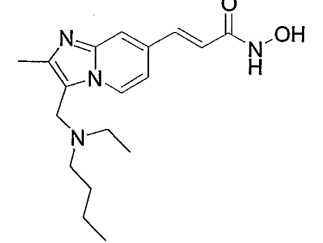
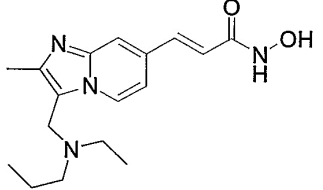
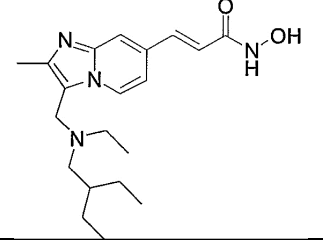
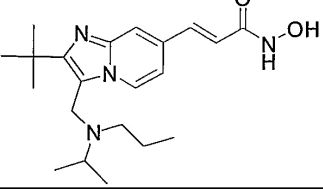
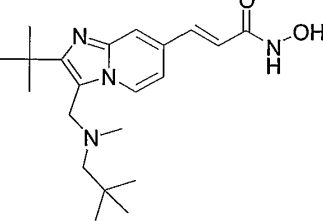
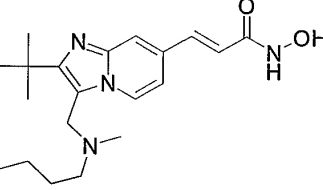
Compuesto nº	Estructura	$m/z$ $[MH]^+$
1		358
2		358
3		344
4		344
5		344

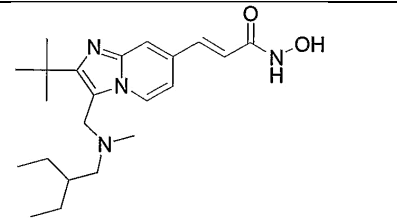
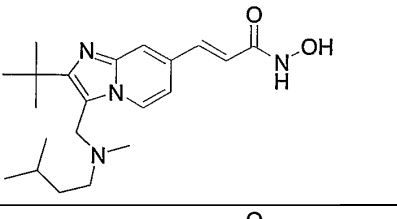
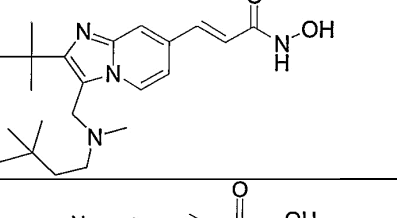
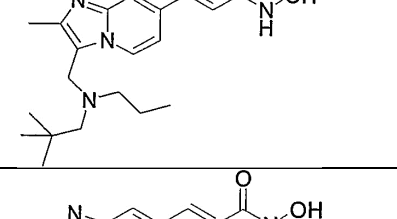
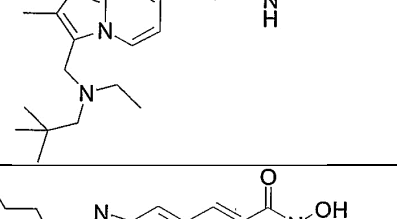
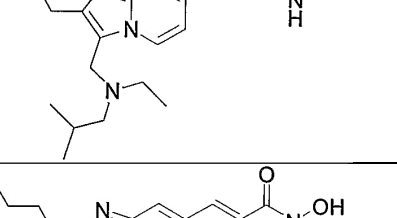
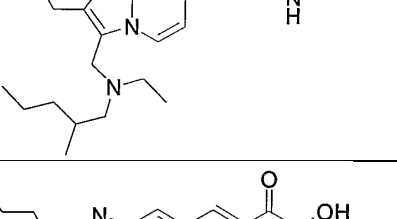
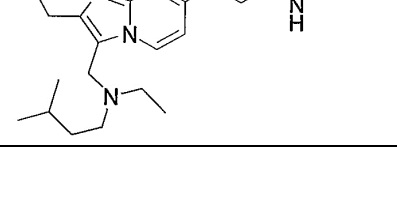
6		372
7		344
8		358
9		372
10		386
11		344
12		358

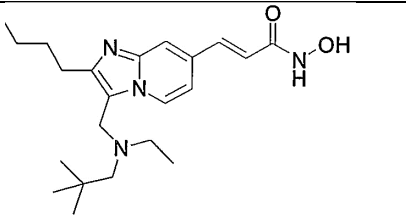
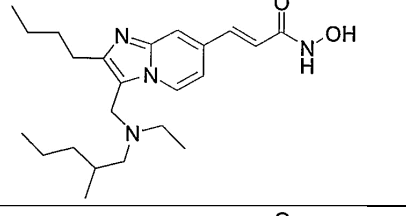
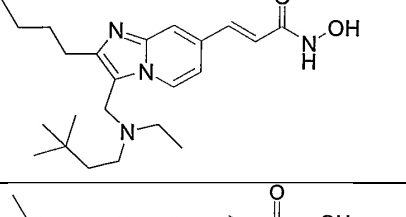
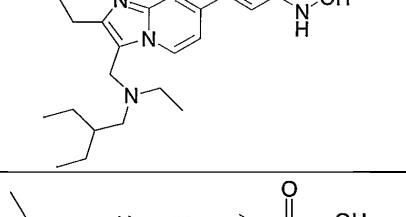
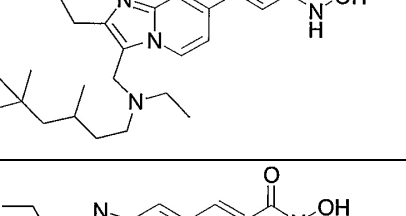
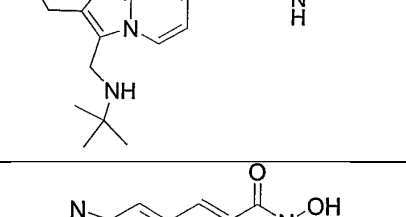
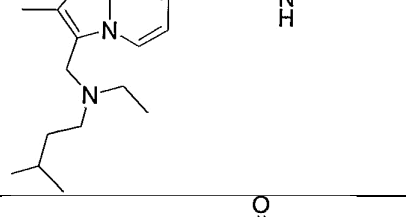
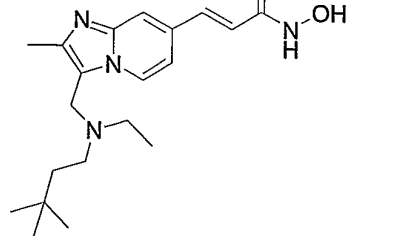


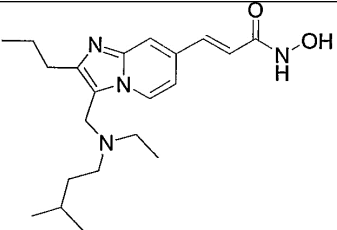
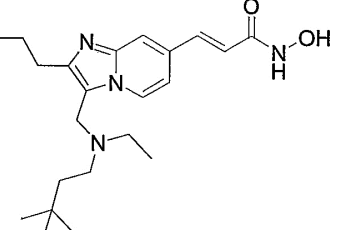
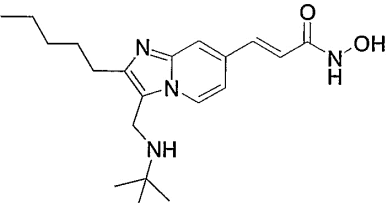
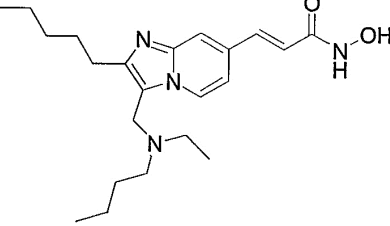
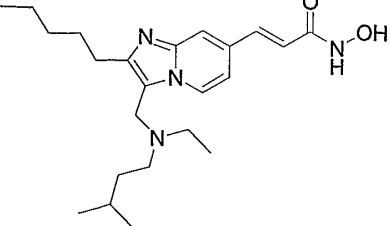
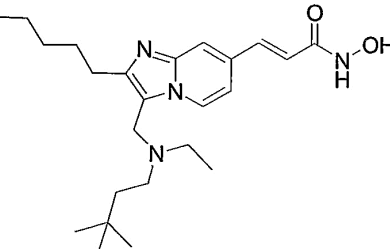
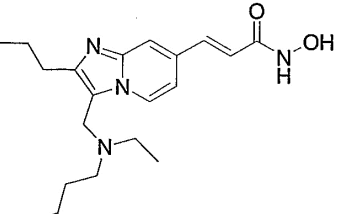
13		358
14		316
15		316
16		373
17		373
18		387
19		387

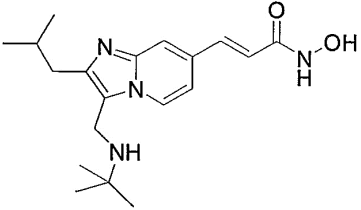
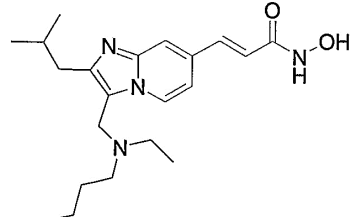
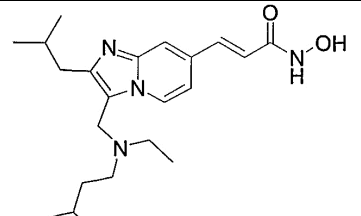
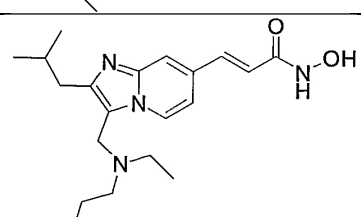
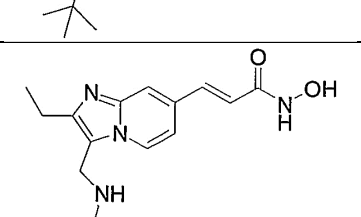
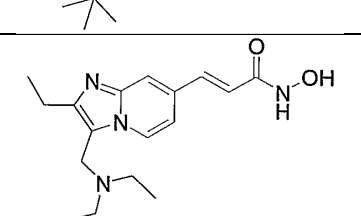
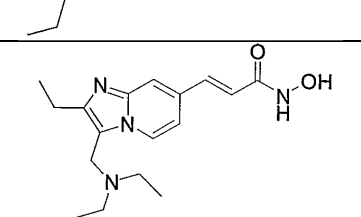
20		387
21		401
22		401
23		401
24		401
25		415
26		405

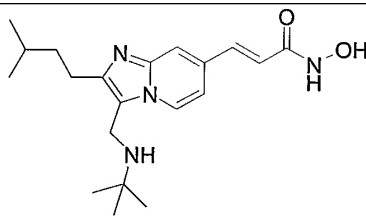
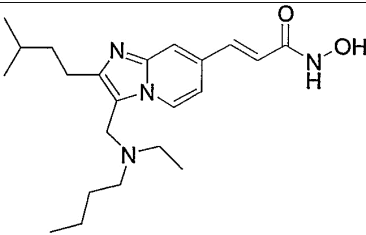
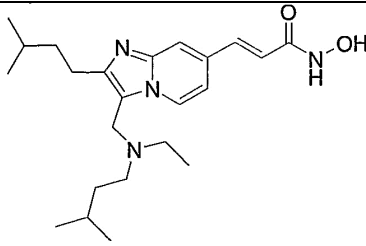
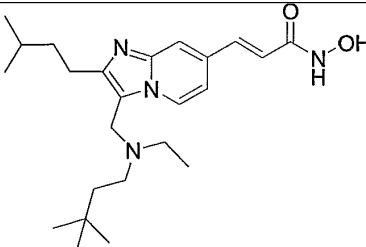
27		370
28		413
29		330
30		316
31		358
32		373
33		373
34		358

35		387
36		373
37		387
38		358
39		344
40		373
41		387
42		387

43		387
44		401
45		401
46		401
47		443
48		330
49		344
50		358

51		373
52		387
53		358
54		387
55		401
56		415
57		358

58		344
59		373
60		387
61		401
62		316
63		344
64		358

65		358
66		387
67		401
68		415

### Ensayos biológicos y ensayos enzimáticos

#### Expresión y purificación de proteínas GST-HDAC1 recombinantes

5 Se preparó una biblioteca de ADNc humana utilizando células SW620 en cultivo. La amplificación de la región codificante de HDAC1 humana a partir de dicha biblioteca de ADNc se clonó separadamente en el vector de expresión baculovírico pDEST20 (GATEWAY Cloning Technology, Invitrogen Pte Ltd.). El constructo pDEST20-HDAC1 se confirmó mediante secuenciación del ADN. Se prepararon baculovirus recombinantes utilizando el método Bac-To-Bac siguiendo las instrucciones del fabricante (Invitrogen Pte Ltd.). Se determinó que el título de baculovirus mediante ensayo de placas era de aproximadamente  $10^8$  UFP/ml.

10 La expresión de GST-HDAC1 se llevó a cabo mediante infección de células SF9 (Invitrogen Pte Ltd.) con baculovirus pDEST20-HDAC1 a una MDI=1 durante 48 h. Se incubó el lisado celular soluble con perlas de glutatión-sefarosa 4B preequilibradas (Amersham) a 4°C durante 2 h. Las perlas se lavaron con tampón de PBS 3 veces. La proteína GST-HDAC1 se eluyó con tampón de elución que contenía Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, Triton X-100 al 1% y glutatión reducido 10 mM o 20 mM. La proteína GST-HDAC1 purificada se dializó con tampón de almacenamiento de HDAC que contenía Tris 10 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM y MgCl<sub>2</sub> 3 mM. Se añadió glicerol al 20% a proteína GST-HDAC1 purificada antes del almacenamiento a -80°C.

#### Ensayo *in vitro* de HDAC para la determinación de los valores de IC<sub>50</sub>

15 El ensayo se llevó a cabo en un formato de 96 pocillos y se aplicó el ensayo BIOMOL de actividad de HDAC basado en fluorescencia. La reacción compuesta de tampón de ensayo que contenía Tris 25 mM, pH 7,5, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, BSA 1 mg/ml, los compuestos sometidos a ensayo, una concentración apropiada del enzima HDAC1, de sustrato genérico Fluor de Lys 500 μM para el enzima HDAC1 a continuación se incubó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió el revelador Fluor de Lys y la reacción se incubó durante 10 min. Brevemente, la desacetilación del sustrato lo sensibiliza frente al revelador, que en este caso genera un fluoróforo. El fluoróforo resulta excitado por luz de 360 nm y la luz emitida (460 nm) se detecta en un lector de placas fluorimétricas (sistema de detección de microplacas Tecan Ultra, Tecan Group Ltd.).



Se utilizó el software de análisis Prism 4.0 (GraphPad Software Inc.) para generar las IC<sub>50</sub> a partir de una serie de datos. Se define IC<sub>50</sub> como la concentración de compuesto necesaria para la inhibición al 50% de la actividad del enzima HDAC.

- 5 Los compuestos representativos resultantes de la inhibición del enzima HDAC se muestran en la Tabla 2 (las unidades en la tabla son micromolares).

Tabla 2

Compuesto nº	IC <sub>50</sub> (µM) (HDAC1)	Compuesto nº	IC <sub>50</sub> (µM) (HDAC1)	Compuesto nº	IC <sub>50</sub> (µM) (HDAC1)
1	0,19	24	0,19	47	0,20
2	0,16	25	0,54	48	0,04
3	0,13	26	0,09	49	0,02
4	0,02	27	0,33	50	0,05
5	0,02	28	0,19	51	0,03
6	0,20	29	0,03	52	0,02
7	0,18	30	0,54	53	0,02
8	0,07	31	0,01	54	0,04
9	0,06	32	0,30	55	0,03
10	0,09	33	0,78	56	0,03
11	1,2	34	0,22	57	0,04
12	0,08	35	0,41	58	0,05
13	0,27	36	0,35	59	0,04
14	0,04	37	0,27	60	0,02
15	0,06	38	0,13	61	0,03
16	0,06	39	0,05	62	0,03
17	0,57	40	0,09	63	0,05
18	0,13	41	0,06	64	0,02
19	0,26	42	0,02	65	0,02
20	0,06	43	0,16	66	0,04
21	0,24	44	0,08	67	0,03
22	0,47	45	0,03	68	0,04
23	0,07	46	0,15		

10

Ensayo de proliferación celular para la determinación de valores de GI<sub>50</sub>

Se obtuvieron líneas celulares de cáncer humanas (por ejemplo Colo205) de la ATCC. Se cultivaron las células Colo205 en RPMI 1640 que contenía L-glutamina 2 mM, FBS al 5% y piruvato de Na 1,0 mM. Las células Colo205 se sembraron en placas de 96 pocillos a razón de 5.000 células en cada pocillo. Las placas se incubaron a 37°C, con 5% de CO<sub>2</sub>, durante 24 h. Las células se trataron con compuestos a diversas concentraciones durante 96 h. A continuación, se realizó un seguimiento de la proliferación celular utilizando un ensayo de proliferación celular CyQUANT® (Invitrogen Pte Ltd.). Se representaron las curvas de dosis-respuesta para determinar los valores de GI<sub>50</sub> para los compuestos utilizando XL-fit (ID Business Solution, Emeryville, CA). Se define GI<sub>50</sub> como la concentración de compuesto requerida para la inhibición de 50% de la proliferación celular.

15

20

Los compuestos representativos resultantes de la actividad de inhibición celular o de proliferación se muestran en la Tabla 3, a continuación (las unidades en la tabla son micromolares). Los datos indican que los compuestos de la presente invención son activos en la inhibición de la proliferación de las células tumorales.

25

Tabla 3

Compuesto nº	GI <sub>50</sub> (µM) (Colo205)	Compuesto nº	GI <sub>50</sub> (µM) (Colo205)	Compuesto nº	GI <sub>50</sub> (µM) (Colo205)
1	1,5	24	0,97	47	0,53
2	1,5	25	2,70	48	0,18
3	0,74	26	0,60	49	0,11
4	0,18	27	2,10	50	0,16
5	0,14	28	1,10	51	0,08
6	0,61	29	0,18	52	0,07
7	0,68	30	4,60	53	0,07
8	0,17	31	0,05	54	0,15
9	0,16	32	2,50	55	0,14
10	0,58	33	6,30	56	0,15

11	4,4	34	1,70	57	0,16
12	0,80	35	2,30	58	0,21
13	1,8	36	0,90	59	0,15
14	0,23	37	0,73	60	0,15
15	0,47	38	0,70	61	0,17
16	0,68	39	0,60	62	0,26
17	3,90	40	0,57	63	0,18
18	0,75	41	0,37	64	0,10
19	2,20	42	0,09	65	0,10
20	0,35	43	0,95	66	0,16
21	2,00	44	0,49	67	0,13
22	2,10	45	0,14	68	0,13
23	0,48	46	0,39		

#### Medición de la estabilidad microsómica

5 Las mediciones *in vitro* de estabilidad metabólica utilizando microsomas hepáticos ayudan en la predicción de la eliminación hepática *in vivo* y de la estabilidad de los compuestos frente a las reacciones de biotransformación de etapa 1 mediadas por isozimas P450.

10 Se obtuvo una preparación agrupada de microsomas hepáticos humanos (MHH) de BD Gentest (BD BioSciences). Las incubaciones consistieron de compuesto de ensayo (5  $\mu$ M) o compuesto de control (verapamilo), solución A de sistema generador de NADPH (NADP<sup>+</sup> 25 mM, glucosa-6-fosfato 6 mM, MgCl<sub>2</sub> 66 mM en H<sub>2</sub>O), solución B de sistema generador de NADPH (40 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en citrato sódico 5 mM) y proteína microsómica 1,0 mg/ml, cada uno en tampón de fosfato potásico 100 mM (pH 7,4). Las muestras se incubaron durante 0, 5, 15, 30, 45 y 60 min. La reacción se terminó con acetonitrilo al 80% helado y DMSO al 20%. A 15 continuación, las muestras se centrifugaron a 4°C durante 15 min. a 2.000 rpm. Se transfirieron 100  $\mu$ l del sobrenadante a la placa de CL-EM para el análisis. Antes del análisis cuantitativo, el compuesto se ajustó en el aparato de CL/EM para obtener condiciones de EM optimizadas. Se llevó a cabo una cromatografía líquida en una columna Luna C18 (Phenomenex U.S.A., Torrance, CA) (2x50 mm, 5  $\mu$ M). El porcentaje (%) restante de compuesto (por área) de cada punto temporal se calculó con respecto al tiempo 0. Se representó un gráfico de % restante frente al tiempo (min.) con el fin de obtener la curva y se utilizó el software Prism para obtener los valores de T<sub>1/2</sub>. Se 20 muestran los resultados en la Tabla 4.

Tabla 4

Compuesto nº	T <sub>1/2</sub> (min.)
5	>60
29	59
48	>60
49	>60
50	45
63	>60
64	>60
65	>60

25 Los valores medidos *in vitro* de T<sub>1/2</sub>>60 min. para los compuestos anteriormente indicados significan que la contribución a la eliminación *in vivo* del compuesto debida al metabolismo se espera que sea reducida. Lo anterior puede resultar en una semivida más prolongada y una exposición *in vivo* incrementada de los compuestos.

30 Los resultados proporcionados anteriormente demuestran que los compuestos de la presente invención son metabólicamente estables en los microsomas hepáticos humanos. Conjuntamente con las propiedades físicoquímicas apropiadas, por ejemplo peso molecular, logP y elevada solubilidad, los compuestos anteriormente indicados es probable que alcancen concentraciones terapéuticas en los órganos diana al administrarse por vía intravenosa u oral.

#### 35 Perfilado de solubilidad de alto rendimiento (PSAR)

La determinación de la solubilidad acuosa de los compuestos se ha convertido en una medición temprana esencial en el procedimiento de descubrimiento de fármacos. Una solubilidad acuosa pobre puede provocar problemas en muchas técnicas de ensayo *in vitro*, conduciendo a resultados no fiables. El modo estándar de determinar la 40 solubilidad de un compuesto es utilizar el método de solubilidad en matraz de agitación. Sin embargo, dicho método es inherentemente de bajo rendimiento y laborioso. Se desarrolló un método de perfilado de solubilidad cinética de alto rendimiento en el que se llevaron a cabo experimentos en formato de 96 pocillos utilizando compuestos en medio acuoso DMSO al 2,5% para determinar las solubilidades de los compuestos de la presente invención.

5 Se disolvió solución madre de compuesto 10 mM en DMSO en tampón de fosfato (pH 7), proporcionando una concentración final de 250  $\mu$ M en placas de 96 pocillos por triplicado. Se agitó la placa durante 1,5 horas a 450 rpm y se dejó reposar durante 2 horas para permitir que el compuesto alcanzase su punto de saturación. A continuación, se centrifugó la placa a 2.000 g durante 15 minutos. Se transfirió el sobrenadante y se mezcló con 20  $\mu$ l de DMSO en otra placa de 96 pocillos. Se preparó una curva de calibración a 100  $\mu$ M y 250  $\mu$ M a partir de la solución madre de 10 mM mediante disolución en solución de metanol al 60%/tampón fosfato. Se utilizó la CL/EM en el análisis y se obtuvieron los recuentos de área mediante la utilización del Quantify Method Editor. Utilizando la curva de estándares de tres puntos que incluía el cero se informaron los resultados de solubilidad. Para los compuestos con una concentración calculada de  $250 \pm 30 \mu$ M, se informó de una solubilidad  $>250 \mu$ M. Se muestran los resultados en la Tabla 5.

Tabla 5

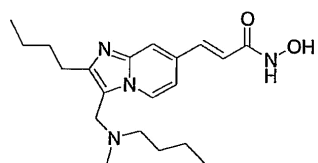
Compuesto nº	Solubilidad ( $\mu$ M)
5	200
48	168
49	$>250$

15 Efecto antineoplásico (o antitumoral) *in vivo* de los agentes inhibidores de HDAC:

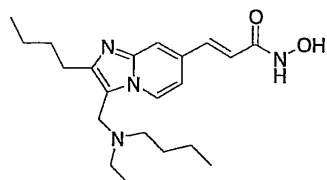
20 A continuación, pudo determinarse la eficacia de los compuestos de la invención utilizando estudios *in vivo* de xenoinjertos animales. El modelo de xenoinjerto animal es uno de los modelos de cáncer *in vivo* utilizados más comúnmente.

25 En estos estudios en ratones desnudos atímicos hembra (Harlan) de 12 a 14 semanas de edad se implantaron en el flanco por vía subcutánea  $5 \times 10^6$  células de tumor de colon humano HCT116 o con  $5 \times 10^6$  células de células tumorales de ovario humanas A2780 o con  $5 \times 10^6$  células de cáncer de próstata PC3. Tras alcanzar el tumor el tamaño de 100 mm<sup>3</sup>, se emparejaron los ratones desnudos de xenoinjerto en los diversos grupos de tratamiento. Se disolvieron los inhibidores de HDAC seleccionados en vehículos apropiados y se administraron en los ratones desnudos con xenoinjerto, por vía intraperitoneal, intravenosa u oral diariamente durante 14 a 21 días. El volumen de administración fue de 0,01 ml/g de peso corporal. Se preparó paclitaxol, utilizado a modo de control positivo, para la administración intravenosa en un vehículo apropiado. El volumen de administración de paclitaxol fue de 0,01 ml/g de peso corporal. Se calculó el volumen tumoral cada dos días o dos veces a la semana después de la inyección utilizando la fórmula siguiente: volumen (mm<sup>3</sup>)=(a<sup>2</sup>xl)/2, en la que a=anchura y l=longitud en mm de un tumor HCT116 o A2780 o PC3. Los compuestos de la presente invención que se sometieron a ensayo mostraron una reducción significativa del volumen tumoral en comparación con los controles tratados con sólo vehículo. Se acumuló histona acetilada en comparación con el grupo de control tratado con vehículo. Por lo tanto, los resultados indican que los compuestos de la presente invención resulta eficaces en el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como el cáncer.

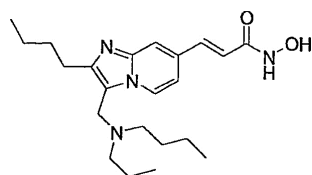




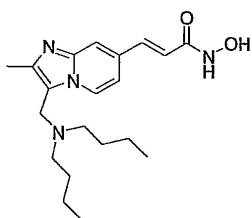
3-(2-Butil-3-[(butil-metil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



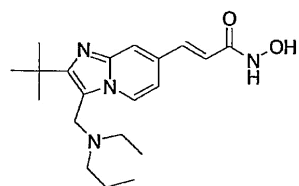
3-(2-Butil-3-[(butil-etil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



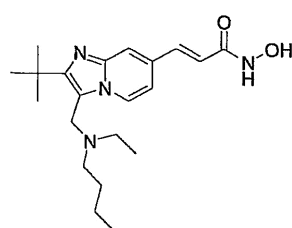
3-(2-Butil-3-[(butil-propil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



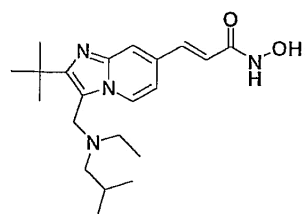
3-(3-Dibutilaminometil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



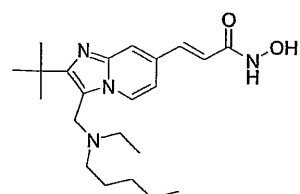
3-(2-terc-Butil-3-[(etil-propil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



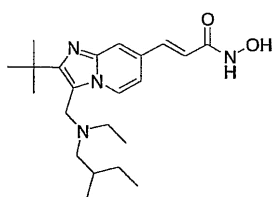
3-(2-terc-Butil-3-[(butil-etil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



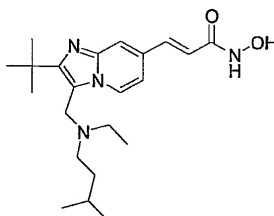
3-(2-terc-Butil-3-[(etil-isobutil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



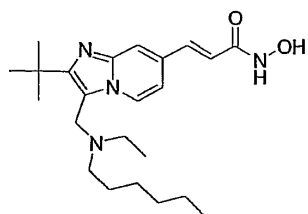
3-(2-terc-Butil-3-[(etil-pentil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



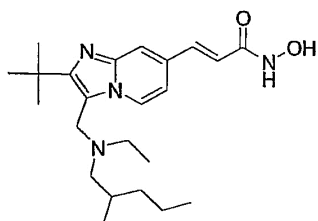
3-(2-terc-Butil-3-{{etil-(2-metil-butil)-amino}-metil}-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



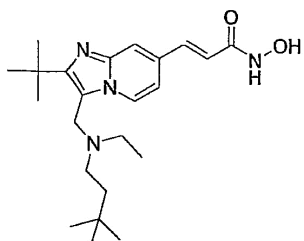
3-(2-terc-Butil-3-{{etil-(3-metil-butil)-amino}-metil}-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



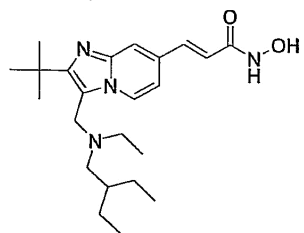
3-(2-terc-Butil-3-{{etil-hexil-amino}-metil}-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



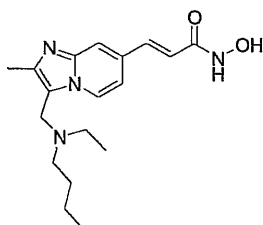
3-(2-terc-Butil-3-{{etil-(2-metil-pentil)-amino}-metil}-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



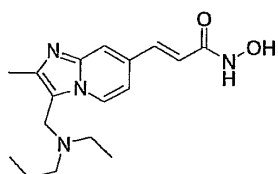
3-(2-terc-Butil-3-{{[(3,3-dimetil-butil)-etil-amino]-metil}-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



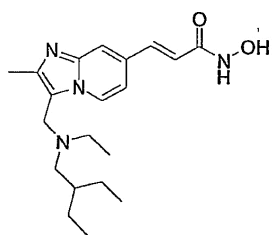
3-(2-terc-Butil-3-{{etil-(2-etil-butil)-amino}-metil}-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



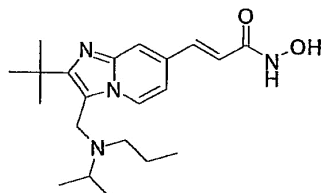
3-(3-[(Butil-etil-amino)-metil]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



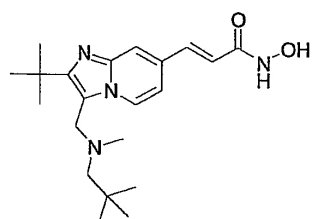
3-(3-[(Etil-propil-amino)-metil]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



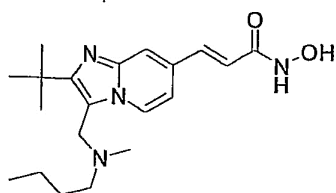
3-(3-[[Etil-(2-etil-butil)-amino]-metil]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



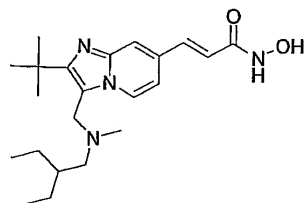
3-(2-terc-Butil-3-[[isopropil-propil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



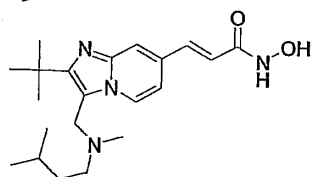
3-(2-terc-Butil-3-[[2,2-dimetil-propil)-metil-amino]-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



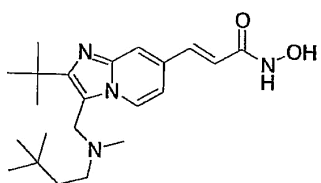
3-(2-terc-Butil-3-[[butil-metil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



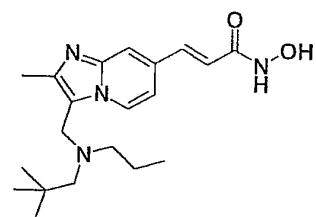
3-(2-terc-Butil-3-[[2-etil-butil)-metil-amino]-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



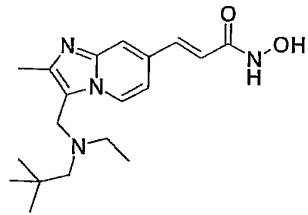
3-(2-terc-Butil-3-[[metil-(3-metil-butil)-amino]-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



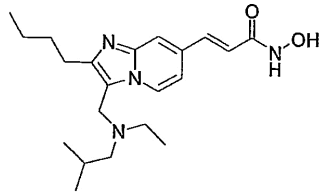
3-(2-terc-Butil-3-[[3,3-dimetil-butil)-metil-amino]-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



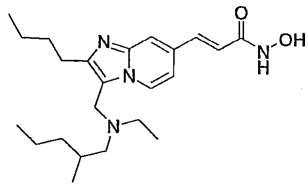
3-(3-[[2,2-Dimetil-propil)-propil-amino]-metil]-2-metil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



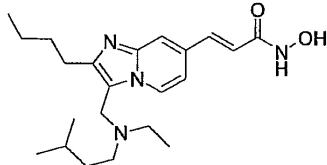
3-(3-((2,2-Dimetil-propil)-etil-amino)-metil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



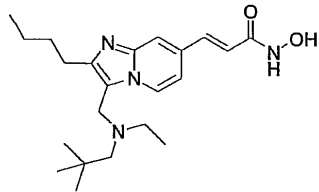
3-(2-Butil-3-[(etil-isobutil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



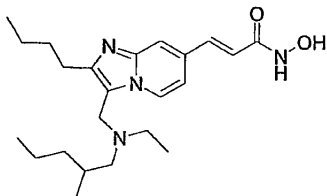
3-(2-Butil-3-[(etil-(2-metil-pentil)-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



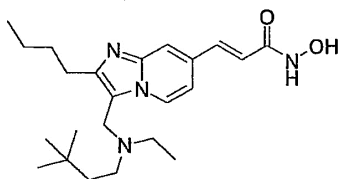
3-(2-Butil-3-[(etil-(3-metil-butil)-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



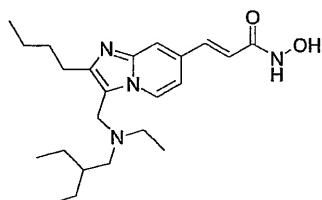
3-(2-Butil-3-[(2,2-dimetil-propil)-etil-amino]-metil)-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



3-(2-Butil-3-[(etil-(2-metil-pentil)-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida

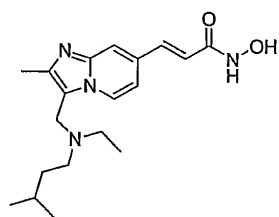


3-(2-Butil-3-[(3,3-dimetil-butil)-etil-amino]-metil)-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida

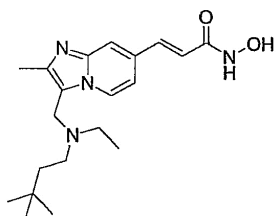


3-(2-Butil-3-[(etil-(2-etil-butil)-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida

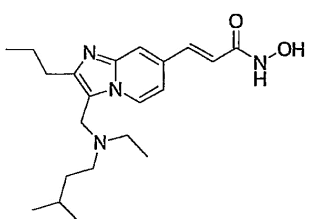




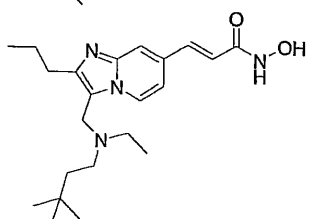
3-(3-[[Etil-(3-metil-butil)-amino]-metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



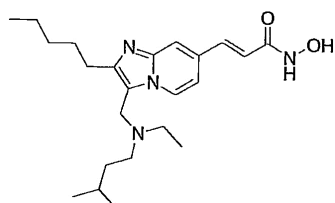
3-(3-[[Etil-(3,3-dimetil-butil)-amino]-metil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



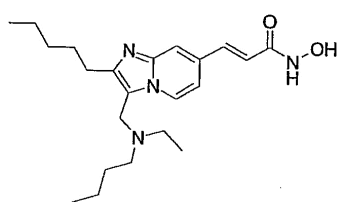
3-(3-[[Etil-(3-metil-butil)-amino]-metil]-2-propilimidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



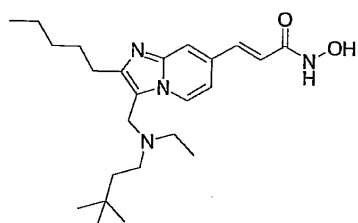
3-(3-[[3,3-Dimetil-butil)-etil-amino]-metil]-2-propilimidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



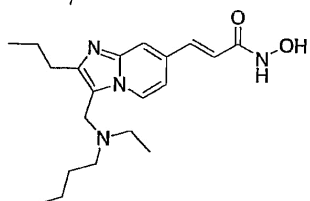
3-(3-[[Butil-etil-amino)-metil]-2-pentilimidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



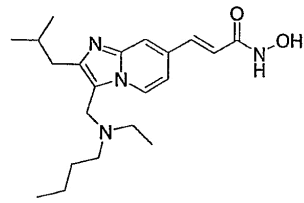
3-(3-[[Etil-(3-metil-butil)-amino]-metil]-2-pentilimidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



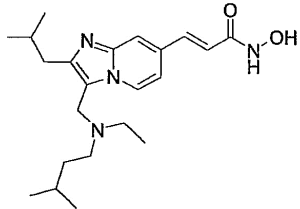
3-(3-[[3,3-Dimetil-butil)-etil-amino]-metil]-2-pentilimidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



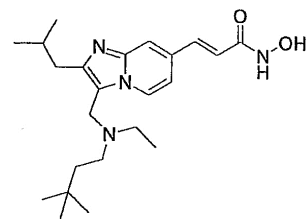
3-(3-[[Butil-etil-amino)-metil]-2-propilimidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



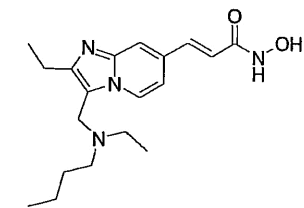
3-{3-[(Butil-etil-amino)-metil]-2-isobutil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida



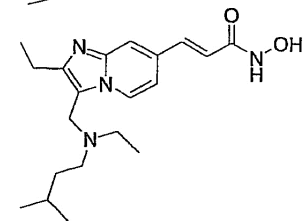
3-(3-[[Etil-(3-metil-butil)-amino]-metil]-2-isobutil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



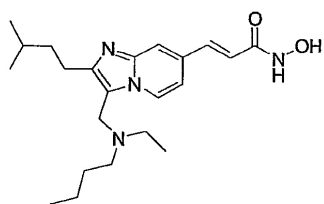
3-(3-[[3,3-Dimetil-butil)-etil-amino]-metil]-2-isobutil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



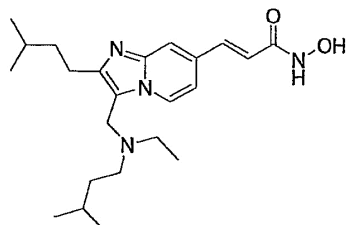
3-{3-[(Butil-etil-amino)-metil]-2-etil-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida



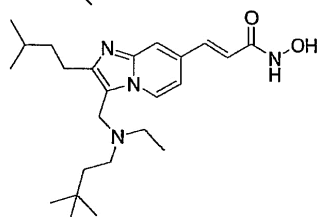
3-(2-Etil-3-[[etil-(3-metil-butil)-amino]-metil]-imidazo[1,2-a]piridín-7-il)-N-hidroxi-acrilamida



3-{3-[(Butil-etil-amino)-metil]-2-(3-metil-butil)-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida



3-{3-[[Etil-(3-metil-butil)-amino]-metil]-2-(3-metil-butil)-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida



3-{3-[[3,3-Dimetil-butil)-etil-amino]-metil]-2-(3-metil-butil)-imidazo[1,2-a]piridín-7-il}-N-hidroxi-acrilamida

11. Composición farmacéutica que incluye un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un

diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la utilización en el tratamiento de un trastorno causado por, asociado con o acompañado de alteraciones de la proliferación celular y/ la angiogénesis.

13. Compuesto para la utilización según la reivindicación 12, en el que el trastorno es el cáncer.

14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la utilización en el tratamiento de un trastorno que puede tratarse mediante la inhibición de la histona desacetilasa.

15. Compuesto para la utilización según la reivindicación 14, en el que el trastorno se selecciona de entre el grupo que consiste en trastornos proliferativos (por ejemplo el cáncer); enfermedades neurodegenerativas que incluyen enfermedad de Huntington, enfermedades de la poliglutamina, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, convulsiones, degeneración nigroestriatal, parálisis supranuclear progresiva, distonía de torsión, tortícolis espasmódica y discinesia, temblor familiar, síndrome de Gilles de la Tourette, enfermedad difusa de los cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick, hemorragia intracerebral, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, polineuropatía intersticial hipertrófica, retinitis pigmentaria, atrofia óptica hereditaria, paraplejia espástica hereditaria, ataxia progresiva y síndrome de Shy-Drager; enfermedades metabólicas que incluyan la diabetes de tipo 2; las enfermedades degenerativas del ojo que incluyen el glaucoma, la degeneración macular relacionada con la edad, la degeneración miópica macular, el glaucoma rubeótico, la queratitis intersticial, la retinopatía diabética, anomalía de Peter, la degeneración retiniana, la retinopatía de celofán; la distrofia de Cogan; la distrofia corneal; la neovascularización del iris (rubeosis); la neovascularización de la córnea; la retinopatía del prematuro; el edema macular; el agujero macular; membrana epirretiniana; la blefaritis marginal, la miopía, el crecimiento no maligno de la conjuntiva; enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario que incluyen la artritis reumatoide (AR), la artrosis, la artritis crónica juvenil, la enfermedad del injerto contra el huésped, la soriasis, el asma, la espondiloartropatía, la enfermedad de Crohn, la enfermedad intestinal inflamatoria, la colitis ulcerosa, la hepatitis alcohólica, la diabetes, el síndrome de Sjögren, la esclerosis múltiple, la espondilitis anquilosante, la glomerulopatía membranosa, el dolor discógeno, el lupus eritematoso sistémico, la dermatitis alérgica por contacto; enfermedad que implica angiogénesis que incluye el cáncer, la soriasis, la artritis reumatoide; trastornos psicológicos que incluyen el trastorno bipolar, la esquizofrenia, la depresión y la demencia; enfermedades cardiovasculares que incluyen la insuficiencia cardíaca, la restenosis, la hipertrofia cardíaca y la arterioesclerosis; enfermedades fibróticas que incluyen la fibrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la fibrosis quística y el angiofibroma; enfermedades infecciosas que incluyen las infecciones fúngicas, tales como *Candida albicans*, las infecciones bacterianas, las infecciones víricas, tales como herpes simple, infecciones protozoáricas, tales como la malaria, la infección por *Leishmania*, la infección por *Trypanosoma brucei*, la toxoplasmosis y la coccidiosis y trastornos hematopoyéticos que incluyen la talasemia, la anemia y la anemia drepanocítica.

16. Compuesto para la utilización según la reivindicación 13, en el que el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en una neoplasia hematológica y un tumor sólido.

17. Compuesto para la utilización según la reivindicación 13, en el que el cáncer se selecciona de entre un grupo que consiste en linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, leucemia, cáncer de mama, carcinoma broncopulmonar, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático y cáncer cerebral.