

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 260**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/12** (2006.01)

**C07D 239/16** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 239/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2011 E 11840803 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2640709**

54 Título: **Compuestos de pirimidin hidroxí amida como inhibidores de proteína desacetilasa y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

**30.06.2011 US 201161503286 P**

**16.11.2010 US 414158 P**

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

**28.04.2016**

73 Titular/es:

**ACETYLON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
70 Fargo Street, Suite 205  
Boston, MA 02210, US**

72 Inventor/es:

**VAN DUZER, JOHN, H.;  
MAZITSCHK, RALPH;  
DING, YANBING;  
YU, NAN;  
CAO, YUN y  
LIU, YONG**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 568 260 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 de pirimidin hidroxí amida como inhibidores de proteína desacetilasa y métodos de uso de los mismos**

5

**Solicitudes relacionadas**

10

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos Núm. 61/414.158, presentada el 16 de Noviembre de 2010 y la solicitud provisional de los Estados Unidos Núm. 61/503.286, presentada el 30 de Junio de 2011.

**Antecedentes de la invención**

15

La identificación de moléculas orgánicas pequeñas que afectan a funciones biológicas específicas es un esfuerzo que influye tanto en la biología como en la medicina. Dichas moléculas son útiles como agentes terapéuticos y como sondas de la función biológica. Tales moléculas pequeñas han sido útiles en la elucidación de las vías de transducción de señales, al actuar como desactivadores químicos de proteínas, lo que provoca una pérdida de la función de la proteína. (Schreiber et al, J. Am. Chem. Soc, 1990, 112, 5583; Mitchison, Chem. and Biol., 1994, 15 3). Además, debido a la interacción de estas moléculas pequeñas con dianas biológicas concretas y a su capacidad para afectar a la función biológica específica (p. ej., la transcripción de genes), también pueden servir como candidatos para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.

20

25

Una diana biológica de interés reciente es la histona desacetilasa (HDAC) (véase, por ejemplo, una discusión del uso de inhibidores de histona desacetilasas para el tratamiento del cáncer: Marks et al. Nature Reviews Cancer 2001, 7194; Johnstone et al. Nature Reviews Drug Discovery 2002, 287). La modificación post-traduccional de las proteínas a través de acetilación y desacetilación de residuos de lisina desempeña un papel crítico en la regulación de sus funciones celulares. Las HDAC son zinc hidrolasas que modulan la expresión génica a través de la desacetilación de los residuos de N-acetil-lisina de las proteínas histonas y otros reguladores transcripcionales (Hassig et al Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308). Las HDAC participan en rutas celulares que controlan la forma y la diferenciación de la célula, y un inhibidor de HDAC se ha mostrado eficaz en el tratamiento de un cáncer de otro modo recalcitrante (Warrell et al J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625). En este momento, se han identificado once HDAC humanas, que utilizan Zn como cofactor (Taunton et al. Science 1996, 272, 408-411; Yang et al. J. Biol. Chem. 1997, 272, 28001-28007. Grozinger et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1999, 96, 4868-4873; Kao et al. Genes Dev. 2000, 14, 55-66. Hu et al J. Biol. Chem. 2000, 275, 15254-15264; Zhou et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2001, 98, 10572-10577; Venter et al. Science 2001, 291, 1304-1351) estos miembros se dividen en tres clases (clase I, II, y IV). Se han identificado siete HDAC adicionales que utilizan NAD como cofactor. Hasta la fecha, no se conocen moléculas pequeñas que se dirijan selectivamente a cualquier clase o miembros individuales de esta familia (por ejemplo se ha informado sobre inhibidores de HDAC selectivos de ortólogos: (a) Meinke et al. J. Med. Chem. 2000, 14, 4919-4922; (b) Meinke, et al Curr. Medicina. Chem. 2001, 8, 211-235). Sigue existiendo la necesidad de preparar inhibidores de HDAC y tubulina desacetilasa (TDAC) estructuralmente diversos en particular aquellos que sean inhibidores potentes y/o selectivos de clases particulares de HDAC o TDAC y HDAC y TDAC individuales.

35

40

45

Recientemente, una proteína histona desacetilasa citoplasmática, HDAC6, fue identificada como necesaria para la formación de agresoma y para la supervivencia de las células tras el estrés de proteínas mal plegadas ubicuitinadas. El agresoma es un componente fundamental de la supervivencia en las células cancerosas. El mecanismo de formación de agresoma mediado por HDAC6 es una consecuencia de la actividad catalítica del dominio desacetilasa carboxi-terminal, que se dirige a una diana no histónica no caracterizada. La presente invención también proporciona inhibidores de molécula pequeña de HDAC6. En ciertas realizaciones, estos nuevos compuestos son inhibidores potentes y selectivos de HDAC6.

50

55

60

El agresoma fue descrito por primera vez en 1998, cuando se informó de que había una apariencia de cuerpos de inclusión perinuclear asociados a los microtúbulos en las células que expresan en exceso el alelo  $\Delta F508$  patológico del receptor de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Informes posteriores identificaron un aspecto patológico del agresoma con la expresión en exceso de presenilina-1 (Johnston JA, et al. J Cell Biol. 1998; 143:1883-98), parquina (Junn E, et al. J Biol Chem. 2002; 277: 47870-47877), proteína de mielina periférica PMP22 (Notterpek L, et al. Neurobiol Dis. 1999; 6:450-460), nucleoproteína del virus de influenza (Anton LC, et al. J Cell Biol. 1999; 146:113-124), una quimera de GFP y la proteína de transporte de membrana pi 15 (García Mata R, et al. J Cell Biol. 1999; 146:1239-1254) y notablemente cadenas ligeras amiloidogénicas (Dui JL, et al. J Cell Biol. 2001; 152:705-716). Se han establecido sistemas de modelos para estudiar el transporte de agregados de proteínas ubicuitinadas (F508 CFTR) (Johnston JA, et al. J Cell Biol.1998; 143: 1883-98) y no ubicuitinadas (GFP-250) (García-Mata R, et al. J Cell Biol. 1999; 146:1239-54) al agresoma. Las proteínas secretoras, mutadas y de tipo salvaje pueden suponer intermedios cinéticos inestables resultantes de los agregados estables incapaces de degradación a través del estrecho canal del proteasoma 26S. Estos complejos experimentan transporte activo,

retrógrado por la dineína al agresoma peucenotular, mediado en parte por una histona desacetilasa citoplasmática, HDAC6 (Kawaguchi Y, et al. Cell. 2003; 115:727-738).

5 Las histonas desacetilasas son una familia de al menos 11 hidrolasas de unión a zinc, que catalizan la desacetilación de residuos de lisina en las proteínas histonas. La inhibición de las HDAC da como resultado la hiperacetilación de la cromatina, alteraciones en la transcripción, detención del crecimiento y apoptosis en líneas celulares de cáncer. Los ensayos clínicos de fase temprana con inhibidores de HDAC no selectivos disponibles demuestran respuestas en neoplasias hematológicas incluyendo el mieloma múltiple, aunque con una toxicidad significativa. Es de destacar que, se ha informado de sinergia in vitro de agentes de quimioterapia convencionales (tales como melfalán) con  
10 bortezomib en líneas celulares de mieloma, aunque no se propuso la inhibición doble de proteasoma-agresoma. Hasta fechas recientes no se han conseguido inhibidores de HDAC selectivos.

15 La HDAC6 se requiere para la formación de agresoma con estrés de proteínas ubiquitinadas y es esencial para la viabilidad celular en este contexto. Se cree que la HDAC6 se une a las proteínas ubiquitinadas a través de un dominio de dedos de zinc e interactúa con el complejo motor de dineína a través de otro motivo de unión discreto. La HDAC6 posee dos dominios catalíticos desacetilasa. No se sabe actualmente si el dominio histona desacetilasa amino-terminal o tubulina desacetilasa (TDAC) carboxi-terminal la media la formación de agresoma.

20 El catabolismo aberrante de proteínas es un sello distintivo del cáncer, y está implicado en la estabilización de proteínas oncogénicas y la degradación de los supresores tumorales (Adams J. Nat Rev Cancer. 2004; 4:349-360). La activación inducida por factor de necrosis tumoral alfa del factor nuclear kappa B (NFkB) es un ejemplo relevante, mediada por degradación proteolítica del inhibidor beta de NFkB (IKB) en células plasmáticas malignas. La inhibición del catabolismo de IKB por los inhibidores del proteasoma explica, en parte, la detención del crecimiento apoptótico de células de mieloma tratadas (Hideshima T, et al. Cancer Res. 2001; 61:3071-3076). El mieloma múltiple es un sistema ideal para el estudio de los mecanismos de degradación de proteínas en el cáncer. Desde  
25 William Russell en 1890, las inclusiones citoplasmáticas se han considerado como una característica histológica definitoria de las células plasmáticas malignas. Aunque no se conoce la composición exacta de los cuerpos de Russell, se les considera vesículas derivadas del RE que contienen agregados de inmunoglobulinas monotípicas (Kopito RR, Sitia R. EMBO Rep. 2000; 1:225-231) y muestran tinción positiva para ubiquitina (Manetto V, et al. Am J Pathol. 1989; 134:505-513). Se han descrito cuerpos de Russell con expresión en exceso de CFTR en levaduras (Sullivan ML, et al. J. Histochem. Cytochem. 2003; 51:545-548), lo que plantea la sospecha de que estas estructuras pueden estar relacionados con el catabolismo proteico desbordado, y potencialmente con el agresoma. El papel del agresoma en el cáncer permanece indefinido.

35 La actividad aberrante de la histona desacetilasa también se ha relacionado con diversos trastornos neurológicos y neurodegenerativos, incluyendo el accidente cerebrovascular, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Alzheimer. La inhibición de la HDAC puede inducir la expresión de genes anti-mitóticos y anti-apoptóticos, tales como p21 y HSP-70, que facilitan la supervivencia. Los inhibidores de la HDAC pueden actuar sobre otros tipos de células neuronales en el sistema nervioso central, tales como los astrocitos reactivos y la microglia, para reducir la inflamación y el daño secundario durante lesión o enfermedad neuronal. La inhibición de HDAC es un enfoque terapéutico prometedor para el tratamiento de una serie de trastornos del sistema  
40 nervioso central (Langley B et al, 2005, Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders, 4: 41-50).

45 Se sabe que la histona desacetilasa juega un papel esencial en la maquinaria transcripcional de la regulación de la expresión génica, induce la hiperacetilación de histonas y afecta a la expresión génica. Por lo tanto, es útil como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades causadas por la expresión anómala de genes tales como trastornos inflamatorios, diabetes, complicaciones de la diabetes, talasemia homocigótica, fibrosis, cirrosis, leucemia promielocítica aguda (LPA), rechazos de trasplantes de órganos, enfermedades autoinmunitarias, infecciones por protozoos, tumores, etc.

50 Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad para el desarrollo de nuevos inhibidores de histona desacetilasas y histonas tubulina desacetilasas. En particular, se necesitan inhibidores que sean más potentes y/o más específicos para su objetivo concreto que los inhibidores de la HDAC y TDAC conocidos. Los inhibidores de HDAC específicos para una determinada clase o miembro de la familia HDAC serían particularmente útiles tanto en el tratamiento de enfermedades proliferativas y trastornos por depósito de proteínas como en el estudio de las HDAC, concretamente  
55 HDAC6. Los inhibidores que son específicos para HDAC frente TDAC y viceversa también son útiles en el tratamiento de la enfermedad y de sondeo de rutas biológicas. La presente invención proporciona nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas de los mismos, y métodos para usar estos compuestos para tratar trastornos relacionados con HDAC6 incluyendo trastornos cancerosos, inflamatorios, autoinmunitarios, neurológicos y neurodegenerativos.  
60

Los documentos WO2008/055068 y WO2006/123121 describen inhibidores de la histona desacetilasa que tienen radicales ácido carboxámico y un anillo heteroarílico.

**Compendio de la invención**

En el primer aspecto de la invención, se proporciona el compuesto de las reivindicaciones 1 (fórmula VI) y 5 (fórmula VIII).

5 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10 En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 9 para uso como un medicamento.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 9 para su uso como se define en cualquiera de las reivindicaciones 11, 12 y 13.

**15 Descripción detallada de la invención****Definiciones**

20 A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos utilizados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se utilizan en toda esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que se limite de otro modo en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

25 El número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo puede ser indicado por el prefijo "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>", en donde x es el número mínimo e y es el máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Del mismo modo, una cadena C<sub>x</sub> significa una cadena de hidrocarbilo que contiene x átomos de carbono.

30 Si un elemento conector en una estructura representada está "ausente" o es un "enlace", el elemento izquierdo en la estructura representada está conectado directamente al elemento de la derecha en la estructura representada. Por ejemplo, si una estructura química se representa como X-(L)<sub>n</sub>-Y en donde L está ausente o n es 0, la estructura química es X-Y.

35 El término "alquilo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada, saturados, que contienen, en ciertas realizaciones, entre uno y seis, o uno y ocho, átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, neopentilo, *n*-hexilo; y los ejemplos de radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, neopentilo, *n*-hexilo, heptilo, y octilo.

40 El término "alqueno", según se utiliza en la presente memoria, denota un grupo monovalente derivado de un radical hidrocarbonado que contiene, en ciertas realizaciones, de dos a seis, o dos a ocho átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El doble enlace puede ser o puede no ser el punto de anclaje a otro grupo. Los grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

45 El término "alquino", según se utiliza en la presente memoria, denota un grupo monovalente derivado de un radical hidrocarbonado que contiene, en ciertas realizaciones, de dos a seis, o dos a ocho átomos de carbono que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El grupo alquino puede ser o puede no ser el punto de anclaje a otro grupo. Los grupos alquino representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

50 El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo.

55 El término "arilo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo carbocíclico mono- o policíclico que tiene uno o más anillos aromáticos, fusionados o no fusionados, incluyendo, pero no limitado a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares.

El término "aralquilo" o "arilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un resto alquilo unido a un anillo arilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo y similares.

60 El término "carbocíclico", según se utiliza en la presente memoria, denota un grupo monovalente derivado de un compuesto de anillo carbocíclico monocíclico o policíclico saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado. Los ejemplos de grupos carbocíclicos incluyen los grupos que se encuentran en la definición de cicloalquilo y en la definición de arilo.

- 5 El término "cicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, denota un grupo monovalente derivado de un compuesto de anillo carbocíclico monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado. Los ejemplos de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclooctilo; y los ejemplos de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2,2,1]heptilo, y biciclo[2,2,2]octilo. También se contemplan grupos monovalentes derivados de un compuesto de anillo carbocíclico monocíclico o policíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, y similares.
- 10 El término "heteroarilo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un radical o sistema anular mono- o poli-cíclico (p. ej., bi- o tri-cíclico o más) fusionados o no fusionados, que tienen al menos un anillo aromático, que tiene de cinco a diez átomos de anillo de los cuales un átomo del anillo se selecciona entre S, O y N; cero, uno o dos átomos del anillo son heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre S, O y N; y los átomos restantes del anillo son carbono. Heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, quinoxalinilo, y similares.
- 15 El término "heteroalquilo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un residuo de alquilo anclado a un anillo de heteroarilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, piridinilmetilo, pirimidiniletilo y similares.
- 20 El término "heterocicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un anillo no aromático de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o un sistema de grupo bi- o tri-cíclico fusionado o no fusionado, donde (i) cada anillo contiene entre uno y tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada anillo de 5 miembros tiene de 0 a 1 dobles enlaces y cada anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces, (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y (v) cualquiera de los anillos anteriores puede estar fusionado a un anillo de benceno. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, [1,3]dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, y tetrahidrofurilo.
- 25 El término "alquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) donde alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> se define como antes.
- 30 El término "acilo" incluye radicales derivados de ácidos, incluyendo pero no limitado a ácidos carboxílicos, ácidos carbámicos, ácidos carbónicos, ácidos sulfónicos, y ácidos fosforosos. Los ejemplos incluyen carbonilos alifáticos, carbonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, sulfonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, fosfatos aromáticos y fosfatos alifáticos. Los ejemplos de carbonilos alifáticos incluyen, pero no se limitan a, acetilo, propionilo, 2-fluoroacetilo, butirilo, 2-hidroxiacetilo, y similares.
- 35 De acuerdo con la invención, cualquiera de los arilos, arilos sustituidos, heteroarilos y heteroarilos sustituidos descritos en este documento, puede ser cualquier grupo aromático. Los grupos aromáticos pueden estar sustituidos o no sustituidos.
- 40 Los términos "hal", "halo" y "halógeno", según se utilizan en la presente memoria, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.
- 45 El término "oxo" según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un oxígeno que está unido a un carbono, preferiblemente mediante un enlace doble (p. ej., carbonilo).
- 50 Según se describe en la presente memoria, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra en general anteriormente, o como se ejemplifica mediante las clases, subclases, y especies de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". "En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere a la sustitución de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Los términos "opcionalmente sustituido", "alquilo opcionalmente sustituido", "alquenilo opcionalmente sustituido", "alquinilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "cicloalquenilo opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "aralquilo opcionalmente sustituido", "heteroalquilo opcionalmente sustituido", "heterocicloalquilo opcionalmente sustituido", y cualquier otro grupo opcionalmente sustituido según se utiliza en la presente memoria, se refieren a grupos que están sustituidos o no sustituidos mediante la sustitución independiente de uno, dos, o tres o más de los átomos de hidrógeno de los mismos con sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a:
- 60

alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo (p. ej., -CF<sub>3</sub>), haloalcoxi (p. ej., -OCF<sub>3</sub>),  
 -F, -Cl, -Br, -I,  
 -OH, hidroxilo protegido, oxígeno, oxo,  
 5 -NO<sub>2</sub>, -CN,  
 -NH<sub>2</sub>, amino protegido, -NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -NH-arilo, -dialquilamino-,  
 -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -O-arilo,  
 -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-,  
 10 -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>alquilo, -C(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>cicloalquilo, -C(O)-arilo, -C(O) heteroarilo, -C(O) heterocicloalquilo,  
 -C(O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -C(O)O-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -C(O)O-arilo, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heterocicloalquilo, -CONH<sub>2</sub>, -CONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -CONH-arilo,  
 OCO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -OCO<sub>2</sub>arilo, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -OCONH-arilo,  
 -NHC(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -NHC(O)-arilo, -NHCO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -NHCO<sub>2</sub>-arilo,  
 15 -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>alquilo, -S(O)arilo, -SO<sub>2</sub>NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-arilo, -NHSO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -NHSO<sub>2</sub>arilo,  
 o  
 -SH, -S- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, o -S-arilo.

En ciertas realizaciones, los grupos opcionalmente sustituidos incluyen los siguientes: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, o heteroarilalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>.  
 20

Se entiende que los arilos, heteroarilos, alquilos y similares pueden estar adicionalmente sustituidos.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "agente quelante metálico" se refiere a cualquier molécula o radical que es capaz de formar un complejo (es decir, "quelatos") con un ion metálico. En ciertas realizaciones ilustrativas, un quelante de metales se refiere a cualquier molécula o radical que "se une" a un ion metálico, en solución, haciendo que no esté disponible para su uso en reacciones químicas/enzimáticas. En ciertas realizaciones, la solución comprende medios acuosos en condiciones fisiológicas. Los ejemplos de iones metálicos incluyen, pero no se limitan a, Ca<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, etc. En ciertas realizaciones, el quelante de metal se une a Zn<sup>2+</sup>. En ciertas realizaciones, se considera que las moléculas de radicales que precipitan los iones metálicos no son formadores de quelatos metálicos.  
 25  
 30

Según se utiliza en la presente memoria, el término "molécula pequeña" se refiere a un compuesto no peptídico, no oligomérico orgánico ya sea sintetizado en el laboratorio o encontrado en la naturaleza. Las moléculas pequeñas, según se utiliza en la presente memoria, se puede referir a compuestos que son "similares a los productos naturales", sin embargo, el término "molécula pequeña" no se limita a compuestos "similares a los productos naturales". Más bien, una molécula pequeña se caracteriza típicamente porque contiene varios enlaces carbono-carbono, y tiene un peso molecular de menos de 1.500, aunque no se pretende que esta caracterización sea limitante para los fines de la presente invención. Los ejemplos de "moléculas pequeñas" que se producen en la naturaleza incluyen, pero no se limitan a, taxol, dinemicina y rapamicina. En ciertas otras realizaciones preferidas, se utilizan moléculas pequeñas similares a los productos naturales.  
 35  
 40

El término "sujeto" según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un mamífero. Por tanto, un sujeto se refiere a, por ejemplo, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayas, y similares. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano. Cuando el sujeto es un ser humano, el sujeto puede ser referido aquí como paciente.  
 45

"Tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o disminuir una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales de los compuestos formados mediante el procedimiento de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977). Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Los ejemplos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido no tóxicas que son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato,  
 50  
 55  
 60

hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluensulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Adicionalmente las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes amonio no tóxicos, amonio cuaternario, y amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y arilsulfonato.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres de los compuestos formados por el procedimiento de la presente invención que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto de origen o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóico, alquenoico, cicloalcanóicos y alcanodioicos, en los que cada radical alquilo o alqueno ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de los ésteres concretos incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" según se utiliza en la presente memoria se refiere a aquellos profármacos que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, donde sea posible. "Profármaco", según se utiliza en la presente memoria significa un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (p. ej. mediante hidrólisis). Varias formas de profármacos son conocidas en la técnica, por ejemplo, como se discute en Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (Ed.), Methods in Enzymology, vol.4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (Ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al, Journal of Drug Delivery Reviews, 8: 1-38 (1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 y sig. (1988); Higuchi y Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); y Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology", John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

Los compuestos que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (p. ej., dos, tres o cuatro) radicales de aminoácidos se conectan covalentemente a través de un enlace amida o éster a compuestos que tienen un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a los 20 aminoácidos de origen natural comúnmente designados por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los grupos carboxilo libres se pueden derivatizar como amidas o ésteres de alquilo. Los grupos hidroxilo libres se pueden derivatizar utilizando grupos que incluyen pero no se limitan a hemisuccinatos, ésteres fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxycarbonilos, como se indica en Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 1 15.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solamente las que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantiene la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en la presente memoria (p. ej., administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Los términos "aislado", "purificado" o "biológicamente puro" se refieren a material que está sustancial o esencialmente libre de componentes que normalmente lo acompañan como se encuentran en su estado nativo. La pureza y la homogeneidad se determinan típicamente usando técnicas de química analítica tales como electroforesis en gel de poliácridamida o cromatografía líquida de alta resolución. En particular, en realizaciones el compuesto es al menos 85% puro, más preferiblemente al menos 90% puro, más preferiblemente al menos 95% puro, y lo más preferiblemente al menos 99% puro.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "enfermedad" incluye una cualquiera o más de las siguientes enfermedades o trastornos autoinmunitarios: diabetes mellitus, artritis (incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, artritis psoriásica), esclerosis múltiple, miastenia gravis, lupus eritematoso generalizado, tiroiditis autoinmunitaria, dermatitis (incluyendo dermatitis atópica y dermatitis eccematosa), psoriasis, síndrome de Sjögren, incluyendo queratoconjuntivitis seca secundaria al síndrome de Sjögren, alopecia areata, respuestas alérgicas debidas a reacciones por picadura de artrópodos, enfermedad de Crohn, úlcera aftosa, iritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, colitis ulcerosa, asma, asma alérgica, lupus eritematoso generalizado, esclerodermia, vaginitis, proctitis, erupciones por fármacos, reacciones de reversión de lepra, eritema nodoso leproso, uveítis autoinmunitaria, encefalomielitís alérgica, encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda, pérdida de

audición neurosensorial progresiva bilateral idiopática, anemia aplásica cutánea, anemia pura de células rojas, trombocitopenia idiopática, policondritis, granulomatosis de Wegener, hepatitis activa crónica, síndrome de Stevens-Johnson, esprue idiopático, liquen plano, oftalmopatía de Graves, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria, uveítis posterior, y fibrosis pulmonar intersticial.

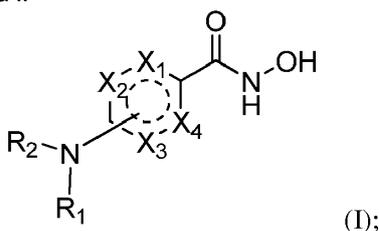
En otra realización, la enfermedad se refiere a una cualquiera entre la enfermedad de Wilson, la ataxia espinocerebelar, la enfermedad priónica, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la amiloidosis, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Alexander, la hepatopatía alcohólica, la fibrosis quística, la enfermedad de Pick, la distrofia muscular espinal o la demencia con cuerpos de Lewy.

"Enfermedad" también incluye cualquiera de espondilitis reumatoide; lesión por perfusión post-isquémica; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad crónica inflamatoria pulmonar, eczema, asma, lesión por isquemia/reperfusión, síndrome de dificultad respiratoria aguda, artritis infecciosa, artritis crónica progresiva, artritis deformante, artritis traumática, artritis gotosa, síndrome de Reiter, sinovitis aguda y espondilitis, glomerulonefritis, anemia hemolítica, anemia aplásica, neutropenia, enfermedad de anfitrión contra injerto, rechazo de aloinjertos, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, cirrosis binaria primaria, dermatitis de contacto, quemaduras cutáneas, insuficiencia renal crónica, síndrome de Guillain-Barre, uveítis, otitis media, enfermedad periodontal, fibrosis intersticial pulmonar, bronquitis, rinitis, sinusitis, neumoniosis, síndrome de insuficiencia pulmonar, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar, silicosis o enfermedad pulmonar inflamatoria crónica.

"Enfermedad" también se refiere a cualquiera de cáncer, crecimiento tumoral, cáncer de colon, mama, hueso, cerebro y otros (p. ej., osteosarcoma, neuroblastoma, adenocarcinoma de colon), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), cáncer cardíaco (p. ej., sarcoma, mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma); cáncer de pulmón (p. ej., carcinoma broncogénico, carcinoma alveolar, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma); diversos cánceres gastrointestinales (p. ej., cánceres de esófago, estómago, páncreas, intestino delgado, e intestino grueso); cáncer del tracto genitourinario (p. ej., riñón, vejiga y uretra, próstata, testículo); cáncer de hígado (p. ej., hepatoma, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma); cáncer de hueso (p. ej., sarcoma osteogénico, fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno, mieloma múltiple, tumor de células gigantes maligno cordoma, osteocondroma, condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes); cánceres del sistema nervioso (p. ej., del cráneo, meninges, cerebro, y médula espinal); cánceres ginecológicos (p. ej., útero, el cuello uterino, ovarios, vulva, vagina); cáncer hematológico (p. ej., cánceres relativos a la sangre, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano); cáncer de piel (p. ej., melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis); y cánceres de las glándulas suprarrenales (p. ej., neuroblastoma).

## Compuestos

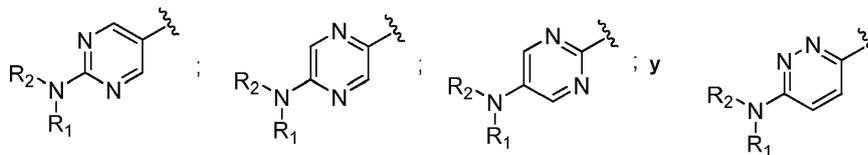
Se proporciona un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en donde,

cada uno de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , o  $X_4$  es independientemente N o  $CR'$ , en donde 2 de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , o  $X_4$  son N; cada  $R'$  es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o halo;  $R_1$  es H, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico,  $-C(O)R_5$ , o  $-S(O)_pR_5$ ; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y  $R_2$  es H, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico,  $-C(O)R_5$ , o  $-S(O)_pR_5$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; cada p es independientemente 0, 1, o 2; y cada  $R_5$  es independientemente H; alquilo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en donde  $R_1$  y  $R_2$  no son ambos simultáneamente H.

En una realización, que comprende el anillo X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, y X<sub>4</sub> se selecciona de entre los siguientes:



5 En otra realización, R<sup>2</sup> es H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, fenilo, naftilo, antraceno, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, furilo, tienilo, tiofenilo, tiazolilo, triazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo, o 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

10 En otra realización, R<sub>1</sub> es H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En una realización adicional, R<sub>1</sub> es H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropirano, 15 tiofenilo, o tetrahidrofuranilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

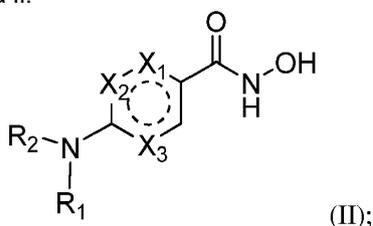
En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> está sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo 20 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, y nitro.

En una realización adicional, R<sub>1</sub> está sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre metilo, 25 fenilo, piridilo, morfolino, indolilo, pirazinilo, F, Cl, Br, metoxi, OCF<sub>3</sub> y trifluorometilo; cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente.

En ciertas realizaciones, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, 30 arilo, haloalquilo, haloalcoxi, halo, o alcoxi.

En otra realización, R<sup>2</sup> es H.

30 Se proporciona un compuesto de fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, 35 en donde,

cada uno de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, o X<sub>3</sub>, es independientemente N o CR', en donde 2 de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, o X<sub>3</sub> son N; 40 R<sub>2</sub> es H, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sub>1</sub> es H, alquilo, haloalquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocíclico o 45 carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

cada R' es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o halo.

En ciertas realizaciones, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> son N.

En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, fenilo, 50 piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En una realización adicional, R<sub>2</sub> está sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo 55 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, alcoxi, haloalquilo, halo, OH, NH<sub>2</sub>, NHR'', CN, N<sub>3</sub>, y NO<sub>2</sub> y R'' es H o alquilo.

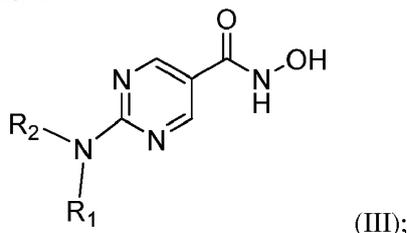
En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, fenilo, naftilo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, bencilo, fenetilo, o piridilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

5 En una realización adicional, R<sub>1</sub> está sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, alcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, halo, OH, NH<sub>2</sub>, NHR", CN, N<sub>3</sub>, y NO<sub>2</sub> y R" es H o alquilo.

10 En otra realización, R<sup>2</sup> es H.

Se proporciona un compuesto de fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en donde,

15 R<sup>2</sup> es H, metilo, piridilo, o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; R<sub>1</sub> es H, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, bencilo, fenetilo, piridilo, o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

20 En una realización, R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, metoxi, y CF<sub>3</sub>. En ciertas realizaciones, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido.

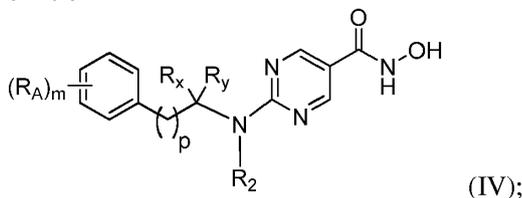
25 En otras realizaciones, R<sub>1</sub> está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre metilo, fenilo, piridilo, morfolino, indolilo, pirazinilo, F, Cl, Br, metoxi, OCF<sub>3</sub>, trifluorometilo, OH, NH<sub>2</sub>, CN y NO<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> que además está sustituido por alquilo, arilo, haloalquilo, halo, o alcoxi. En ciertas realizaciones, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar opcionalmente sustituido.

30 En otra realización, R<sup>2</sup> es H.

En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo o piridilo, y R<sup>2</sup> es H o Me.

35 En una realización adicional, R<sub>1</sub> está sustituido adicionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, halo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, carbocíclico, heterocíclico, y NO<sub>2</sub>. En otra realización adicional, R<sub>1</sub> está sustituido adicionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, F, Cl, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, fenilo, piridilo, morfolinilo, o NO<sub>2</sub>.

Se proporciona un compuesto de fórmula IV:



40 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en donde,

45 R<sub>2</sub> es H, alquilo, haloalquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, -C(O)R<sub>5</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R<sub>x</sub> es H, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, -C(O)R<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R<sub>y</sub> es H, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, -C(O)R<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o

50 R<sub>x</sub> y R<sub>y</sub> junto con el carbono al que están unidos cada uno, forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada

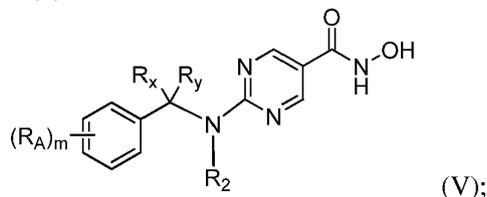
uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

cada  $R_A$  es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halo, OH,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ , o  $-\text{NH}_2$ ; o dos grupos  $R_A$  junto con los átomos a los que están unidos cada uno, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido;

5 m es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0, 1, 2, o 3.

Se proporciona un compuesto de fórmula V:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en donde,

$R^2$  es H, alquilo, haloalquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

15  $R_x$  es H, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ ; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

$R_y$  es H, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ ; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o

20  $R_x$  y  $R_y$  junto con el carbono al que están unidos cada uno, forma un cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

cada  $R_A$  es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halo, OH,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ , o  $-\text{NH}_2$ ; o dos grupos  $R_A$  junto con los átomos a los que están unidos cada uno, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido; y m es 0, 1, 2, 3, o 4.

25 En una realización,  $R^2$  es H o Me.

En otras realizaciones,  $R_x$  es H, alquilo, o arilo; y  $R_y$  es H o alquilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

30 En ciertas realizaciones,  $R_x$  es H, metilo, etilo, o fenilo.

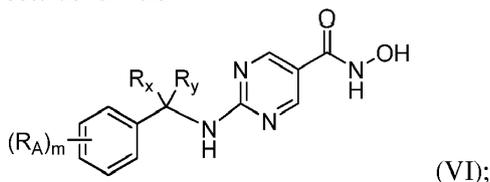
En una realización adicional,  $R_y$  es H, metilo o etilo.

35 En otras realizaciones adicionales,  $R_x$  y  $R_y$  junto con el carbono al que están unidos cada uno, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

40 En ciertas realizaciones,  $R_x$  y  $R_y$  junto con el carbono al que están unidos cada uno, forman tetrahidropirano, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, oxazolidina, o imidazolidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En otras realizaciones adicionales,  $R_A$  es H, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halo, OH,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ , o  $-\text{NH}_2$  y m es 0 o 1.

45 La invención proporciona un compuesto de fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en donde,

50  $R_x$  y  $R_y$  junto con el carbono al que están unidos cada uno, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, tetrahidropirano, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahydrofurano,

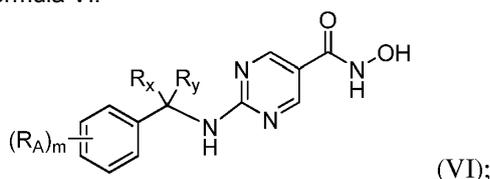
tetrahidrotiofeno, pirrolidina, oxazolidina o imidazolidina;  
 cada  $R_A$  es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halo, OH,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ , o  $-\text{NH}_2$ ; o dos grupos  $R_A$  junto con los átomos a los que están unidos cada uno, pueden formar un anillo; y  
 m es 0, 1, o 2.

En una realización,  $R_x$  y  $R_y$  junto con el carbono al que están unidos cada uno, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o tetrahidropirano.

En otra realización, m es 1 o 2, y cada  $R_A$  es independientemente metilo, fenilo, F, Cl, metoxi,  $\text{OCF}_3$  o  $\text{CF}_3$ ; o dos grupos  $R_A$  junto con los átomos a los que están unidos cada uno, pueden formar un anillo cicloalquilo o heterocíclico.

En otras realizaciones, m es 0.

Se proporciona un compuesto de fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en donde,

$R_x$  es H, alquilo, o arilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;  
 $R_y$  es H o alquilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;  
 cada  $R_A$  es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halo, OH,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ , o  $-\text{NH}_2$ ; o dos grupos  $R_A$  pueden formar juntos un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico; y  
 m es 0, 1, o 2.

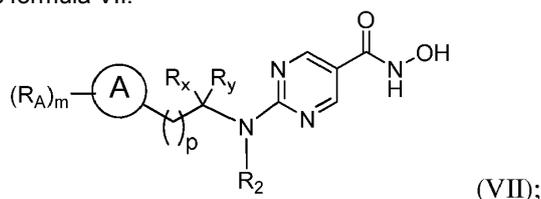
En algunas realizaciones,  $R_x$  es H, metilo, etilo, o fenilo.

En otras realizaciones,  $R_y$  es H, metilo o etilo.

En ciertas realizaciones, m es 1 o 2, y cada  $R_A$  es independientemente metilo, fenilo, F, Cl, metoxilo, o  $\text{CF}_3$ ; o dos grupos  $R_A$  pueden formar juntos un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico.

En otras realizaciones, m es 0.

Se proporciona un compuesto de fórmula VII:

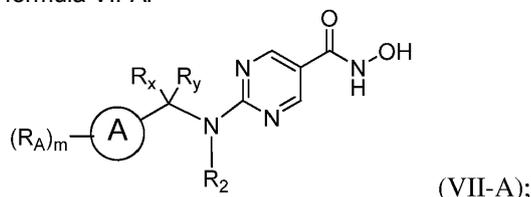


o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en donde,

el anillo A es un heteroarilo o heterocíclico;  
 $R^2$  es H, alquilo, haloalquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;  
 $R_x$  es H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ ; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;  
 $R_y$  es H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ ; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o  
 $R_x$  y  $R_y$  junto con el carbono al que están unidos cada uno, forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;  
 cada  $R_A$  es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halo, OH,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ , o  $-\text{NH}_2$ ; o dos grupos  $R_A$  pueden formar juntos un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico;

m es 0, 1, 2, 3, o 4; y  
p es 0, 1, 2, o 3.

Se proporciona un compuesto de fórmula VII-A:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo,  
en donde,

10 el anillo A es un heteroarilo o heterocíclico;  
R<sup>2</sup> es H, alquilo, haloalquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, -C(O)R<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>,  
cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;  
R<sub>x</sub> es H, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocíclico,  
15 carbocíclico,  
-C(O)R<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;  
R<sub>y</sub> es H, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocíclico,  
carbocíclico,  
-C(O)R<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>5</sub>; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o  
R<sub>x</sub> y R<sub>y</sub> junto con el carbono al que están unidos cada uno, forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada  
20 uno de los cuales está opcionalmente sustituido;  
cada R<sub>A</sub> es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo,  
heteroarilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halo, OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, o -NH<sub>2</sub>; o dos grupos R<sub>A</sub> pueden formar  
juntos un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico; y  
m es 0, 1, 2, 3, o 4.

25 En ciertas realizaciones, el anillo A es acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo,  
benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo,  
benzimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo,  
2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo,  
30 imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo,  
isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftilidinilo,  
octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo,  
oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo,  
fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo,  
35 pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo,  
2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo,  
tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-  
tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo,  
40 triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, o xantenilo.

40 En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es H o Me.

En diversas realizaciones, R<sub>x</sub> es H, alquilo, arilo, o heteroarilo.

En ciertas realizaciones, R<sub>y</sub> es H, alquilo, arilo, o heteroarilo.

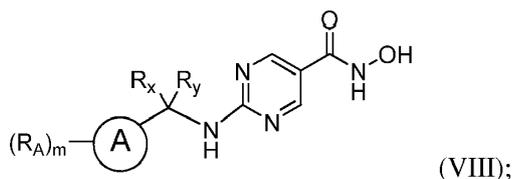
45 En diversas realizaciones, R<sub>x</sub> es H, metilo o piridina, y R<sub>y</sub> es H.

En ciertas realizaciones, R<sub>x</sub> y R<sub>y</sub> junto con el carbono al que están unidos cada uno, forman un ciclopropilo,  
ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

50 En otra realización, R<sub>x</sub> y R<sub>y</sub> junto con el carbono al que están unidos cada uno, forman tetrahidropirano, piperidina,  
piperazina, morfolina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, pirrolidina, oxazolidina, o imidazolidina, cada uno de los  
cuales está opcionalmente sustituido.

55 En diversas realizaciones, R<sub>A</sub> es H, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo,  
heteroarilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halo, OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, o -NH<sub>2</sub>; y m es 0 o 1.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VIII:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo,  
en donde,

5 el anillo A es benzofuranilo, benzotiofuranilo, furanilo, imidazolinilo, imidazolilo, isoquinolinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiofenilo, o triazinilo;

10  $R_x$  y  $R_y$  junto con el carbono al que están unidos cada uno, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, tetrahidropirano, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, oxazolidina o imidazolidina;

15 cada  $R_A$  es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halo, OH,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ , o  $-\text{NH}_2$ ; o dos grupos  $R_A$  pueden formar juntos un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico; y  
m es 0, 1, o 2.

15 En ciertas realizaciones, el anillo A es benzofuranilo, benzotiofuranilo, furanilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, o tiofenilo.

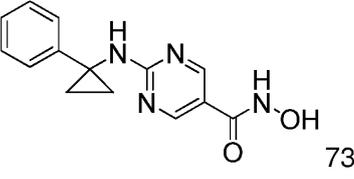
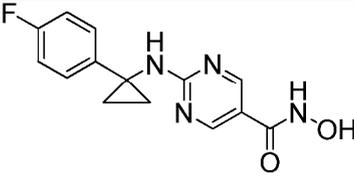
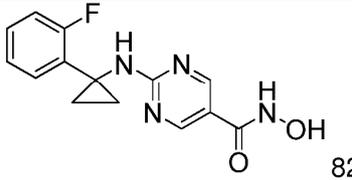
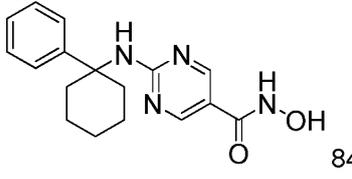
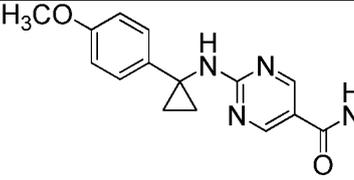
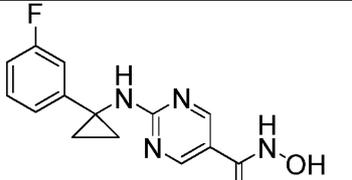
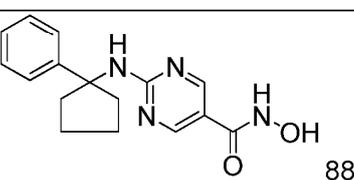
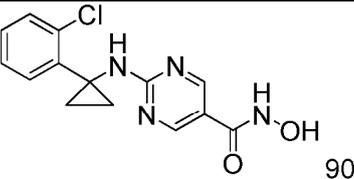
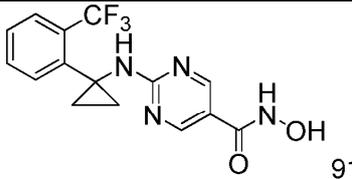
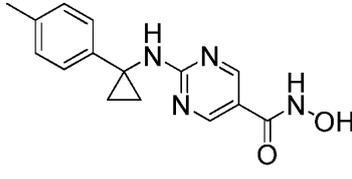
20 En otras realizaciones,  $R_x$  y  $R_y$  junto con el carbono al que están unidos cada uno, forman un ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o tetrahidropirano.

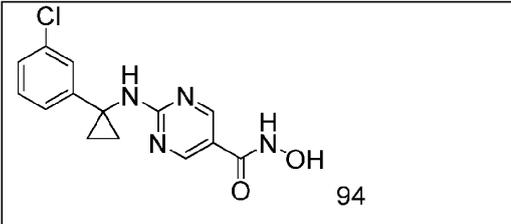
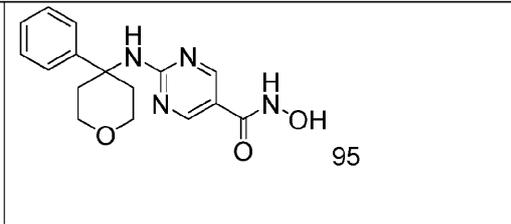
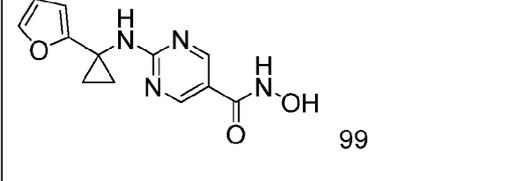
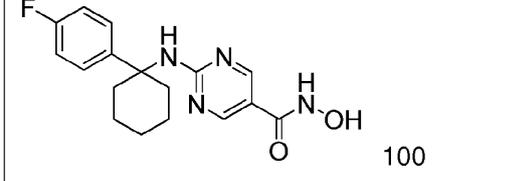
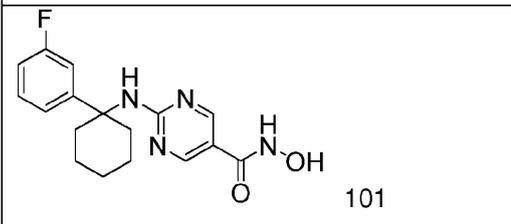
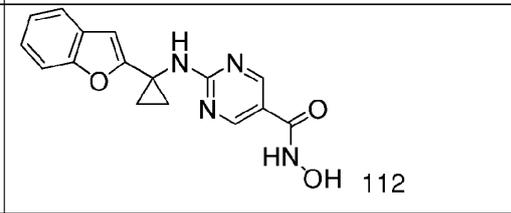
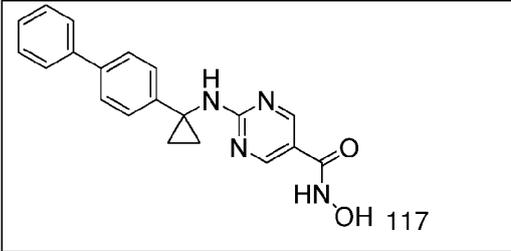
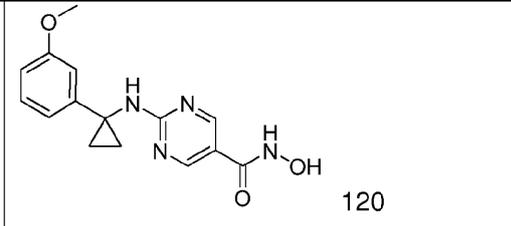
En ciertas realizaciones, m es 1, y  $R_A$  es F, Cl, metoxilo, o  $\text{CF}_3$ .

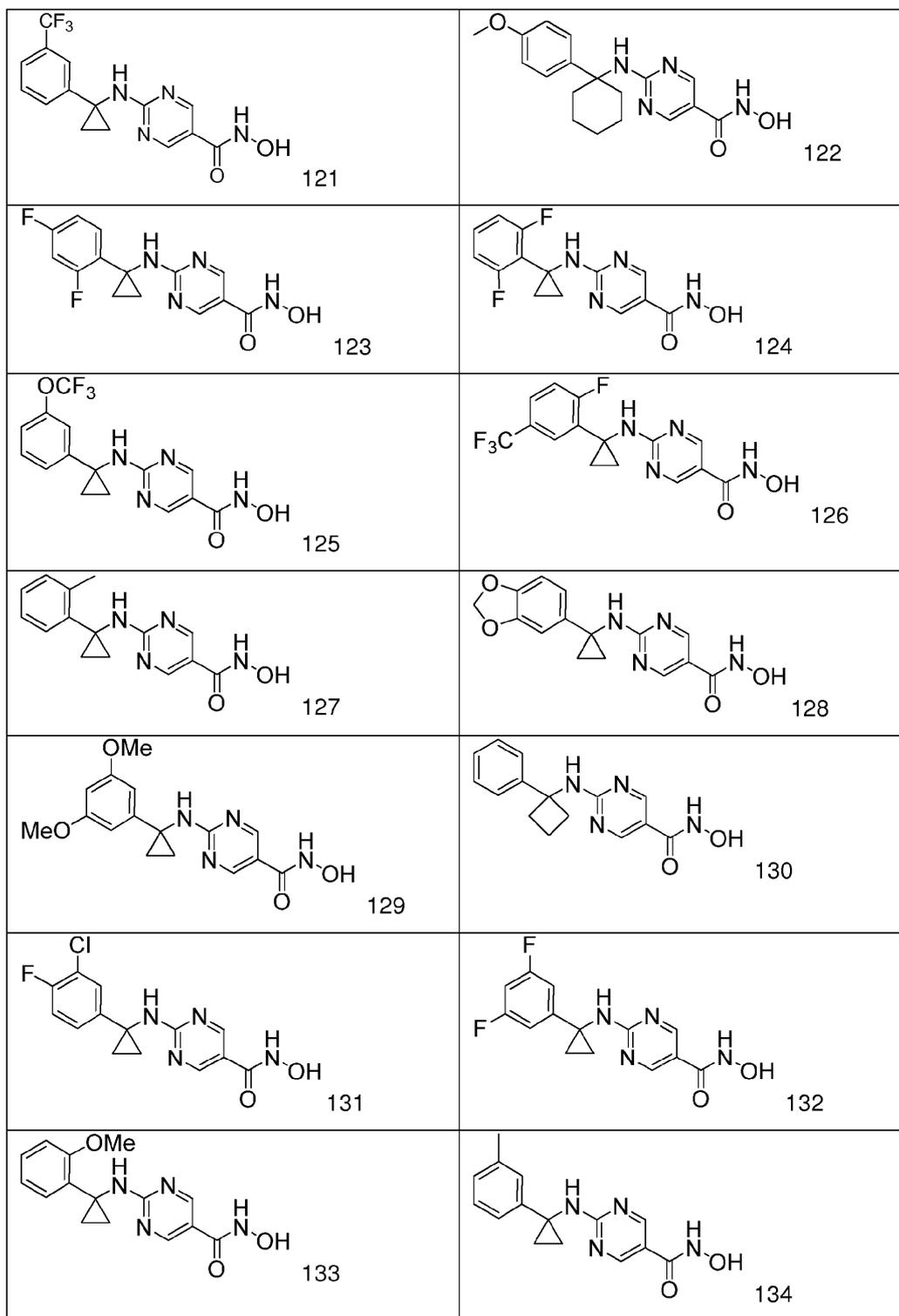
25 En otras realizaciones, m es 0.

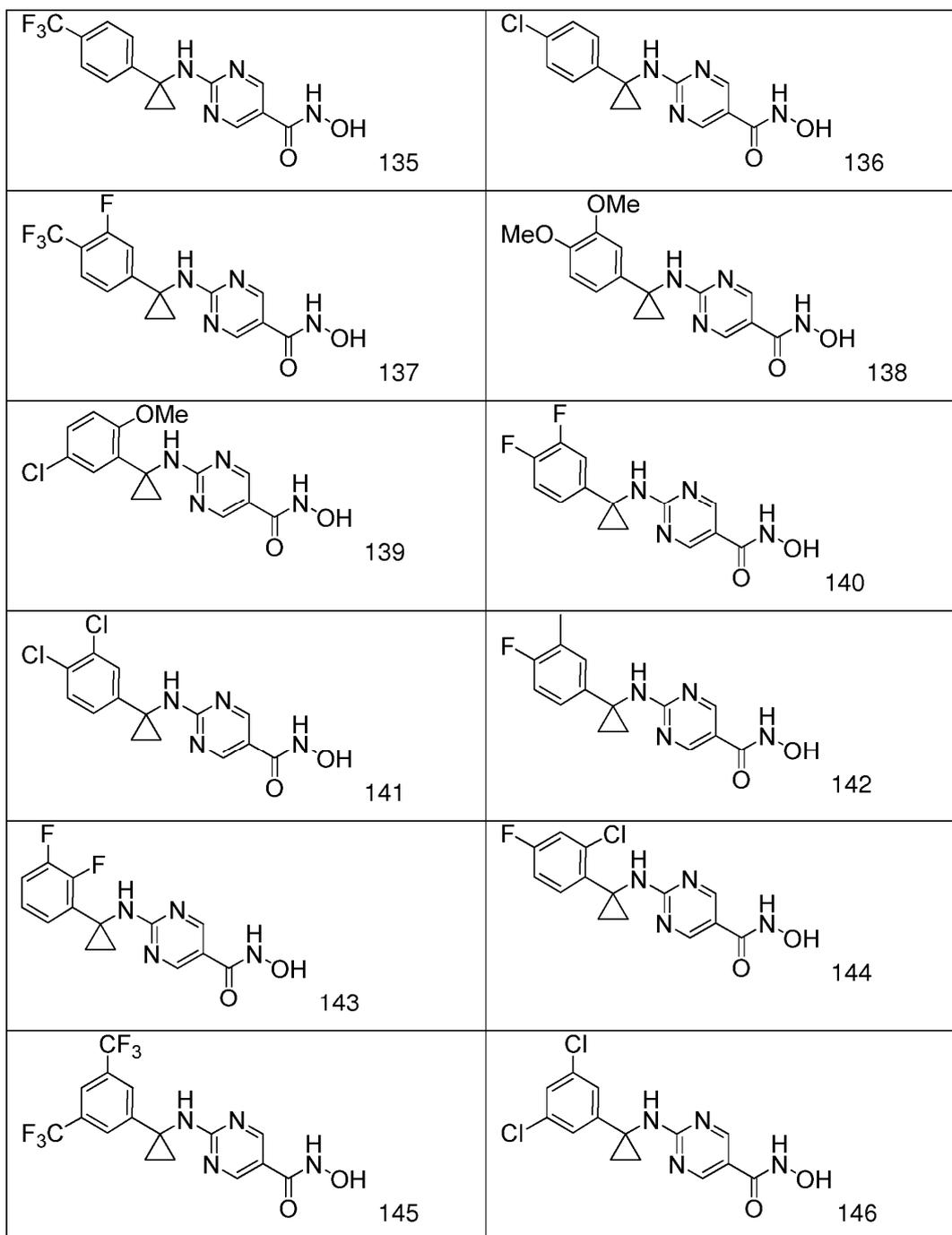
Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos de la Tabla 1 siguiente.

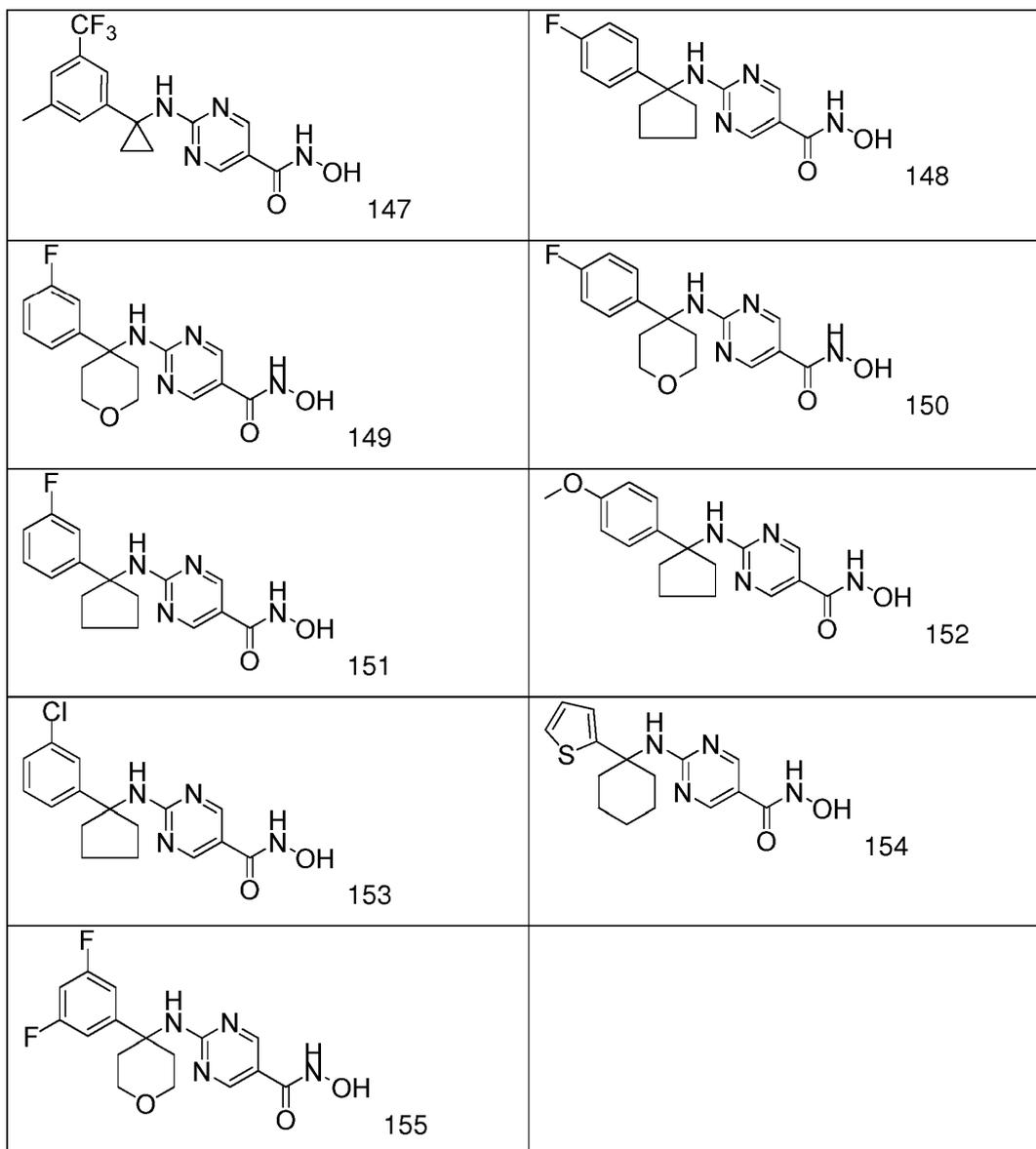
Tabla 1

|   |  |
|---|--|
| <br>73   |  |
| <br>81   | <br>82   |
|   | <br>84   |
| <br>97  | <br>87  |
| <br>88 |  |
| <br>90 | <br>91 |
|   | <br>93 |

|  |   |
|--|---|
|  <p>94</p>    |  <p>95</p>    |
|  |  <p>98</p>     |
|  <p>99</p>    |  <p>100</p>   |
|  <p>101</p>  |   |
|  |  <p>112</p> |
|  <p>117</p> |   |
|  |  <p>120</p> |

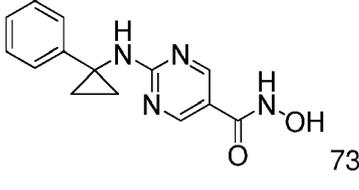
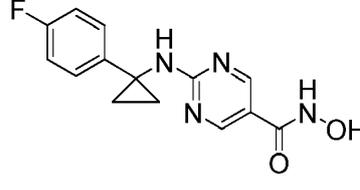
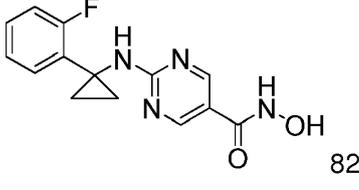
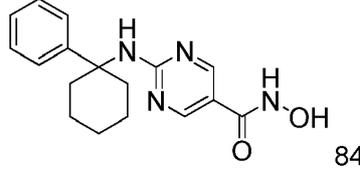
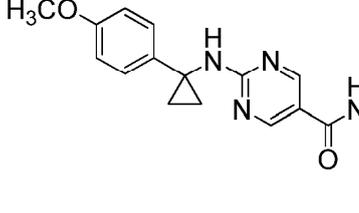
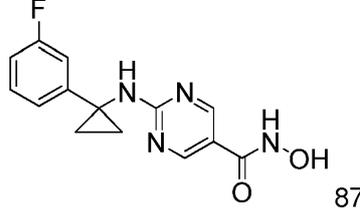
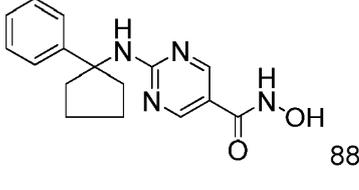
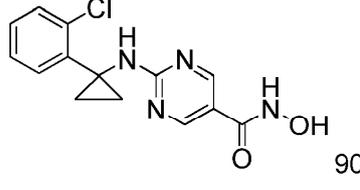
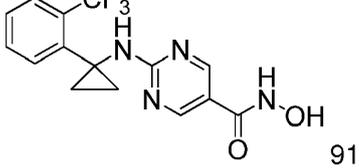
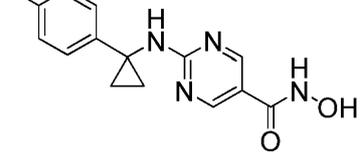


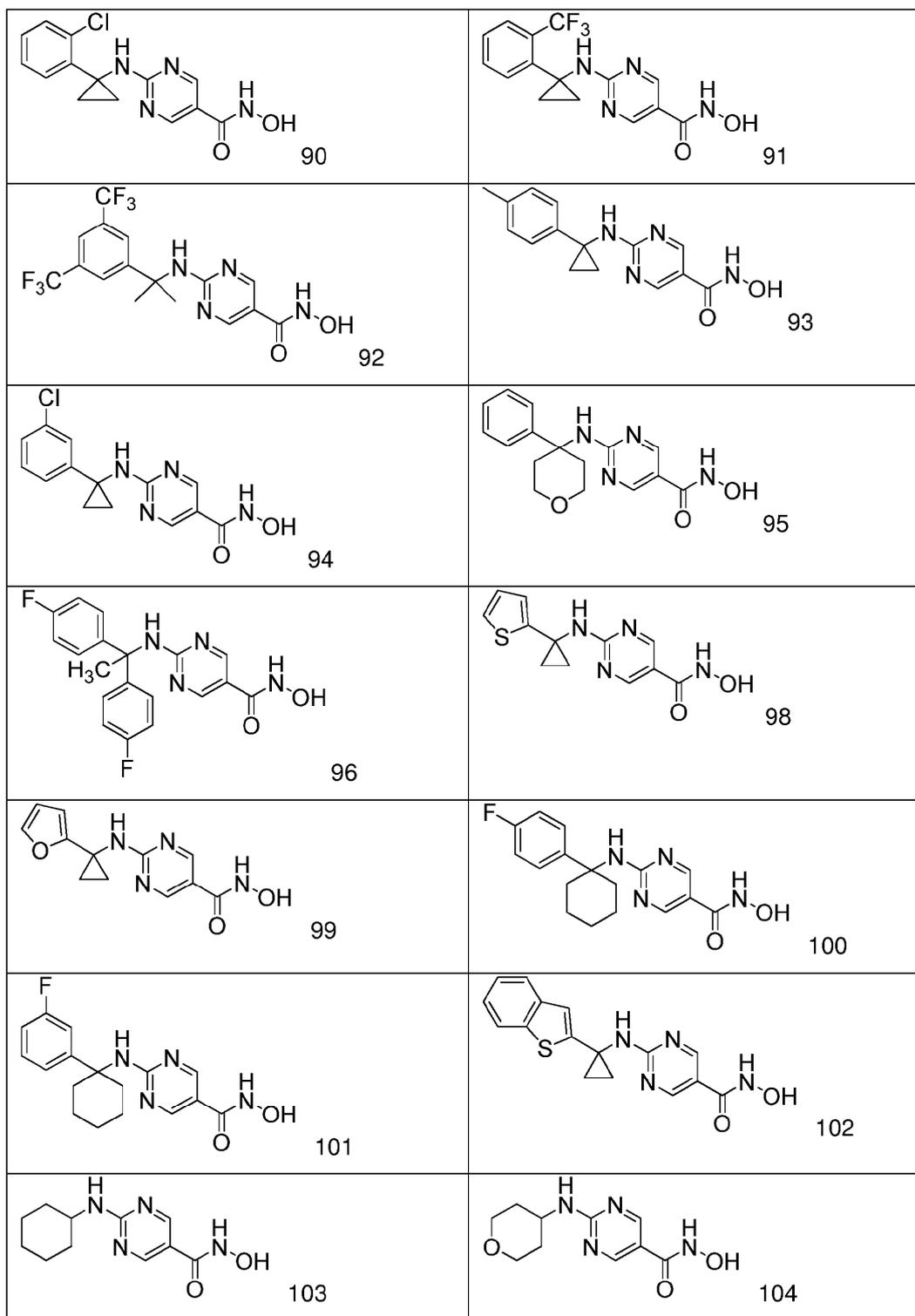


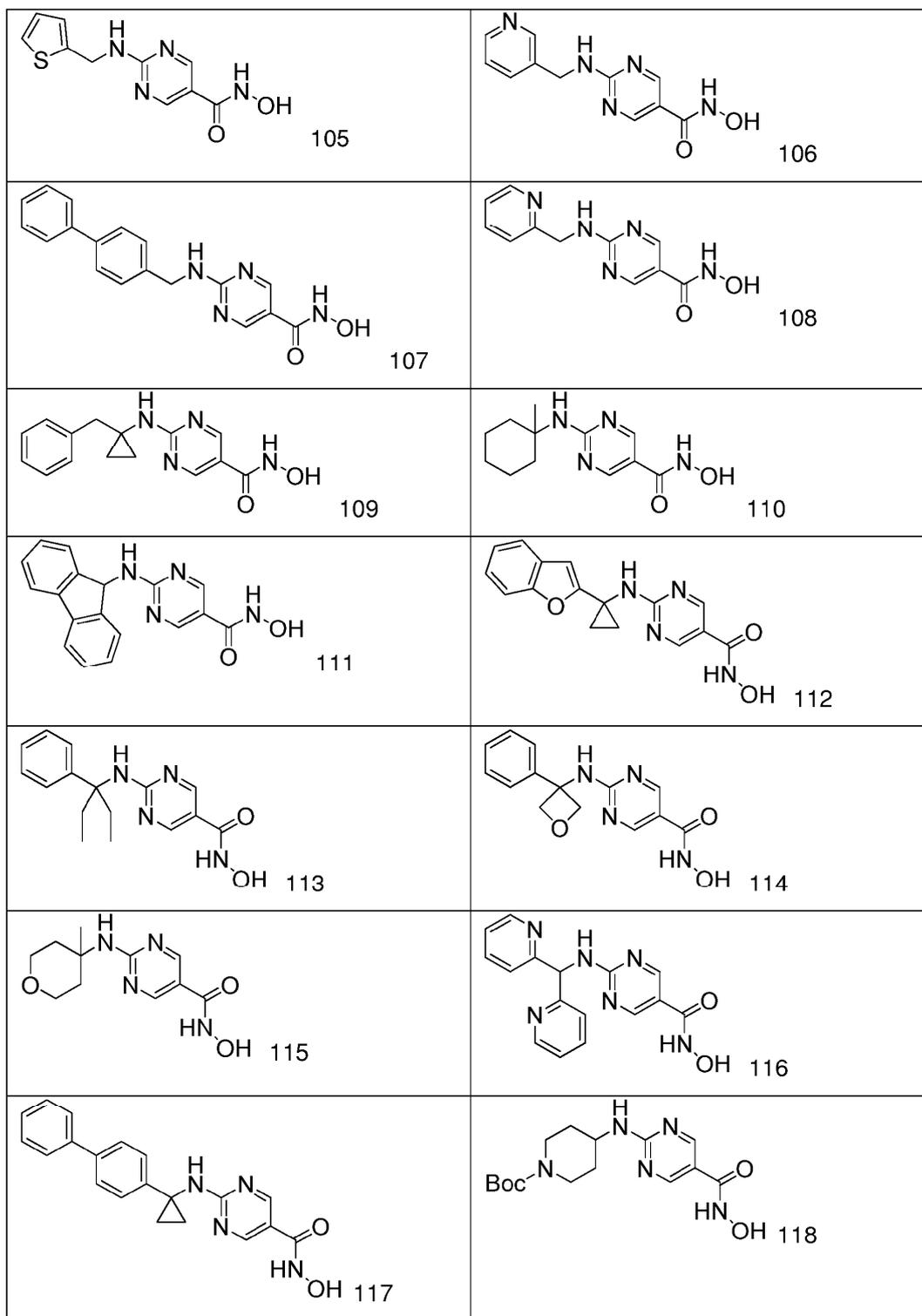


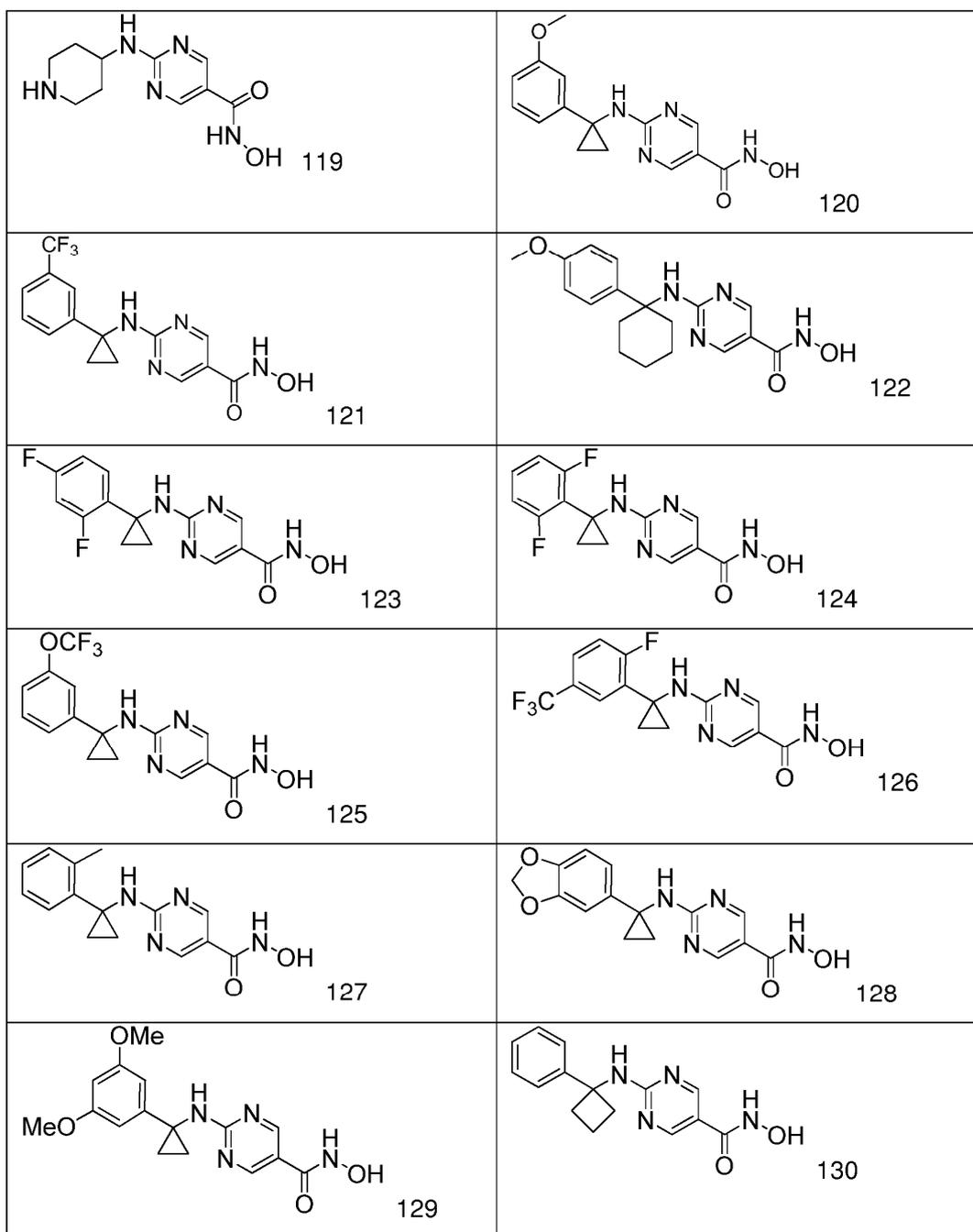
En ciertas realizaciones, el compuesto de la invención se selecciona entre la Tabla 2:

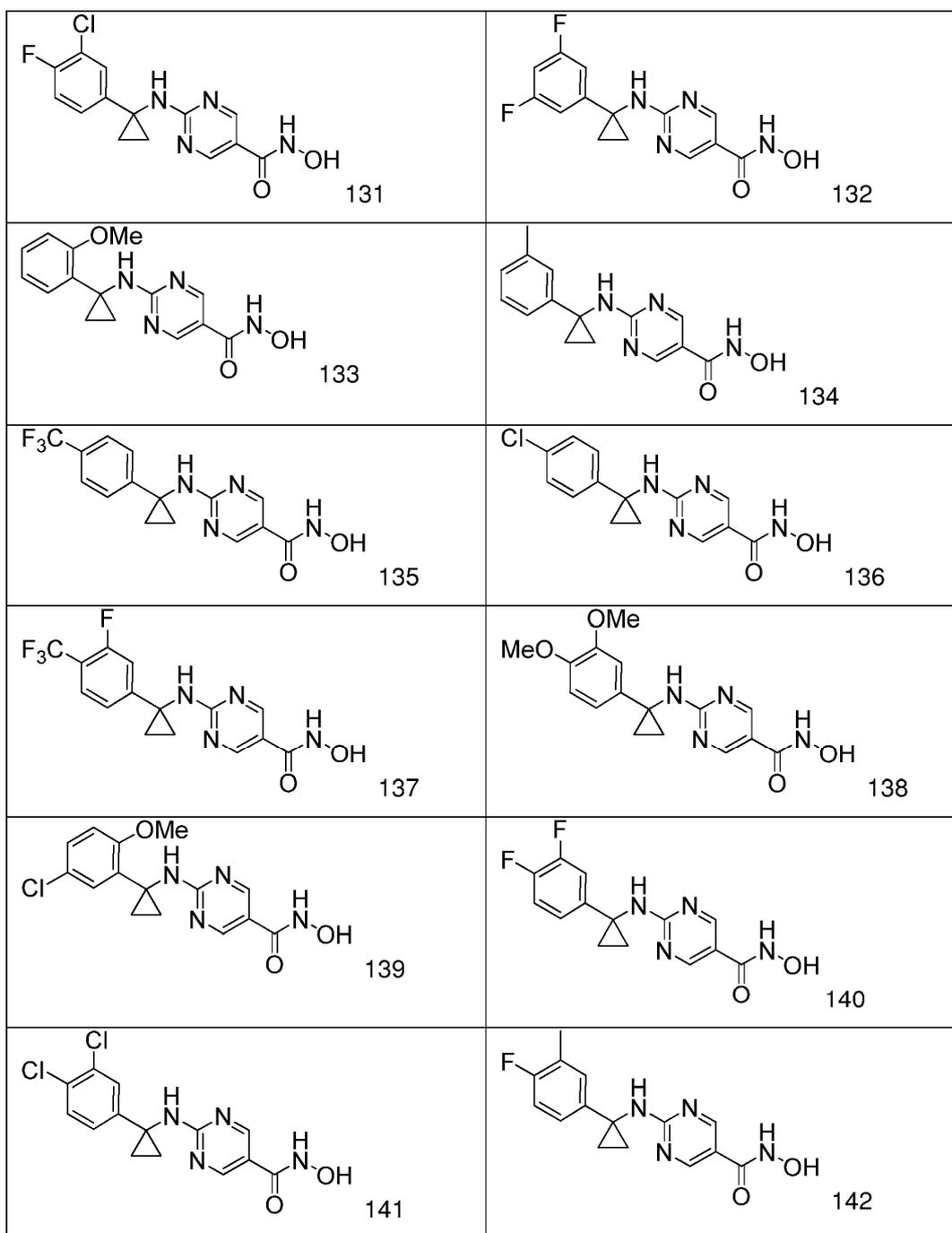
Tabla 2

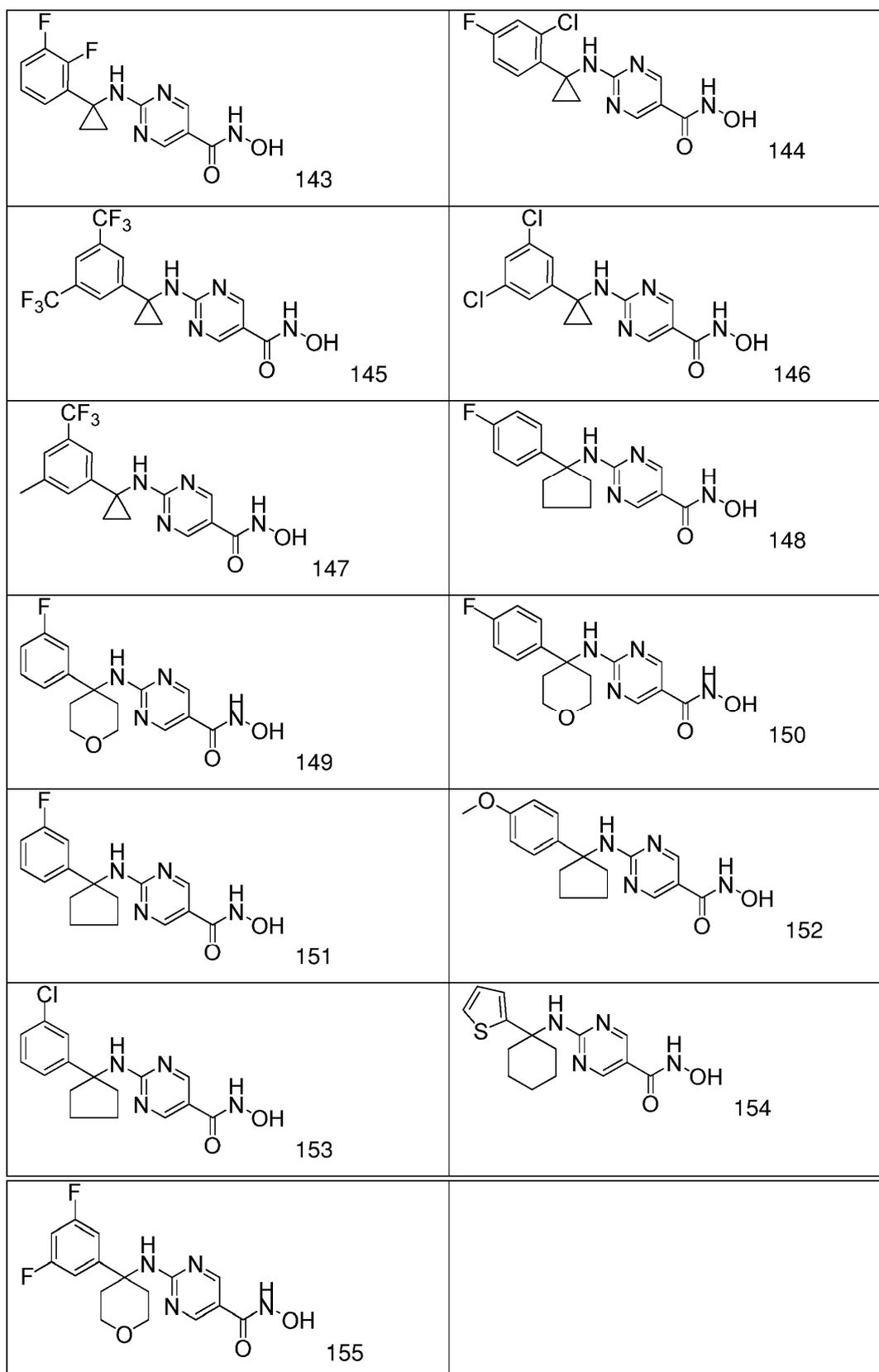
|   |  |
|---|--|
|  <p>73</p>   |  <p>81</p>   |
|  <p>82</p>   |  <p>84</p>   |
|  <p>97</p>   |  <p>87</p>   |
|  <p>88</p> |  <p>90</p> |
|  <p>91</p> |  <p>93</p> |





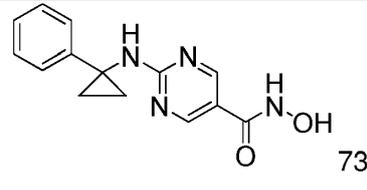
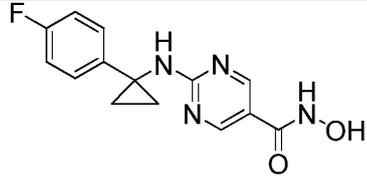
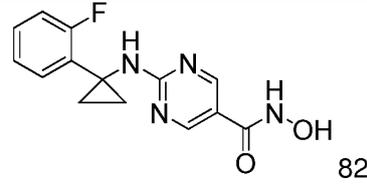
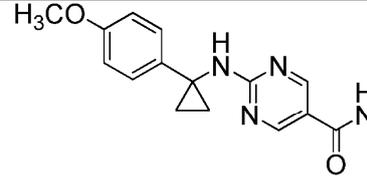
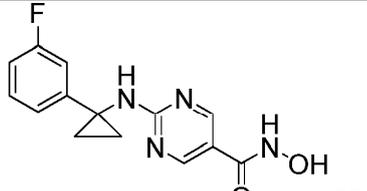
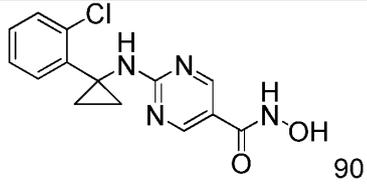
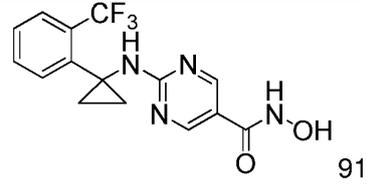
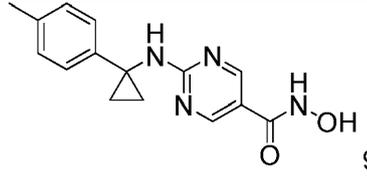
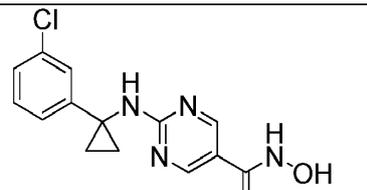
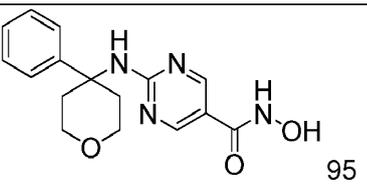






En ciertas realizaciones, el compuesto de la invención se selecciona entre la Tabla 2:

Tabla 2

|  |   |
|--|---|
|  73   |  81   |
|  82   |  84   |
|  97   |  87   |
|  88  |  90  |
|  91 |  93 |
|  94 |  95 |

5

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

- 10 En realizaciones preferidas, un compuesto útil en la invención tiene una o más de las siguientes propiedades: el compuesto es capaz de inhibir al menos una histona desacetilasa; el compuesto es capaz de inhibir HDAC6; el compuesto es un inhibidor selectivo de HDAC6; el compuesto se une al dominio de unión a poli-ubiquitina de HDAC6; el compuesto es capaz de inducir apoptosis en células cancerosas (especialmente células de mieloma múltiple, células de linfoma no hodgkiniano (NML), células de cáncer de mama, células de leucemia mielógena aguda (AML)); y/o el compuesto es capaz de inhibir la formación de agresoma.
- 15

En ciertas realizaciones preferidas, un compuesto de la invención comprende un radical de unión a metal, preferiblemente un radical de unión a zinc, tal como un hidroxamato. Como se señaló anteriormente, ciertos hidroxamatos son potentes inhibidores de la actividad de HDAC6; sin desear estar limitado por la teoría, se cree que

la potencia de estos hidroxamatos se debe, al menos en parte, a la capacidad de los compuestos para unirse zinc. En realizaciones preferidas, un compuesto de la invención incluye al menos una porción o región que puede conferir selectividad para una diana biológica implicada en la vía del agresoma, por ejemplo, una diana biológica que tiene actividad tubulina desacetilasa (TDAC) o HDAC, por ejemplo, HDAC6. Por lo tanto, en ciertas realizaciones preferidas, un compuesto de la invención incluye un radical de unión a zinc separado de otras porciones de la molécula que son responsables de la unión a la diana biológica.

La invención también proporciona una composición farmacéutica o un éster o sal farmacéuticamente aceptable, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto como se describe en la presente memoria (p. ej., de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en la presente memoria. Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto como se describe en la presente memoria (p. ej., de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria) para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad de la presente memoria.

En otro aspecto, la invención proporciona un método de síntesis de un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria. La síntesis de los compuestos de la invención se puede encontrar en los Ejemplos siguientes.

Otra realización es un método de preparación de un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria utilizando cualquiera, o una combinación de, las reacciones definidas en la presente memoria. El método puede incluir el uso de uno o más intermedios o reactivos químicos definidos en la presente memoria.

Otro aspecto es un compuesto marcado isotópicamente de cualquiera de las fórmulas definidas en la presente memoria. Tales compuestos tienen uno o más átomos isotópicos que pueden ser radiactivos o no (p. ej.,  $^3\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ ) introducidos en el compuesto. Tales compuestos son útiles para estudios de metabolismo de fármacos y de diagnóstico, así como para aplicaciones terapéuticas.

Un compuesto de la invención puede prepararse en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención se puede preparar haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable.

Alternativamente, las formas salinas de los compuestos de la invención pueden prepararse utilizando sales de las sustancias de partida o intermedios.

Las formas de ácido o de base libre de los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de la forma de sal de adición de base o sal de adición de ácido correspondientes, respectivamente. Por ejemplo un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de ácido se puede convertir en la correspondiente base libre mediante tratamiento con una base adecuada (p. ej., solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de base puede convertirse en el ácido libre correspondiente mediante tratamiento con un ácido adecuado (p. ej., ácido clorhídrico, etc.).

Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden preparar por medios conocidos por los expertos normales en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se puede encontrar en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", tercera edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999 y ediciones posteriores de la misma.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente, o formarse durante el procedimiento de la invención, como solvatos (p. ej., hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se puede preparar convenientemente mediante recristalización en una mezcla acuosa/disolvente orgánico, utilizando disolventes orgánicos tales como dioxano, tetrahidrofurano o metanol.

Los ácidos y bases útiles en los métodos en la presente memoria son conocidos en la técnica. Los catalizadores ácidos son cualquier sustancia química ácida, que puede ser inorgánica (p. ej., ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico, tricloruro de aluminio) u orgánica (p. ej., ácido canforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, triflato de iterbio) en la naturaleza. Los ácidos son útiles en cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas. Las bases son cualquier sustancia química alcalina, que puede ser inorgánica (p. ej., bicarbonato de sodio, hidróxido de potasio) u orgánica (p. ej., trietilamina, piridina) en la naturaleza. Las bases son útiles en cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas.

Además, algunos de los compuestos de esta invención tienen uno o más dobles enlaces, o uno o más centros asimétricos. Tales compuestos pueden presentarse en forma de racematos, mezclas racémicas, enantiómeros

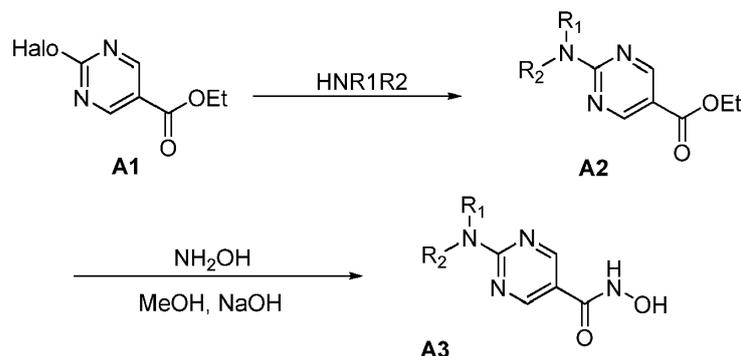
individuales, diastereómeros individuales, mezclas diastereoméricas, y formas isoméricas dobles *cis* o *trans* o *E* o *Z*, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S), o como (D) o (L) para los aminoácidos. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Los isómeros ópticos pueden prepararse a partir de sus respectivos  
5 precursores ópticamente activos mediante los procedimientos descritos anteriormente, o resolviendo las mezclas racémicas. La resolución puede llevarse a cabo en presencia de un agente de resolución, mediante cromatografía o mediante cristalización repetida o mediante alguna combinación de estos mecanismos que son conocidos para los expertos en la técnica. Se pueden encontrar más detalles con respecto a las resoluciones en Jacques, et al.,  
10 Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981). Los compuestos de esta invención también pueden estar representados en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos tanto *E*  
15 como *Z*. Del mismo modo, también se pretende que estén incluidas todas las formas tautoméricas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece en la presente memoria se selecciona solamente por conveniencia y no se pretende designar una configuración particular a menos que el texto lo establezca de esa manera; por tanto, un doble enlace carbono-carbono representado arbitrariamente en la presente memoria como *trans* puede ser *cis*, *trans*, o una mezcla de los dos en cualquier proporción. Todas estas formas isoméricas de dichos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los  
20 compuestos descritos en la presente memoria se incluyen expresamente en la presente invención.

Los compuestos sintetizados pueden ser separados a partir de una mezcla de reacción y purificados adicionalmente por un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión, o recristalización. Como puede apreciarse por el experto en la técnica, otros métodos de sintetizar los compuestos de las fórmulas de la  
25 presente memoria serán evidentes para los expertos normales en la técnica. Además, las diversas etapas sintéticas se pueden realizar en una secuencia u orden alternativo para proporcionar los compuestos deseados. Además, los disolventes, temperaturas, duraciones de reacción, etc. definidos en la presente memoria tienen únicamente el propósito de ilustrar y un experto con un conocimiento práctico normal en la técnica reconocerá que la variación de las condiciones de reacción puede producir los compuestos deseados de la presente invención. Las  
30 transformaciones de química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas tales como las descritas por R. Larock, en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2<sup>a</sup>. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994);  
35 y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de los mismos.

En realizaciones, la invención proporciona los compuestos intermedios de las fórmulas definidas en la presente memoria y los métodos de conversión de estos compuestos en compuestos de las fórmulas de la presente memoria  
40 (p. ej., en los esquemas de la presente memoria) que comprenden hacer reaccionar un compuesto de la presente memoria con uno o más reactivos en una o más transformaciones químicas (incluyendo las proporcionadas en la presente memoria) para proporcionar de ese modo el compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria o un compuesto intermedio del mismo.

Los métodos sintéticos descritos en la presente memoria también pueden incluir, además, las etapas ya sea antes o después de cualquiera de las etapas que se describen en cualquier esquema, para añadir o eliminar grupos  
45 protectores adecuados con el fin de permitir en última instancia, la síntesis del compuesto de las fórmulas descritas en la presente memoria. Los métodos delineados en la presente memoria contemplan la conversión de compuestos de una fórmula en compuestos de otra fórmula (p. ej., en el Esquema A, A1 a A2; A2 a A3; A1 a A3). El procedimiento de conversión se refiere a una o más transformaciones químicas, que se pueden realizar *in situ*, o con aislamiento de compuestos intermedios. Las transformaciones pueden incluir la reacción de los compuestos de  
50 partida o productos intermedios con reactivos adicionales utilizando mecanismos y protocolos conocidos en la técnica, incluyendo aquellos de las referencias citadas en la presente memoria. Los intermedios se pueden utilizar con o sin purificación (p. ej., filtración, destilación, sublimación, cristalización, trituración, extracción en fase sólida y  
55 cromatografía).

Esquema A



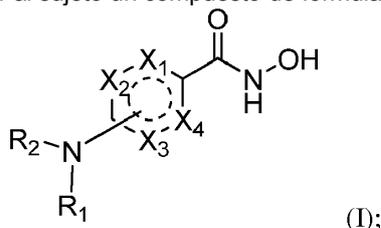
5 Los compuestos de esta invención pueden ser modificados anclando varias funcionalidades a través de cualquier medio de síntesis delineado en la presente memoria para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (p. ej., sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

10 Los compuestos de la invención se definen en la presente memoria por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando un compuesto es referido tanto por una estructura química como por un nombre químico, y la estructura química y el nombre químico están en desacuerdo, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

15 La enumeración de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en la presente memoria incluye las definiciones de dicha variable como un solo grupo o combinación de los grupos mencionados. La enumeración de una realización en la presente memoria incluye esa realización como cualquier realización única o combinada con cualquier otra realización o porciones de las misma. La enumeración de una realización de una variable en la presente memoria incluye esa realización como cualquier realización única o combinada con cualquier otra realización o porciones de la misma.

25 **Métodos**

Se proporciona un método para inhibir selectivamente HDAC6 sobre otras HDAC (p. ej., HDAC1, HDAC2, HDAC3) en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula I:



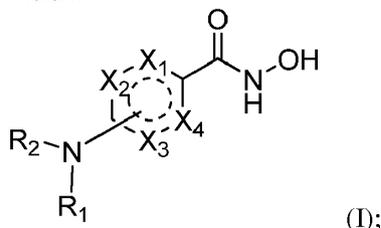
30 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en donde, cada uno de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , o  $X_4$  es independientemente N o CR', en donde 2 de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , o  $X_4$  son N; cada R' es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o halo;  $R_1$  es H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ ; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y  $R_2$  es H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_5$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; p es 0, 1, o 2; cada  $R_5$  es independientemente H; alquilo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en donde  $R_1$  y  $R_2$  no son ambos simultáneamente H.

45 En una realización, el compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria tiene una selectividad para HDAC6 de 5 a 1000 veces más que otras HDAC.

En otra realización, el compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria tiene una selectividad para HDAC6 cuando se somete a ensayo en un análisis enzimático de HDAC de aproximadamente 5 a 1000 veces más que otras HDAC.

- 5 En ciertas realizaciones, el compuesto tiene una selectividad para HDAC6, de 15 a 40 veces sobre otras HDAC.

Se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad mediada por HDAC6 en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula I:



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en donde,

- 15 cada uno de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , o  $X_4$  es independientemente N o  $CR'$ , en donde 2 de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , o  $X_4$  son N; cada  $R'$  es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o halo;  $R_1$  es H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico,  $-C(O)R_5$ ,  $-S(O)_pR_5$ ; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y  $R_2$  es H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico,  $-C(O)R_5$ ,  $-S(O)_pR_5$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;  $p$  es 0, 1, o 2;
- 20 cada  $R_5$  es independientemente H; alquilo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en donde  $R_1$  y  $R_2$  no son ambos simultáneamente H.

- 25 En ciertas realizaciones, la enfermedad es cáncer o una enfermedad proliferativa.

En una realización adicional, la enfermedad es cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer gástrico, cáncer pancreático, glioma, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, leucemias, linfomas, mielomas, y tumores sólidos.

En una realización adicional, el cáncer es mieloma múltiple.

- 35 En otras realizaciones, la enfermedad es la enfermedad de Wilson, ataxia espinocerebelar, enfermedad priónica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alexander, hepatopatía alcohólica, fibrosis quística, enfermedad de Pick, distrofia muscular espinal o demencia por cuerpos de Lewy.

- 40 En otras realizaciones, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria, inmunitaria y autoinmunitaria incluyendo, pero no limitada a, afecciones artríticas, tales como, artritis reumatoide, osteoartritis; artritis juvenil, espondilitis reumatoide; psoriasis; lesión por perfusión post-isquémica; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, eczema, asma, psoriasis, lesión por isquemia/reperfusión, colitis ulcerosa, síndrome de dificultad respiratoria aguda, artritis psoriásica, artritis infecciosa, artritis crónica progresiva, artritis deformante, osteoartritis, artritis traumática, artritis gotosa, síndrome de Reiter, policondritis, sinovitis aguda y espondilitis, glomerulonefritis (con o sin síndrome nefrótico), trastornos hematológicos autoinmunitarios (p. ej., anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia idiopática y neutropenia), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de anfitrión contra injerto, enfermedad de injerto contra anfitrión, rechazo de aloinjerto, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, escleroderma, diabetes (tipo I y tipo II), hepatitis activa (aguda y crónica), cirrosis binaria primaria, miastenia gravis, esclerosis múltiple (EM), lupus eritematoso generalizado, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, quemaduras solares de la piel, insuficiencia renal crónica, síndrome de Stevens-Johnson, esprue idiopático, sarcoidosis, síndrome de Guillain-Barre, uveítis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, otitis media, enfermedad periodontal, fibrosis intersticial pulmonar, asma, bronquitis, rinitis, sinusitis, neumoconiosis, síndrome de insuficiencia pulmonar, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar, silicosis, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

En una realización, los inhibidores de HDAC6 de la invención son útiles para el tratamiento de una cualquiera o más

de las siguientes enfermedades o trastornos autoinmunitarios, lupus eritematoso generalizado, tiroiditis autoinmunitaria, dermatitis (incluyendo dermatitis atópica y dermatitis eccematosa), psoriasis, incluyendo queratoconjuntivitis seca secundaria a Síndrome de Sjögren, alopecia areata, respuestas alérgicas debidas a reacciones por picadura de artrópodos, úlcera aftosa, iritis, conjuntivitis, asma alérgica, lupus eritematoso cutáneo, escleroderma, vaginitis, proctitis, erupciones medicamentosas, reacciones de reversión de la lepra, eritema nudoso leproso, uveítis autoinmunitaria, encefalomiелitis alérgica, encefalopatía aguda necrotizante hemorrágica, pérdida de audición progresiva bilateral idiopática sensoneural, trombocitopenia idiopática, policondritis, granulomatosis de Wegener, hepatitis crónica activa, liquen plano, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria, uveítis posterior, y fibrosis pulmonar intersticial.

Además, los métodos también pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones por protozoos. Los métodos también son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con el catabolismo de proteínas aberrante, por ejemplo, trastornos de la degradación de proteínas, trastornos asociados con proteínas mal plegadas, y trastornos por depósito de proteínas. En ciertas realizaciones, los inhibidores de HDAC6 de la invención son útiles en el tratamiento de los trastornos por depósito de proteína, enfermedad de Wilson, ataxia espinocerebelar, enfermedad por priones, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, atrofia muscular medular y bulbar, amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alexander, hepatopatía alcohólica, fibrosis quística, enfermedad de Pick, y demencia por cuerpos de Lewy. En ciertas realizaciones ilustrativas, los métodos reivindicados de la invención son útiles para tratar trastornos asociados con la actividad de desacetilación de histonas. En ciertas realizaciones ilustrativas, los métodos de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos asociados con la actividad de desacetilación de tubulina.

Las enfermedades neurodegenerativas que pueden ser tratadas o prevenidas incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, enfermedad neurodegenerativa traumática, enfermedad o corea de Huntington, demencia senil, trastornos de la memoria, demencia vascular, lesiones asociadas a isquemia cerebral (apoplejía) y a trauma craneal y medular, entre otros.

Los métodos incluyen aquellos en los que se identifica que el sujeto tiene necesidad de un tratamiento indicado concreto. La identificación de un sujeto en necesidad de tal tratamiento puede estar en el juicio de un sujeto o un profesional de la salud y puede ser subjetiva (p. ej., opinión) u objetiva (p. ej., medible por una prueba o método de diagnóstico).

Preferiblemente, los inhibidores de HDAC6 son inhibidores selectivos de HDAC6 y, como tales, son útiles en el tratamiento de trastornos modulados por histona desacetilasas. En una realización, los inhibidores de HDAC6 de la invención son inhibidores selectivos de tubulina desacetilasas y, como tales, son útiles en el tratamiento de trastornos modulados por tubulina desacetilasas.

Por lo tanto, se proporcionan métodos para el tratamiento del cáncer que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de HDAC6, como se describe en la presente memoria, a un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, se identifica que el sujeto tiene necesidad de tal tratamiento. En ciertas realizaciones, se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedades, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de HDAC6, o una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de HDAC6 a un sujeto que lo necesite, en cantidades tales y durante el tiempo que sea necesario para lograr el resultado deseado. En ciertas realizaciones de la presente invención una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un inhibidor de HDAC6 o composición farmacéutica es la cantidad eficaz para la modulación de un subconjunto de un grupo de citoquinas de acuerdo con la invención.

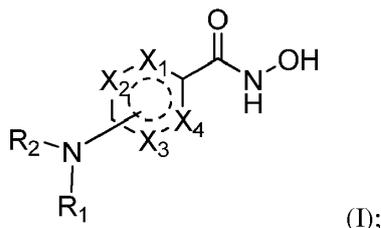
Se proporciona un método que implica la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de HDAC6 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto (incluyendo, pero no limitado a un ser humano o animal) que lo necesite (que incluye la identificación de un sujeto que lo necesite). En ciertas realizaciones, los inhibidores de HDAC6 son útiles para el tratamiento del cáncer (incluyendo, pero no limitado a, glioblastoma, retinoblastoma, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon y rectal, leucemia (p. ej., CML, AML, CLL, ALL), linfoma, cáncer de pulmón (incluyendo, pero no limitado a cáncer de pulmón de células pequeñas), melanoma y/o cáncer de piel, mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de riñón, cáncer testicular, cáncer de estómago, cáncer de cerebro, cáncer de hígado o cáncer de esófago, melanoma o melanoma múltiple). En ciertas realizaciones, los inhibidores de HDAC6 de la invención son activos contra las células de leucemia y células de melanoma, y por lo tanto son útiles para el tratamiento de leucemias (p. ej., leucemias mieloide, linfocítica, mielocítica y linfoblástica) y melanomas malignos. En otras realizaciones más, los agentes contra el cáncer de la invención son activos contra tumores sólidos. En consecuencia, las células tumorales se destruyen, o su crecimiento se inhibe poniendo en contacto dichas células tumorales con un inhibidor de HDAC6, como se describe en la presente memoria.

Se proporciona un método de tratamiento de cualquiera de los trastornos descritos en la presente memoria, en

donde el sujeto es un ser humano.

De acuerdo con lo anterior, se proporciona un método para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un sujeto que necesite tal tratamiento, método que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de HDAC6 de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosis requerida variará dependiendo del modo de administración, la afección concreta a tratar y el efecto deseado.

Se proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de mieloma múltiple que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en donde,

cada uno de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , o  $X_4$  es independientemente N o  $CR'$ , en donde 2 de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , o  $X_4$  son N; cada  $R'$  es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o halo;  $R_1$  es H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico,  $-C(O)R_5$ ,  $-S(O)_pR_5$ ; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y  $R_2$  es H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico,  $-C(O)R_5$ ,  $-S(O)_pR_5$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;  $p$  es 0, 1, o 2; cada  $R_5$  es independientemente H; alquilo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en donde  $R_1$  y  $R_2$  no son ambos simultáneamente H; para tratar de ese modo al sujeto que padece o es susceptible de mieloma múltiple.

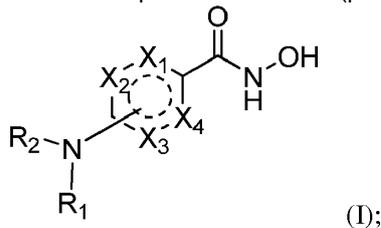
Se proporciona una etapa en donde es identificado un compuesto por tener una selectividad de plegado en Z para HDAC6 sobre otras HDAC (p. ej., HDAC1, HDAC2, HDAC3), en donde Z es un número entero entre 2 y 1.000.

Se proporciona un método que comprende adicionalmente la co-administración de uno o más de un agente quimioterapéutico, agente de radiación, agente hormonal, un agente biológico o un agente anti-inflamatorio para el sujeto.

En ciertas realizaciones, el agente quimioterapéutico es tamoxifeno, trastuzumab, raloxifeno, doxorubicina, fluorouracilo/5-FU, pamidronato disódico, anastrozol, exemestano, ciclofosfamida, epirubicina, letrozol, toremifeno, fulvestrant, fluoximesterona, trastuzumab, metotrexato, acetato de megastrol, docetaxel, paclitaxel, testolcatona, aziridina, vinblastina, capecitabina, acetato de goselerina, ácido zoledrónico, taxol, vinblastina, o vincristina.

Se proporciona cualquier método como se describe en la presente memoria, en donde el sujeto es un ser humano.

Se proporciona un kit que comprende un compuesto capaz de inhibir la actividad de HDAC seleccionado entre uno o más compuestos de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria (p. ej., fórmula I),



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en donde,

cada uno de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , o  $X_4$  es independientemente N o  $CR'$ , en donde 2 de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , o  $X_4$  son N; cada  $R'$  es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o halo;

$R_1$  es H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico,  $-C(O)R_5$ ,  $-S(O)_pR_5$ ; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y  $R_2$  es H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico,  $-C(O)R_5$ ,  $-S(O)_pR_5$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; p es 0, 1, o 2; cada  $R_5$  es independientemente H; alquilo opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; en donde  $R_1$  y  $R_2$  no son ambos simultáneamente H; e instrucciones de uso en el tratamiento de mieloma múltiple.

Como se comentó anteriormente, la presente invención proporciona compuestos útiles para el tratamiento de diversas enfermedades. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de las histonas o tubulina desacetilasas y por lo tanto son útiles como agentes anti-cancerosos, y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, llevando a cabo la muerte de las células tumorales o la inhibición del crecimiento de las células tumorales. En ciertas realizaciones ilustrativas, los agentes contra el cáncer de la invención son útiles en el tratamiento de cánceres y otros trastornos proliferativos, como se describe anteriormente. En ciertas realizaciones, los agentes contra el cáncer de la invención son activos contra las células de leucemia y células de melanoma, y por lo tanto son útiles para el tratamiento de leucemias (p. ej., leucemias mielóide, linfocítica, mielocítica y linfoblástica) y melanomas malignos. En ciertas realizaciones, los compuestos son útiles en el tratamiento de mieloma múltiple.

Los compuestos de la invención también son eficaces para tratar o prevenir trastornos hematológicos autoinmunitarios (p. ej., anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia idiopática y neutropenia), enfermedad pulmonar inflamatoria crónica (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

Además, los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones por protozoos. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con el catabolismo aberrante de proteínas, por ejemplo, trastornos de la degradación de proteínas, trastornos asociados con proteínas mal plegadas, y trastornos por depósito de proteínas. En ciertas realizaciones, los compuestos son útiles en el tratamiento de los trastornos por depósito de proteínas, enfermedad de Wilson, ataxia espinocerebelar, enfermedad priónica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, atrofia muscular espinal y bulbar, amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alexander, hepatopatía alcohólica, fibrosis quística, enfermedad de pick, y demencia con cuerpos de Lewy. En ciertas realizaciones ilustrativas, los compuestos de la invención son útiles para los trastornos asociados con la actividad de desacetilación de histona. En ciertas realizaciones ilustrativas, los compuestos de la invención son útiles para los trastornos asociados con la actividad de desacetilación de tubulina.

Las enfermedades neurodegenerativas que pueden ser tratadas o prevenidas incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, enfermedad neurodegenerativa traumática, enfermedad o corea de Huntington, demencia senil, trastornos de la memoria, demencia vascular, lesiones asociadas a isquemia cerebral (apoplejía) y a trauma craneal y medular, entre otros.

Los métodos incluyen aquellos en los que se identifica que el sujeto tiene necesidad de un tratamiento indicado concreto. La identificación de un sujeto que necesita tal tratamiento puede estar en el juicio de un sujeto o un profesional de la salud y puede ser subjetiva (p. ej., opinión) u objetiva (p. ej., medible por una prueba o método de diagnóstico).

Como se comentó anteriormente, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de HDAC6 y, como tales, son útiles en el tratamiento de trastornos modulados por histona desacetilasas. Como se comentó anteriormente, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de tubulina desacetilasas y, como tales, son útiles en el tratamiento de trastornos modulados por tubulina desacetilasas. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer (p. ej., cáncer de mama, cáncer de próstata, mieloma múltiple, leucemia, linfoma, etc.). Por consiguiente, en otro aspecto más, de acuerdo con los métodos de tratamiento de la presente invención, las células tumorales se destruyen, o su crecimiento se inhibe poniendo en contacto dichas células tumorales con un compuesto o composición de la invención, como se describe en la presente memoria.

Por lo tanto, se proporcionan métodos para el tratamiento del cáncer que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención (es decir, de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria), como se describe en la presente memoria, a un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, se identifica que el sujeto tiene necesidad de tal tratamiento. En ciertas realizaciones, se proporciona un método para el tratamiento del cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención a un sujeto que lo

necesita, en cantidades tales y durante el tiempo que sea necesario para lograr el resultado deseado. En ciertas realizaciones de la presente invención una "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención o la composición farmacéutica es la cantidad eficaz para destruir o inhibir el crecimiento de células tumorales. Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para destruir o inhibir el crecimiento de células tumorales. Por lo tanto, la "cantidad eficaz para destruir o inhibir el crecimiento de células tumorales," expresión según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una cantidad suficiente de agente para destruir o inhibir el crecimiento de células tumorales. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente contra el cáncer concreto, su modo de administración, y similares.

Se proporciona un método que implica la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto (incluyendo, pero no limitado a un ser humano o animal) que lo necesite.

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia maligna de células plasmáticas que permanece incurable a pesar del tratamiento convencional (Gregory, et al. (1992) *J Clin Oncol* 10, 334-342) así como terapia de alta dosis y trasplante de células madre (Attal, M., et al. (2003) *N Engl J Med* 349, 2495-2502). Se han desarrollado recientemente nuevos agentes que se dirigen no sólo las células de MM, sino también al microentorno de la médula ósea (BM), y pueden superar la resistencia a fármacos convencional (Hideshima, T. y Anderson, K. C. (2002) *Nat Rev Cáncer* 2, 927-937). Por ejemplo, el inhibidor del proteasoma bortezomib (formalmente PS-341) induce una actividad antitumoral significativa en líneas celulares de MM humanos y células de MM de pacientes recién aisladas (Hideshima, T. y Anderson, K. C. (2002) *Nat Rev Cáncer* 2, 927-937; Hideshima, et al. (2001) *Cancer Res.* 61, 3071-3076; Mitsiades, N., et al. (2002) *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 14374-14379; Hideshima, T., et al. (2002) *J Biol Chem* 277, 16639-47; Mitsiades, N., et al. (2003) *Blood* 101, 2377-80; Chauhan, D., et al (2003) *Cancer Res* 63, 6174-6177; Hideshima, T., et al. (2003) *Blood* 101, 1530-34; Hideshima, T., et al. (2003) *Oncogene* 22, 8386-8393; Hideshima, T., et al. (2004) *Oncogene* 23, 8766-8776) asociado a la quinasa c-Jun NH2-terminal (JNK) (también conocida como proteína quinasa activada por estrés) y la activación de caspasa, seguida de apoptosis (Hideshima, T., et al. (2001) *Cancer Res.* 61, 3071-3076; Mitsiades, N., et al. (2002) *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 14374-14379; Hideshima, T., et al. (2003) *Blood* 101, 1530-34). El bortezomib también inhibe la adherencia de las células de MM a las células estromales de la médula ósea (BMSC) mediante la regulación negativa de moléculas de adherencia (ICAM-I y VCAM-I) (Hideshima, T., et al. (2001) *Oncogene* 20, 4519-4527); así como también induce la escisión de la subunidad catalítica de la proteína quinasa dependiente de ADN y la ataxia telangiectasia mutada, lo que sugiere que el bortezomib también inhibe la reparación del ADN. Ni la IL-6 ni la adhesión de las células de MM a las BMSC protege contra la apoptosis inducida por bortezomib. Sin desear estar limitado por ninguna teoría científica, el bortezomib mejora la sensibilidad y puede superar la resistencia en las células de MM a los agentes quimioterapéuticos convencionales, especialmente a los agentes que dañan el ADN (Mitsiades, N., et al. (2003) *Blood* 101, 2377-80). En apoyo de esto, un ensayo de fase II de tratamiento con bortezomib de 202 pacientes con MM en recaída refractaria demostró 35% de respuestas, incluyendo 10% de respuestas completas y casi completas (Richardson, P. G., et al. (2003) *N Engl J Med* 348, 2609-2617); Sin embargo, 65% de los pacientes no responde. La proteína de choque térmico (HSP)-27 media la resistencia a bortezomib; por el contrario, la inhibición de la expresión de hsp-27 utilizando hsp-27 antisentido, ARNip de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 (MAPK), o un inhibidor de MAPK p38 para regular a la baja hsp-27 puede restaurar la susceptibilidad de las células de MM a bortezomib (Chauhan, D., et al. (2003) *Cancer Res* 63, 6.174-6.177; Hideshima, T., et al. (2004) *Oncogene* 23, 8766-8776).

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención también encuentran uso en la prevención de la restenosis de los vasos sanguíneos sujetos a traumas tales como angioplastia y colocación de dispositivos intraluminales. Por ejemplo, se contempla que los compuestos de la invención serán útiles como un revestimiento para dispositivos médicos implantados, tales como tubos, derivaciones, catéteres, implantes artificiales, clavos, implantes eléctricos tales como marcapasos, y especialmente para los implantes intraluminales arteriales o venosos, incluyendo los dispositivos intraluminales expansibles con balón. En ciertas realizaciones los compuestos de la invención pueden estar unidos a un dispositivo médico implantable, o alternativamente, se pueden adsorber de forma pasiva a la superficie del dispositivo implantable. En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención se pueden formular para estar contenidos dentro de, o, adaptados para ser liberados por un dispositivo o implante quirúrgico o médico, tal como, por ejemplo, dispositivos intraluminales, suturas, catéteres permanentes, prótesis y similares. Por consiguiente, sin desear estar limitado por ninguna teoría concreta, los compuestos de la invención que tienen efectos antiproliferativos se pueden utilizar como recubrimientos de dispositivos intraluminales y/o en los dispositivos de administración de fármacos de dispositivos intraluminales, entre otras cosas, para la prevención de la reestenosis o la reducción de la tasa de reestenosis. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables revestidos se describen en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, poli(ácido láctico), etilenvinilacetato, y mezclas de los mismos. Los revestimientos pueden estar opcionalmente recubiertos adicionalmente por una capa superior

5 adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada en la composición. Se conoce en la técnica una variedad de composiciones y métodos relacionados con el recubrimiento de dispositivos intraluminales y/o el suministro de fármacos local mediante dispositivos intraluminales para la prevención de la reestenosis (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Núms.: 6.517.889; 6.273.913; 6.258.121; 6.251.136; 6.248.127; 6.231.600; 6.203.551; 6.153.252; 6.071.305; 5.891.507; 5.837.313 y la solicitud de patente de Estados Unidos Publicada Núm.: US2001/0027340. Por ejemplo, los dispositivos intraluminales se pueden revestir con productos conjugados de polímero-fármaco por inmersión del dispositivo intraluminal en la solución de polímero-fármaco o pulverizando el dispositivo intraluminal con una solución de este tipo. En ciertas realizaciones, los materiales adecuados para el dispositivo implantable incluyen materiales biocompatibles y no tóxicos, y pueden ser elegidos entre metales tales como aleaciones de níquel-titanio, acero, o polímeros biocompatibles, hidrogeles, poliuretanos, polietilenos, copolímeros de etilenvinilacetato, etc. En ciertas realizaciones, el compuesto de la invención se aplica sobre un dispositivo intraluminal para la inserción en una arteria o vena después de angioplastia con balón.

15 Los compuestos de esta invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden incorporarse a composiciones para el recubrimiento de dispositivos médicos implantables, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, dispositivos intraluminales y catéteres. De acuerdo con ello, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como se describe en general anteriormente, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable. En otro aspecto más, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se describe en general anteriormente, y un portador adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable.

25 Se proporcionan métodos para expandir el lumen de un conducto corporal, que comprenden insertar un dispositivo intraluminal en el conducto, teniendo el dispositivo intraluminal una estructura generalmente tubular, recubriéndose la superficie de la estructura con (o adaptándose de otro modo para liberar) un compuesto de la invención o su composición, de manera que el conducto se expande. El lumen de un conducto corporal se expande con objeto de eliminar una obstrucción biliar, gastrointestinal, esofágica, traqueal/bronquial, uretral y/o vascular.

30 Se proporciona un método de tratamiento de cualquiera de los trastornos descritos en la presente memoria, en donde el sujeto es un ser humano.

35 De acuerdo con lo anterior, se proporciona un método para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un sujeto que necesite tal tratamiento, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosis requerida variará dependiendo del modo de administración, la afección concreta que se vaya a tratar y el efecto deseado.

#### 40 **Composiciones farmacéuticas**

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria, o un éster o sal del mismo farmacéuticamente aceptables, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

45 Los compuestos de la invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por medio de cualquier vía convencional, en particular por vía enteral, p. ej., oralmente, p. ej., en forma de comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, p. ej., en forma de soluciones o suspensiones inyectables, por vía tópica, p. ej., en forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con un vehículo o diluyente, al menos un portador farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar de una manera convencional mediante métodos de mezcla, granulación o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para los comprimidos también c) aglutinantes, p. ej., silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y o polivinilpirrolidona; si se desea d) disgregantes, p. ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios pueden ser preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener coadyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención con un portador. Un portador puede incluir disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos

transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del anfitrión a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel. También se pueden utilizar formulaciones transdérmicas en matrices. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, p. ej., a la piel y los ojos, son preferiblemente soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Estos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces combinados con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Por ejemplo, se pueden producir efectos sinérgicos con otras sustancias anti-proliferativas, anti-cancerosas, inmunomoduladoras o anti-inflamatorias. Cuando los compuestos de la invención se administran combinadas con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos co-administrados por supuesto variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la afección que se vaya a tratar, etcétera.

La terapia combinada incluye la administración de los presentes compuestos en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos (tales como, pero no limitados a, un segundo y diferente agente antineoplásico) y terapias no farmacológicas (tales como, pero no limitadas a, cirugía o tratamiento de radiación). Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar combinados con otros compuestos farmacéuticamente activos, preferiblemente compuestos que son capaces de aumentar el efecto de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención se pueden administrar simultáneamente (en forma de una sola preparación o preparación separada) o sucesivamente a la otra terapia con fármacos. En general, una terapia combinada contempla la administración de dos o más fármacos durante un único ciclo o curso de la terapia.

En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden adicionalmente de manera opcional uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, un compuesto de esta invención se puede administrar a un paciente que lo necesite combinado con la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales para la administración conjunta o inclusión en una composición farmacéutica con un compuesto de esta invención pueden ser un agente quimioterapéutico aprobado, o pueden ser cualquiera de diversos agentes sometidos a la aprobación de la Administración de Alimentos y Fármacos que en última instancia obtienen aprobación para el tratamiento de infecciones por protozoos y/o cualquier trastorno asociado con la hiperproliferación celular. En ciertas otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente contra el cáncer, como se comenta en más detalle en la presente memoria. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento de infecciones por protozoos. En el tratamiento del cáncer o de trastornos de degradación de proteínas, el compuesto de la invención puede combinarse con un inhibidor del proteasoma (p. ej., bortezomib, R1 15777 FTI, MG132, NPI-0052, etc.). En el tratamiento de cáncer o de los trastornos de degradación de proteínas, el compuesto de la invención puede combinarse con un inhibidor de la degradación de proteínas (p. ej., otro compuesto de la invención, un compuesto similar a tubacina, bortezomib, R1 15777 FTI, MG1 32, NPI-0052, SAHA, <sup>166</sup>Ho-CTMP, trióxido de arsénico, 17- AAG, MG 132, etc.).

También se apreciará que los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden emplear en terapias combinadas, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticas se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o posteriormente a, uno o más de otros procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación particular de terapias (agentes terapéuticos o procedimientos) a emplear en un régimen combinado tendrá en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a alcanzar. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (p. ej., un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente con otro agente contra el cáncer), o pueden conseguir diferentes efectos (p. ej., control de cualquier efecto adverso).

La presente invención abarca formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención. El término "formulación tópica farmacéuticamente aceptable", según se utiliza en la presente memoria, significa cualquier formulación que es farmacéuticamente aceptable para la administración intradérmica de un compuesto de la invención mediante aplicación de la formulación a la epidermis. En ciertas realizaciones de la invención, la formulación tópica comprende un sistema portador. Los portadores farmacéuticamente eficaces incluyen, pero no se limitan a, disolventes (p. ej., alcoholes, polialcoholes, agua), cremas, lociones, ungüentos, aceites, yesos, liposomas, polvos, emulsiones, microemulsiones, y soluciones tamponadas (p. ej., solución salina hipotónica o tamponada) o cualquier otro portador conocido en la técnica para la administración de fármacos por vía tópica. Una lista más completa de los portadores conocidos en la técnica es proporcionada por los textos de referencia que son norma en la técnica, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª Edición, 1980 y 17ª edición, 1985, ambos publicados por Mack Publishing Company, Easton, PA, Cuyas descripciones se incorporan a la presente memoria como referencia en su totalidad. En ciertas otras realizaciones, las formulaciones tópicas de la invención pueden comprender excipientes. Se puede usar cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable conocido en la técnica para preparar las formulaciones tópicas de la invención farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de los excipientes que se pueden incluir en las formulaciones tópicas de la invención incluyen, pero no se limitan a,

conservantes, antioxidantes, humectantes, emolientes, agentes tamponadores, agentes solubilizantes, otros agentes de penetración, protectores de la piel, tensioactivos, y propelentes, y/o agentes terapéuticos adicionales que se utilizan combinados con el compuesto de la invención. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, aminas cuaternarias, ácidos orgánicos, parabenos, y fenoles. Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito de sodio, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles, y agentes quelantes tales como EDTA y ácido cítrico. Los humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, urea, y propilenglicol. Los agentes tamponadores adecuados para uso con la invención incluyen, pero no se limitan a, tampones de ácido cítrico, clorhídrico, y láctico. Los agentes solubilizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruros de amonio cuaternario, ciclodextrinas, benzoato de bencilo, lecitina y polisorbatos. Los protectores de la piel adecuados que se pueden utilizar en las formulaciones tópicas de la invención incluyen, pero no se limitan a, aceite de vitamina E, alantoina, dimeticona, glicerina, vaselina, y óxido de zinc.

En ciertas realizaciones, las formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de la invención comprenden al menos un compuesto de la invención y un agente potenciador de la penetración. La elección de la formulación tópica dependerá de varios factores, incluyendo la afección que vaya a ser tratada, las características fisicoquímicas del compuesto de la invención y otros excipientes presentes, su estabilidad en la formulación, el equipo de fabricación disponible, y las restricciones de costes. Según se utiliza en la presente memoria, el término "agente de mejora de la penetración" significa un agente capaz de transportar un compuesto farmacológicamente activo a través de la capa córnea y a la epidermis o dermis, preferiblemente, con poca o ninguna absorción sistémica. Se ha evaluado una amplia variedad de compuestos en cuanto a su eficacia en la mejora de la velocidad de penetración de los fármacos a través de la piel. véanse, p. ej., Percutaneous Penetration Enhancers, Maibach H. I. and Smith H. E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995), que examina la utilización y las pruebas de varios potenciadores de penetración en la piel, y Buyuktimkin et al., Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, IL. (1997). En ciertas realizaciones ilustrativas, agentes de penetración para uso con la invención incluyen, pero no se limitan a, triglicéridos (p. ej., aceite de soja), composiciones de aloe (p. ej., gel de aloe vera), alcohol etílico, alcohol isopropílico, octolifenilpolietilenglicoles, ácido oleico, polietilenglicol 400, propilenglicol, N-decilmethylsulfóxido, ésteres de ácidos grasos (p. ej., miristato de isopropilo, laurato de metilo, monooleato de glicerol, y monooleato de propilenglicol) y N-metilpirrolidina.

En ciertas realizaciones, las composiciones pueden estar en forma de ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. En ciertas realizaciones ilustrativas, las formulaciones de las composiciones de acuerdo con la invención son cremas, que pueden contener adicionalmente ácidos grasos saturados o insaturados tales como ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido palmitoleico, alcoholes cetílico u oleico, siendo particularmente preferible el ácido esteárico. Las cremas de la invención también pueden contener un tensioactivo no iónico, p. ej., polioxi-40-estearato. En ciertas realizaciones, el componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, las gotas para los oídos, y las gotas para los ojos están dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar el suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se preparan disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Como se comentó anteriormente, los agentes de mejora de la penetración también se pueden utilizar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

También se apreciará que los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular y emplear en terapias combinadas, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticas se pueden formular con o administrarse simultáneamente con, antes de, o después de, uno o más de otros agentes terapéuticos o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (agentes terapéuticos o procedimientos) que se va a emplear en un régimen combinado tendrá en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a alcanzar. Se apreciará también que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (p. ej., un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente con otro agente inmunomodulador, un agente contra el cáncer o un agente útil para el tratamiento de la psoriasis), o pueden lograr diferentes efectos (p. ej., el control de cualquier efecto adverso).

Por ejemplo, otras terapias o agentes anticancerosos que se pueden utilizar combinados con los compuestos inventivos de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, cirugía, radioterapia (en solo unos pocos ejemplos, radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, para nombrar unos pocos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleuquinas, anticuerpos, aptámeros, ARNiP, oligonucleótidos, enzimas, inhibidores o activadores de canales iónicos y receptores por nombrar unos pocos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (p. ej., antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados,

incluyendo, pero no limitados a, fármacos alquilantes (p. ej., mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida), antimetabolitos (p. ej., metotrexato), antagonistas de purinas y antagonistas de pirimidina (p. ej., 6-mercaptapurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina), venenos del huso (p. ej., vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (p. ej., etopósido, irinotecán, topotecán), antibióticos (doxorubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomustina), iones inorgánicos (p. ej., cisplatino, carboplatino), enzimas (p. ej., asparraginasas) y hormonas (p. ej., tamoxifeno, leuprolida, flutamida, y megestrol), por nombrar unos pocos. Para una discusión más completa de las terapias actualizadas contra el cáncer véase, The Merck Manual, XVII Ed. 1999, cuyo contenido completo se incorpora como referencia. Véanse también el sitio de la red del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) ([www.nci.nih.gov](http://www.nci.nih.gov)) y el sitio de la red de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) para obtener una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA ([www.fda.gov/cder/cancer/dmglistframe](http://www.fda.gov/cder/cancer/dmglistframe)).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden adicionalmente uno o más ingredientes adicionales terapéuticamente activos (p. ej., agentes quimioterapéuticos y/o paliativos). Para los fines de la invención, el término "paliativo" se refiere al tratamiento que se centra en el alivio de los síntomas de una enfermedad y/o los efectos secundarios de un régimen terapéutico, pero no es curativo. Por ejemplo, el tratamiento paliativo abarca analgésicos, medicamentos contra las náuseas, antipiréticos, y medicamentos anti-enfermedad. Además, la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía pueden ser usados de forma paliativa (es decir, para reducir los síntomas sin tener que pasar por cura; p. ej., para reducir los tumores y la reducción de la presión, el sangrado, el dolor y otros síntomas de cáncer).

Los presentes compuestos y composiciones pueden administrarse junto con agentes anti-inflamatorios no hormonales y esteroides, tales como, pero no limitados a, estradiol, productos conjugados de estrógenos (p. ej., PREMARIN, PREMPRO y PREMFASE), 17-betaestradiol, calcitonina de salmón, levotiroxina, dexametasona, medroxiprogesterona, prednisona, cortisona, flunisolida, e hidrocortisona; agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como, pero no limitados a, tramadol, fentanilo, metamizol, ketoprofeno, naproxeno, nabumetona, ketoralaco, trometamina, loxoprofeno, ibuprofeno, aspirina y paracetamol; anticuerpos anti-TNF-alfa, tales como infliximab (REMICADE<sup>®</sup>) y etanercept (Enbrel<sup>®</sup>).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Según se utiliza en la presente memoria, el término "portador farmacéuticamente aceptable" significa una carga, diluyente, material de encapsulación o formulación auxiliar de cualquier tipo sólidos, semi-sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (por ejemplo mediante polvos, ungüentos, o gotas), bucal, o en forma de una pulverización oral o nasal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, p. ej., agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

Las preparaciones inyectables, p. ej., suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijados estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijado suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende en ese caso de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

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

5 Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o galactosa así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

10 Los compuestos activos también pueden estar en forma micro-encapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólida el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, p. ej., lubricantes para la elaboración de comprimidos y otros coayudantes para la elaboración de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores.

20 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. También se contemplan que las formulaciones oftálmicas, las gotas para el oído, las pomadas oculares, los polvos y soluciones están dentro del alcance de esta invención.

25 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

30 Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

35 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar el suministro controlado de un compuesto al organismos. Tales formas de dosificación se pueden elaborar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

40 Los trastornos se tratan o previenen en un sujeto, tal como un ser humano u otro animal, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, en cantidades tales y durante el tiempo que sea necesario para lograr el resultado deseado. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención, según se utiliza en la presente memoria, significa una cantidad suficiente del compuesto para disminuir los síntomas de un trastorno en un sujeto. Como es bien entendido en las técnicas médicas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención estará a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

45 En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces a través de cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente a dosificaciones diarias de aproximadamente 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal (0,05 a 4,5 mg/m<sup>2</sup>). Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, p. ej., seres humanos, se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, administrada convenientemente, p. ej., en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma de liberación controlada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral comprenden de aprox. 1 a 50 mg de ingrediente activo.

60 En ciertas realizaciones, una cantidad terapéutica o dosis de los compuestos de la presente invención pueden variar de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg (aproximadamente 0,18 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 900 mg/m<sup>2</sup>), alternativamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg (de aproximadamente 1,8 a aproximadamente 90 mg/m<sup>2</sup>). En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención

comprenden la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto o los compuestos de esta invención por día en dosis únicas o múltiples. Las cantidades o dosis terapéuticas también variarán dependiendo de la vía de administración, así como de la posibilidad de uso simultáneo con otros agentes.

5 Tras la mejora de la afección de un sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si fuera necesario. Con posterioridad, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el que se conserve el estado mejorado cuando los síntomas se hayan aliviado hasta el nivel deseado y el tratamiento debe cesar. El sujeto puede, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente en una base a largo plazo en cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

15 Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico a cargo dentro del alcance del juicio médico correcto. La dosis inhibitoria específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se vaya a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados combinados o coincidentemente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

20 La invención también proporciona combinaciones farmacéuticas, p. ej., un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención como se describe en la presente memoria, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un co-agente. El kit puede comprender instrucciones para su administración a un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad o trastorno.

25 Se entiende que los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares según se utilizan en la presente memoria abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y se pretenden que incluyan regímenes de tratamiento en los que los agentes no son necesariamente administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

30 El término "combinación farmacéutica" según se utiliza en la presente memoria significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, p. ej., un compuesto de la invención y un co-agente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, p. ej., un compuesto de la invención y un co-agente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea simultánea, concurrente o sucesivamente sin límites de tiempo específicos, en donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el organismos del paciente. Este último también se aplica a terapia de cóctel, p. ej., la administración de tres o más ingredientes activos.

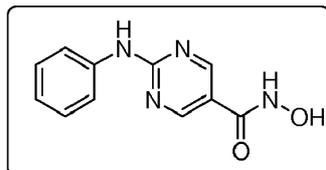
35 Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tamponadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, silicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar; agentes tamponadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos, solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como también pueden estar presentes en la composición agentes colorantes, agentes desmoldantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el juicio del formulador. Los inhibidores de proteína quinasa o sales farmacéuticas de los mismos pueden formularse en composiciones farmacéuticas para su administración a animales o seres humanos. Estas composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad del inhibidor de proteína eficaz para tratar o prevenir una afección mediada por proteína quinasa y un portador farmacéuticamente aceptable, son otra realización de la presente invención.

## Ejemplos

Los compuestos y procedimientos de la presente invención se comprenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, que se pretende que sean meramente ilustrativos y no limiten el alcance de la invención. Se pueden realizar diversos cambios y modificaciones de las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la técnica y tales cambios y modificaciones incluyendo, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención. Las definiciones de las variables en las estructuras en los esquemas de la presente memoria son equiparables a las posiciones correspondientes en las fórmulas delineadas en la presente memoria.

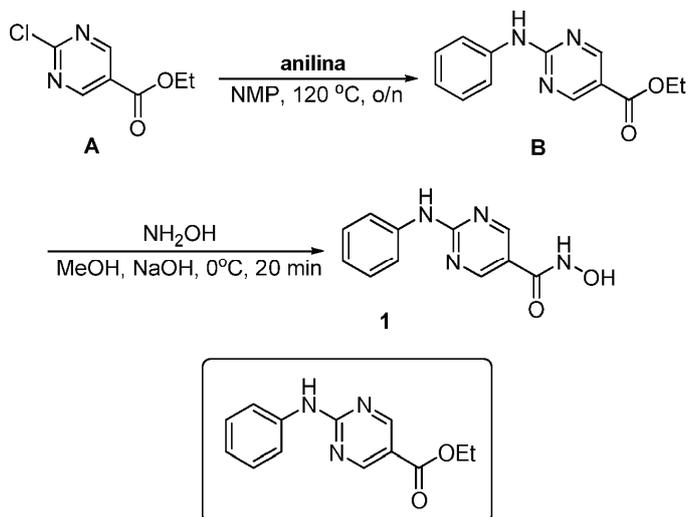
Ejemplo 1: Síntesis de 1\*

Esquema sintético 1:



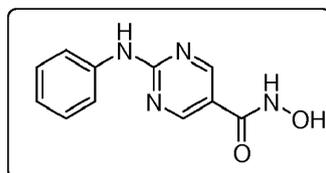
\* Este ejemplo no está dentro del alcance de la presente invención

Esquema sintético:



20 Síntesis de 2-(fenilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo\*:

A una solución del compuesto A en NMP (20 ml) se le añadió anilina (1,0 g, 5,36 mmoles) y se calentó a 120 °C durante la noche. Después de completada la reacción, la mezcla se vertió en agua con hielo (20 ml), se recogió y se lavó con metanol (5 ml\*2), la precipitación se aisló mediante filtración para proporcionar el compuesto B en forma de un sólido pálido (980 mg, 75%).

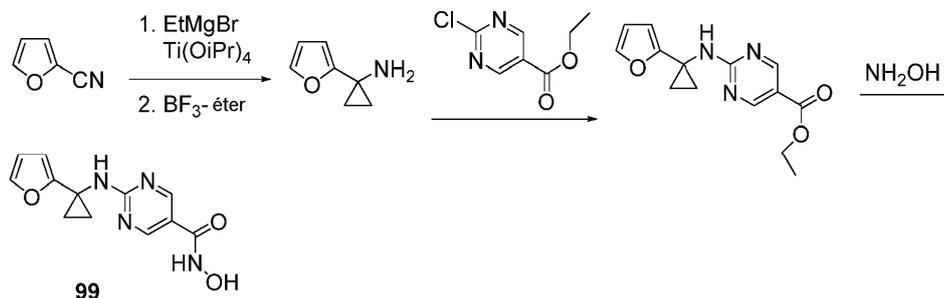


Síntesis de N-hidroxi-2-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida\*:

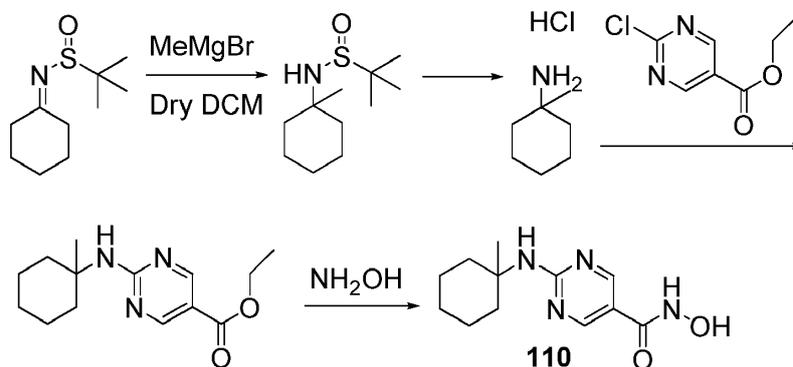
A una solución del compuesto B (100 mg, 0,411 mmoles) en metanol/diclorometano (5/2 ml) se le añadió de NH<sub>2</sub>OH 98% (1,7 ml, 50% en agua) a 0 °C y se agitó durante 10 min. Se añadió una solución de hidróxido de sodio saturado en metanol (1,5 ml) y la mezcla se mantuvo agitando durante otros 10 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo bruto se acidificó a pH = 6-7 con HCl 2N. El precipitado se recogió, se lavó con agua para proporcionar 1 en forma de un sólido blanquecino (90 mg, 94,7%) de color blanquecino.

\*Este ejemplo no está dentro del alcance de la presente invención

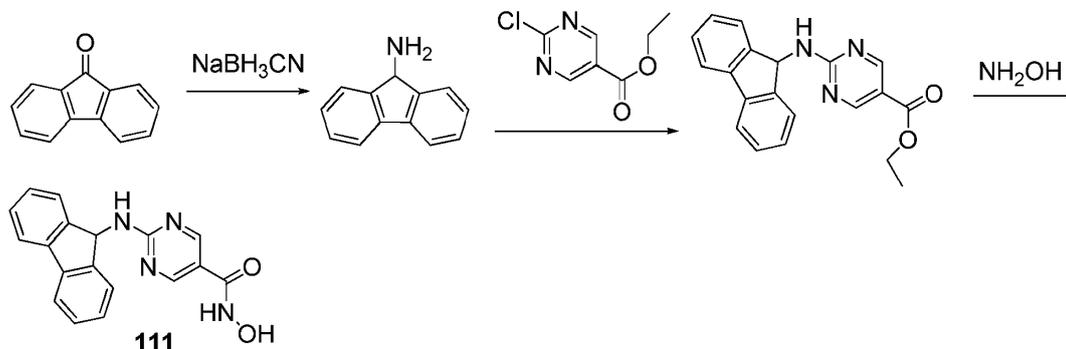
## Ejemplo 2: Síntesis de 99



## 5 Ejemplo 3: Síntesis de 110\*



## 10 Ejemplo 4: Síntesis de 111\*



\*Este ejemplo no está dentro del alcance de la presente invención

## 15 Ejemplo 5: Ensayos de enzimas HDAC

Los compuestos de ensayo se diluyeron en DMSO a 50 veces la concentración final y se realizó una serie de diluciones a la tercera parte de diez puntos. Los compuestos se diluyeron en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, KCl 100 mM, Tween-20 al 0,001%, BSA al 0,05%, TCEP 20 mM) a 6 veces su concentración final. Las enzimas HDAC (adquiridas a BPS Biosciences) se diluyeron a 1,5 veces su concentración final en tampón de ensayo. El sustrato tripeptídico y tripsina a una concentración final 0,05 M se diluyeron en tampón de ensayo a 6 veces su concentración final. Las concentraciones de enzima finales utilizadas en estos ensayos fueron 3,3 ng/ml (HDAC1), 0,2 ng/ml (HDAC2), 0,08 ng/ml (HDAC3) y 2 ng/ml (HDAC6). Las concentraciones finales de sustrato utilizadas fueron 16 μM (HDAC1), 10 μM (HDAC2), 17 μM (HDAC3) y 14 μM (HDAC6). Se añadieron 5 μl de compuestos y 20 μl de enzima a pocillos de una placa de 384 pocillos opaca de color negro, por duplicado. La enzima y el compuesto se incubaron juntos a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron 5 μl de sustrato a cada pocillo, la placa se agitó durante 60 segundos y se colocó en un lector de placas de microtitulación Víctor 2. El desarrollo de la fluorescencia se controló durante 60 min y se calculó la velocidad lineal de la reacción. La CI<sub>50</sub> se determinó utilizando Graph Pad Prism mediante un ajuste de curva de cuatro parámetros.

30

ES 2 568 260 T3

| ID de Compuesto | CI (nM) 50            |               |               |       |
|-----------------|-----------------------|---------------|---------------|-------|
|                 | HDAC6 HDAC1           | HDAC2         | HDAC3         |       |
| 2 *             | 264 (53,1x)           | 248 (50x)     | 299 (60,4x)   | 5     |
| 3 *             | 210 (26,7x)           | 347 (44,1x)   | 354 (44,9x)   | 8     |
| 1 *             | 20x                   | 30x           | 27x           | 7     |
| ID de Compuesto | CI (nM) 50            |               |               |       |
|                 | HDAC1                 | HDAC2         | HDAC3         | HDAC6 |
| 4 *             | 195 (22x)             | 290 (32,8x)   | 291 (32,9x)   | 9     |
| 5 *             | 247 (16,3x)           | 395 (26x)     | 421 (27,8x)   | 15    |
| 6 *             | 202 (10,1x)           | 231 (11,6x)   | 266 (13,3x)   | 20    |
| 7 *             | 415 (9,9x)            | 629 (14,9x)   | 606 (14,4x)   | 42    |
| ID de Compuesto | CI (nM) 50            |               |               |       |
|                 | HDAC1                 | HDAC2         | HDAC3         | HDAC6 |
| 15*             | 1410 (102,2x)         | 1390 (100,8x) | 1852 (134,3x) | 14    |
| 8 *             | 82 (2,1x)             | 82 (2,1x)     | 219 (5,7x)    | 38    |
| ID de Compuesto | CI (nM) 50            |               |               |       |
|                 | HDAC1                 | HDAC2         | HDAC3         | HDAC6 |
| 16*             | 332 (15,7x)           | 384 (18,1x)   | 600 (28,3x)   | 21    |
| 17 *            | 182 (33,5x)           | 161 (29,6x)   | 198 (36,5x)   | 5     |
| 18 *            | 136 (10,8x)           | 170 (13,5x)   | 177 (14,1x)   | 13    |
| CI (nM) 50      |                       |               |               |       |
| ID de Compuesto |                       |               |               |       |
|                 | HDAC1                 | HDAC2         | HDAC3         | HDAC6 |
| 10 *            | 329 (32,6x)           | 631 (62,5x)   | 430 (42,6x)   | 10    |
| 12 *            | 212 (14,1x)           | 453 (30,2x)   | 352 (23,5x)   | 15    |
| 20 *            | 10598 (12,3x)         | 17328 (20,1x) | 16328 (18,9x) | 864   |
| 21 *            | 241 (46x)             | 526 (100,3x)  | 484 (92,2x)   | 5     |
| 22 *            | 222 (83,1x)           | 446 (166,7x)  | 313 (117x)    | 3     |
| ID de Compuesto | CI <sub>50</sub> (nM) |               |               |       |
|                 | HDAC1                 | HDAC2         | HDAC3         | HDAC6 |
| 19 *            | 251 (69,1x)           | 478 (131,7x)  | 319 (88x)     | 4     |
| 23 *            | 155 (60,4x)           | 343 (134x)    | 257 (100,2x)  | 3     |
| 24 *            | 133 (26x)             | 261 (50,9x)   | 193 (37,6x)   | 5     |
| 25 *            | 516 (50,9x)           | 938 (92,6x)   | 830 (81,9x)   | 10    |
| 26 *            | 159 (31,4x)           | 345 (68,3x)   | 270 (53,4x)   | 5     |
| ID de Compuesto | CI <sub>50</sub> (nM) |               |               |       |

ES 2 568 260 T3

|                 | HDAC1                 | HDAC2              | HDAC3        | HDAC6     |
|-----------------|-----------------------|--------------------|--------------|-----------|
| <b>27 *</b>     | 417 (63,5x)           | 700 (106,6x)       | 745 (113,5x) | 7         |
| <b>28 *</b>     | 111 (30,7x)           | 187 (51,5x)        | 181 (50,1x)  | 4         |
| <b>29 *</b>     | 464 (60,9x)           | 808 (106x)         | 520 (68,2x)  | 8         |
|                 |                       |                    |              |           |
| ID de Compuesto | CI <sub>50</sub> (nM) |                    |              |           |
|                 | HDAC1                 | HDAC2              | HDAC3        | HDAC6     |
| <b>30 *</b>     | <b>88</b> (27,5x)     | <b>181</b> (56,5x) | 141 (44,1x)  | <b>3</b>  |
| <b>31 *</b>     | 206 (19,8x)           | 362 (34,7x)        | 221 (21,1x)  | <b>10</b> |
|                 |                       |                    |              |           |
| ID de Compuesto | CI <sub>50</sub> (nM) |                    |              |           |
|                 | HDAC1                 | HDAC2              | HDAC3        | HDAC6     |
| <b>32 *</b>     | 47 (22,6x)            | 83 (39,8x)         | 85 (41x)     | 2         |
| <b>33 *</b>     | 110 (56,4x)           | 226 (116,2x)       | 169 (86,7x)  | 2         |
| <b>34 *</b>     | 20 (15,5x)            | 28 (21,5x)         | 34 (25,7x)   | 1         |
| <b>35 *</b>     | 77 (42,3x)            | 140 (76,2x)        | 128 (70x)    | 2         |
|                 |                       |                    |              |           |
| ID de Compuesto | CI <sub>50</sub> (nM) |                    |              |           |
|                 | HDAC1                 | HDAC2              | HDAC3        | HDAC6     |
| <b>36 *</b>     | 40 (17,5x)            | 71 (31,2x)         | 75 (33x)     | 2         |
| <b>37 *</b>     | 89 (17,8x)            | 127 (25,4x)        | 149 (29,8x)  | 5         |
| <b>38 *</b>     | 470 (67,5x)           | 720 (103,5x)       | 891 (128,1x) | 7         |
| <b>39 *</b>     | 263 (62,6x)           | 387 (92,2x)        | 495 (117,9x) | 4         |
|                 |                       |                    |              |           |
| ID de Compuesto | CI <sub>50</sub> (nM) |                    |              |           |
|                 | HDAC1                 | HDAC2              | HDAC3        | HDAC6     |
| <b>40 *</b>     | 38 (19,8x)            | 56 (28,7x)         | 70 (36,2x)   | 2         |
| <b>41 *</b>     | 214 (48,9x)           | 259 (59,2x)        | 326 (74,5x)  | 4         |
| <b>42 *</b>     | 78 (19,5x)            | 97 (24,1x)         | 130 (32,3x)  | 4         |
| <b>43 *</b>     | 90 (22,8x)            | 120 (30,3x)        | 107 (27,1x)  | 4         |
|                 |                       |                    |              |           |
| ID de Compuesto | CI <sub>50</sub> (nM) |                    |              |           |
|                 | HDAC1                 | HDAC2              | HDAC3        | HDAC6     |
| <b>44 *</b>     | 173 (15,9x)           | 253 (23,2x)        | 307 (28,2x)  | 11        |
| <b>45 *</b>     | 377 (106,9x)          | 523 (148,5x)       | 506 (143,4x) | 4         |
| <b>46 *</b>     | 40 (21,4x)            | 53 (28,4x)         | 58 (31,2x)   | 2         |
|                 |                       |                    |              |           |
| ID de Compuesto | CI <sub>50</sub> (nM) |                    |              |           |
|                 | HDAC1                 | HDAC2              | HDAC3        | HDAC6     |

ES 2 568 260 T3

| CI50 (nM)       |               |               |               |       |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|-------|
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3         | HDAC6 |
| <b>47 *</b>     | 223 (55,8x)   | 346 (86,7x)   | 300 (75,1x)   | 4     |
| <b>48 *</b>     | 363 (48,8x)   | 601 (80,8x)   | 401 (53,9x)   | 7     |
|                 |               |               |               |       |
| CI50 (nM)       |               |               |               |       |
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3         | HDAC6 |
| <b>49 *</b>     | 219 (99,5x)   | 338 (154x)    | 303 (138,1x)  | 2     |
| <b>50 *</b>     | 1166 (288,1x) | 1516 (374,6x) | 2214 (547,1x) | 4     |
| <b>51 *</b>     | 468 (41,2x)   | 624 (55x)     | 382 (33,6x)   | 11    |
| <b>52 *</b>     | 185 (60,9x)   | 248 (81,6x)   | 254 (83,6x)   | 3     |
| <b>53 *</b>     | 24 (14,9x)    | 30 (19,2x)    | 43 (27,2x)    | 2     |
|                 |               |               |               |       |
| CI50 (nM)       |               |               |               |       |
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3         | HDAC6 |
| <b>54 *</b>     | 1370 (64,4x)  | 2105 (98,9x)  | 1568 (73,7x)  | 21    |
| <b>55 *</b>     | 460 (60,2x)   | 587 (76,8x)   | 631 (82,6x)   | 8     |
| <b>57 *</b>     | 526 (86x)     | 713 (116,6x)  | 901 (147,4x)  | 6     |
| <b>58 *</b>     | 552 (60,8x)   | 701 (77,2x)   | 1085 (119,5x) | 9     |
|                 |               |               |               |       |
| CI50 (nM)       |               |               |               |       |
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3         | HDAC6 |
| <b>59 *</b>     | 607 (15,3x)   | 815 (20,5x)   | 873 (22x)     | 40    |
| <b>60 *</b>     | 129 (53,5x)   | 142 (58,9x)   | 237 (98,1x)   | 2     |
| <b>61 *</b>     | 1336 (35,9x)  | 1540 (41,4x)  | 3263 (87,7x)  | 37    |
| <b>62 *</b>     | 35 (22,5x)    | 56 (36x)      | 55 (35,2x)    | 2     |
|                 |               |               |               |       |
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3         | HDAC6 |
| <b>63 *</b>     | CI50 (nM)     |               |               |       |
|                 | 1445 (77,6x)  | 179S(96,5x)   | 1746 (93,7x)  | 19    |
| <b>65 *</b>     | 1128 (61x)    | 1701 (91,9x)  | 7482 (404,4x) | 19    |
| <b>66 *</b>     | 39 (29,1x)    | 39 (29,2x)    | 47 (35,2x)    | 1     |
| <b>67 *</b>     | 61 (26,1x)    | 79 (33,8x)    | 100 (42,8x)   | 2     |
|                 |               |               |               |       |
| CI50 (nM)       |               |               |               |       |
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3         | HDAC6 |
| <b>68 *</b>     | 761 (254,8x)  | 1083 (362,4x) | 1480 (495,3x) | 3     |
| <b>69 *</b>     | 204 (41,5x)   | 240 (48,7x)   | 299 (60,9x)   | 5     |

ES 2 568 260 T3

| CI50 (nM)       |               |               |                |       |
|-----------------|---------------|---------------|----------------|-------|
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3          | HDAC6 |
|                 |               |               |                |       |
| CI50 (nM)       |               |               |                |       |
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3          | HDAC6 |
| <b>70 *</b>     | 645 (217,2x)  | 972 (327,2x)  | 1313 (441,9x)  | 3     |
| <b>71 *</b>     | 500 (202,9x)  | 912 (370x)    | 1260 (511,4x)  | 2     |
| <b>72 *</b>     | 5752 (306,9x) | 8006 (427,2x) | 12297 (656,2x) | 19    |
|                 |               |               |                |       |
| CI50 (nM)       |               |               |                |       |
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3          | HDAC6 |
| <b>73</b>       | 94 (60x)      | 128 (81,9x)   | 219 (139,5x)   | 2     |
| <b>74 *</b>     | 889 (147,5x)  | 1015 (168,4x) | 2376 (394,2x)  | 6     |
|                 |               |               |                |       |
| CI50 (nM)       |               |               |                |       |
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3          | HDAC6 |
| <b>75 *</b>     | 1142 (374,2x) | 966 (316,3x)  | 1882 (616,6x)  | 3     |
| <b>76 *</b>     | 624 (153,3x)  | 609 (149,7x)  | 1058 (260x)    | 4     |
| <b>77 *</b>     | 328 (74x)     | 340 (76,9x)   | 434 (98,1x)    | 4     |
| <b>78 *</b>     | 598 (137,3x)  | 669 (153,6x)  | 1327 (304,6x)  | 4     |
|                 |               |               |                |       |
| CI50 (nM)       |               |               |                |       |
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3          | HDAC6 |
| <b>79*</b>      | 1268 (221,6x) | 1830 (319,8x) | 4676 (817,2x)  | 6     |
| <b>80 *</b>     | 85 (40,4x)    | 127 (60,2x)   | 212 (100,3x)   | 2     |
| <b>81</b>       | 47 (18,3x)    | 78 (30,2x)    | 120 (46,4x)    | 3     |
| <b>82</b>       | 16 (9,9x)     | 18 (11,2x)    | 22 (13,6x)     | 2     |
|                 |               |               |                |       |
| CI50 (nM)       |               |               |                |       |
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3          | HDAC6 |
| <b>83 *</b>     | 447 (139,2x)  | 452 (140,9x)  | 928 (289x)     | 3     |
| <b>84</b>       | 2226 (302,2x) | 2971 (403,4x) | 4515 (613x)    | 7     |
|                 |               |               |                |       |
| CI50 (nM)       |               |               |                |       |
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3          | HDAC6 |
| <b>85 *</b>     | 67 (18,1x)    | 96 (26,2x)    | 135 (36,9x)    | 4     |
| <b>86 *</b>     | 788 (60,3x)   | 1292 (98,9x)  | 2891 (221,2x)  | 13    |
|                 |               |               |                |       |
| CI50 (nM)       |               |               |                |       |
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3          | HDAC6 |

ES 2 568 260 T3

| CI50 (nM)       |               |               |                 |       |
|-----------------|---------------|---------------|-----------------|-------|
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3           | HDAC6 |
| <b>87</b>       | 85 (45,4x)    | 116 (61,6x)   | 233 (124,1x)    | 2     |
| <b>88</b>       | 711 (215,2x)  | 978 (296,1x)  | 2243 (679,1x)   | 3     |
| <b>89 *</b>     | 223 (64,4x)   | 270 (78,1x)   | 549 (158,8x)    | 3     |
|                 |               |               |                 |       |
| CI50 (nM)       |               |               |                 |       |
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3           | HDAC6 |
| <b>90</b>       | 27 (19,9x)    | 36 (26,2x)    | 41 (30,2x)      | 1     |
| <b>91</b>       | 160 (72,3x)   | 288 (130,2x)  | 374 (169,4x)    | 2     |
|                 |               |               |                 |       |
| CI50 (nM)       |               |               |                 |       |
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3           | HDAC6 |
| <b>92 *</b>     | 1359 (41,3x)  | 2235 (68x)    | 4422 (134,4x)   | 33    |
| <b>93</b>       | 80 (25,9x)    | 107 (34,7x)   | 157 (51x)       | 3     |
| <b>94</b>       | 22 (12x)      | 32 (17,4x)    | 50 (27,4x)      | 2     |
|                 |               |               |                 |       |
| CI50 (nM)       |               |               |                 |       |
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3           | HDAC6 |
| <b>95</b>       | 586 (176,7x)  | 722 (217,7x)  | 2272 (685x)     | 3     |
| <b>96 *</b>     | 2341 (271,8x) | 2465 (286,2x) | 5709 (662,8x)   | 9     |
| <b>97</b>       | 19 (8,3x)     | 28 (12,1x)    | 37 (16,4x)      | 2     |
|                 |               |               |                 |       |
| CI50 (nM)       |               |               |                 |       |
| ID de Compuesto | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3           | HDAC6 |
| <b>98</b>       | 147 (39,9x)   | 239 (64,8x)   | 4252 (115,2x)   | 4     |
| <b>99</b>       | 200 (47,3x)   | 320 (75,6x)   | 345 (81,5x)     | 4     |
| <b>100</b>      | 3206 (339,9x) | 4761 (504,7x) | 13474 (1428,4x) | 9     |
| <b>101</b>      | 2123 (283,5x) | 2570 (343,2x) | 11223 (1498,8x) | 7     |
| <b>102 *</b>    | 13 (7,4x)     | 21 (11,3x)    | 33 (18x)        | 2     |
| <b>103 *</b>    | 578 (12,6x)   | 832 (18,1x)   | 1098 (23,9x)    | 46    |
| <b>104 *</b>    | 813 (16,7x)   | 1174 (24,1x)  | 1172 (24x)      | 49    |
| <b>105 *</b>    | 214 (54,5x)   | 361 (92,1x)   | 361 (92x)       | 4     |
| <b>106 *</b>    | 92 (25,3x)    | 133 (36,5x)   | 174 (47,7x)     | 4     |
| <b>107 *</b>    | 60 (2,7x)     | 9 (3,7x)      | 19 (8x)         | 2     |
| <b>108 *</b>    | 219 (42,1x)   | 313 (60,3x)   | 355 (68,3x)     | 5     |
| <b>109 *</b>    | 324 (79,5x)   | 385 (94,3x)   | 843 (206,7x)    | 4     |
| <b>110 *</b>    | 1409 (34,5x)  | 1631 (39,9x)  | 3460 (84,7x)    | 41    |
| <b>111 *</b>    | 911 (48x)     | 767 (40,5x)   | 1327 (70x)      | 19    |
|                 |               |               |                 |       |

## ES 2 568 260 T3

| ID de Compuesto | CI50 (nM)     |               |               |       |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|-------|
|                 | HDAC1         | HDAC2         | HDAC3         | HDAC6 |
| <b>120</b>      | 38 (9,8x)     | 53 (13,5x)    | 128 (32,8x)   | 4     |
| <b>121</b>      | 27 (12,4x)    | 32 (14,5x)    | 99 (44,8x)    | 2     |
| <b>122</b>      | 893 (44,8x)   | 898 (45x)     | 3944 (197,8x) | 20    |
| <b>123</b>      | 13 (4,8x)     | 12 (4,3x)     | 26 (9,6x)     | 3     |
| <b>124</b>      | 5 (3,6x)      | 6 (3,9x)      | 8 (5,9x)      | 1     |
| <b>125</b>      | 18 (8,7x)     | 19 (9x)       | 57 (27,1x)    | 2     |
| <b>126</b>      | 7 (3,2x)      | 9 (3,9x)      | 22 (9,8x)     | 2     |
| <b>127</b>      | 50 (23,9x)    | 57 (27,1x)    | 119 (56,1x)   | 2     |
| <b>128</b>      | 16 (8,1x)     | 17 (8,9x)     | 49 (24,8x)    | 2     |
| <b>129</b>      | 43 (12,7x)    | 52 (15,4x)    | 124 (36,6x)   | 3     |
| <b>130</b>      | 140 (43,3x)   | 159 (48,9x)   | 521 (160,9x)  | 3     |
| <b>131</b>      | 17 (4,8x)     | 19 (5,5x)     | 62 (18x)      | 3     |
| <b>132</b>      | 95 (24,4x)    | 96 (24,4x)    | 316 (80,8x)   | 4     |
| <b>133</b>      | 594 (188x)    | 483 (152,9x)  | 727 (229,8x)  | 3     |
| <b>134</b>      | 47 (14x)      | 40 (11,8x)    | 99 (29,2x)    | 3     |
| <b>135</b>      | 149 (22,4x)   | 118 (17,7x)   | 344 (51,8x)   | 7     |
| <b>136</b>      | 45 (13,3x)    | 40 (11,9x)    | 107 (31,4x)   | 3     |
| <b>137</b>      | 27 (7,1x)     | 21 (5,5x)     | 70 (18,5x)    | 4     |
| <b>138</b>      | 50 (6,2x)     | 49 (6x)       | 113 (13,9x)   | 8     |
| <b>139</b>      | 386 (90,9x)   | 479 (112,8x)  | 782 (184x)    | 4     |
| <b>140</b>      | 55 (8x)       | 62 (9x)       | 128 (18,5x)   | 7     |
| <b>141</b>      | 13 (3,2x)     | 17 (4,2x)     | 54 (13x)      | 4     |
| <b>142</b>      | 17 (3 x)      | 23 (4x)       | 64 (11x)      | 6     |
| <b>143</b>      | 12 (3,4x)     | 17 (5x)       | 29 (8,4x)     | 4     |
| <b>144</b>      | 25 (7,9x)     | 34 (10,8x)    | 58 (18,3x)    | 3     |
| <b>145</b>      | 104 (18,1x)   | 135 (23,5x)   | 384 (66,6x)   | 6     |
| <b>146</b>      | 16 (5,2x)     | 22 (7x)       | 57 (18,6x)    | 3     |
| <b>147</b>      | 64 (18,2x)    | 73 (20,9x)    | 189 (54x)     | 3     |
| <b>148</b>      | 583 (182,9x)  | 615 (193,1x)  | 2157 (677,2x) | 3     |
| <b>149</b>      | 339 (80,1x)   | 330 (78x)     | 1324 (312,9x) | 4     |
| <b>150</b>      | 320 (66,1x)   | 330 (68,4x)   | 1777 (367,7x) | 5     |
| <b>151</b>      | 584 (176,6x)  | 476 (143,8x)  | 1373 (414,9x) | 3     |
| <b>152</b>      | 248 (11,4x)   | 220 (10,1x)   | 649 (29,9x)   | 4     |
| <b>153</b>      | 528 (64,4x)   | 491 (59,9x)   | 1255 (153,1x) | 8     |
| <b>154</b>      | 1372 (263,9x) | 1600 (307,8x) | 3365 (647,4x) | 5     |
| <b>155</b>      | 262 (37,9x)   | 236 (34x)     | 1219 (176x)   | 7     |

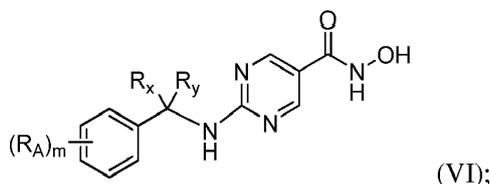
A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria están de acuerdo con el significado comúnmente conocido para un experto normal en la técnica.

Equivalentes

5 Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar utilizando no más que experimentación rutinaria, muchos equivalentes de las realizaciones específicas de la invención aquí descrita. Se pretende que tales equivalentes estén abarcados por las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo,  
en donde,

$R_x$  y  $R_y$  junto con el carbono al que están unidos cada uno, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, tetrahidropirano, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, pirrolidina, oxazolidina o imidazolidina;

cada  $R_A$  es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halo, OH,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ , o  $-\text{NH}_2$ ; o dos grupos  $R_A$  junto con los átomos a los que están unidos cada uno, pueden formar un anillo; y  $m$  es 0, 1, o 2;

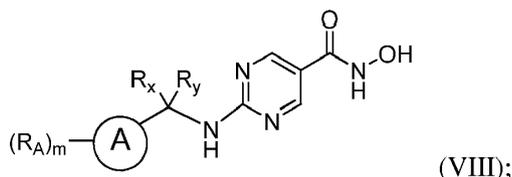
en donde cicloalquilo denota un grupo monovalente derivado de un compuesto anular carbocíclico monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R_x$  y  $R_y$  junto con el carbono al que están unidos cada uno, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o tetrahidropirano.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $m$  es 1 o 2, y cada  $R_A$  es independientemente metilo, fenilo, F, Cl, metoxi,  $\text{OCF}_3$  o  $\text{CF}_3$ ; o dos grupos  $R_A$  junto con los átomos a los que están unidos cada uno, pueden formar un anillo cicloalquilo o heterocíclico.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $m$  es 0.

5. Un compuesto de fórmula VIII:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo,  
en donde,

el anillo A es benzofuranilo, benzotiofuranilo, furanilo, imidazolinilo, imidazolilo, isoquinolinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiofenilo, o triazinilo;

$R_x$  y  $R_y$  junto con el carbono al que están unidos cada uno, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, tetrahidropirano, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, pirrolidina, oxazolidina o imidazolidina;

cada  $R_A$  es independientemente alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halo, OH,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ , o  $-\text{NH}_2$ ; y

$m$  es 0, 1, o 2;

preferiblemente en donde el anillo A es benzofuranilo, benzotiofuranilo, furanilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiofenilo o; o

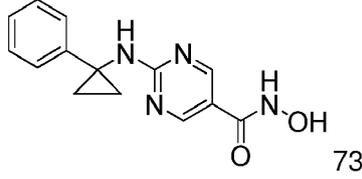
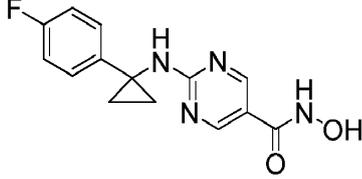
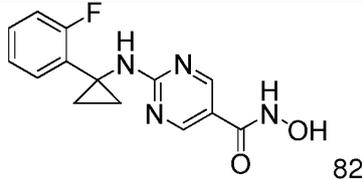
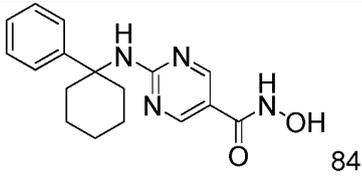
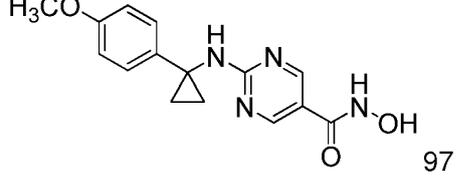
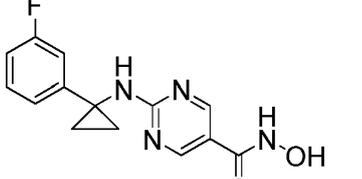
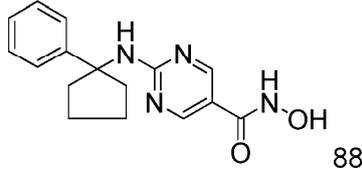
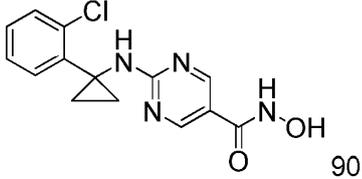
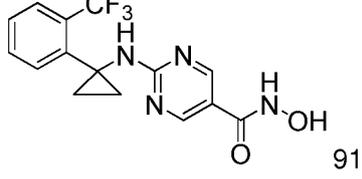
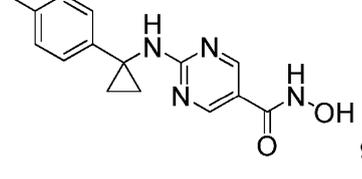
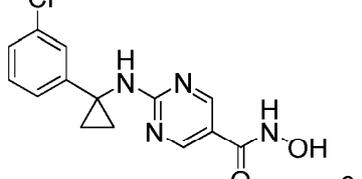
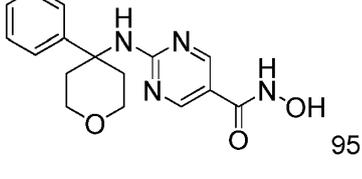
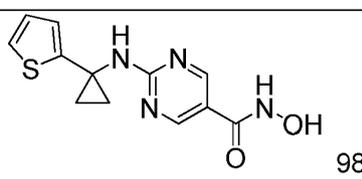
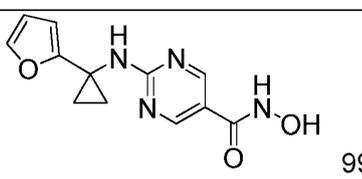
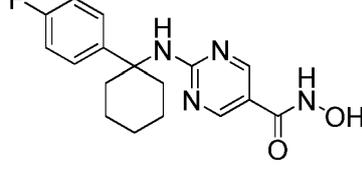
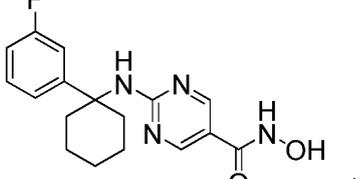
en la que  $R_x$  y  $R_y$  junto con el carbono al que están unidos cada uno, forman un ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o tetrahidropirano; o

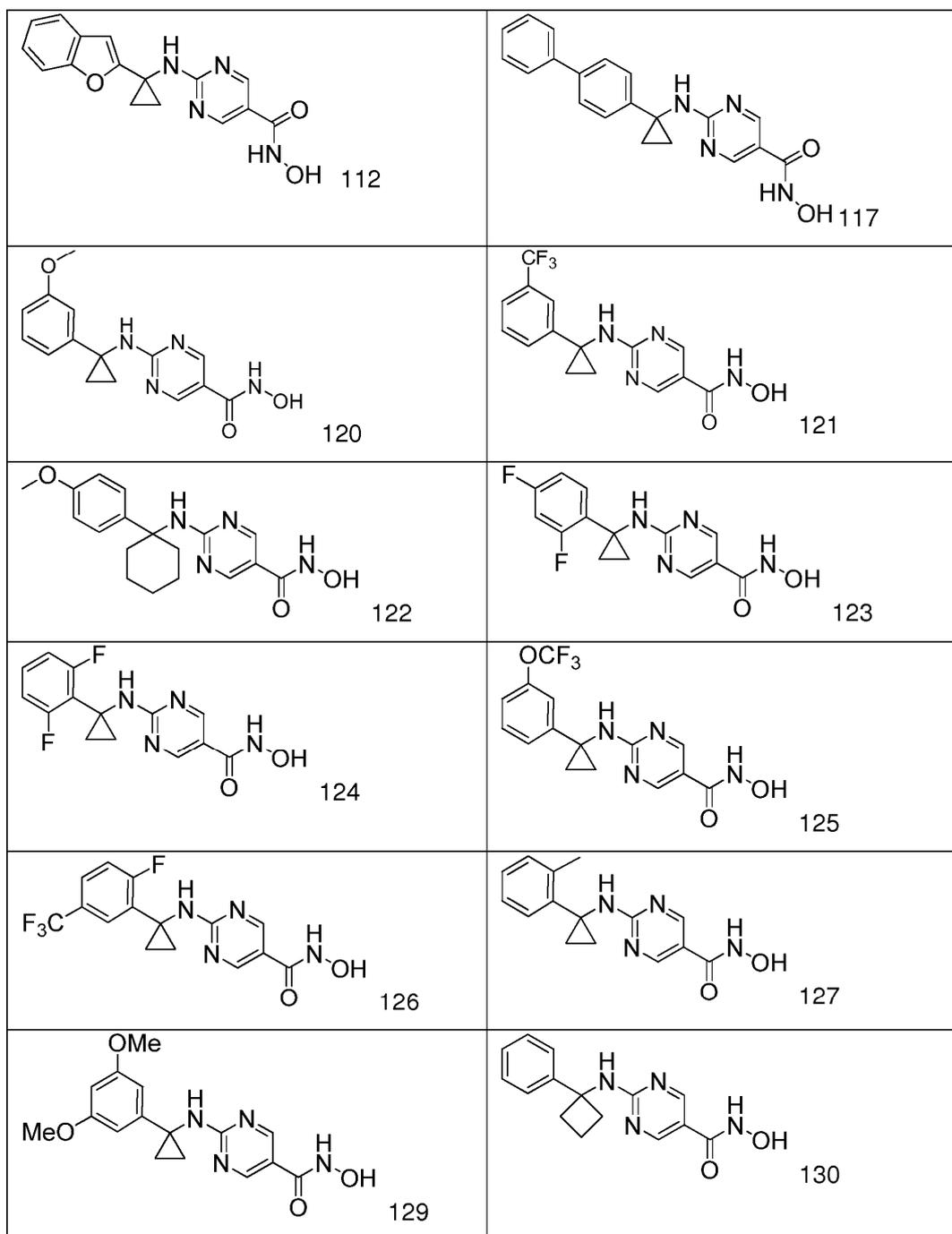
en donde  $m$  es 1, y  $R_A$  es F, Cl, metoxilo, o  $\text{CF}_3$ ; o

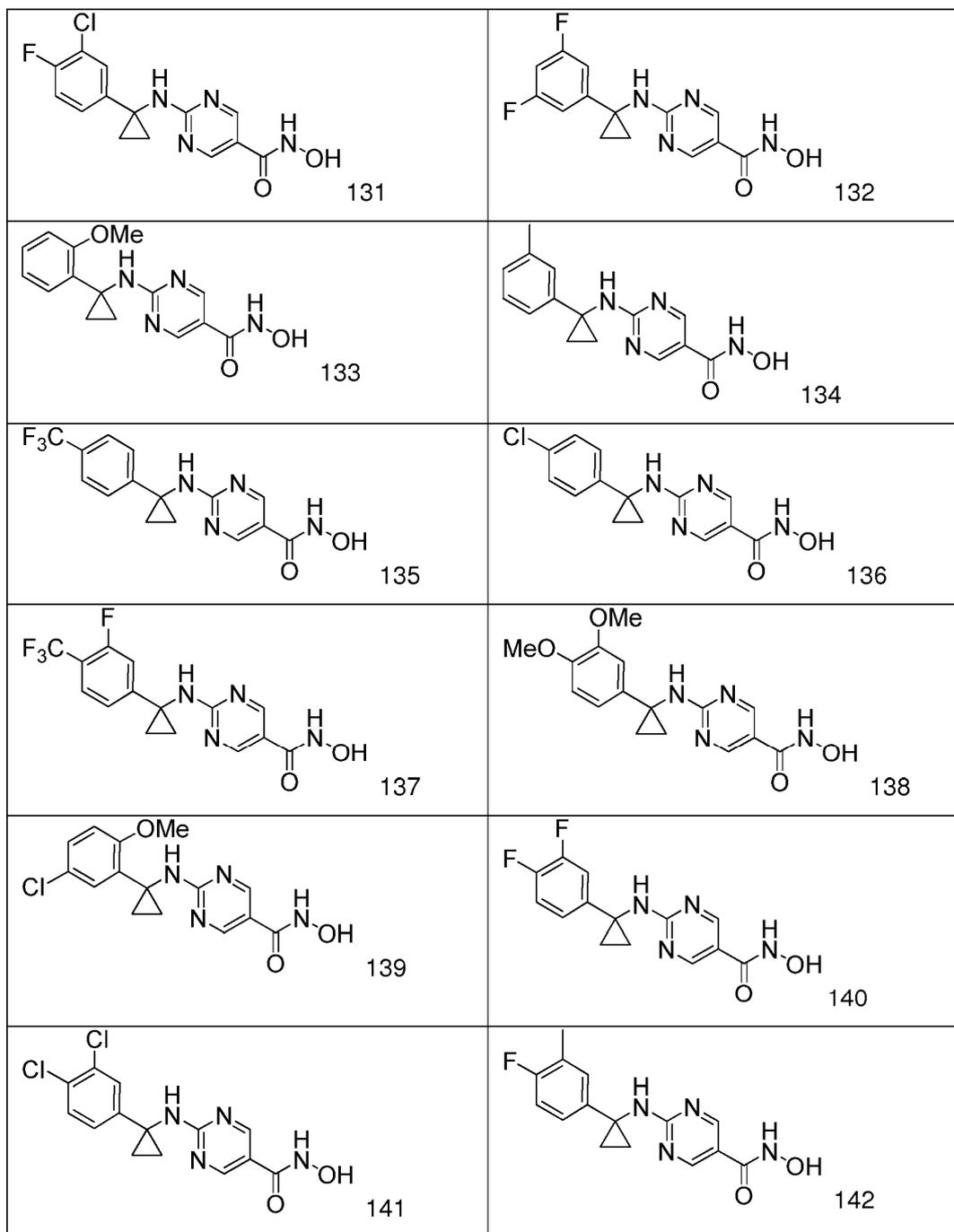
en donde  $m$  es 0;

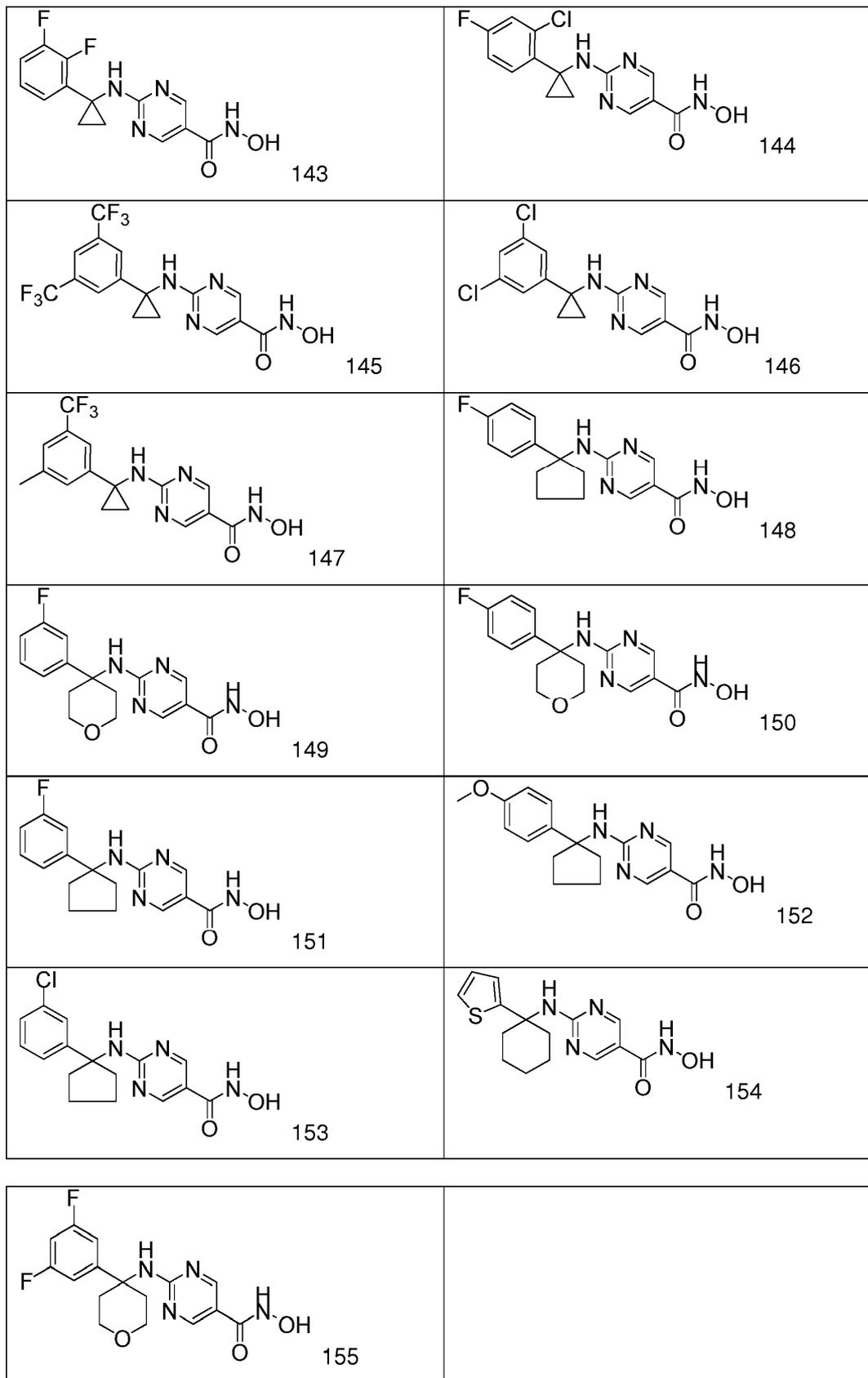
en donde cicloalquilo significa un grupo monovalente derivado de un compuesto anular carbocíclico monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, seleccionado entre los siguientes:

|  |   |
|--|---|
|  <p>73</p>    |  <p>81</p>    |
|  <p>82</p>    |  <p>84</p>    |
|  <p>97</p>    |  <p>87</p>    |
|  <p>88</p>   |  <p>90</p>   |
|  <p>91</p>  |  <p>93</p>  |
|  <p>94</p>  |  <p>95</p>  |
|  <p>98</p>  |  <p>99</p>  |
|  <p>100</p> |  <p>101</p> |

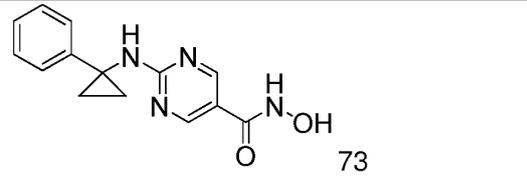
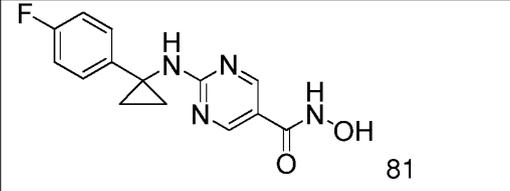
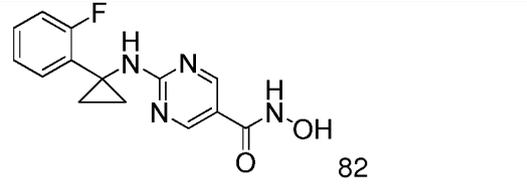
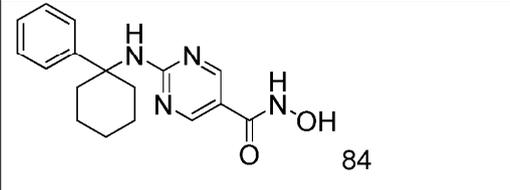
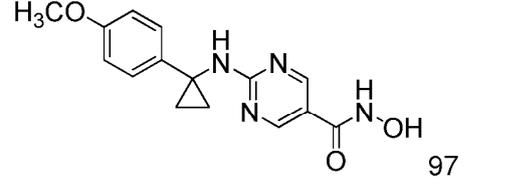
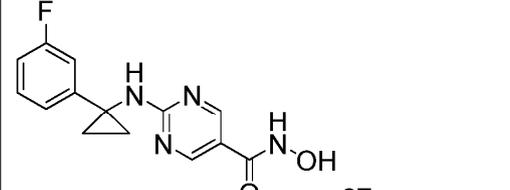
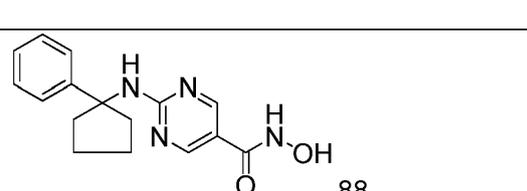
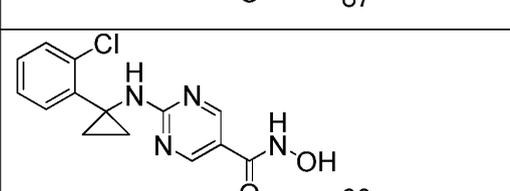
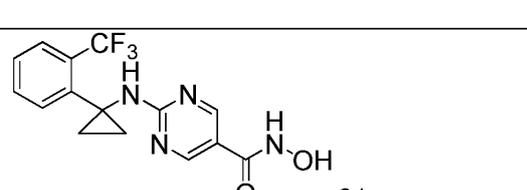
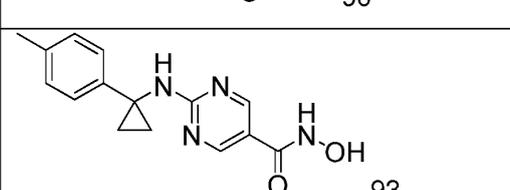
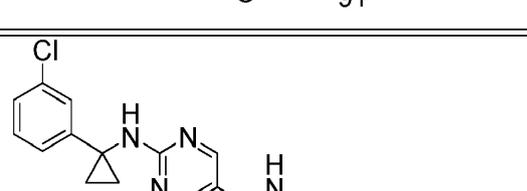
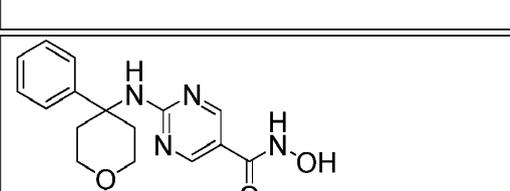






5

7. El compuesto de la reivindicación 6, seleccionado entre los siguientes:

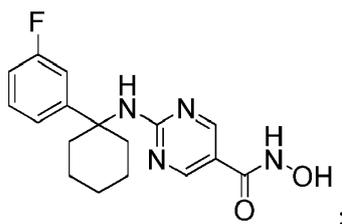
|  |   |
|--|---|
|  73   |  81   |
|  82   |  84   |
|  97   |  87   |
|  88  |  90  |
|  91 |  93 |
|  94 |  95 |

8. El compuesto de la reivindicación 6, seleccionado entre los siguientes:

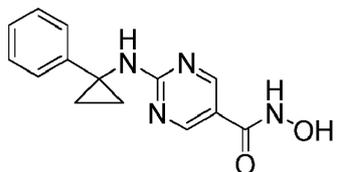
5



o



o



- 5
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un éster o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 9 para su uso como medicamento.
- 15
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento del cáncer o una enfermedad proliferativa; preferiblemente en donde la enfermedad es cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer gástrico, cáncer pancreático, glioma, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, leucemias, linfomas, mielomas, y tumores sólidos; o
- 20
- en donde el cáncer es mieloma múltiple.
- 25
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Wilson, la ataxia espinocerebelar, la enfermedad priónica, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la amiloidosis, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Alexander, la hepatopatía alcohólica, la fibrosis quística, la enfermedad de pick, la distrofia muscular espinal o la demencia con cuerpos de Lewy.
- 30
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis; la espondilitis reumatoide; la psoriasis; la lesión por perfusión post-isquémica; la enfermedad inflamatoria intestinal; la enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, el eczema, el asma, la psoriasis, la lesión por isquemia/reperfusión, la colitis ulcerosa, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la artritis psoriásica, la artritis infecciosa, la artritis crónica progresiva, la artritis deformante, la osteoartritis, la artritis traumática, la artritis gotosa, el síndrome de Reiter, la policondritis, la sinovitis aguda y la espondilitis, la glomerulonefritis, la anemia hemolítica, la anemia aplásica, la trombocitopenia idiopática, la neutropenia, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la enfermedad anfitrión contra injerto, la enfermedad de injerto contra anfitrión, el rechazo de aloinjertos, la tiroiditis crónica, la enfermedad de Graves, la escleroderma, la diabetes, la hepatitis activa, la cirrosis binaria primaria, la miastenia gravis, la esclerosis múltiple (EM), el lupus eritematoso generalizado, la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto, las quemaduras solares de la piel, la insuficiencia renal crónica, el síndrome de Stevens-Johnson, el esprue idiopático, la sarcoidosis, el síndrome de Guillain-Barre, la uveítis, la conjuntivitis, la queratoconjuntivitis, la otitis media, la enfermedad periodontal, la fibrosis intersticial pulmonar, el asma, la bronquitis, la rinitis, la sinusitis, la neumoconiosis, el síndrome de insuficiencia pulmonar, el enfisema pulmonar, la fibrosis pulmonar, o la silicosis.
- 40