

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 873**

51 Int. Cl.:

C07D 235/06 (2006.01)

C07D 235/08 (2006.01)

C07D 235/10 (2006.01)

C07D 235/12 (2006.01)

C07D 235/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2009 E 09733489 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2265590**

54 Título: **Inhibidores selectivos de histona desacetilasa**

30 Prioridad:

15.04.2008 US 45198

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

01.07.2016

73 Titular/es:

**PHARMACYCLICS LLC (100.0%)
955 East Arques Avenue
Sunnyvale, CA 94085, US**

72 Inventor/es:

**VERNER, ERIK;
BALASUBRAMANIAN, SRIRAM y
BUGGY, JOSEPH J.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 575 873 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores selectivos de histona desacetilasa

Campo de la invención

5 Se describen en la presente memoria compuestos, métodos para preparar tales compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos que incluyen tales compuestos, y métodos para usar tales compuestos para inhibir la actividad de histona desacetilasa 8.

Antecedentes de la invención

10 Las histona desacetilasas (HDACs) catalizan la retirada de grupos acetilo de histonas, proteínas que organizan y modulan la estructura de la cromatina en los nucleosomas. La desacetilación mediada por HDAC de histonas unidas a la cromatina regula la expresión de diversos genes en todo el genoma. De manera importante, las HDACs han sido relacionadas con el cáncer, así como otras afecciones de salud. Hasta la fecha, se han descrito once isoformas de HDAC principales (HDACs 1-11). Las HDACs se clasifican en dos clases. Las HDACs de clase I incluyen HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8 y HDAC11. Las HDACs de clase II incluyen HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC9 y HDAC10. Los inhibidores de HDAC de molécula pequeña que son selectivos a isoformas son útiles como agentes terapéuticos con toxicidad reducida y como herramientas para sondear la biología de las isoformas de HDAC.

15 Mai et al., J. Med. Chem., 47, 1098-1109 (2004); la solicitud de patente internacional WO 2007/109178 y Mai et al., J. Med. Chem., 46, 4826-4829 se refieren a inhibidores de HDAC8.

Compendio

20 Se describen en la presente memoria compuestos de hidroxiamidas de ácido 1,2-disustituido-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, compuestos de hidroxiamida de ácido 1,3-disustituido-indol-6-carboxílico, compuestos de hidroxiamida de ácido 1,3-disustituido-azaindol-6-carboxílico, compuestos de ácido sustituido-1*H*-pirrol-2-il-*N*-hidroxiacrilamida, y otros inhibidores de HDAC8 selectivos, sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que inhiben selectivamente la actividad de HDAC8 y se usan para tratar mamíferos donde la inhibición de la actividad HDAC8 proporcionaría beneficio. Los compuestos descritos en la presente memoria son inhibidores de HDAC8 selectivos.

25 Se describe en la presente memoria un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I:



Fórmula I

en donde:

30 X² es un enlace, -alquileo-C₁-C₆-, -alquenileno-C₂-C₆-, -alquinileno-C₂-C₆-, -heteroalquileo-C₁-C₆-, fluoroalquileo-C₁-C₆-, fluoroalquenileno-C₂-C₆-, haloalquileo-C₁-C₆-, haloalquenileno-C₂-C₆-, alquileo-C₁-C₆-O-, -alquileo-C₁-C₃-O-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-NH-, -alquileo-C₁-C₃-NH-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-C(=O)NH-, -alquileo-C₁-C₃-C(=O)NH-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-NHC(=O)-, -alquileo-C₁-C₃-NHC(=O)-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-S-, -alquileo-C₁-C₃-S-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-S(=O)-, -alquileo-C₁-C₃-S(=O)-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-S(=O)₂-, -alquileo-C₁-C₃-S(=O)₂-alquileo-C₁-C₃-, -C(=O)-, o -C(=O)-alquileo-C₁-C₆;

35 R² es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo-C₃-C₁₀, y heterocicloalquilo-C₂-C₁₀; donde si R² está sustituido, entonces R² está sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi-C₁-C₆-, fluoroalcoxi-C₁-C₆-, amino-alcoxi-C₁-C₆-, alquilo-C₁-C₃-amino-alcoxi-C₁-C₃-, hidroxi-alquilo-C₁-C₃-amino-alcoxi-C₁-C₃-, heterocicloalquilo-C₂-C₈-alcoxi-C₁-C₃-, heterocicloalquilo-C₂-C₈-alquilo-C₁-C₂-, -CN, -NO₂-, -CO₂R¹⁰-, -C(=O)R¹¹-, -S-R¹¹-, -S(=O)-R¹¹-, -S(=O)₂-R¹¹-, -NR¹⁰C(=O)-R¹¹-, -C(=O)N(R¹⁰)₂-, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂-, -NR¹⁰S(=O)₂-R¹¹-, OC(=O)N(R¹⁰)₂-, -NR¹⁰C(=O)O-R¹¹-, -OC(=O)O-R¹¹-, -NHC(=O)NH-R¹¹-, -OC(=O)-R¹¹-, -N(R¹⁰)₂-, -alquilo-C₁-C₂-N(R¹⁰)₂-, -alquilo-C₁-C₆-, fluoroalquilo-C₁-C₆-, alquenilo-C₂-C₆-, alquinilo-C₂-C₆-, heteroalquilo-C₁-C₆-, cicloalquilo-C₃-C₈-, heterocicloalquilo-C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido;

45 R¹⁰ es hidrógeno, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo-C₁-C₆-, fluoro-alquilo-C₁-C₆-, heteroalquilo-C₁-C₆-, cicloalquilo-C₃-C₈-, heterocicloalquilo C₂-C₈-, arilo y heteroarilo;

R¹¹ es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo-C₂-C₈, arilo y heteroarilo;

cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆, alquinilo-C₂-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆, heteroalquilo-C₁-C₆, fenilo sustituido o no sustituido, o amino-alquilo-C₁-C₆;

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los sustituyentes se seleccionan de entre un subconjunto de las alternativas enumeradas. Por ejemplo, en algunos casos, cada R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄. En algunos otros casos, cada R³ es hidrógeno.

- 10 En algunos casos, X² es -alquileo-C₁-C₄-, -alquileo-C₁-C₄-O-, -alquileo-C₁-C₄-NH-, -alquileo-C₁-C₄-C(=O)NH-, -alquileo-C₁-C₄-NHC(=O)-, -alquileo-C₁-C₄-S-, -alquileo-C₁-C₄-S(=O)-, -alquileo-C₁-C₄-S(=O)₂-, -C(=O)-, o -C(=O)-alquileo-C₁-C₄.

En algunos casos, R² es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre fenilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo-C₃-C₆, y heterocicloalquilo-C₂-C₆.

- 15 En algunos casos, cada R³ es hidrógeno; X² es -alquileo-C₁-C₄-, -alquileo-C₁-C₄-O-, -alquileo-C₁-C₄-NH-, o -alquileo-C₁-C₄-C(=O)NH-; R² es un fenilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido; donde si R² está sustituido, entonces R² está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi-C₁-C₄, fluoroalcoxi-C₁-C₄, (heterocicloalquilo-C₃-C₆)-alquilo-C₁-C₂-, -CN-, -CO₂R¹⁰-, -C(=O)R¹¹-, -NHC(=O)-R¹¹-, -C(=O)N(R¹⁰)₂-, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂-, -NHS(=O)₂-R¹¹-, -N(R¹⁰)₂-, -alquilo-C₁-C₂-N(R¹⁰)₂-, -alquilo-C₁-C₄-, fluoroalquilo-C₁-C₄-, y heteroalquilo-C₁-C₄.

- 20 En algunos casos, X² es -alquileo-C₁-C₄ o -alquileo-C₁-C₄-O-.

En algunos casos, R² es un fenilo sustituido o no sustituido, un piridinilo sustituido o no sustituido, un pirimidinilo sustituido o no sustituido, un triazinilo sustituido o no sustituido, un pirrolilo sustituido o no sustituido, un tiofenilo sustituido o no sustituido, o un furanilo sustituido o no sustituido.

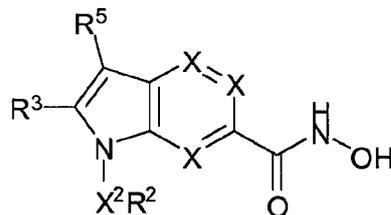
En algunos casos, R² es un fenilo sustituido o no sustituido.

- 25 En algunos casos, R² es un fenilo sustituido o no sustituido; donde si R² está sustituido, entonces R² está sustituido con halógeno, alcoxi-C₁-C₄, fluoroalcoxi-C₁-C₄, (heterocicloalquilo-C₃-C₅)-alquilo-C₁-C₂-, -NHC(=O)-R¹¹-, -C(=O)N(R¹⁰)₂-, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂-, -NHS(=O)₂-R¹¹-, -alquilo-C₁-C₂-N(R¹⁰)₂-, -alquilo-C₁-C₄-, fluoroalquilo-C₁-C₄-, y heteroalquilo-C₁-C₄.

En algunos casos, X² es -alquileo-C₁-C₃-.

- 30 En algunos casos, X² es -alquileo-C₁-C₃-O-.

Se describe un compuesto que tiene una estructura de Fórmula II:



Fórmula II

en donde:

cada X es CR³ o N, en donde un X es N;

- 35 X² es un enlace, -alquileo-C₁-C₆-, -alqueno-C₂-C₆-, -alquinilo-C₂-C₆-, -heteroalquileo-C₁-C₆-, fluoroalquileo-C₁-C₆-, fluoroalqueno-C₂-C₆-, haloalquileo-C₁-C₆-, haloalqueno-C₂-C₆-, alquileo-C₁-C₆-O-, -alquileo-C₁-C₃-O-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-NH-, -alquileo-C₁-C₃-NH-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-C(=O)NH-, -alquileo-C₁-C₃-C(=O)NH-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-NHC(=O)-, -alquileo-C₁-C₃-NHC(=O)-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-S-, -alquileo-C₁-C₃-S-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-S(=O)-, -alquileo-C₁-C₃-S(=O)-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-S(=O)₂-, -alquileo-C₁-C₃-S(=O)₂-alquileo-C₁-C₃-, -C(=O)-, o -C(=O)-alquileo-C₁-C₆;

R² es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo-C₃-C₁₀, y heterocicloalquilo-C₂-C₁₀; donde si R² está sustituido, entonces R² está sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados

de entre halógeno, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆, amino-alcoxi-C₁-C₆, alquilo-C₁-C₃-amino-alcoxi-C₁-C₃, hidroxialquil-C₁-C₃-amino-alcoxi-C₁-C₃, heterocicloalquilo-C₂-C₈-alcoxi-C₁-C₃, heterocicloalquilo-C₂-C₈-alquilo-C₁-C₂, -CN, -NO₂, -CO₂R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S-R¹¹, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NR¹⁰C(=O)-R¹¹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰S(=O)₂-R¹¹, OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰C(=O)O-R¹¹, -OC(=O)O-R¹¹, -NHC(=O)NH-R¹¹, -OC(=O)-R¹¹, -N(R¹⁰)₂, -alquilo-C₁-C₂-N(R¹⁰)₂, -alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆, alqueno-C₂-C₆, heteroalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo-C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R¹⁰ es hidrógeno, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, heteroalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo-C₂-C₈, arilo y heteroarilo;

10 R¹¹ es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo-C₂-C₈, arilo y heteroarilo;

cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, fluoroalcoxi-C₁-C₄ o heteroalquilo-C₁-C₄;

R⁵ es hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆, alqueno-C₂-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆, heteroalquilo-C₁-C₆, fenilo sustituido o no sustituido, amino-alquilo-C₁-C₆, o -X⁶-R⁶;

15 X⁶ es alqueno-C₁-C₆, fluoroalqueno-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆ o heteroalqueno-C₂-C₆;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, -CN, hidroxilo, amino, alquilo-C₁-C₆-amino, di(alquilo-C₁-C₆)amino, alcoxi-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo-C₂-C₈ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o -X⁷-R⁷;

20 X⁷ es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NR^a-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -NHC(=O)-, -C(=O)NR^a-, -S(=O)₂NR^a-, -NHS(=O)₂-, -OC(=O)NR^a-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)O-, -NHC(=O)NR^a-; en donde R^a se selecciona de entre hidrógeno y alquilo-C₁-C₄;

25 R⁷ es hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆, heteroalquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, (cicloalquilo-C₃-C₈)alqueno-C₁-C₂, heterocicloalquilo-C₂-C₈ sustituido o no sustituido, (heterocicloalquilo-C₂-C₈ sustituido o no sustituido)alqueno-C₁-C₂, fenilo sustituido o no sustituido, (fenilo sustituido o no sustituido)alqueno-C₁-C₂, heteroarilo sustituido o no sustituido, (heteroarilo sustituido o no sustituido)alqueno-C₁-C₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos casos, cada R³ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

30 En algunos casos X² es -alqueno-C₁-C₄-, -alqueno-C₁-C₄-O-, -alqueno-C₁-C₄-NH-, -alqueno-C₁-C₄-C(=O)NH-, -alqueno-C₁-C₄-NHC(=O)-, -alqueno-C₁-C₄-S-, -alqueno-C₁-C₄-S(=O)-, -alqueno-C₁-C₄-S(=O)₂-, -C(=O)-, o -C(=O)-alqueno-C₁-C₄.

35 En algunos casos, R² es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre fenilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo-C₃-C₆, y heterocicloalquilo-C₂-C₆; donde si R² está sustituido, entonces R² está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi-C₁-C₄, fluoroalcoxi-C₁-C₄, heterocicloalquilo-C₂-C₈-alcoxi-C₁-C₃, heterocicloalquilo-C₂-C₈-alquilo-C₁-C₂, -CN, -NO₂, -CO₂R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S-R¹¹, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NR¹⁰C(=O)-R¹¹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰S(=O)₂-R¹¹, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰C(=O)O-R¹¹, -OC(=O)O-R¹¹, -NHC(=O)NH-R¹¹, -OC(=O)-R¹¹, -N(R¹⁰)₂, -alquilo-C₁-C₂-N(R¹⁰)₂, -alquilo-C₁-C₄, fluoroalquilo-C₁-C₄, alqueno-C₂-C₄, alqueno C₂-C₄ y heteroalquilo-C₁-C₄.

En algunos casos, cada R³ es hidrógeno.

40 En algunos casos, R⁵ es hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, heteroalquilo-C₁-C₆, amino-alquilo-C₁-C₆, o -X⁶-R⁶; X⁶ es alqueno-C₁-C₄; R⁶ es amino, alquilo-C₁-C₄-amino, di(alquilo-C₁-C₄)amino, alcoxi-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, heterocicloalquilo-C₂-C₆, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -X⁷-R⁷; X⁷ es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)O-, -NHC(=O)NH-; R⁷ es hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, (cicloalquilo-C₃-C₈)alqueno-C₁-C₂, heterocicloalquilo-C₂-C₈ sustituido o no sustituido, (heterocicloalquilo-C₂-C₈ sustituido o no sustituido)alqueno-C₁-C₂, fenilo sustituido o no sustituido, (fenilo sustituido o no sustituido)alqueno-C₁-C₂, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o (heteroarilo sustituido o no sustituido)alqueno-C₁-C₂.

En algunos casos, X² es -alqueno-C₁-C₄-, -alqueno-C₁-C₄-O-, -alqueno-C₁-C₄-NH-, o -alqueno-C₁-C₄-C(=O)NH-.

50 En algunos casos, R² es un fenilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido; donde si R² está sustituido, entonces R² está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi-C₁-C₄, fluoroalcoxi-C₁-C₄, heterocicloalquilo-C₃-C₆-alquilo-C₁-C₂, NHC(=O)-R¹¹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NHS(=O)₂-R¹¹, -N(R¹⁰)₂, -alquilo-C₁-C₂-N(R¹⁰)₂, alquilo-C₁-C₄, fluoroalquilo-C₁-C₄, y heteroalquilo-C₁-C₄.

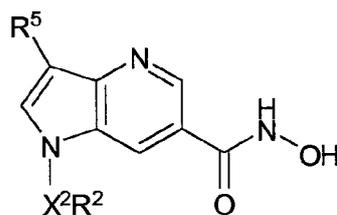
En algunos casos, R^5 es hidrógeno, alquilo- C_1-C_4 , o heteroalquilo- C_1-C_4 .

En algunos casos, X^2 es -alquileo- C_1-C_4 o -alquileo- C_1-C_4-O .

5 En algunos casos, R^2 es un fenilo sustituido o no sustituido, un piridinilo sustituido o no sustituido, un pirimidinilo sustituido o no sustituido, un triazinilo sustituido o no sustituido, un pirrolilo sustituido o no sustituido, un tiofenilo sustituido o no sustituido, o un furanilo sustituido o no sustituido.

En algunos casos, R^2 es un fenilo sustituido o no sustituido.

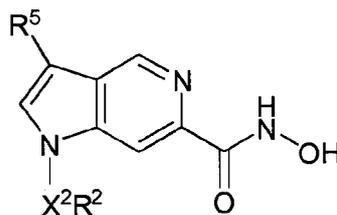
En algunos casos, el compuesto de Fórmula II tiene la estructura de Fórmula II*d*:



Fórmula II*d*;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

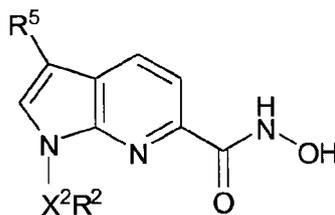
En algunos casos, el compuesto de Fórmula II tiene la estructura de Fórmula II*e*:



Fórmula II*e*;

o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

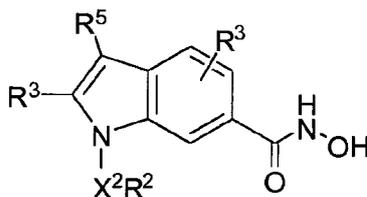
15 En algunos casos, el compuesto de Fórmula II tiene la estructura de Fórmula II*f*:



Fórmula II*f*;

o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describe un compuesto que tiene la estructura de Fórmula V:



Fórmula V

en donde:

X^2 es alquilenno-C₁-C₆-O-, -alquilenno-C₁-C₃-O-alquilenno-C₁-C₃-, -alquilenno-C₁-C₆-NH-, -alquilenno-C₁-C₃-NH-alquilenno-C₁-C₃-, -alquilenno-C₁-C₆-C(=O)NH-, -alquilenno-C₁-C₃-C(=O)NH-alquilenno-C₁-C₃-, -alquilenno-C₁-C₆-NHC(=O)-, -alquilenno-C₁-C₃-NHC(=O)-alquilenno-C₁-C₃-, -alquilenno-C₁-C₆-S-, -alquilenno-C₁-C₃-S-alquilenno-C₁-C₃-, -alquilenno-C₁-C₆-S(=O)-, -alquilenno-C₁-C₃-S(=O)-alquilenno-C₁-C₃-, -alquilenno-C₁-C₆-S(=O)₂-, o -alquilenno-C₁-C₃-S(=O)₂-alquilenno-C₁-C₃;

R^2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo-C₃-C₁₀, y heterocicloalquilo-C₂-C₁₀; donde si R^2 está sustituido, entonces R^2 está sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆, amino-alcoxi-C₁-C₆, alquilo-C₁-C₃-amino-alcoxi-C₁-C₃, hidroxi-alquil-C₁-C₃-amino-alcoxi-C₁-C₃, heterocicloalquilo-C₂-C₈-alcoxi-C₁-C₃, heterocicloalquilo-C₂-C₈-alquilo-C₁-C₂, -CN, -NO₂, -CO₂R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S-R¹¹, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NR¹⁰C(=O)-R¹¹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰S(=O)₂-R¹¹, OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰C(=O)O-R¹¹, -OC(=O)O-R¹¹, -NHC(=O)NH-R¹¹, -OC(=O)-R¹¹, -N(R¹⁰)₂, -alquilo-C₁-C₂-N(R¹⁰)₂, -alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, alquilenno-C₂-C₆, alquilenno-C₂-C₆, alquilenno-C₂-C₆, heteroalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo-C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{10} es hidrógeno, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, heteroalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈, arilo y heteroarilo;

R^{11} es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo-C₂-C₈, arilo y heteroarilo;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, fluoroalcoxi-C₁-C₄, o heteroalquilo-C₁-C₄;

R^5 es hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, alquilenno-C₂-C₆, alquilenno-C₂-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆, heteroalquilo-C₁-C₆, fenilo sustituido o no sustituido, amino-alquilo-C₁-C₆, o -X⁶-R⁶;

X^6 es alquilenno-C₁-C₆, fluoroalquilenno-C₁-C₆, alquilenno-C₂-C₆ o heteroalquilenno-C₂-C₆;

R^6 es hidrógeno, halógeno, -CN, hidroxilo, amino, alquilo-C₁-C₆-amino, di(alquilo-C₁-C₆)amino, alcoxi-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo-C₂-C₈ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o -X⁷-R⁷;

X^7 es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NR^a-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -NHC(=O)-, -C(=O)NR^a-, -S(=O)₂NR^a-, -NHS(=O)₂-, -OC(=O)NR^a-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)O-, -NHC(=O)NR^a-; en donde R^a se selecciona de entre hidrógeno y alquilo-C₁-C₄;

R^7 es hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, alquilenno-C₂-C₆, heteroalquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, (cicloalquilo-C₃-C₈)alquilenno-C₁-C₂, heterocicloalquilo-C₂-C₈ sustituido o no sustituido, (heterocicloalquilo-C₂-C₈ sustituido o no sustituido)alquilenno-C₁-C₂, fenilo sustituido o no sustituido, (fenilo sustituido o no sustituido)alquilenno-C₁-C₂, heteroarilo sustituido o no sustituido, (heteroarilo sustituido o no sustituido)alquilenno-C₁-C₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos casos, X^2 es -alquilenno-C₁-C₄-O-, -alquilenno-C₁-C₄-NH-, -alquilenno-C₁-C₄-C(=O)NH-, -alquilenno-C₁-C₄-NHC(=O)-, -alquilenno-C₁-C₄-S-, -alquilenno-C₁-C₄-S(=O)-, o -alquilenno-C₁-C₄-S(=O)₂-.

En algunos casos, cada R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo-C₁-C₄.

En algunos casos, R^2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre fenilo y heteroarilo monocíclico; donde si R^2 está sustituido, entonces R^2 está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi-C₁-C₄, fluoroalcoxi-C₁-C₄, heterocicloalquilo-C₂-C₆-alcoxi-C₁-C₃, heterocicloalquilo-C₂-C₆-alquilo-C₁-C₂, -CN, -NO₂, -CO₂R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S-R¹¹, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NR¹⁰C(=O)-R¹¹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰S(=O)₂-R¹¹, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰C(=O)O-R¹¹, -OC(=O)O-R¹¹, -NHC(=O)NH-R¹¹, -OC(=O)-R¹¹, -N(R¹⁰)₂, -alquilo-C₁-C₂-N(R¹⁰)₂, -alquilo-C₁-C₄, fluoroalquilo-C₁-C₄, alquilenno-C₂-C₄, alquilenno C₂-C₄, heteroalquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆,

heterocicloalquilo-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

En algunos casos, R⁵ es hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, heteroalquilo-C₁-C₆, amino-alquilo-C₁-C₆, o -X⁶-R⁶; X⁶ es alquileo-C₁-C₄; R⁶ es hidrógeno, halógeno, -CN, hidroxilo, amino, alquilo-C₁-C₄-amino, di(alquilo-C₁-C₄)amino, alcoxi-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, heterocicloalquilo-C₂-C₆, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o -X⁷-R⁷; X⁷ es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)O-, -NHC(=O)NH-; R⁷ es hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₆, (cicloalquilo-C₃-C₆)alquileo-C₁-C₂, heterocicloalquilo-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, (heterocicloalquilo-C₂-C₆ sustituido o no sustituido)alquileo-C₁-C₂, fenilo sustituido o no sustituido, (fenilo sustituido o no sustituido)alquileo-C₁-C₂, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, (heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido)alquileo-C₁-C₂.

En algunos casos, R² es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre fenilo y heteroarilo monocíclico; donde si R² está sustituido, entonces R² está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi-C₁-C₄, fluoroalcoxi-C₁-C₄, heterocicloalquilo-C₂-C₆-alcoxi-C₁-C₃, heterocicloalquilo-C₂-C₆-alquilo-C₁-C₂, -CN, -NO₂, -C(=O)R¹¹, -NHC(=O)-R¹¹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NHS(=O)₂-R¹¹, -N(R¹⁰)₂, -alquilo-C₁-C₂-N(R¹⁰)₂, -alquilo-C₁-C₄, fluoroalquilo-C₁-C₄, heteroalquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, heterocicloalquilo-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

En algunos casos, cada R³ es hidrógeno.

En algunos casos, R⁵ es hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, heteroalquilo-C₁-C₄, amino-alquilo-C₁-C₄, o -X⁶-R⁶;

X⁶ es alquileo-C₁-C₄; R⁶ es hidroxilo, amino, alquilo-C₁-C₄-amino, di(alquilo-C₁-C₄)amino, alcoxi-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, heterocicloalquilo-C₂-C₆, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o -X⁷-R⁷; X⁷ es un enlace, -O-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-; R⁷ es alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, (cicloalquilo-C₃-C₆)alquileo-C₁-C₂, heterocicloalquilo-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, (heterocicloalquilo-C₂-C₆ sustituido o no sustituido)alquileo-C₁-C₂, fenilo sustituido o no sustituido, (fenilo sustituido o no sustituido)alquileo-C₁-C₂, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, (heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido)alquileo-C₁-C₂.

En algunos casos, X² es -alquileo-C₁-C₂-O-, -alquileo-C₁-C₂-NH-, o -alquileo-C₁-C₂-C(=O)NH-.

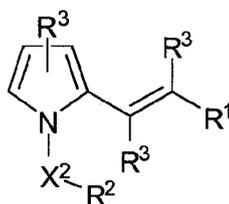
En algunos casos, R² es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre fenilo y heteroarilo monocíclico; donde si R² está sustituido, entonces R² está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi-C₁-C₄, fluoroalcoxi-C₁-C₄, heterocicloalquilo-C₂-C₆-alquilo-C₁-C₂, C(=O)R¹¹, -NHC(=O)-R¹¹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NHS(=O)₂-R¹¹, -N(R¹⁰)₂, -alquilo-C₁-C₂-N(R¹⁰)₂, alquilo-C₁-C₄, fluoroalquilo-C₁-C₄, heteroalquilo-C₁-C₄.

En algunos casos, R² es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, pirrolilo, tiofenilo y furanilo.

En algunos casos, R² es un fenilo sustituido o no sustituido.

En algunos casos, R⁵ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₄.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula B:



Fórmula B

en donde:

R¹ es -C(=O)NHOH;

X² es un enlace, -alquileo-C₁-C₆-, -alquileo-C₂-C₆-, -alquileo-C₃-C₆-, -heteroalquileo-C₁-C₆-, fluoroalquileo-C₁-C₆-, fluoroalquileo-C₂-C₆-, haloalquileo-C₁-C₆-, haloalquileo-C₂-C₆-, alquileo-C₁-C₆-O-, -alquileo-C₁-C₃-O-, alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-NH-, -alquileo-C₁-C₃-NH-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-C(=O)NH-, -alquileo-C₁-C₃-C(=O)NH-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-NHC(=O)-, -alquileo-C₁-C₃-NHC(=O)-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-S-, -alquileo-C₁-C₃-S-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-S(=O)-, -alquileo-C₁-C₃-S(=O)-alquileo-

C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-S(=O)₂-, -alquileo-C₁-C₃-S(=O)₂-alquileo-C₁-C₃-, -C(=O)-, o -C(=O)-alquileo-C₁-C₆;

R² es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo-C₃-C₁₀, y heterocicloalquilo-C₂-C₁₀; donde si R² está sustituido, entonces R² está sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆, amino-alcoxi-C₁-C₆, alquilo-C₁-C₃-amino-alcoxi-C₁-C₃, hidroxialquilo-C₁-C₃-amino-alcoxi-C₁-C₃, heterocicloalquilo-C₂-C₈-alcoxi-C₁-C₃-, heterocicloalquilo-C₂-C₈-alquilo-C₁-C₂-, -CN-, -NO₂-, -CO₂R¹⁰-, -C(=O)R¹¹-, -S-R¹¹-, -S(=O)-R¹¹-, -S(=O)₂-R¹¹-, -NR¹⁰C(=O)-R¹¹-, -C(=O)N(R¹⁰)₂-, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂-, -NR¹⁰S(=O)₂-R¹¹-, OC(=O)N(R¹⁰)₂-, -NR¹⁰C(=O)O-R¹¹-, -OC(=O)O-R¹¹-, -NHC(=O)NH-R¹¹-, -OC(=O)-R¹¹-, -N(R¹⁰)₂-, alquilo-C₁-C₂-N(R¹⁰)₂-, -alquilo-C₁-C₆-, fluoroalquilo-C₁-C₆-, alqueno-C₂-C₆-, alquino-C₂-C₆-, heteroalquilo-C₁-C₆-, cicloalquilo-C₃-C₈-, heterocicloalquilo-C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R¹⁰ es hidrógeno, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo-C₁-C₆-, fluoroalquilo-C₁-C₆-, heteroalquilo-C₁-C₆-, cicloalquilo-C₃-C₈-, heterocicloalquilo C₂-C₈-, arilo y heteroarilo;

R¹¹ es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo-C₁-C₆-, fluoroalquilo-C₁-C₆-, cicloalquilo-C₃-C₈-, heterocicloalquilo-C₂-C₈-, arilo y heteroarilo;

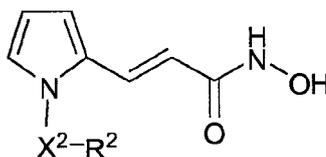
- 15 cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi-C₁-C₆-, fluoroalcoxi-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o aminoalquilo-C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En algunas realizaciones, cada R³ es independientemente hidrógeno o alquilo-C₁-C₄.

En algunas realizaciones, cada R³ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula B tiene la estructura de Fórmula IIIb:



Fórmula IIIb.

- 25 En algunas realizaciones, X² es un enlace, -alquileo-C₁-C₆-, -alquileo-C₁-C₆-O-, -alquileo-C₁-C₃-O-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-NH-, -alquileo-C₁-C₃-NH-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-C(=O)NH-, -alquileo-C₁-C₃-C(=O)NH-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-NHC(=O)-, -alquileo-C₁-C₃-NHC(=O)-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-S-, -alquileo-C₁-C₃-S-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-S(=O)-, -alquileo-C₁-C₃-S(=O)-alquileo-C₁-C₃-, -alquileo-C₁-C₆-S(=O)₂-, -alquileo-C₁-C₃-S(=O)₂-alquileo-C₁-C₃-, -C(=O)-, o -C(=O)-alquileo-C₁-C₆.

- 30 En algunas realizaciones, R² es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo C₃-C₆, y heterocicloalquilo-C₂-C₆ monocíclico; donde si R² está sustituido, entonces R² está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi-C₁-C₄-, fluoroalcoxi-C₁-C₄-, heterocicloalquilo-C₃-C₆-alquilo-C₁-C₂-, -CN-, -NO₂-, -CO₂R¹⁰-, -C(=O)R¹¹-, -S-R¹¹-, -S(=O)-R¹¹-, -S(=O)₂-R¹¹-, -NHC(=O)-R¹¹-, -C(=O)N(R¹⁰)₂-, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂-, -NHS(=O)₂-R¹¹-, -OC(=O)N(R¹⁰)₂-, -NHC(=O)O-R¹¹-, -OC(=O)O-R¹¹-, -NHC(=O)NH-R¹¹-, -OC(=O)-R¹¹-, -N(R¹⁰)₂-, alquilo-C₁-C₂-N(R¹⁰)₂-, alquilo-C₁-C₄-, fluoroalquilo-C₁-C₄-, heteroalquilo-C₁-C₄-, cicloalquilo-C₃-C₆-, heterocicloalquilo-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

- 40 En algunas realizaciones, X² es un enlace, -alquileo-C₁-C₄-, -alquileo-C₁-C₄-O-, -alquileo-C₁-C₄-C(=O)NH-, -alquileo-C₁-C₄-NHC(=O)-, -alquileo-C₁-C₄-S-, -alquileo-C₁-C₄-S(=O)-, -alquileo-C₁-C₄-S(=O)₂-, -C(=O)- o -C(=O)-alquileo-C₁-C₄.

En algunas realizaciones, X² es -alquileo-C₁-C₄- o -alquileo-C₁-C₄-O-.

En algunas realizaciones, R² es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre fenilo y heteroarilo monocíclico.

- 45 En algunas realizaciones, R² es un fenilo sustituido o no sustituido, o un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido; donde si R² está sustituido, entonces R² está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi-C₁-C₄-, fluoroalcoxi-C₁-C₄-, heterocicloalquilo-C₃-C₆-alquilo-C₁-C₂-, -CN-, -CO₂R¹⁰-, -C(=O)R¹¹-, -NHC(=O)-R¹¹-, -C(=O)N(R¹⁰)₂-, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂-, -NHS(=O)₂-R¹¹-, -N(R¹⁰)₂-, alquilo-C₁-C₂-N(R¹⁰)₂-,

-alquilo-C₁-C₄, fluoroalquilo-C₁-C₄, y heteroalquilo-C₁-C₄.

En algunas realizaciones, R² es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, pirrolilo, tiofenilo y furanilo.

En algunas realizaciones, R² es un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido.

5 En algunas realizaciones, R² es un fenilo sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, X² es -alquilen-C₁-C₄-.

En algunas realizaciones, X² es -alquilen-C₁-C₄-O-.

10 Se describe en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende un compuesto inhibidor de HDAC8 descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un caso, la composición farmacéutica se formula para inyección intravenosa, inyección subcutánea, administración oral, inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica.

15 En un caso, la composición farmacéutica es un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución de pulverización nasal, un supositorio, una suspensión, un gel, un coloide, una dispersión, una suspensión, una solución, una emulsión, una pomada, una loción, una gota ocular o una gota ótica.

En un caso, los compuestos inhibidores de HDAC8 descritos en la presente memoria son para tratar linfoma de linfocitos T o leucemia en un mamífero.

20 En un caso está el uso de un compuesto inhibidor de HDAC8 descrito en la presente memoria en la fabricación de un medicamento para tratar linfoma de linfocitos T o leucemia en un mamífero.

25 También se describe un método para tratar una enfermedad o afección mediada por interleucina-1 beta (IL-1b) o IL-18 en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de HDAC8 descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, la enfermedad o afección se selecciona de entre osteoartritis, artritis reumatoide, artritis séptica, gota, pseudogota, artritis juvenil, enfermedad de Still, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (SLE), púrpura de Henoch-Schönlein, artritis psoriática, artritis reactiva (síndrome de Reiter), hemocromatosis, hepatitis, granulomatosis de Wegener, fiebre mediterránea familiar (FMF),
30 HIDS (hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica), TRAPS (síndrome de fiebre periódica asociado al receptor de TNF-alfa), enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, fiebre recurrente, anemia, leucocitosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y migraja.

35 El método puede comprender además administrar al mamífero un segundo agente terapéutico, seleccionado de entre tacrolimus, ciclosporina, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, mercaptopurina, micofenolato, o FTY720, prednisona, acetato de cortisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona, aspirina, ácido salicílico, ácido gentísico, colina salicilato de magnesio, salicilato de colina, salicilato de magnesio, salicilato de sodio, diflunisal, carprofeno, fennoprofeno, fenoprofeno calcio, flurobiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, nabutona, ketoloraco, ketorolaco trometamina, naproxeno, oxaprozina, diclofenaco, etodolaco, indometacina, sulindaco,
40 tolmetina, meclofenamato, meclofenamato sodio, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, CS-502, JTE-522, L-745.337 y NS398, leflunomida, tioglucosa de oro, tiomalato de oro, aurofina, sulfasalazina, hidroxicloquinina, minociclina, infliximab, etanercept, adalimumab, abatacept, anakinra, interferón-β, interferón-γ, interleucina-2, vacunas para alergia, antihistaminas, antileucotrienos, beta-agonistas, teofilina, y anticolinérgicos.

45 Los compuestos inhibidores de HDAC8 descritos en la presente memoria se pueden usar para tratar una enfermedad o afección mediada por interleucina-1 beta (IL-1b) o IL-18 en un mamífero.

Un compuesto inhibidor de HDAC8 descrito en la presente memoria se puede usar en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección mediada por interleucina-1 beta (IL-1b) o IL-18 en un mamífero.

En un caso, el mamífero es un ser humano.

50 El tratamiento con un compuesto inhibidor de HDAC8 también puede comprender administrar al menos un agente adicional además de la administración de un compuesto inhibidor de HDAC8. Cada agente se administra en cualquier orden, incluyendo simultáneamente.

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria se administran a un ser humano.

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria se administran por vía oral.

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria se usan para inhibir la actividad de HDAC8 o para el tratamiento de una enfermedad o afección que se beneficiaría de la inhibición de la actividad de HDAC8.

- 5 En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria se usan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de HDAC8.

10 Se describen artículos de fabricación, que incluyen material de envasado, un compuesto inhibidor de HDAC8 descrito en la presente memoria, dentro del material de envasado, y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, profármaco, o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se usa para inhibir la actividad de HDAC8, o para el tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de una enfermedad o afección que se beneficiaría de la inhibición de la actividad de HDAC8.

Breve descripción de las figuras

15 La Figura 1 es un panel ilustrativo de representaciones gráficas de dispersión que muestran el efecto de compuestos inhibidores selectivos de HDAC8 o proliferación celular en células Jurkat. La apoptosis fue medida mediante citometría de flujo de Anexina-V.

La Figura 2 es un panel ilustrativo de representaciones gráficas de dispersión que muestran el efecto de compuestos inhibidores selectivos de HDAC8 o proliferación celular en células Jurkat. La apoptosis fue medida mediante citometría de flujo Annexin-V. El compuesto O es 3-(benciloxi)-N-hidroxilbenzamida.

20 La Figura 3 es un gráfico de barras ilustrativo que muestra el efecto de análogos inhibidores selectivos de HDAC8 Set 3 sobre el flujo del calcio en células Jurkat. Una respuesta del flujo del calcio se correlaciona con un alto porcentaje de apoptosis.

25 La Figura 4(A) ilustra que los mismos inhibidores selectivos de HDAC8 Set 3 que indujeron el flujo del calcio en la Figura 7 también inducen apoptosis en un punto de tiempo mucho más tardío (72 h después de la adición del fármaco). La apoptosis fue medida mediante citometría de flujo de Anexina-V. El Compuesto 306* se proporcionó sin etiquetar y se determinó más tarde que era el Compuesto 306. El Compuesto P* es un control fluorescente. 4(B) es un gráfico de barras ilustrativo que confirma la apoptosis en un punto de tiempo intermedio de 48 h después de la adición del fármaco.

Descripción detallada

30 La modificación covalente de proteínas histonas mediante la acetilación y desacetilación es un determinante importante de la estructura de la cromatina y un regulador de la expresión de genes. La acetilación de proteínas histonas ocurre sobre residuos de lisina cerca de los términos N de estas proteínas. Conjuntamente con otras modificaciones de proteínas histonas y ADN, el estado de acetilación de histonas determina si la cromatina está en un estado condensado, transcripcionalmente inerte, o en una forma más accesible a la maquinaria de transcripción de la célula. En general, la hiperacetilación de proteínas histonas está asociada con activación transcripcional de genes. El nivel de acetilación de histonas estacionario surge de la acción oponente de enzimas histona acetiltransferasas (HAT) e histona desacetilasas (HDAC).

40 Las histona desacetilasas (HDACs) catalizan la retirada de grupos acetilo de grupos ε-amino de lisina cerca de los términos N de las histonas. Esta reacción promueve la condensación de la cromatina, conduciendo a represión de la transcripción.

Los inhibidores de HDAC (HDIs) modifican la expresión de genes positivamente o negativamente de una manera específica a las células y a los genes. Los HDIs aumentan la acumulación de histonas acetiladas, influyendo directamente en la estructura de la cromatina y, de este modo, en la relación del nucleosoma a elementos promotores de genes.

45 Las enzimas histona desacetilasas (HDAC) modulan la expresión de genes mediante la desacetilación de residuos de lisina acetilados sobre proteínas histonas. Operan en sistemas biológicos como parte de complejos co-represores multiproteicos. Las histona desacetilasas han sido agrupadas en tres clases. Las histona desacetilasas (HDACs) de clase I y clase II son enzimas hidrolasas que contienen cinc. La división de las proteínas en clases I y II se basa en el tamaño de la proteína, similitud de secuencias y organización de los dominios de proteína.

50 Los miembros de clase I están relacionados con el producto génico de lavadura RPD3. Las HDACs de clase I incluyen: HDAC1; HDAC2; HDAC3; HDAC8; HDAC11.

La HDAC8 es una proteína de 377 residuos, 42 kDa, localizada en el núcleo de un amplio conjunto de tejidos, así como varias líneas celulares de tumores humanos. La forma de tipo salvaje de HDAC8 de longitud completa se

describe en el Número de Registro GenBank NP 060956; Buggy, J.J. et al., *Biochem. J.*, 350 (pt 1), 199-205 (2000). La estructura de la HDAC8 fue resuelta con cuatro inhibidores hidroxamato diferentes unidos (Somoza et al., *Structure*, 2004, 12, 1325).

5 La clase II son homólogos de la proteína HDA1 de la levadura, e incluyen: HDAC4; HDAC5; HDAC6; HDAC7; HDAC9; HDAC10.

Las HDAC de clase II han sido divididas adicionalmente en las clases IIa (HDACs 4, 5, 7 y 9) y IIb (HDACs 6 y 10).

10 La tercera clase de desacetilasas consiste en los miembros de la familia de enzimas Sir2. Estas enzimas tienen actividad histona desacetilasa pero no están relacionadas estructuralmente ni evolutivamente con las proteínas de clase I y clase II. Son dependientes de NAD (nicotinamida adenina dinucleótido), y a diferencia de las HDACs de clase I y HDACs de clase II, no contienen un sitio de cinc catalítico.

15 En la célula, las proteínas HDAC son reclutadas como parte de complejos represores multicomponentes. Se han caracterizado varios complejos que contienen HDAC, que incluyen los complejos N-CoR/SMRT, Sin3, NuRD, y CoREST. Dentro de estos complejos, las HDACs 1 y 2 interactúan típicamente con las proteínas mSin3, Mi-2 o CoREST. Se ha mostrado que la HDAC3 y las HDACs de clase IIa interactúan con SMRT y la proteína N-CoR relacionada. Se ha mostrado que un gran número de factores de transcripción se unen a uno de los complejos co-represores como medio para regular la transcripción. El reclutamiento de HDACs por proteínas que se unen a ADN permite que la desacetilación de histonas sea dirigida hacia regiones específicas de la cromatina para promover la represión transcripcional tenida como objetivo.

20 Las proteínas HDAC son dianas terapéuticas prometedoras a cuenta de su implicación en la regulación de genes implicados en la progresión y control del ciclo celular. Se ha mostrado que la inhibición de las HDACs regula en ascenso genes, incluyendo p21WAF/CIP1, p27, p53 y ciclina E, y regula en descenso genes tales como ciclina A y ciclina D. Se ha observado inhibición del crecimiento en varias líneas de células de cáncer tras un tratamiento con inhibidores de HDAC, y estudios in vivo han mostrado que algunos de estos inhibidores son eficaces en ralentizar el crecimiento tumoral. La actividad biológica de cada una de las isozimas de HDAC está determinada por una combinación de la actividad intrínseca de la enzima y los efectos de unión a cofactores sobre la reactividad y reconocimiento de los sustratos (Schultz et al., *Biochemistry*, 2004, 43, 11083-11091).

25 Los inhibidores de HDAC no selectivos inhiben la actividad desacetilasa de la mayoría, si no todas, las HDACs con igual potencia. Los mecanismos de los efectos anticáncer de SAHA, un inhibidor de HDAC no selectivo, no están entendidos completamente, y probablemente resultan tanto de expresión de genes alterada como de función alterada de proteínas que regulan rutas de proliferación celular y muerte celular. Los inhibidores de HDAC no selectivos, tales como SAHA, inducen la acumulación de proteínas histonas y proteínas no histonas acetiladas. Proteínas no histonas que están acetiladas incluyen, pero no se limitan a:

35 Bcl-6 (Oncoproteína); LEF/TCF (factor potenciador linfoide); P53 (Supresor de tumores); Ku70 (Autoantígeno con función múltiple, incluyendo reparación de ADN); H1F-1 α (Angiogénesis); GATA-1 (Factor de transcripción); WRN (Helicasa de Werner); E2F-1 (Factor de transcripción); Smad7 (Factor de transcripción); Rb (Supresor de tumores); TFIIF (Maquinaria de transcripción); c-Jun (Factor de transcripción); α -Tubulina (Proteína estructural); HMGI(Y) (Estructura de cromatina); ACTR (Coactivador del receptor nuclear); Receptor de andrógenos (Transducción de señales); EKLF (Factor similar a kruppel eritroide); YY-1 (Factor de transcripción); NF- κ B(RelA) (Factor de transcripción); MyoD (Factor de transcripción); Importina α 7 (Proteína de poro nuclear); Hsp90 (Proteína de Chaperone); TFIIE (Maquinaria de transcripción); b-Catenina (Transducción de señales); TFJB (Factor de transcripción).

Los genes cuya transcripción es alterada por inhibidores de histona desacetilasa incluyen:

45 1) Genes que son inducidos por inhibidores de HDAC: Ciclo celular (p1 y ciclina E); Proapoptóticos (Bak, BAX, CD95, y su ligando gelsolina, GADD45 β , p53, Apaf-1 DFF45a, Bim, BAD, TRAIL, DR5, Fas y su ligando, y Caspasa 9, -8 y -3); Componentes redox (proteína-1 de unión a tioredoxina, tioredoxina, glutaredoxina y metalotioneína 1L); Estructura de la cromatina (Histona H2B); Ruta del ácido retinoico (RAR β).

50 2) Genes que son reprimidos por inhibidores de HDAC: Ciclo celular (Ciclina D1 y A, y timidilato sintasa); Antiapoptóticos (Bcl-2, Bcl-XL, c-FLIP, survivina, XIAP); Factor angiogénico (Factor de crecimiento endotelial vascular y HIF-Loc); citocinas inflamatorias inducidas por lipopolisacáridos (TNF- α , IFN-g y IL-1b y -6); Transductor de señales y activador de genes de transcripción 5-controlados (STAT5).

55 Las enzimas HDAC o isoformas parecen estar implicadas en muchos tipos diferentes de cáncer. La inhibición de HDACs con inhibidores de HDAC da como resultado múltiples y deseables efectos anticáncer, tales como, pero no limitados a, (i) la inhibición de la proliferación de células cancerosas, (ii) la inducción de apoptosis (muerte celular) de células cancerosas, (iii) regulación del ciclo celular, (iv) la inducción de genes supresores de tumores, y (v) el bloqueo de angiogénesis tumoral (desarrollo de nuevos vasos sanguíneos tumorales). Estos múltiples efectos proporcionados por inhibidores de HDAC proporcionan un método para tratar el cáncer.

El interés en enzimas histona desacetilasas (HDACs) como dianas para el desarrollo farmacéutico se ha centrado en el papel de las HDACs en la regulación de genes asociados con la progresión del ciclo celular y el desarrollo y progresión del cáncer (Kramer et al., Trends Endocrinol. Metab. 12, 294-300, (2001)). Varios estudios han mostrado que el tratamiento de diversas líneas celulares con inhibidores de HDAC conduce a hiperacetilación de proteínas histonas y detención del ciclo celular en fase G₁ tardía o en la transición G₂/M. Los genes implicados en el ciclo celular que se ha mostrado que son regulados en ascenso por inhibidores de HDAC incluyen p21, p27, p53 y ciclina E. Se ha reportado que la ciclina A y la ciclina D son regulados en descenso por inhibidores de HDAC. En líneas celulares tumorales, varios estudios han mostrado que el tratamiento con inhibidores de HDAC conduce a inhibición del crecimiento, detención del crecimiento, diferenciación terminal y/o apoptosis. Estudios in vivo han demostrado inhibición del crecimiento de tumores y una reducción en la metástasis tumoral como resultado del tratamiento con inhibidores de HDAC.

La conexión más clara entre la actividad anormal de HDAC y el cáncer aparece en la leucemia promielocítica aguda. En esta afección, una translocación cromosómica conduce a la fusión del receptor de ácido retinoico RAR α con las proteínas de la leucemia promielocítica (PML) o de la leucemia promielocítica de dedo de cinc (PLZF). Tanto PML-RAR α como PLZF-RAR α promueven la progresión de leucemia reprimiendo genes regulados por ácido retinoico mediante el reclutamiento anormal del complejo SMRT-mSin3-HDAC (Lin et al., Nature, 391, 811-814 (1998)); Grignani et al. Nature 391, 815-818 (1998)). Mientras que la forma PML-RAR α de la enfermedad es tratable con ácido retinoico, la forma PLZF-RAR α es resistente a este tratamiento. Para un paciente con la forma resistente al ácido retinoico de la enfermedad, la adición del inhibidor de HDAC butirato de sodio al régimen de dosificación condujo a una remisión clínica y citogénica completa (Warrell et al. J. Natl. Cancer. Inst. 90, 1621-1625, (1998)). Las HDACs también han sido asociadas con la enfermedad de Huntington (Steffan, et al., Nature 413:739-744, "Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine-dependent neurodegeneration in Drosophila").

En general, casi todos los inhibidores que se dirigen a HDACs son compuestos de amplio espectro, que inhiben todas las isoformas de HDAC con igual potencia. Estos inhibidores de HDAC de amplio espectro causan la inducción de diferenciación, detención del crecimiento y/o apoptosis en un gran número de líneas celulares tumorales in vitro.

La administración clínica de inhibidores de HDAC de amplio espectro (inhibidores pan-HDAC) ha sido asociada con muchas toxicidades limitantes de dosis. Estas incluyen trombocitopenia, y otras toxicidades hematológicas, prolongación de QTc y otras toxicidades cardíacas, náusea, fiebre, fatiga y anorexia (Por ejemplo, véase Clinical Cancer Research 2003, 9(10), 3578-3588; Clinical Cancer Research 2002, 8(7), 2142-2148; y Proceedings of the American Association of Cancer Research 2005, 46, Abs 3978). Se espera que los inhibidores de HDAC selectivos que inhiben selectivamente sólo una isoforma de HDAC, a diferencia de un inhibidor pan-selectivo, produzcan un fármaco con un perfil de toxicidad mejorado.

Se han reportado efectos adversos en seres humanos en varios ensayos clínicos usando inhibidores pan-selectivos. Originalmente diseñados para aplicaciones oncológicas, tales toxicidades podrían no ser cruciales cuando se toman en consideración sus efectos terapéuticos y la alta tasa de mortalidad del cáncer.

Se describen en la presente memoria compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos. Los compuestos descritos en la presente memoria inhiben selectivamente HDAC8 sobre otras isoformas de HDAC (p.ej. las HDACs 1, 2, 3, 6, 10 y 11).

Como se describe en la presente memoria, la HDAC8 se expresa principalmente en células delta de los islotes de Langerhans en el páncreas; en células epiteliales del intestino delgado; y en células neuroendocrinas. Es digno de mención que las células delta expresan y secretan somatostatina, una hormona peptídica que inhibe la secreción de insulina y de la hormona del crecimiento. Sin estar atado por la teoría, se cree que la actividad de HDAC8 maneja la expresión de somatostatina en las células delta. Por tanto, se espera que inhibir la actividad de HDAC8 disminuya la expresión y secreción de somatostatina de las células delta, y por consiguiente aumente los niveles sistémicos de insulina y hormona del crecimiento.

Se describen en la presente memoria métodos para inhibir la expresión de somatostatina en un sujeto administrando al sujeto una composición inhibidora de HDAC8. Además, se describen en la presente memoria métodos para tratar un sujeto que padece una insuficiencia de insulina o una deficiencia de hormona del crecimiento administrando un inhibidor de HDAC selectivo al sujeto.

50 Linfomas o leucemias de linfocitos T

La HDAC8 se expresa en niveles inusualmente altos en líneas celulares tumorales, p.ej., Jurkat, HuT78, K562, PC3 y OVCR-3. De hecho, como se describe en la presente memoria, inhibir la actividad de HDAC8 disminuye la proliferación de células tumorales derivadas de linfocitos T (p.ej., células Jurkat) por apoptosis. En contraste, la inhibición de HDAC8 no afecta a la proliferación de células no cancerosas (p.ej., células mononucleares de sangre periférica) o de líneas celulares tumorales distintas a líneas derivadas de linfocitos T. Por tanto, los inhibidores de HDAC8 selectivos son útiles para ralentizar a detener la progresión de cánceres derivados de linfocitos T con toxicidad disminuida o sin toxicidad para las células no cancerosas.

Los compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria fueron cribados contra líneas

- celulares tumorales in vitro, y se encontró que indujeron apoptosis en líneas celulares derivadas de linfomas o leucemias de linfocitos T. Los compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria inhiben el crecimiento e inducen la apoptosis en células Jurkat. A diferencia de inhibidores de amplio espectro, los compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria no causan acetilación de histona o tubulina detectable, pero conducen a una disminución dependiente de la dosis en los niveles de proteína HDAC8 en células tratadas. Los compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria activaron las caspasas 3, 8 y 9, mostrando que estaban implicadas rutas apoptóticas tanto intrínsecas como extrínsecas; por consiguiente, la apoptosis fue bloqueada completamente por inhibidores de pan-caspasa pero sólo parcialmente por inhibidores de caspasas específicas. Por tanto, los compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria son beneficiosos en el tratamiento de linfomas y leucemias de linfocitos T.
- Se describen en la presente memoria métodos para tratar un sujeto que padece un linfoma de linfocitos T administrando al sujeto una composición inhibidora de HDAC8 selectiva. También se describen en la presente memoria métodos para tratar un sujeto que padece un linfoma de linfocitos T administrando al sujeto una población de linfocitos T autólogos que han sido expuestos a una composición inhibidora de HDAC8 selectiva ex vivo.
- En algunas realizaciones, se usan compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos y composiciones de los mismos para tratar un sujeto que padece un linfoma de linfocitos T, p.ej., un linfoma de linfocitos T periféricos, un linfoma linfoblástico, un linfoma de linfocitos T cutáneos, o un linfoma de linfocitos T adultos.
- En algunas realizaciones, el método de tratamiento del linfoma de linfocitos T incluye administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica inhibidora de HDAC8 selectiva.
- En otras realizaciones, el tratamiento del linfoma de linfocitos T incluye administrar, además de una composición farmacéutica inhibidora de HDAC8 selectiva, uno o más agentes anticáncer adicionales descritos en la presente memoria en cualquier combinación.
- Los métodos descritos en la presente memoria incluyen administrar una composición farmacéutica que contiene un inhibidor de HDAC8 selectivo en una cantidad suficiente para disminuir la actividad de la desacetilasa HDAC8 in vivo en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, células derivadas de un sujeto a ser tratado (es decir, células autólogas) se exponen, ex vivo, a una composición farmacéutica que contiene una composición inhibidora de HDAC8 selectiva en una cantidad suficiente para disminuir la actividad de la desacetilasa HDAC8 in vitro.
- En una realización, linfocitos T de un sujeto donante que padece un linfoma de linfocitos T se cultivan y expanden, ex vivo, en presencia de un inhibidor de HDAC8 selectivo en una concentración que es eficaz para matar selectivamente los linfocitos T transformados. Después, la población de linfocitos T expandidos, exenta de linfocitos T transformados, se introduce en el sujeto donante. Se describe el cultivo de linfocitos T, la expansión in vitro y la transferencia in vivo en, p.ej., Porter et al. (2006), *Blood*, 107(4):1325-1331; Rapoport et al. (2005), *Nat. Med.*, 1230-1237; Laport et al. (2003), *Blood*, 102(6):2004-2013.
- Afecciones de salud moduladas por citocinas
- En algunas realizaciones, se administra a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de HDAC8 selectivo para disminuir la secreción de una o más citocinas inflamatorias (p.ej., IL-1 β).
- En algunas realizaciones se administra un compuesto inhibidor de HDAC8 selectivo a un sujeto para disminuir los niveles sistémicos de una o más citocinas inflamatorias que incluyen, p.ej., IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α , MCP-1 o MIP-1a.
- Como se describe en la presente memoria, los compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria reducen la secreción de citocinas proinflamatorias que incluyen pero no se limitan a interleucina 1-beta (IL-1 β). Por tanto, la HDAC8 es la enzima HDAC implicada en la secreción de citocinas. El uso de compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos proporciona un método para reducir la secreción de citocinas con toxicidad reducida, debido a la inhibición selectiva de una isoforma de HDAC (frente al uso de inhibidores pan-HDAC que inhiben todas las isoformas de HDAC).
- Los compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria inhiben, de un modo dependiente de la dosis, la secreción de IL-1 β estimulada por lipopolisacáridos (LPS) y/o ATP por células mononucleares de sangre periférica humanas purificadas (PBMCs), así como por la línea celular de monocitos THP-1. En algunas realizaciones, la EC₅₀ para la inhibición oscila de aproximadamente 0,5 micromolar a aproximadamente 5 micromolar.
- La producción y secreción de IL-1 β es por medio de una ruta no clásica de secreción de proteínas, que implica eflujo de potasio, el procesamiento autocatalítico de procaspasa-1, la escisión por caspasa-1 activa del precursor de IL-1 β , el influjo de iones calcio, y la activación de fosfolipasas específicas que incluyen PLA-2. En algunas realizaciones, los compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria inhiben una o más etapas en esta ruta secretora.

Como se describe en la presente memoria, se usan inhibidores de HDAC8 selectivos para tratar enfermedades o afecciones que son mediadas o están relacionadas con la secreción y actividad de IL-1 β . En ciertas enfermedades o afecciones autoinmunes, la IL-1 β contribuye a los signos y síntomas de las enfermedades o afecciones (para ejemplos de tales, Burgfer et al., *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, Vol. 20, No. 5, pp. 879-896, 2006; Dayer et al., *Current Opinions in Rheum.*, 2001, 13:170-176; Abramson et al., *Rheumatology*, 2002; 41; 972-980); se usan compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos para tratar tales enfermedades o afecciones. Como se describe en la presente memoria, se usan compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos para inhibir la secreción de IL-1 β y por tanto encuentran utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones que están relacionadas con la secreción y actividad de IL-1 β , que incluyen, pero no se limitan a, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis séptica, gota, pseudogota, artritis juvenil, enfermedad de Still, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (SLE), púrpura de Henoch-Schönlein, artritis psoriática, artritis reactiva (síndrome de Reiter), hemocromatosis, hepatitis, granulomatosis de Wegener, fiebre mediterránea familiar (FMF), HIDS (hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica), TRAPS (síndrome de fiebre periódica asociado al receptor de TNF-alfa), enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, fiebre recurrente, anemia, leucocitosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, migraja; enfermedad de Still en adultos, artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico, artritis por lupus, espondilitis anquilosante, fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome de fiebre periódica asociado al receptor de TNF-alfa (TRAPS), hiperinmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica (HIDS), síndrome de Blau, FCAS, MWS, enfermedad inflamatoria multisistema de comienzo neonatal (NOMID) y síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS), síndrome autoinflamatorio de resfriado familiar (FCAS); síndrome de Muckle-Wells (MWS); enfermedad inflamatoria multisistema de comienzo neonatal (NOMID); síndrome neurológico, cutáneo, articular infantil crónico (CINCA); síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS); artritis estéril piogénica, pioderma gangrenoso, y síndrome de acné (PAPA).

En realizaciones adicionales, los métodos descritos en la presente memoria se usan para tratar una enfermedad inflamatoria, que incluye, pero no se limita a, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendonitis, tonsilitis, uveítis, vaginitis, vasculitis y vulvitis.

En aún otras realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria se usan para tratar una afección inflamatoria de la piel. Las afecciones inflamatorias de la piel son aquellas afecciones de la piel en las que células inflamatorias (p.ej. neutrófilos polimorfonucleares y linfocitos) infiltran la piel sin etiología infecciosa manifiesta o conocida. Los síntomas de las afecciones inflamatorias de la piel incluyen generalmente eritema (enrojecimiento), edema (hinchazón), dolor, prurito, temperatura superficial aumentada y pérdida de función. Como se emplea en la presente memoria, las afecciones inflamatorias de la piel incluyen, pero no se limitan a, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis urticaria, psoriasis, eccema y afecciones relacionadas, picaduras de insectos, eritroderma, micosis fungoides y afecciones relacionadas, pioderma gangrenoso, eritema multiforme, rosácea, onicomiosis, y acné y afecciones relacionadas, pero excluyendo psoriasis y sus afecciones relacionadas.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria se usan para tratar una enfermedad autoinmune, que incluye, pero no se limita a, artritis reumatoide, artritis psoriática, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, lupus, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclono-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome del anticuerpo antifosfolípido, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, escleroderma y vulvodinia.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria se usan para tratar afecciones o enfermedades heteroimunes, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de injerto frente a huésped, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergias (p.ej., alergias a pólenes de plantas, látex, fármacos, alimentos, venenos de insectos, pelo animal, caspa animal, ácaros del polvo, o cáliz cucaracha), hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

La inflamación crónica en pacientes ha sido relacionada con el desarrollo del cáncer (Coussens et al., *Nature*, 420, 860-867, 2002). Los cánceres asociados con la inflamación crónica incluyen, pero no se limitan a, cánceres de pulmón, esofágico, gástrico, pancreático, cervical, de vejiga, de próstata y colorrectal. El papel del microentorno inflamatorio como factor causativo en la etiología del cáncer es también apoyado por hallazgos de que el uso regular de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) está asociado con una incidencia reducida de cáncer colorrectal, de mama y gástrico. Las citocinas proinflamatorias son mediadores de respuestas inflamatorias crónicas, y tienen efectos sobre procesos malignos.

Las citocinas proinflamatorias están implicadas en carcinogénesis y transformación maligna, crecimiento tumoral, invasión y metástasis. La expresión persistente de citocinas proinflamatorias, en o cerca de tumores, ejerce una gama de efectos, que incluyen, pero no se limitan a, crecimiento e invasividad creciente de las células malignas, metástasis, tumorigénesis, a activación de mecanismos mediados de manera inmune, conduciendo a la destrucción de células tumorales e inhibición del crecimiento tumoral. Se ha reportado que células tumorales transfectadas con IL-1 β fracasan en inducir respuestas inmunes antitumorales eficaces. En varios cánceres humanos, la expresión de IL-1 β local por las células malignas o el microentorno ha sido asociada con el crecimiento tumoral agresivo y mala prognosis.

En células de fibrosarcoma transfectadas con IL-1 β , se observó una regulación en ascenso de MMP-2 y MMP-9 y TGF β , que están implicados en la invasividad, a diferencia de la supresión de estos genes en células de fibrosarcoma transfectadas con IL-1 α . Se cree que la IL-1 β también potencia la invasividad de células tumorales ya existentes por cambio en la angiogénesis y por la inducción de moléculas inflamatorias, tales como MMPs, heparanasa, quimiocinas o integrinas sobre las células malignas o células endoteliales, conduciendo a diseminación del tumor y metástasis. La IL-1 β induce la secreción de factores de crecimiento y promotores de la invasividad, p.ej. metaloproteinasas matriciales y factores angiogénicos (es decir, VEGF y bFGF y quimiocinas CXC ELR-positivas, es decir, IL-8 y MCP-1). (Apte et al., *Seminars in Cancer Biology*, vol. 12, 2002, 277-290).

La IL-1 β secretada ha sido implicada en el crecimiento e invasión tumoral. La inhibición de la secreción de IL-1 β , p.ej. usando compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos, en células malignas, o en el microentorno del tumor, proporciona un método para la terapia del cáncer.

Por tanto, en una realización, se usan compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria en la terapia del cáncer. En una realización, se usan compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria en el tratamiento de sarcomas. En otra realización, se usan compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria en el tratamiento de sarcomas seleccionados de entre sarcoma de partes blandas alveolares, angiosarcoma, dermatofibrosarcoma, tumor desmoide, tumor de células redondas pequeñas desmoplásicas, condrosarcoma extraesquelético, osteosarcoma extraesquelético, fibrosarcoma, hemangiopericitoma, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiosarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, neurofibrosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial, tumor de Askin, de Ewing, hemangioendotelioma maligno, schwannoma maligno, osteosarcoma, condrosarcoma.

Los síntomas, ensayos diagnósticos, y ensayos pronósticos para cada una de las afecciones mencionadas anteriormente se conocen. Véase, p.ej., "Harrison's Principles of Internal Medicine[®]", 16^a ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc.

En diversas realizaciones descritas en la presente memoria, un sujeto padece más que una afección que es tratada por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición inhibidora de HDAC8 selectiva. Por tanto, es de entender que los métodos descritos en la presente memoria son eficaces para tratar un sujeto que padece cualquier combinación de afecciones de salud susceptibles de tratamiento por administración de una composición inhibidora de HDAC8 selectiva. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un sujeto que padece un linfoma de leucocitos T también padece una afección inflamatoria y viceversa.

Compuestos

Los compuestos descritos en la presente memoria, sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, inhiben la actividad de HDAC8, y se usan para tratar pacientes donde la inhibición de la actividad de HDAC8 proporciona beneficio. Los compuestos descritos en la presente memoria son compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos.

En algunos casos de los métodos descritos en la presente memoria, el inhibidor de HDAC8 selectivo tiene una IC₅₀ para HDAC8 que es al menos aproximadamente 10 veces más baja que la IC₅₀ para HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC10 o HDAC11. En algunos casos de cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria, el inhibidor de HDAC8 selectivo tiene una IC₅₀ para HDAC8 que es menor que aproximadamente 100 nM y que es al menos aproximadamente 10 veces más baja que la IC₅₀ para HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC10 o HDAC11. En algunos casos de cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria, el inhibidor de HDAC8 selectivo tiene una IC₅₀ para HDAC8 que es menor que aproximadamente 50 nM y que es al menos aproximadamente 10 veces más baja que la IC₅₀ del inhibidor selectivo para HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC10 o HDAC11.

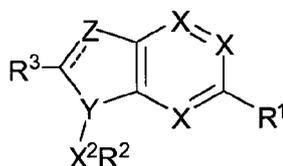
En algunos casos, los inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria tienen una IC₅₀ para HDAC8 que es al menos aproximadamente 10 veces más baja que la IC₅₀ para HDAC1. En algunos casos, los inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria tienen una IC₅₀ para HDAC8 que es al menos aproximadamente 20 veces más baja que la IC₅₀ para HDAC1. En algunos casos, los inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria tienen una IC₅₀ para HDAC8 que es al menos aproximadamente 40 veces más baja que la IC₅₀ para HDAC1. En algunos casos, los inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la

5 presente memoria tienen una IC_{50} para HDAC8 que es al menos aproximadamente 100 veces más baja que la IC_{50} para HDAC1. En algunos casos, los inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria tienen una IC_{50} para HDAC8 que es al menos aproximadamente 150 veces más baja que la IC_{50} para HDAC1. En aún otros casos, los inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria tienen una IC_{50} para HDAC8 que es al menos aproximadamente 200 veces más baja que la IC_{50} para HDAC1.

En algunos casos, los inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria tienen una IC_{50} para HDAC8 que es menor que aproximadamente 100 nM y que es al menos aproximadamente 20 veces más baja que la IC_{50} para otras isoformas de HDAC (HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC10), en donde la IC_{50} para las otras isoformas de HDAC es mayor que aproximadamente 100 nM.

10 En un caso, se describen en la presente memoria compuestos de hidroxiamida del ácido bencimidazol-6-carboxílico sustituidos, compuestos de hidroxiamida del ácido azaindol-6-carboxílico sustituidos, compuestos de 1H-pirrol-2-il-N-hidroxiacrilamida sustituidos, y compuestos de benzofurano, benzotiofeno e indol sustituidos que son inhibidores de HDAC8 selectivos. Los compuestos descritos en la presente memoria son inhibidores de histona desacetilasa 8 (HDAC8) selectivos. En un caso, el inhibidor de HDAC8 selectivo tiene una IC_{50} para la actividad de histona desacetilasa 8 que es al menos aproximadamente 10 veces más baja que la IC_{50} del inhibidor de HDAC8 selectivo para la actividad de histona desacetilasa 1, histona desacetilasa 2, histona desacetilasa 3, histona desacetilasa 6, histona desacetilasa 10, o histona desacetilasa 11.

Se describe un compuesto de Fórmula A:



Fórmula A;

20 en donde:

R^1 es $C(O)NHOH$;

X es CR^3 o N, en donde al menos dos X son CR^3 ;

Z es CR^5 , N, O o S; en donde si sólo un X es N, entonces Z es CR^5 ;

Y es CR^3 o N;

25  representa un doble enlace cuando Z es CR^5 o N; o es un enlace simple cuando Z es O o S;

X^2 es un enlace, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilenilo- C_1-C_6 , alquilenilo- C_2-C_6 , alquilenilo- C_2-C_6 , heteroalquilenilo- C_1-C_6 ; alcoxi- C_1-C_6 ; amina- C_1-C_6 ; amida- C_1-C_6 ; sulfuro- C_1-C_6 ; sulfóxido- C_1-C_6 ; sulfonilo- C_1-C_6 ; fluoroalquilenilo- C_1-C_6 , fluoroalquilenilo- C_2-C_6 , haloalquilenilo- C_1-C_6 , haloalquilenilo- C_2-C_6 , $-C(=O)-$, y $-C(=O)-$ alquilenilo- C_1-C_6 ;

30 R^2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

donde si R^2 está sustituido, entonces cada sustituyente en R^2 se selecciona de entre halógeno, sulfonilo, tiol, alcoxi- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi- C_1-C_6 , aminoalcoxi- C_1-C_6 , alquilo- C_1-C_6 -aminoalcoxi, alcoxi- C_1-C_6 -aminoalcoxi, hidroxialquilo- C_1-C_6 -aminoalcoxi, heterocicloalquilo- C_1-C_6 -alcoxi, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^{11}$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $-OC(=O)OR^{11}$, $-NHC(=O)NH-R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, alquilo- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alqueno- C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alqueno- C_2-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo- C_3-C_8 sustituido o no sustituido, y arilo sustituido o no sustituido,

40 R^{10} es hidrógeno, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo- C_1-C_6 , fluoroalquilo- C_1-C_6 , heteroalquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_2-C_8 , arilo y heteroarilo;

R^{11} es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo- C_1-C_6 , fluoroalquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_8 , heterocicloalquilo- C_2-C_8 , arilo y heteroarilo;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alqueno- C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alqueno- C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi- C_1-C_6

sustituido o no sustituido, heteroalquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o aminoalquilo-C₁-C₆;

5 R⁵ es hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, aminoalquilo-C₁-C₆; o -X⁶-R⁶;

X⁶ es alqueno-C₁-C₆, fluoroalqueno-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆ heteroalqueno-C₂-C₆;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, -CN, hidroxilo, amino, alquilo-C₁-C₆-amino, di(alquilo-C₁-C₆)amino, alcoxi-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo-C₂-C₈, fenilo, heteroarilo, o -X⁷-R⁷;

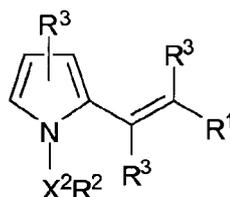
10 X⁷ es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NR^a-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -NHC(=O)-, -C(=O)NR^a-, -S(=O)₂NR^a-, -NHS(=O)₂-, -OC(=O)NR^a-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)O-, -NHC(=O)NR^a-; en donde R^a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆, hidroxilo, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆, heteroalquilo-C₁-C₆;

R⁷ es hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆, heteroalquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo-C₂-C₈, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo;

15 o un metabolito activo, solvato farmacéuticamente aceptable, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Compuestos de pirrolalqueno

En un aspecto, es un compuesto de Fórmula B:



Fórmula B;

en donde:

20 R¹ es C(O)NHOH;

X² es un enlace, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alqueno-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆, heteroalqueno-C₁-C₆; alcoxi-C₁-C₆; amina-C₁-C₆; amida-C₁-C₆; sulfuro-C₁-C₆; sulfóxido-C₁-C₆; sulfonilo-C₁-C₆; fluoroalqueno-C₁-C₆, fluoroalqueno-C₂-C₆, haloalqueno-C₁-C₆, haloalqueno-C₂-C₆, -C(=O)-, y -C(=O)-alqueno-C₁-C₆;

25 R² es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

30 donde si R² está sustituido, entonces cada sustituyente en R² se selecciona de entre halógeno, sulfonilo, tiol, alcoxi-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi-C₁-C₆, aminoalcoxi-C₁-C₆, alquilo-C₁-C₆-aminoalcoxi, alcoxi-C₁-C₆-aminoalcoxi, hidroxialquilo-C₁-C₆-aminoalcoxi, heterocicloalquilo-C₁-C₆-alcoxi, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; -CN, -NO₂, -CO₂R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S-R¹¹, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NR¹⁰C(=O)-R¹¹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰S(=O)₂-R¹¹, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰C(=O)O-R¹¹, -OC(=O)O-R¹¹, -NHC(=O)NH-R¹¹, -OC(=O)-R¹¹; -N(R¹⁰)₂, alquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo-C₃-C₈ sustituido o no sustituido, y arilo sustituido o no sustituido,

35 R¹⁰ es hidrógeno, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, heteroalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈, arilo y heteroarilo;

R¹¹ es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo-C₂-C₈, arilo y heteroarilo;

40 cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o aminoalquilo-C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, es un compuesto de 1H-pirrol-2-il-N-hidroxiacrilamida sustituido, en donde el sustituyente en la posición 1 es $-X^2-R^2$, en donde:

X^2 es un enlace, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilenilo- C_1-C_6 , alquenileno- C_2-C_6 , alquinileno- C_2-C_6 , heteroalquileno- C_1-C_6 ; alcoxi- C_1-C_6 ; amina- C_1-C_6 ; amida- C_1-C_6 ; sulfuro- C_1-C_6 ; sulfóxido- C_1-C_6 ; sulfonilo- C_1-C_6 ; fluoroalquileno- C_1-C_6 , fluoroalquenileno- C_2-C_6 , haloalquileno- C_1-C_6 , haloalquenileno- C_2-C_6 , $-C(=O)-$, y $-C(=O)-$ alquileno- C_1-C_6 ;

R^2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

donde si R^2 está sustituido, entonces cada sustituyente en R^2 se selecciona de entre halógeno, sulfonilo, tiol, alcoxi- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi- C_1-C_6 , aminoalcoxi- C_1-C_6 , alquilo- C_1-C_6 -aminoalcoxi, alcoxi- C_1-C_6 -aminoalcoxi, hidroxialquilo- C_1-C_6 -aminoalcoxi, heterocicloalquilo- C_1-C_6 -alcoxi, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-S(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$, $-OC(=O)O-R^{11}$, $-NHC(=O)NH-R^{11}$, $-OC(=O)-R^{11}$; $-N(R^{10})_2$, alquilo- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquenilo- C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquinilo- C_2-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo- C_3-C_8 sustituido o no sustituido, y arilo sustituido o no sustituido,

R^{10} es hidrógeno, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo- C_1-C_6 , fluoroalquilo- C_1-C_6 , heteroalquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_2-C_8 , arilo y heteroarilo;

R^{11} es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo- C_1-C_6 , fluoroalquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_8 , heterocicloalquilo- C_2-C_8 , arilo y heteroarilo;

Para cualquiera y todas de las realizaciones, los sustituyentes se seleccionan de entre un subconjunto de las alternativas enumeradas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, X^2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilenilo- C_1-C_6 , alquenileno- C_2-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 , fluoroalquileno- C_1-C_6 , fluoroalquenileno- C_2-C_6 , y heteroalquileno- C_1-C_6 . En otras realizaciones, X^2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilenilo- C_1-C_6 y alcoxi- C_1-C_6 . En algunas realizaciones, X^2 es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-OCH_2-$, $-O(CH_2)_2-$ o $-O(CH_2)_3-$. En algunas realizaciones, X^2 es $-CH_2-$.

En algunas realizaciones, R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico, heteroarilo bicíclico, cicloalquilo- C_3-C_8 , heterocicloalquilo monocíclico, y heterocicloalquilo bicíclico. En otras realizaciones, R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre fenilo, naftilo, (heteroarilo monocíclico que contiene 0-2 átomos de N, 0-1 átomos de O, y 0-1 átomos de S), (heteroarilo bicíclico que contiene 0-2 átomos de N, 0-1 átomos de O, y 0-1 átomos de S), cicloalquilo- C_3-C_8 , heterocicloalquilo monocíclico que contiene 0-2 átomos de N, y heterocicloalquilo bicíclico de 0-2 átomos de N; donde si R^2 está sustituido, entonces cada sustituyente en R^2 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, sulfonilo, tiol, $-CN$, $-NO_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-S(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$, $-OC(=O)-R^{11}$; $-N(R^{10})_2$, alquilo- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo- C_1-C_6 , alquenilo- C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquilo- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi- C_1-C_6 , heteroalquilo- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo- C_3-C_8 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido; R^{10} es hidrógeno, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo- C_1-C_6 , fluoroalquilo- C_1-C_6 , heteroalquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_2-C_8 , arilo y heteroarilo; R^{11} es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo- C_1-C_6 , fluoroalquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_8 , heterocicloalquilo- C_2-C_8 , fenilo y heteroarilo.

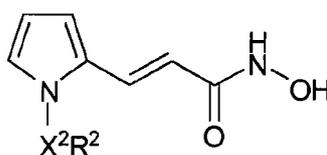
En algunas realizaciones, R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre fenilo, naftilo, (heteroarilo monocíclico que contiene 0-2 átomos de N, 0-1 átomos de O, y 0-1 átomos de S), (heteroarilo bicíclico que contiene 0-2 átomos de N, 0-1 átomos de O, y 0-1 átomos de S), cicloalquilo- C_3-C_8 ; donde si R^2 está sustituido, entonces cada sustituyente en R^2 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, sulfonilo, tiol, $-CN$, $-NO_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-S(=O)-R^{11}$, $-S(=O)_2-R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$, $-OC(=O)-R^{11}$; $-N(R^{10})_2$, alquilo- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo- C_1-C_6 , alquenilo- C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquilo- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi- C_1-C_6 , heteroalquilo- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo- C_3-C_8 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido; R^{10} es hidrógeno, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo- C_1-C_6 , fluoroalquilo- C_1-C_6 , heteroalquilo- C_1-C_6 , y fenilo; R^{11} es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo- C_1-C_6 , fluoroalquilo- C_1-C_6 y fenilo.

En algunas realizaciones, R^2 se selecciona de entre fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, naft-2-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 2-(trifluorometil)-fenilo, 3-(trifluorometil)-fenilo, 4-(trifluorometil)-fenilo, 2-(trifluorometoxi)-fenilo, 3-(trifluorometoxi)-fenilo, 4-(trifluorometoxi)-fenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-metoxi-4-fluorofenilo, 3-metoxi-5-fluorofenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 3-(metilsulfonil)fenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 2-piridilo, 3-

piridilo, 4-piridilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, benzo[2,1,3]oxadiazol-5-ilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 2-(difluorometoxi)-fenilo, 3-(difluorometoxi)-fenilo, 4-(difluorometoxi)-fenilo, N-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilo, N-metilsulfonil-2-aminofenilo, N-metilsulfonil-3-aminofenilo, N-metilsulfonil-4-aminofenilo, N-fenilsulfonil-2-aminofenilo, N-fenilsulfonil-3-aminofenilo, N-fenilsulfonil-4-aminofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2-dimetilaminofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 4-dimetilaminofenilo, N-acetil-2-aminofenilo, N-acetil-3-aminofenilo, N-acetil-4-aminofenilo, N-benzoil-2-aminofenilo, N-benzoil-3-aminofenilo, y N-benzoil-4-aminofenilo.

En otras realizaciones, R² se selecciona de entre fenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-(trifluorometoxi)-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-metoxi-4-fluorofenilo, 3-metoxi-5-fluorofenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 3-(metilsulfonil)fenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo.

En una realización es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula IIIb:



Fórmula IIIb;

en donde:

X² es un enlace, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquileo-C₁-C₆, alquenileno-C₂-C₆, alquinileno-C₂-C₆, heteroalquileo-C₁-C₆; alcoxi-C₁-C₆; amina-C₁-C₆; amida-C₁-C₆; sulfuro-C₁-C₆; sulfóxido-C₁-C₆; sulfonilo-C₁-C₆; fluoroalquileo-C₁-C₆, fluoroalquenileno-C₂-C₆, haloalquileo-C₁-C₆, haloalquenileno-C₂-C₆, -C(=O)-, y -C(=O)-alquileo-C₁-C₆;

R² es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

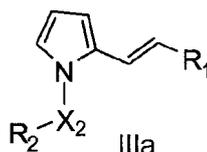
donde si R² está sustituido, entonces cada sustituyente en R² se selecciona de entre halógeno, sulfonilo, tiol, alcoxi-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi-C₁-C₆, aminoalcoxi-C₁-C₆, alquilo-C₁-C₆-aminoalcoxi, alcoxi-C₁-C₆-aminoalcoxi, hidroxialquilo-C₁-C₆-aminoalcoxi, heterocicloalquilo-C₁-C₆-alcoxi, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; -CN, -NO₂, -CO₂R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -SR¹¹, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NR¹⁰C(=O)-R¹¹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰S(=O)₂-R¹¹, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰C(=O)O-R¹¹, -OC(=O)O-R¹¹, -NHC(=O)NH-R¹¹, -OC(=O)-R¹¹; -N(R¹⁰)₂, alquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquenilo-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquinilo-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo-C₃-C₈ sustituido o no sustituido, y arilo sustituido o no sustituido,

R¹⁰ es hidrógeno, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, heteroalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈, arilo y heteroarilo;

R¹¹ es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo-C₂-C₈, arilo y heteroarilo;

o un metabolito activo, solvato farmacéuticamente aceptable, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, es un compuesto que tiene una estructura seleccionada de entre la Fórmula (IIIa):



en donde:

R¹ es -C(O)NHOH;

X² es un enlace, alquileo, alquenileno o alcoxi;

R² es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo

están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilaminocarbonilo opcionalmente sustituido, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi o nitro; o

5 una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, es un compuesto que tiene una estructura seleccionada de entre la Fórmula (IIIa) en donde:

R¹ es -C(O)NHOH;

X² es un enlace, alquileo o alcoxi;

10 R² es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, donde el arilo está sustituido con uno, dos o tres aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilamino, dialquilamino o haloalcoxi; donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi o nitro; y donde el heteroarilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi o nitro; o

15 una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, es un compuesto de Fórmula (IIIa).

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (IIIb).

20 Para cualquiera y todas de las realizaciones, los sustituyentes se seleccionan de entre un subconjunto de las alternativas enumeradas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, X² es un enlace, alquileo, alcoxi o alquilenilo, donde el alquileo o alquilenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco halógenos. En otra realización, X² es alquileo o alquilenilo. En otras realizaciones, X² es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -(CH₂)₃-, -OCH₂-, -OCH₂CH₂- o -CH₂CH=CH-. En algunas realizaciones, X² es -CH₂-. En otras realizaciones, X² es -OCH₂CH₂-.

25 En algunas realizaciones, R² es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilaminocarbonilo opcionalmente sustituido, carboxi, ciano, halógeno, haloalcoxi y nitro. En otras realizaciones, R² es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, halógeno y haloalcoxi. En algunas otras realizaciones, R² es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre alquilo, alcoxi, halo y haloalcoxi, y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alcoxycarbonilo. En realizaciones adicionales, R² es ciclohexilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, naft-2-ilo, fenilo o piperidinilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre metilo, metoxi, cloro, fluoro, trifluorometoxi y difluorometoxi, y el piperidinilo está opcionalmente sustituido con t-butoxicarbonilo. En aún otras realizaciones, R² es ciclohexilo, benzo[2,1,3]oxadiazol-5-ilo, fenilo, naft-2-ilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-(difluorometoxi)-fenilo, 4-(trifluorometoxi)-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, piperidin-4-ilo, o N-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo.

35 En algunas realizaciones, R² es benzo[2,1,3]oxadiazol-5-ilo, 4-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 4-(difluorometoxi)-fenilo, o 3-fluoro-4-metoxi-fenilo.

45 En otras realizaciones, R² es 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-metoxi-4-fluorofenilo, 3-metoxi-5-fluorofenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 3-(metilsulfonil)fenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo.

50 En algunas realizaciones, R² es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, donde el arilo está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilamino, dialquilamino, y haloalcoxi; donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, ciano, halógeno, haloalcoxi y nitro; y donde el heteroarilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, ciano, haloalcoxi y nitro. En otras realizaciones, R² es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, donde el arilo está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes

55

seleccionados de entre alquilo y haloalcoxi, y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alcoxicarbonilo. En aún otras realizaciones, R² es ciclohexilo; benzooxadiazolilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre metilo, trifluorometoxi o difluorometoxi; o piperidinilo opcionalmente sustituido con t-butoxicarbonilo.

- 5 En algunas realizaciones, R² es ciclohexilo, benzo[2,1,3]oxadiazol-5-ilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-(difluorometoxi)-fenilo, 4-(trifluorometoxi)-fenilo, N-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo, o piperidin-4-ilo. En aún otras realizaciones, R² es benzo[2,1,3]oxadiazol-5-ilo o 4-(difluorometoxi)-fenilo.

- 10 En algunas realizaciones, X² es alquileno o alquenileno; y R² es arilo, cicloalquilo o heteroarilo, donde el arilo, cicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, halógeno y haloalcoxi. En otras realizaciones, X² es alquileno o alquenileno; y R² es naftilo, fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos con metilo, metoxi, t-butoxicarbonilo, cloro, fluoro, trifluorometoxi o difluorometoxi. En algunas otras realizaciones, X² es alquileno o alquenileno; y R² es fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre metilo, metoxi, cloro, fluoro, trifluorometoxi y difluorometoxi; o R² es benzooxadiazolilo.

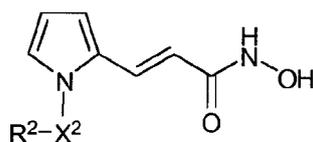
- 15 En algunas realizaciones, X² es alquileno o alquenileno; y R² es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, ciano, halógeno, haloalcoxi y nitro; donde el arilo está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilamino, dialquilamino y haloalcoxi; donde el heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, ciano, haloalcoxi y nitro.

- 20 En algunas realizaciones, X² es alquileno o alquenileno; y R² es cicloalquilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres alquilo o haloalcoxi; benzooxadiazolilo; o piperidinilo opcionalmente sustituido con alcoxicarbonilo. En algunas otras realizaciones, X² es alquileno o alquenileno; y R² es benzooxadiazolilo o fenilo, donde el fenilo está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre metilo, cloro, fluoro, trifluorometoxi o difluorometoxi.

- 25 Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables está contemplada en la presente memoria. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos proporcionados en la presente memoria se seleccionan para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que son sintetizados por técnicas expuestas en la presente memoria.

- 30 En un aspecto, los compuestos inhibidores de HDAC8 descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, los compuestos en la Tabla 1.

Tabla 1. Compuestos de 1H-pirrol-2-il-N-hidroxiacrilamida sustituidos.



Compuesto nº	R ²	X ²
201	Fenilo	-CH ₂ -
202	3-metoxifenilo	-CH ₂ -
203	4-metoxifenilo	-CH ₂ -
204	2-metilfenilo	-CH ₂ -
205	3-metilfenilo	-CH ₂ -
206	4-metilfenilo	-CH ₂ -
207	2-fluorofenilo	-CH ₂ -
208	3-fluorofenilo	-CH ₂ -
209	4-fluorofenilo	-CH ₂ -

ES 2 575 873 T3

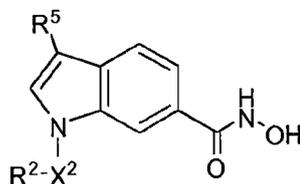
210	2-clorofenilo	-CH ₂ -
211	3-clorofenilo	-CH ₂ -
212	4-clorofenilo	-CH ₂ -
213	3-fluoro-4-metoxifenilo	-CH ₂ -
214	4-(trifluorometoxi)-fenilo	-CH ₂ -
215	3,4-diclorofenilo	-CH ₂ -
216	2,4-diclorofenilo	-CH ₂ -
217	2-cloro-4-fluorofenilo	-CH ₂ -
218	2-cloro-4-metoxifenilo	-CH ₂ -
219	2,3-diclorofenilo	-CH ₂ -
220	3-metoxi-4-fluorofenilo	-CH ₂ -
221	3-metoxi-5-fluorofenilo	-CH ₂ -
222	3-metoxi-4-clorofenilo	-CH ₂ -
223	3-(metilsulfonyl)fenilo	-CH ₂ -
224	4-(metilsulfonyl)fenilo	-CH ₂ -
225	2-tiofenilo	-CH ₂ -
226	3-tiofenilo	-CH ₂ -
227	2-piridilo	-CH ₂ -
228	3-piridilo	-CH ₂ -
229	4-piridilo	-CH ₂ -
230	fenilo	-(CH ₂) ₂ -
231	fenilo	-(CH ₂) ₃ -
232	fenilo	-O(CH ₂) ₂ -
233	2-fluorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -
234	3-fluorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -
235	4-fluorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -
236	2-clorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -
237	3-clorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -
238	4-clorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -
239	2-cloro-4-fluorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -
240	3-cloro-4-fluorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -
241	2-fluoro-4-clorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -
242	3-fluoro-4-clorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -
243	2,3-difluorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -
244	2,4-difluorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -

245	3,4-difluorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -
246	3-(metilsulfonyl)fenilo	-O(CH ₂) ₂ -
247	4-(metilsulfonyl)fenilo	-O(CH ₂) ₂ -
248	2-piridilo	-O(CH ₂) ₂ -
249	3-piridilo	-O(CH ₂) ₂ -
250	4-piridilo	-O(CH ₂) ₂ -
251	2-(dimetilaminometil)fenilo	-O(CH ₂) ₂ -
252	3-(dimetilaminometil)fenilo	-O(CH ₂) ₂ -
253	4-(dimetilaminometil)fenilo	-O(CH ₂) ₂ -
254	2-(morfolin-4-ilmetil)fenilo	-O(CH ₂) ₂ -
255	3-(morfolin-4-ilmetil)fenilo	-O(CH ₂) ₂ -
256	4-(morfolin-4-ilmetil)fenilo	-O(CH ₂) ₂ -

Los compuestos de pirrol alqueno en la Tabla 1 se nombran: (Compuesto 201) (E)-3-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 202) (E)-3-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 203) (E)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 204) (E)-3-(1-(2-metilbencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 205) (E)-3-(1-(3-metilbencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 206) (E)-3-(1-(4-metilbencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 207) (E)-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 208) (E)-3-(1-(3-fluorobencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 209) (E)-3-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 210) (E)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 211) (E)-3-(1-(3-clorobencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 212) (E)-3-(1-(4-clorobencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 213) (E)-3-(1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 214) (E)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)-bencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 215) (E)-3-(1-(3,4-diclorobencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 216) (E)-3-(1-(2,4-diclorobencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 217) (E)-3-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 218) (E)-3-(1-(2-cloro-4-metoxibencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 219) (E)-3-(1-(2,3-diclorobencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 220) (E)-3-(1-(4-fluoro-3-metoxibencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 221) (E)-3-(1-(5-fluoro-3-metoxibencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 222) (E)-3-(1-(4-cloro-3-metoxibencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 223) (E)-3-(1-(3-(metilsulfonyl)bencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 224) (E)-3-(1-(4-(metilsulfonyl)bencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 225) (E)-N-hidroxi-3-((tiefen-2-il)metil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 226) (E)-N-hidroxi-3-((tiefen-3-il)metil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 227) (E)-N-hidroxi-3-((piridin-2-il)metil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 228) (E)-N-hidroxi-3-(1-((piridin-3-il)metil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 229) (E)-N-hidroxi-3-(1-((piridin-4-il)metil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 230) (E)-N-hidroxi-3-(1-fenil-1H-pirrol-2-il)acrilamida; (Compuesto 231) (E)-N-hidroxi-3-(1-(3-fenilpropil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 232) (E)-N-hidroxi-3-(2-fenoxietil-1H-pirrol-2-il)acrilamida; (Compuesto 233) (E)-3-(1-(2-(2-fluorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 234) (E)-3-(1-(2-(3-fluorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 235) (E)-3-(1-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 236) (E)-3-(1-(2-(2-clorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 237) (E)-3-(1-(2-(3-clorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 238) (E)-3-(1-(2-(4-clorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 239) (E)-3-(1-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 240) (E)-3-(1-(2-(3-cloro-4-fluorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 241) (E)-3-(1-(2-(2-fluoro-4-clorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 242) (E)-3-(1-(2-(3-fluoro-4-clorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 243) (E)-3-(1-(2-(2,3-difluorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 244) (E)-3-(1-(2-(2,4-difluorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 245) (E)-3-(1-(2-(3,4-difluorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 246) (E)-3-(1-(2-(3-(metilsulfonyl)fenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 247) (E)-3-(1-(2-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 248) (E)-N-hidroxi-3-(1-(2-(piridina-2-iloxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 249) (E)-N-hidroxi-3-(1-(2-(piridina-3-iloxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 250) (E)-N-hidroxi-3-(1-(2-(piridina-4-iloxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 251) (E)-3-(1-(2-(2-dimetilaminometil)fenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 252) (E)-3-(1-(2-(3-dimetilaminometil)fenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 253) (E)-3-(1-(2-(4-dimetilaminometil)fenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 254) (E)-3-(1-(2-(2-(morfolin-4-

ilmetil)fenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 255) (E)-3-(1-(2-(3-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida; (Compuesto 256) (E)-3-(1-(2-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida.

Tabla 2 Hidroxiamidas de ácido 1H-indol-6-carboxílico comparativas.



5

Compuesto nº	R ²	X ²	R ⁵
301	fenilo	-CH ₂ -	H
302	fenilo	-CH ₂ CH ₂ -	H
303	fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H
304	2-metoxifenilo	-CH ₂ -	H
305	3-metoxifenilo	-CH ₂ -	H
306	4-metoxifenilo	-CH ₂ -	H
307	4-metoxifenilo	-CH ₂ -	dimetilaminometilo
308	4-metoxifenilo	-CH ₂ -	fenil-CH ₂ -NH-CH ₂ -
309	4-metoxifenilo	-CH ₂ -	(piridin-2-il)-CH ₂ - NCH ₃ -CH ₂ -
310	2-metoxipiridin-5-ilo	-CH ₂ -	H
311	4-(metoxietoxi)fenilo	-CH ₂ -	H
312	2-(fenilsulfonamido)fenilo	-CH ₂ -	H
313	3-(fenilsulfonamido)fenilo	-CH ₂ -	H
314	4-(fenilsulfonamido)fenilo	-CH ₂ -	H
315	benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo	-CH ₂ -	H
316	fenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
317	2-fluorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
318	3-fluorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
319	4-fluorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
320	2-clorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
321	3-clorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
322	4-clorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
323	2-(dimetilaminometil)fenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
324	3-(dimetilaminometil)fenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
325	4-(dimetilaminometil)fenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
326	2-(morfolin-4-ilmetil)fenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H

ES 2 575 873 T3

327	3-(morfolin-4-ilmetil)fenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
328	4-(morfolin-4-ilmetil)fenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
329	fenilo	-NHC(=O)CH ₂ -	H
330	3-fluoro-4-metoxifenilo	-CH ₂ -	H
331	2-metilfenilo	-CH ₂ -	H
332	3-metilfenilo	-CH ₂ -	H
333	4-metilfenilo	-CH ₂ -	H
334	2-fluorofenilo	-CH ₂ -	H
335	3-fluorofenilo	-CH ₂ -	H
336	4-clorofenilo	-CH ₂ -	H
337	2-clorofenilo	-CH ₂ -	H
338	3-clorofenilo	-CH ₂ -	H
339	4-clorofenilo	-CH ₂ -	H
340	3-fluoro-4-metoxifenilo	-CH ₂ -	H
341	4-(trifluorometoxi)-fenilo	-CH ₂ -	H
342	3,4-diclorofenilo	-CH ₂ -	H
343	2,4-diclorofenilo	-CH ₂ -	H
344	2-cloro-4-fluorofenilo	-CH ₂ -	H
345	2-cloro-4-metoxifenilo	-CH ₂ -	H
346	2,3-diclorofenilo	-CH ₂ -	H
347	3-metoxi-4-fluorofenilo	-CH ₂ -	H
348	3-metoxi-5-fluorofenilo	-CH ₂ -	H
349	3-metoxi-4-clorofenilo	-CH ₂ -	H
350	3-(metilsulfonyl)fenilo	-CH ₂ -	H
351	4-(metilsulfonyl)fenilo	-CH ₂ -	H
352	2-tiofenilo	-CH ₂ -	H
353	3-tiofenilo	-CH ₂ -	H
354	2-piridilo	-CH ₂ -	H
355	3-piridilo	-CH ₂ -	H
356	4-piridilo	-CH ₂ -	H
357	2-cloro-4-fluorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
358	3-cloro-4-fluorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
359	2-fluoro-4-clorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
360	3-fluoro-4-clorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
361	2,3-difluorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H

362	2,4-difluorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
363	3,4-difluorofenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
364	3-(metilsulfonyl)fenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
365	4-(metilsulfonyl)fenilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
366	2-piridilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
367	3-piridilo	-O(CH ₂) ₂ -	H
368	4-piridilo	-O(CH ₂) ₂ -	H

En toda la descripción, los grupos y sustituyentes de la misma se eligen para proporcionar restos y compuestos estables.

Formas adicionales de compuestos

- 5 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria poseen uno o más estereocentros y cada centro existe en la configuración R o S. Los compuestos presentados en la presente memoria incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas así como las mezclas apropiadas de las mismas. En algunas realizaciones, la separación de estereoisómeros se realiza por cromatografía. En otras realizaciones, los estereoisómeros individuales se obtienen haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En una realización la resolución de enantiómeros se lleva a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos descritos en la presente memoria, complejos disociables son también posibles (p.ej., sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (p.ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y son separados fácilmente aprovechando estas disimilitudes. En algunas realizaciones, los diastereómeros son separados por cromatografía quiral, o por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en solubilidad. El (los) enantiómero(s) ópticamente puro(s) es (son) recuperados después, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no dé como resultado racemización. Se encuentra una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc., 1981, incorporado por referencia en la presente memoria para tal descripción. En realizaciones adicionales, los estereoisómeros se obtienen por síntesis estereoselectiva.

En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro de las fórmulas descritas en la presente memoria.

- 25 Los métodos y formulaciones descritos en la presente memoria incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria, así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente memoria. Además, los compuestos descritos en la presente memoria existen en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en la presente memoria también se consideran descritos en la presente memoria.

- 35 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria en forma no oxidada se preparan a partir de los compuestos de N-óxidos correspondientes por tratamiento con un agente reductor, tal como, pero no limitado a, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo o similar en un disolvente orgánico inerte adecuado, tal como, pero no limitado a, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similar, a 0 a 80°C.

- 40 Los sitios en la porción del anillo aromático de los compuestos descritos en la presente memoria son susceptibles de diversas reacciones metabólicas, por lo tanto la incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras anulares aromáticas, tales como, a modo de ejemplo solamente, halógenos, reduce, minimiza o elimina esta ruta metabólica.

En algunas realizaciones los compuestos descritos en la presente memoria están marcados isotópicamente (p.ej. con un radioisótopo) o por otros medios, que incluyen, pero no se limitan a, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, etiquetas bioluminiscentes, o etiquetas quimioluminiscentes.

- 45 Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son

idénticos a los recitados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas en la presente memoria, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos incorporados en los presentes compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , respectivamente. Ciertos compuestos marcados isotópicamente descritos en la presente memoria, por ejemplo aquellos en los que están incorporados isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir, ^2H , proporciona ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos.

En algunas realizaciones los compuestos descritos en la presente memoria se forman como, y/o se usan como, sales farmacéuticamente aceptables. El tipo de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: (1) sales de adición de ácido, formadas haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, y similares; o con un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4-4'-metileno-bis-(3-hidroxi-2-eno)-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido butírico, ácido fenilacético, ácido fenilbutírico, ácido valproico y similares; (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental es reemplazado por un ión metálico, p.ej., un ión metálico alcalino (p.ej. litio, sodio, potasio), un ión metálico alcalinotérreo (p.ej. magnesio o calcio), o un ión aluminio. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria forman un coordinado con una base orgánica, tal como, pero no limitada a, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, diciclohexilamina, tris(hidroximetil)metilamina. En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria forman sales con aminoácidos tales como, pero no limitados a, arginina, lisina y similares. Bases inorgánicas aceptables usadas para formar sales con compuestos que incluyen un protón ácido incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente o formas cristalinas de la misma, particularmente solvatos o polimorfos. En algunas realizaciones, los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y se forman durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en la presente memoria se preparan o forman convenientemente durante los procedimientos descritos en la presente memoria. Además, los compuestos proporcionados en la presente memoria existen en formas no solvatadas así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y métodos proporcionados en la presente memoria.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria están en diversas formas, que incluyen, pero no se limitan a, formas amorfas, formas molidas y formas en nanopartículas. Además, los compuestos descritos en la presente memoria incluyen formas cristalinas, también conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos tienen normalmente diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojo, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. En algunas realizaciones diversos factores, tales como el disolvente de recristalización, velocidad de cristalización y temperatura de almacenamiento causan que una sola forma cristalina domine.

En otras realizaciones, el cribado y caracterización de las sales, polimorfos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables se lleva a cabo usando diversas técnicas que incluyen, pero no se limitan a, análisis térmico, difracción de rayos X, espectroscopía, sorción de vapor y microscopía. Los métodos de análisis térmico plantean procesos de degradación termoquímica o termofísica que incluyen, pero no se limitan a, transiciones polimórficas, y tales métodos se usan para analizar las relaciones entre formas polimórficas, determinar la pérdida de peso, encontrar la temperatura de transición vítrea, o para estudios de compatibilidad de excipientes. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC), Calorimetría de Barrido Diferencial Modulus (MDSC), Análisis Termogravimétrico (TGA), y Análisis Termogravimétrico e Infrarrojo (TG/IR). Los métodos de difracción de rayos X incluyen, pero no se limitan a, difractómetros de cristal simple y de polvo y fuentes de sincrotrón. Las diversas técnicas espectroscópicas usadas incluyen, pero no se limitan a, Raman, FTIR, UV-VIS y NMR (estado líquido y sólido). Las diversas técnicas de microscopía incluyen, pero no se limitan a, microscopía de luz polarizada, Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) con Análisis por Rayos X Energéticos Dispersivos (EDX), Microscopía Electrónica de Barrido Ambiental con EDX (en atmósfera gaseosa o de vapor de agua), microscopía IR y microscopía Raman.

En toda la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos se eligen para proporcionar restos y compuestos estables.

Síntesis de compuestos

5 La síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria se lleva a cabo usando medios descritos en la bibliografía química, usando los métodos descritos en la presente memoria, o por una combinación de los mismos. Además, los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción presentadas en la presente memoria varían según los medios descritos en la bibliografía química, usando los métodos descritos en la presente memoria, o por una combinación de los mismos.

10 Los materiales de partida y reactivos usados para la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria se sintetizan o se obtienen de fuentes comerciales, tales como, pero no limitadas a, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, Bachem y similares.

15 Los compuestos descritos en la presente memoria, y otros compuestos relacionados que tienen sustituyentes diferentes se sintetizan usando técnicas y materiales descritos en la presente memoria y como se describen, por ejemplo, en Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley & Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley & Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY 3^a Ed., (Wiley 1999) (todos los cuales se incorporan por referencia para tal descripción). Los métodos generales para la preparación de los compuestos descritos en la presente memoria son modificados por el uso de reactivos y condiciones apropiados, para la introducción de los diversos restos encontrados en las fórmulas proporcionadas en la presente memoria. Como guía, se utilizan los siguiente métodos de síntesis.

25 Los compuestos descritos en la presente memoria se sintetizan partiendo de compuestos que están disponibles en fuentes comerciales o que se preparan usando procedimientos bosquejados en la presente memoria.

Usando las condiciones de reacción descritas en la presente memoria, las 1H-pirrol-2-il-N-hidroxiacrilamidas sustituidas descritas en la presente memoria se obtienen en buenos rendimiento y pureza. Los compuestos preparados por los métodos descritos en la presente memoria se purifican por medios convencionales tales como filtración, recristalización, cromatografía, destilación y combinaciones de los mismos.

30 Los esquemas presentados en la presente memoria son meramente ilustrativos de algunos métodos por los cuales se sintetizan los compuestos descritos en la presente memoria, y se hacen diversas modificaciones a estos esquemas en base a esta descripción.

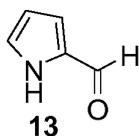
35 En las reacciones descritas, es necesario en ciertos casos proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, donde estos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se usan grupos protectores para bloquear algunos o todos los restos reactivos e impedir que tales grupos participen en reacciones químicas hasta que el grupo protector es retirado. En una realización, cada grupo protector se puede retirar por un medio diferente. Se describen grupos protectores, más una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su retirada en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, y Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, Nueva York, NY 1994, que se incorporan en la presente memoria por referencia para tal descripción.

Síntesis generales

Compuestos de pirrol:

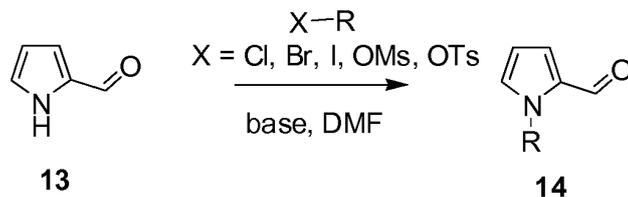
45 Los compuestos de pirrol descritos en la presente memoria se preparan a partir de materiales disponibles en el mercado.

En una realización, se usan compuestos de estructura **13** como materiales de partida para la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria.



50 En otra realización, la posición 1 del 1H-pirrol-2-carbaldehído descrito en la presente memoria se funcionaliza como se bosqueja en el Esquema 12.

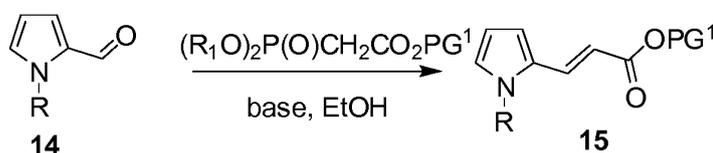
Esquema 12



5 El 1H-pirrol-2-carbaldehído de estructura **14** (R o $-\text{X}^2-\text{R}^2$) se obtiene de la N-alkilación del 1H-pirrol-2-carbaldehído de estructura **13** con, por ejemplo, un haluro de alquilo (o haluro de bencilo, o tosilato (OTs) o mesilato (OMs)) en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida (DMF) en presencia de una base, tal como, por ejemplo, NaH o carbonato de potasio, carbonato de sodio, trietilamina o diisopropiltilamina.

En otra realización, el 2-carbaldehído del 1H-pirrol-2-carbaldehído descrito en la presente memoria se funcionaliza como se bosqueja en el Esquema 13.

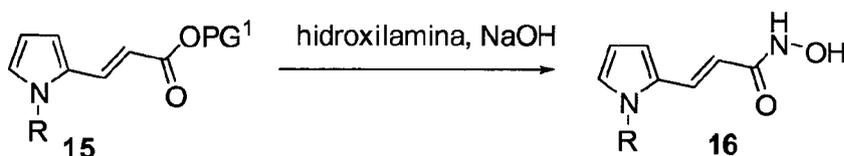
Esquema 13



10 El 1H-pirrol-2-carbaldehído de estructura general **14** se funcionaliza al (E)-3-(1H-pirrol-2-il)acrilato de estructura general **15** por la reacción de Wittig usando un fosfonoacetato de trialquilo (p.ej. fosfonoacetato de trietilo, $\text{R}_1 =$ etilo), y una base adecuada tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio en un disolvente apropiado tal como etanol, metanol, THF o DMF. PG^1 representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido, tal como, pero no limitado a, metilo, etilo, propilo, bencilo y p-metoxibencilo.

15 La conversión de los pirroles de estructura general **15** a la correspondiente (E)-3-(1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida de estructura general **16** se muestra en el Esquema 14

Esquema 14



20 Los pirroles de estructura **15**, donde PG^1 es un grupo alquilo tal como metilo o etilo, se tratan con hidróxido de sodio y una disolución acuosa de hidroxilamina para proporcionar la correspondiente N-hidroxi-3-benzo[d]imidazol-5-carboxamida. En realizaciones donde PG^1 es H en la estructura **15**, el ácido carboxílico se hace reaccionar con hidroxilamina sal hidrocloreto usando un agente de acoplamiento tal como, pero no limitado a, hexafluorofosfato 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), diciclohexilcarbodiimida (DCC) y similares, en presencia de una base tal como, pero no limitada a, N,N-diisopropiltilamina, trietilamina y similares, en un disolvente tal como, pero no limitado a, DMF, THF y similares. En otra realización, donde PG^1 es H en la estructura **15**, el ácido carboxílico se hace reaccionar con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo para proporcionar el cloruro de ácido, que se trata con hidroxilamina para proporcionar los compuestos de ácido hidroxámico de indol.

30 En toda la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos se eligen para proporcionar restos y compuestos estables.

Cierta terminología

35 Es de entender que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son ilustrativas y explicativas solamente, y no son restrictivas de ninguna materia reivindicada. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique lo contrario específicamente. Se debe hacer notar que, como se emplean en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "que incluye" así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye" e "incluido/s" no es limitante.

- La definición de términos de química estándar se encuentra en trabajos de referencia, que incluyen Carey y Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ª ED." Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. A menos que se indique otra cosa, se emplean métodos convencionales de espectroscopía de masas, NMR, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. Además, las secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos para HDAC8 se describen en, p.ej., la patente de EE.UU. n° 6.875.598. A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de, química analítica, química orgánica de síntesis, y química medicinal y farmacéutica descritas en la presente memoria son las conocidas en la técnica. Se usan técnicas estándar para síntesis químicas, análisis químicos, preparación, formulación, y administración farmacéutica, y tratamiento de pacientes. Se usan técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos, y cultivo y transformación tisular (p.ej., electroporación, lipofección). Se realizan reacciones y técnicas de purificación p.ej., usando kits de especificaciones de fabricante o descritas en la presente memoria. Las técnicas y procedimientos anteriores se realizan generalmente por métodos convencionales y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y discuten en toda la presente memoria descriptiva.
- Es de entender que los métodos y composiciones descritas en la presente memoria no se limitan a la metodología, protocolos, líneas celulares, constructos y reactivos particulares descritos en la presente memoria, y como tales, varían. También es de entender que la terminología usada en la presente memoria es para el fin de describir realizaciones particulares solamente, y no pretende limitar el alcance de los métodos, compuestos, y composiciones descritos en la presente memoria.
- Como se emplea en la presente memoria, C₁-C_x incluye C₁-C₂, C₁-C₃... C₁-C_x. C₁-C_x se refiere al número de átomos de carbono que constituyen el resto al que designa (excluyendo sustituyentes opcionales).
- Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático. En algunas realizaciones, el resto alquilo es un grupo "alquilo saturado", lo que significa que no contiene ningún resto alqueno o alquino. En otras realizaciones, el resto alquilo es un resto "alquilo insaturado", lo que significa que contiene al menos un resto alqueno o alquino. Un resto "alqueno" se refiere a un grupo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, y un resto "alquino" se refiere a un grupo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. El resto alquilo, ya sea saturado o insaturado, es ramificado, de cadena lineal o cíclico.
- El resto "alquilo" tiene 1 a 10 átomos de carbono (siempre que aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; p.ej., "1 a 10 átomos carbono" significa que el grupo alquilo consiste en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término "alquilo" donde no se designa intervalo numérico). El grupo alquilo de los compuestos descritos en la presente memoria se designan como "alquilo C₁-C₆" o designaciones similares. A modo de ejemplo solamente, "alquilo C₁-C₆" indica que hay uno a seis átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, y hexilo. Grupos alquilo típicos incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares. En algunas realizaciones los grupos alquilo son sustituidos o no sustituidos. Dependiendo de la estructura, un grupo alquilo es un monorrádical o bien un dirradical (es decir un grupo alquilenilo).
- Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquilo)O-, donde alquilo es como se definió en la presente memoria. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butiloxi, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, y similares.
- "Hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con grupo(s) hidroxilo.
- "Hidroxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con grupo(s) hidroxilo.
- "Hidroxialquilaminoalcoxi" se refiere a un alcoxi sustituido con un grupo amino con el grupo amino sustituido con un grupo hidroxialquilo definido en la presente memoria.
- "Alcoxialquilo" se refiere a grupo alquilo sustituido con grupo(s) alcoxi.
- "Alcoxialquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi definido en la presente memoria sustituido con grupo alcoxi definido en la presente memoria.
- "Alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo -C(=O)O-(alquilo), donde alquilo es como se definió en la presente memoria. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxicarbonilo incluyen, p.ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y similares.
- "Alcoxicarbonilamino" se refiere a un -NR(C=O)-O-(alquilo), donde alquilo es como se definió en la presente memoria y R es H, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo y similares.
- El término "alquenilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que los primeros dos átomos del grupo alquilo

- forman un doble enlace que no es parte de un grupo aromático. Esto es, un grupo alquenilo empieza con los átomos $-C(R)O=CR_2$, en donde R se refiere a las porciones restantes del grupo alquenilo, que son las mismas o diferentes. Ejemplos no limitantes de un grupo alquenilo incluyen $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$ y $-C(CH_3)=CHCH_3$. El resto alquenilo es ramificado, de cadena lineal o cíclico (en cuyo caso, se conocería como un grupo "cicloalquenilo").
- 5 Los grupos alquenilo tienen 2 a 6 carbonos. En algunas realizaciones los grupos alquenilo son sustituidos o no sustituidos. Dependiendo de la estructura, un grupo alquenilo es un monorrádical o bien un dirradical (es decir, un grupo alquenileno).
- "Alquenilcarbonilo" se refiere a un grupo $-C(O)$ -(alquenilo), donde alquenilo es como se definió en la presente memoria.
- 10 "Alquenilcarboniloxi" se refiere a un grupo $-OC(O)$ -(alquenilo), donde alquenilo es como se definió en la presente memoria.
- "Alqueniloxi" se refiere a un grupo $-(O)$ -(alquenilo), donde alquenilo es como se definió en la presente memoria.
- El término "alquinilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que los primeros dos átomos del grupo alquilo forman un triple enlace. Esto es, un grupo alquinilo empieza con los átomos $-C\equiv C-R$, en donde R se refiere a las porciones restantes del grupo alquinilo. Ejemplos no limitantes de un grupo alquinilo incluyen $-C\equiv C-H$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$ y $-C\equiv CCH_2CH_2CH_3$. La porción "R" del resto alquinilo es ramificada, de cadena lineal o cíclica. En algunas realizaciones un grupo alquinilo tiene 2 a 6 carbonos. En otras realizaciones, los grupos alquinilo son sustituidos o no sustituidos. Dependiendo de la estructura, un grupo alquinilo es un monorrádical o bien un dirradical (es decir, un grupo alquinileno).
- 15
- 20 "Amino" o "amina" se refiere a un grupo $-NH_2$, un derivado N-óxido, una amina alifática o una amina aromática. Las aminas alifáticas incluyen: aminas primarias en donde uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un sustituyente orgánico; aminas secundarias en donde dos de los átomos de hidrógeno están reemplazados por dos sustituyentes orgánicos; y aminas terciarias en donde los tres sustituyentes en el átomo de N son sustituyentes orgánicos.
- 25 El término "alquilamina" o "alquilamino" se refiere al grupo $-N(\text{alquilo})_xH_y$, donde alquilo es como se definió en la presente memoria y x e y se seleccionan del grupo x=1, y=1 y x=2, y=0. Cuando x=2, los grupos alquilo, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un sistema anular cíclico. El término "alquilamina" también se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo. "Dialquilamino" se refiere a un grupo $-N(\text{alquilo})_2$, donde alquilo es como se definió en la presente memoria.
- 30 "Aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se definió en la presente memoria que está sustituido con un grupo amino.
- "Aminoalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con un grupo amino.
- "Aminocarbonilo" se refiere a un grupo $-CONH_2$.
- "Aminosulfonilo" significa un radical $-S(O)_2NH_2$.
- 35 El término "alquilaminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se definió en la presente memoria, sustituido con una alquilamina como se definió en la presente memoria. "Dialquilaminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo dialquilamino.
- "Alquilaminoalcoxi" se refiere a un alcoxi sustituido con una alquilamina.
- "Alquilaminocarbonilo" significa un radical $-C(O)R$ donde R es alquilamino como se definió en la presente memoria.
- 40 "Alquilaminocarbonilamino" se refiere a $-NHC(=O)$ -(alquilamino).
- "Alquilaminocarboniloxi" se refiere a $-OC(=O)$ -(alquilamino).
- "Alquilaminosulfonilo" se refiere al radical $-S(=O)_2NHR$ donde R es alquilo como se definió en la presente memoria.
- "Alquilcarbonilo" significa un radical $-C(=O)R$ donde R es alquilo como se definió en la presente memoria.
- "Alquilcarbonilamino" significa un $-NR'C(=O)$ -(alquilo), donde R' es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo.
- 45 "Alquilcarboniloxi" significa un radical $-OC(=O)R$ donde R es alquilo como se definió en la presente memoria.
- "Dialquilaminoalquiloxi" se refiere a un alcoxi sustituido con un dialquilamino.
- "Dialquilaminocarbonilo" se refiere a $-C(=O)R$, donde R es dialquilamino.
- "Dialquilaminocarbonilamino" se refiere a $-NR'C(=O)$ -(dialquilamino), donde R' es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo,

haloalquilo y dialquilaminoacarbonilo como se definió en la presente memoria.

“Dialquilaminocarbonilo” significa un $-O(C=O)$ -(dialquilamino), dialquilaminocarbonilo como se definió en la presente memoria.

“Dialquilaminosulfonilo” se refiere a $-S(O)_2NR^2$, donde R es alquilo como se definió en la presente memoria.

5 Como se emplea en la presente memoria, el término “anillo” se refiere a cualquier estructura cerrada covalentemente. Los anillos incluyen, por ejemplo, carbociclos (p.ej., arilos y cicloalquilos), heterociclos (p.ej., heteroarilos y heterociclos no aromáticos), aromáticos (p.ej. arilos y heteroarilos), y no aromáticos (p.ej., cicloalquilos y heterociclos no aromáticos). En algunas realizaciones, los anillos están opcionalmente sustituidos. En otras realizaciones los anillos son monocíclicos o policíclicos.

10 El término “anillo de miembros” se refiere a cualquier estructura cíclica. El término “de miembros” pretende denotar el número de átomos esqueléticos que constituyen el anillo. Así, por ejemplo, ciclohexilo, fenilo, piridina, piperidina, morfolina, piperazina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirano y tiopirano son anillos de 6 miembros; y ciclopentilo, pirrolidina, imidazol, oxazol, tiazol, pirrol, furano y tiofeno son anillos de 5 miembros.

15 El término “carbocíclico” o “carbociclo” se refiere a un anillo en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Carbociclo incluye arilo y cicloalquilo. El término distingue por tanto carbociclo de heterociclo (“heterocíclico”) en que la cadena principal del anillo contiene al menos un átomo que es diferente del carbono (es decir, un heteroátomo). Heterociclo incluye heteroarilo y heterocicloalquilo. En algunas realizaciones los carbociclos y heterociclos están opcionalmente sustituidos.

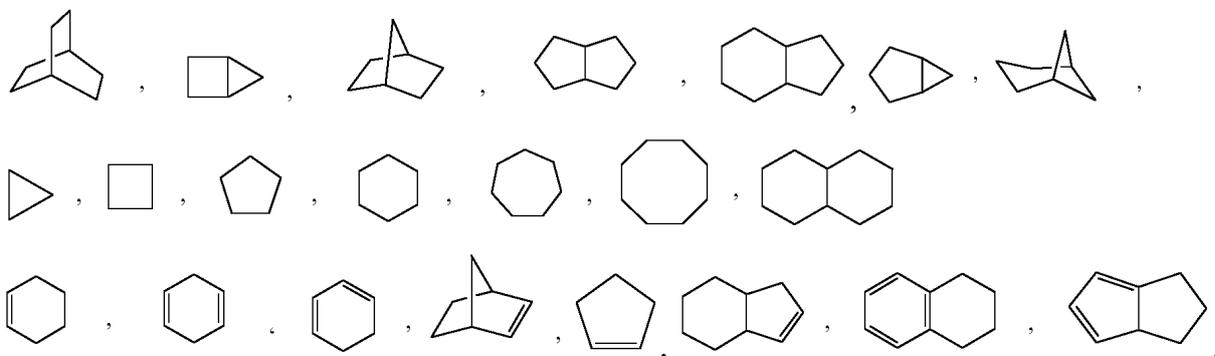
20 El término “aromático” se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π deslocalizados que contiene $4n + 2 \pi$ electrones, donde n es un número entero. En algunas realizaciones los anillos aromáticos se forman a partir de cinco, seis, siete, ocho, nueve o más que nueve átomos. En otras realizaciones los aromáticos están opcionalmente sustituidos. El término “aromático” incluye tanto arilo carbocíclico (“arilo”, p.ej., fenilo) y grupos heterocíclicos arilo (o “heteroarilo” o “heteroaromático”) (p.ej., piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

25 Como se emplea en la presente memoria, el término “arilo” se refiere a un anillo aromático en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. En algunas realizaciones, los anillos arilo están formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más que diez átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos arilo están opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, un arilo es un arilo C_6-C_{10} . Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftalenilo. En un aspecto, un arilo es un fenilo. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo es un monorradiado o bien un dirradiado (es decir, un grupo arileno).

30 “Aralquilo” o “arilalquilo” se refiere a un grupo alquilo como se definió en la presente memoria sustituido con un grupo arillo como se definió en la presente memoria.

“Fenilalquilo” se refiere a un alquilo sustituido con un fenilo.

35 El término “cicloalquilo” se refiere a un radical no aromático monocíclico o policíclico, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, átomos esqueléticos) es un átomo de carbono. Los cicloalquilos son saturados, o parcialmente insaturados. En algunas realizaciones, están condensados con un anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos anulares. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:



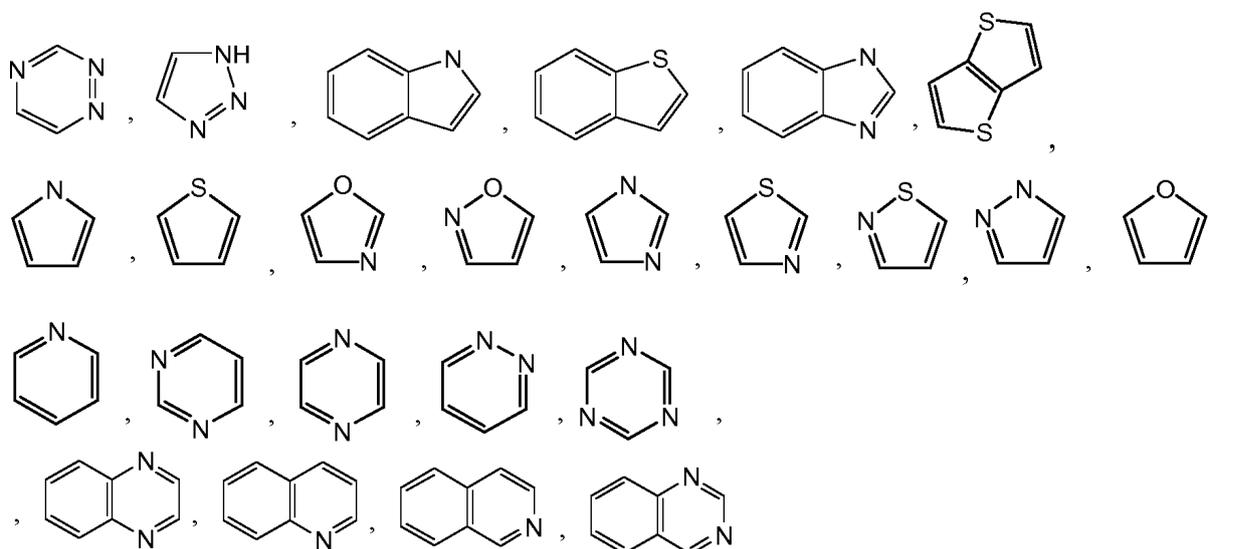
40 y similares. Los cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En un aspecto, un cicloalquilo es un cicloalquilo C_3-C_6 .

“Cicloalquilalquilo” se refiere a un alquilo, como se definió en la presente memoria, sustituido con un cicloalquilo, como se definió en la presente memoria.

“Cicloalquilcarbonilo” se refiere a $-C(=O)$ -cicloalquilo.

El término “heterociclo” se refiere a grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos que contienen uno a cuatro heteroátomos anulares seleccionados cada uno de O, S y N, en donde cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema anular, y a condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen 3 átomos en su sistema anular, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema anular. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas anulares benzocondensados. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 3 miembros es aziridinilo (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es piridilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioanilo, piperazinilo, aziridinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizino. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores están unidos en C o unidos en N donde tal es posible. Por ejemplo, un grupo derivado del pirrol se nombra pirrol-1-ilo (unido en N) o pirrol-3-ilo (unido en C). Además, un grupo derivado de imidazol se nombra imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos unidos en N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos unidos en C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas anulares benzocondensados y sistemas anulares sustituidos con uno o dos restos oxo ($=O$) tales como pirrolidin-2-ona.

Los términos “heteroarilo” o, alternativamente, “heteroaromático” se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos anulares seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Un resto “heteroaromático” o “heteroarilo” que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos esqueléticos del anillo es un átomo de nitrógeno. Los grupos heteroarilo policíclicos son condensados o no condensados. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:



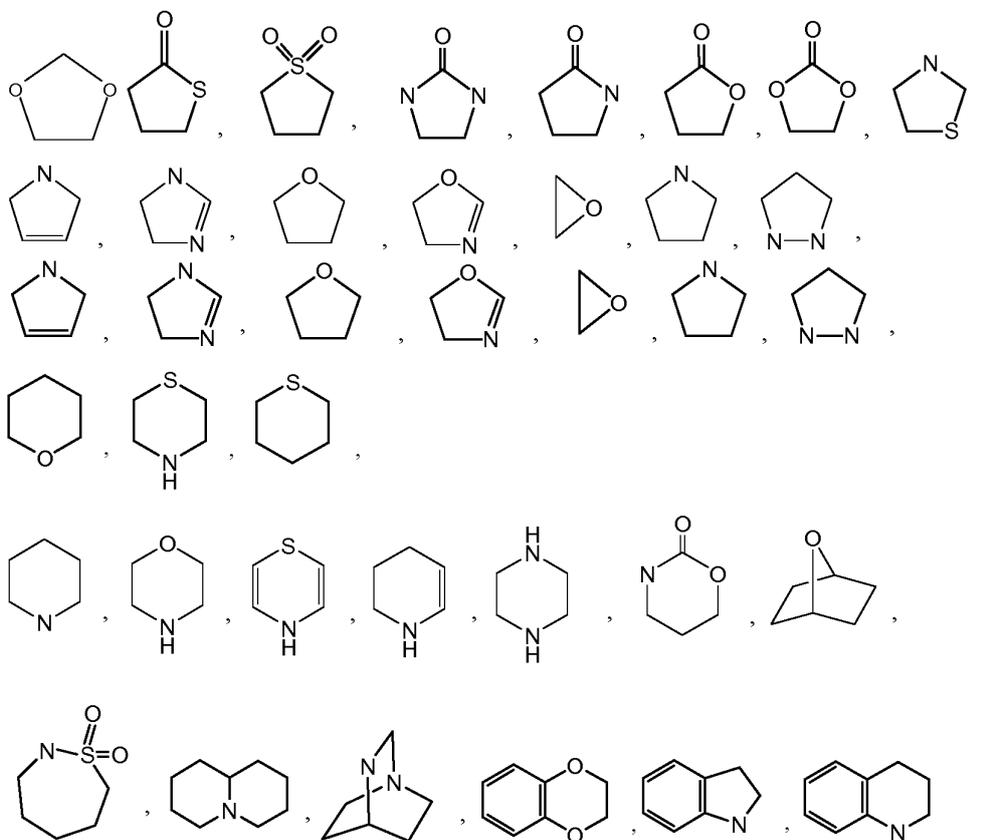
y similares. En un aspecto, un heteroarilo incluye 0-3 átomos de N. En un aspecto, un heteroarilo incluye 1-3 átomos de N. En un aspecto, un heteroarilo incluye 0-3 átomos de N, 0-1 átomos de O, y 0-1 átomos de S. En un aspecto, un heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico. En un aspecto, un heteroarilo es un heteroarilo monocíclico. En un aspecto, el heteroarilo es un heteroarilo C_1 - C_{10} . En otro aspecto, el heteroarilo es un heteroarilo C_2 - C_9 . En un aspecto, el heteroarilo es un heteroarilo C_1 - C_5 , el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo C_5 - C_{10} . Dependiendo de la estructura, un grupo heteroarilo puede ser un monorrádical o bien un dirradical (es decir, un grupo heteroarileno).

En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo sustituidos o no sustituidos se seleccionan de entre piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo,

5 bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotienilo, benzotiazolilo, bezoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiofeniopyridinilo y furopyridinilo. En otras realizaciones, los grupos heteroarilo sustituidos o no sustituidos se seleccionan de entre piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotienilo, benzotiazolilo, bezoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiofeniopyridinilo y furopyridinilo. En aún otras realizaciones, los grupos heteroarilo sustituidos o no sustituidos se seleccionan de entre piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo. En aún otras realizaciones, los grupos heteroarilo sustituidos o no sustituidos se seleccionan de entre piridinilo y quinolinilo.

10 "Heteroaralquilo" o "heteroarilalquilo" se refiere a un alquilo, como se definió en la presente memoria, sustituido con un heteroarilo como se definió en la presente memoria.

15 Un grupo "heteroalíclico" o grupo "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo, en donde al menos un átomo anular esquelético es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales están condensados con un arilo o heteroarilo. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados heterociclos no aromáticos, incluyen:



20 y similares. El término heteroalíclico también incluye todas las formas anulares de los carbohidratos, que incluyen, pero no se limitan a, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. A menos que se indique otra cosa, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 10 carbonos en el anillo. Es de entender que cuando se hace referencia al número de átomos de carbono en un heterocicloalquilo, el número de átomos de carbono en el heterocicloalquilo no es el mismo que el número total de átomos (incluyendo los heteroátomos) que constituyen el heterocicloalquilo (es decir, átomos esqueléticos del anillo heterocicloalquilo). En un aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₂-C₁₀. En otro aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₄-C₁₀.

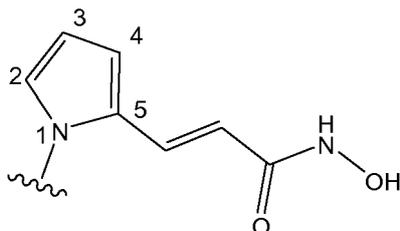
30 En algunas realizaciones, los grupos heterocicloalquilo sustituidos o no sustituidos se seleccionan de entre quinolizínico, dioxinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazinilo, tetrahidropiridinilo, piperazinilo, oxazinanonilo, dihidropirrolilo, dihidroimidazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, dihidrooxazolilo, oxiranilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, dihidrotienilo, imidazolidinonilo, pirrolidinonilo, dihidrofuranonilo, dioxolanonilo, tiazolidinilo, piperidinonilo, indolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y tetrahidrotienilo. En otras realizaciones, los grupos heterocicloalquilo sustituidos o no sustituidos se seleccionan de entre piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, dihidropirrolilo, dihidroimidazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidrooxazolilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, dihidrotienilo, imidazolidinonilo, pirrolidinonilo, tiazolidinilo, piperidinonilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo,

pirrolidinonilo, piperidinonilo, indolinilo, tetrahidroquinolinilo y tetrahidrotienilo. En algunas realizaciones, los grupos heterocicloalquilo sustituidos o no sustituidos se seleccionan de entre piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.

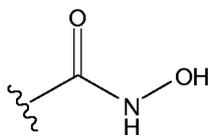
5 “Heterocicloalquilalquilo” se refiere a un alquilo, como se definió en la presente memoria, sustituido con un heterocicloalquilo, como se definió en la presente memoria.

“Heterocicloalquilalcoxi” se refiere a un alcoxi, como se definió en la presente memoria, sustituido con un heterocicloalquilo, como se definió en la presente memoria, en donde heterocicloalquilo incluye sustituyentes alquilo.

Como se emplea en la presente memoria, “1H-pirrol-2-il-N-hidroxiacrilamida sustituida” se refiere a:



10 El término “hidroxamato”, “ácido hidroxámico”, “N-hidroxicarboxamida” o “hidroxiamida de ácido carboxílico” se refiere a:



El término “halo” o, alternativamente, “halógeno” significa flúor, cloro, bromo y yodo.

15 Los términos “haloalquilo”, “haloalqueno”, “haloalquino” y “haloalcoxi” incluyen estructuras alquilo, alqueno, alquino y alcoxi que están sustituidas con uno o más halógenos. En algunas realizaciones, los halógenos son los mismos o son diferentes. Los términos “fluoroalquilo” y “fluoroalcoxi” incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es flúor. Ejemplos no limitantes de haloalquilos incluyen $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$, y similares. Ejemplos no limitantes de grupos haloalcoxi incluyen $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_3$ y similares.

20 Los términos “heteroalquilo”, “heteroalqueno” y “heteroalquino” incluyen radicales alquilo, alqueno y alquino opcionalmente sustituidos y que tienen uno o más átomos de la cadena esquelética seleccionados de un átomo distinto al carbono, p.ej., oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, o combinaciones de los mismos. El (los) heteroátomo(s) están situados en cualquier posición del grupo heteroalquilo. En algunas realizaciones, hasta dos heteroátomos son consecutivos, tal como, a modo de ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{CH}_3)_3$.
25 Excluyendo el número de heteroátomos, un “heteroalquilo” incluye de 1 a 6 átomos de carbono, un “heteroalqueno” incluye de 2 a 6 átomos de carbono, y un “heteroalquino” incluye de 2 a 6 átomos de carbono.

El término “resto” se refiere a un segmento o grupo funcional específico de una molécula. Los restos químicos son a menudo entidades químicas reconocidas integradas en o adjuntadas a una molécula.

30 “Cianoalquilaminocarbonilo” se refiere a un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'$ (cianoalquilo), donde R' es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, como se definen en la presente memoria, cianoalquilo es como se define en la presente memoria.

Un grupo “isotiocianato” se refiere a un grupo $-\text{NCS}$.

“Alquiltio” significa un radical $-\text{SR}$, donde R es alquilo como se definió en la presente memoria.

35 “Acilamino” se refiere a un grupo $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')$, donde R' es hidrógeno, hidroxilo, alquilo o alcoxi. En algunas realizaciones, R' es H o R.

“Alquilsulfínilo” significa un radical $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ donde R es alquilo como se definió en la presente memoria.

“Alquilsulfonilo” significa un radical $-\text{SO}_2\text{R}$ donde R es alquilo como se definió en la presente memoria.

“Alquilsulfonilamino” significa un grupo $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{R}$, donde R' es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, como se definen en la presente memoria, y R es alquilo como se definió en la presente memoria.

“Fenilsulfonilo” se refiere a un resto $-S(=O)_2$ -fenilo.

“Fenilsulfonilamino” se refiere a un $-NR'SO_2$ -(fenilo) donde R' es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, como se definen en la presente memoria.

5 “Heteroarilaminocarbonilo” se refiere a un grupo $-C(=O)NR'$ (heteroarilo), donde R' es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, como se definen en la presente memoria, y heteroarilo es como se define en la presente memoria.

“Arlaminocarbonilo” se refiere a un grupo $-C(=O)NR'$ (arilo), donde R' es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, como se definen en la presente memoria, y arilo es como se define en la presente memoria.

10 “Arlcarbonilamino” un grupo $-NR'C(=O)$ -(arilo), donde R' es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, como se definen en la presente memoria, y arilo es como se define en la presente memoria.

Como se emplea en la presente memoria, el sustituyente “R” que aparece por sí mismo y sin una designación numérica se refiere a un sustituyente seleccionado de entre alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono anular), heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo.

15 El término “opcionalmente sustituido” o “sustituido” significa que el grupo referido está sustituido con uno o más grupo(s) adicional(es) seleccionados individualmente e independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, acilo, aciloxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo y amino, incluyendo grupos amino mono- y disustituídos (p.ej. $-NH_2$, $-NHR$, $-N(R)_2$), y los derivados protegidos de los mismos. A modo de ejemplo, un sustituyente opcional es $L^S R^S$, en donde cada L^S se selecciona independientemente de un enlace, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2$, $OC(O)NH-$, $-NHC(O)O$ -(alquilo- C_1-C_6)-, o -(alqueno- C_2-C_6)-; y cada R^S se selecciona independientemente de entre H, (alquilo- C_1-C_6), (cicloalquilo- C_3-C_8), arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y heteroalquilo- C_1-C_6 . En un aspecto, los grupos sustituidos están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, $-OH$, $-O$ -alquilo- C_1-C_4 , alquilo- C_1-C_4 , heteroalquilo- C_1-C_4 , fluoroalquilo- C_1-C_4 y O-fluoroalquilo- C_1-C_4 . En aún otro aspecto, los grupos sustituidos están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_3$ y $-CF_3$. En aún otras realizaciones, los grupos sustituidos están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl y Br. En un aspecto, los grupos sustituidos están sustituidos con uno de los grupos precedentes. Los grupos protectores que forman los derivados protectivos de los sustituyentes anteriores se encuentran en referencias tales como Greene y Wuts, anteriormente.

20
25
30

Los compuestos presentados en la presente memoria poseen uno o más estereocentros y cada centro existe en la configuración R o S. Los compuestos presentados en la presente memoria incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas así como las mezclas apropiadas de las mismas. Los estereoisómeros se obtienen, si se desea, por separación de estereoisómeros por columnas cromatográficas quirales.

35

Los métodos y formulaciones descritos en la presente memoria incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (A), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente memoria. Además, los compuestos descritos en la presente memoria existen en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en la presente memoria también se consideran descritos en la presente memoria.

40

Los términos “kit” y “artículo de fabricación” se usan como sinónimos.

45 El término “sujeto” o “paciente” abarca mamíferos y no mamíferos. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase Mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otros simios y especies de monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y conejillos de indias, y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces y similares. En una realización de los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria, el mamífero es un ser humano.

50

Los términos “tratar”, “tratando” o “tratamiento”, como se emplean en la presente memoria, incluyen aliviar, disminuir o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas subyacentes los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, p.ej., detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, causar regresión de la enfermedad o afección, aliviar una condición causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección profilácticamente y/o bien terapéuticamente.

55

Un “inhibidor de HDAC8 selectivo”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un compuesto que tiene una IC_{50} para la inhibición de la actividad desacetilasa HDAC8 que es al menos aproximadamente 5 veces a más que aproximadamente 500 veces más baja que la IC_{50} para la inhibición de la actividad desacetilasa de otra HDAC. En algunas realizaciones, el inhibidor de HDAC8 selectivo tiene una IC_{50} para la inhibición de la actividad desacetilasa HDAC8 que es aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450 o más que aproximadamente 500 veces más baja que la IC_{50} para la inhibición de la actividad desacetilasa de otra HDAC. En una realización, el inhibidor de HDAC8 selectivo tiene una IC_{50} para la inhibición de la actividad desacetilasa HDAC8 que es al menos aproximadamente 10 veces más baja que la IC_{50} para la inhibición de la actividad desacetilasa de al menos una de HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC10 y HDAC11; en otra realización al menos dos de HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC10 y HDAC11; en otra realización todas de HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC10 y HDAC11. En otra realización, el inhibidor de HDAC8 selectivo tiene una IC_{50} para la inhibición de la actividad desacetilasa HDAC8 que es al menos aproximadamente 20 veces más baja que la IC_{50} para la inhibición de la actividad desacetilasa de al menos una de HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC10 y HDAC11; en otra realización al menos dos de HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC10 y HDAC11; en otra realización todas de HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC10 y HDAC11.

Como se emplea en la presente memoria, el término “proteína diana” se refiere a una proteína o una porción de una proteína capaz de ser unida por un compuesto de unión selectivo. En ciertas realizaciones, una proteína diana es HDAC8.

Como se emplea en la presente memoria, el término “compuesto de unión selectivo” se refiere a un compuesto que se une selectivamente a cualquier porción de una o más proteínas diana.

Como se emplea en la presente memoria, el término “se une selectivamente” se refiere a la capacidad de un compuesto de unión selectivo de unirse a una proteína diana tal como, por ejemplo, HDAC8, con mayor afinidad con la que se une a una proteína no diana. En ciertas realizaciones, unión específica se refiere a unión a una diana con una afinidad que es al menos aproximadamente 10, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 250, aproximadamente 500, aproximadamente 1.000 o más veces mayor que la afinidad para una no diana.

Como se emplea en la presente memoria, la mejoría de los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección particular por administración de un compuesto o composición farmacéutica particular se refiere a cualquier disminución de la gravedad, retraso en el comienzo, ralentización de la progresión o acortamiento de la duración, ya sea permanente o temporal, duradero o transitorio, que se atribuya a o sea asociado con la administración del compuesto o composición.

El término “modular”, como se emplea en la presente memoria, significa interactuar con una diana directamente o indirectamente para alterar la actividad de la diana, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, aumentar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana o extender la actividad de la diana.

Como se emplea en la presente memoria, el término “modulador” se refiere a un compuesto que altera una actividad de una diana. Por ejemplo, un modulador causa un aumento o disminución en la magnitud de una cierta actividad de una diana en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En ciertas realizaciones, un modulador es un inhibidor, que disminuye la magnitud de una o más actividades de una diana. En ciertas realizaciones, un modulador es un activador, que aumenta la magnitud de al menos una actividad de una diana. En ciertas realizaciones la presencia de un modulador da como resultado una actividad que no aparece en ausencia del modulador.

Como se emplea en la presente memoria, el término “actividad de diana” se refiere a una actividad biológica capaz de ser modulada por un modulador selectivo. Ciertas actividades de dianas ilustrativas incluyen, pero se limitan a, afinidad de unión, transducción de señales, actividad enzimática, crecimiento tumoral, inflamación o procesos relacionados con la inflamación, y mejoría de uno o más síntomas asociados con una enfermedad o afección.

Los términos “inhibe”, “que inhibe” o “inhibidor” de HDAC, como se emplean en la presente memoria, se refieren a la inhibición de la actividad de histona desacetilasa.

El término “aceptable” con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se emplea en la presente memoria, significa que no tiene efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se trata.

“Farmacéuticamente aceptable”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no suprime la actividad biológica o propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material se administra a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuar de una manera perjudicial con ninguno de los componentes de la composición en la que está contenido.

El término “combinación farmacéutica”, como se emplea en la presente memoria, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más que un ingrediente activo e incluye combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término “combinación fija” significa que los ingredientes activos, p.ej. un compuesto de indol

descrito en la presente memoria, y un co-agente, son administrados ambos a un paciente simultáneamente en la forma de una única entidad o dosificación. El término “combinación no fija” significa que los ingredientes activos, p.ej. un compuesto descrito en la presente memoria, y un co-agente, son administrados a un paciente como entidades independientes, bien simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente sin límites de tiempo de intervención específicos, en donde tal administración proporciona niveles eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cócteles, p.ej. la administración de tres o más ingredientes activos.

El término “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla del compuesto descrito en la presente memoria con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Múltiples técnicas para administrar un compuesto incluyen, pero no se limitan a: administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

Los términos “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se emplean en la presente memoria, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se trata. El resultado es la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad eficaz” para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto inhibidor de HDAC8 descrito en la presente memoria requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de enfermedad. Una cantidad “eficaz” apropiada en cualquier caso individual se determina usando técnicas, tal como un estudio de incremento gradual de la dosis.

Los términos “aumentar” o “que aumenta”, como se emplean en la presente memoria, significan incrementar o prolongar en potencia o bien duración un efecto deseado. Por tanto, con respecto a aumentar el efectos de agentes terapéuticos, el término “aumentar” se refiere a la capacidad de incrementar o prolongar, en potencia o bien duración, el efecto de otros agentes terapéuticos sobre un sistema. Una “cantidad eficaz aumentadora”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a una cantidad adecuada para aumentar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

Los términos “co-administración” o similares, como se emplean en la presente memoria pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma o diferente vía de administración o al mismo o diferente tiempo.

El término “vehículo”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a compuestos químicos o agentes relativamente no tóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto en células o tejidos.

El término “diluyente” se refiere a compuestos químicos que se usan para diluir el compuesto de interés antes de la administración. Los diluyentes también se usan para estabilizar compuestos, porque proporcionan un entorno más estable. Se utilizan sales disueltas en soluciones tamponadas (que también proporcionan control o mantenimiento del pH), que incluyen, pero no se limitan a, una solución salina tamponada con fosfato.

El término “enlazante enzimáticamente escindible”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a enlaces inestables o degradables que son degradados por una o más enzimas.

Un “metabolito” de un compuesto descrito en la presente memoria es un derivado de ese compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. El término “metabolito activo” se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. El término “metabolizado”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a la suma de los procesos (que incluyen, pero no se limitan a, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) por los que una sustancia particular es cambiada por un organismo. Por tanto, las enzimas producen alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza diversas reacciones oxidativas y reductivas, mientras que las uridinas difosfato glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Se obtiene información adicional sobre el metabolismo en The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª Edición, McGraw-Hill (1996). Los metabolitos de los compuestos descritos en la presente memoria se identifican por administración de los compuestos a un huésped y el análisis de muestras de tejidos del huésped, o por incubación de compuestos con células hepáticas in vitro y análisis de los compuestos resultantes.

“Biodisponibilidad” se refiere al porcentaje del peso de los compuestos descritos en la presente memoria, que es administrado en la circulación general del animal o ser humano que se estudia. La exposición total ($AUC(0-\infty)$) de un fármaco cuando se administra por vía intravenosa se define normalmente como 100% biodisponible ($F\%$).

“Biodisponibilidad oral” se refiere al grado en que los compuestos descritos en la presente memoria son absorbidos en la circulación general cuando la composición farmacéutica se toma por vía oral en comparación con inyección intravenosa.

“Concentración en plasma sanguíneo” se refiere a la concentración de los compuestos descritos en la presente

5 memoria en el componente del plasma de la sangre de un sujeto. Se entiende que la concentración en plasma de los compuestos descritos en la presente memoria varía significativamente entre sujetos, debido a la variabilidad con respecto al metabolismo y/o posibles interacciones con otros agentes terapéuticos. De acuerdo con una realización descrita en la presente memoria, la concentración en plasma sanguíneo de los compuestos descritos en la presente memoria varía de sujeto a sujeto. Asimismo, valores tales como concentración en plasma máxima (C_{max}) o tiempo para alcanzar la concentración en plasma máxima (T_{max}), o área total bajo la curva de concentración en plasma-tiempo (AUC(0-∞)) varían de sujeto a sujeto. Debido a esta variabilidad, la cantidad necesaria para constituir “una cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto varía de sujeto a sujeto.

10 “Absorción del fármaco” o “absorción” se refiere típicamente al proceso de movimiento del fármaco desde el sitio de administración de un fármaco a través de una barrera hacia un vaso sanguíneo o el sitio de acción, p.ej., un fármaco que se mueve desde el tracto gastrointestinal hacia la vena porta o el sistema linfático.

15 Una “concentración en suero mensurable” o “concentración en plasma mensurable” describe la concentración en suero sanguíneo o suero sanguíneo, absorbida en la corriente sanguínea después de la administración. Como se emplean en la presente memoria, las concentraciones en plasma mensurables se miden típicamente en ng/ml o µg/ml.

“Farmacodinámica” se refiere a los factores que determinan la respuesta biológica observada en relación a la concentración de fármaco en un sitio de acción.

“Farmacocinética” se refiere a los factores que determinan el alcance y mantenimiento de la concentración apropiada de fármaco en un sitio de acción.

20 Como se emplea en la presente memoria, el término “sujeto” se usa para hacer referencia a un animal, en algunas realizaciones, un mamífero, que incluye un ser humano o no humano. Los términos paciente y sujeto se usan de manera intercambiable.

Ejemplos de composiciones farmacéuticas y métodos de administración

25 Vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, administración oral, intravenosa, rectal, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosal, transdérmica, vaginal, ótica, nasal, inyección intramuscular, inyección subcutánea y administración tópica. Además, a modo de ejemplo solamente, la administración parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

30 Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposómicas, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones de multipartículas, y formulaciones de liberación mixta inmediata y controlada.

35 En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria se administra de una manera local en vez de sistémica. En otras realizaciones, el compuesto descrito en la presente memoria se proporciona en la forma de una formulación de liberación rápida, en la forma de una formulación de liberación extendida, o en la forma de una formulación de liberación intermedia. En aún otras realizaciones, el compuesto descrito en la presente memoria se administra por vía tópica.

40 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se formulan en composiciones farmacéuticas. En realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos a preparaciones que se puedan usar farmacéuticamente. La formulación apropiada es dependiente de la vía de administración elegida. Se usan cualesquiera técnicas, vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables según sea adecuado para formular las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

50 Una composición farmacéutica se refiere a una mezcla de un compuesto inhibidor de HDAC8 descrito en la presente memoria con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un mamífero.

55 En una realización, los compuestos inhibidores de HDAC8 descritos en la presente memoria se formulan en una solución acuosa. En realizaciones específicas, la solución acuosa se selecciona de, a modo de ejemplo solamente, un tampón fisiológicamente compatible, tal como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico.

- 5 En otras realizaciones, los compuestos inhibidores de HDAC8 descritos en la presente memoria se formulan para administración transmucosal. En realizaciones específicas, las formulaciones transmucosales incluyen penetrantes que son apropiados para que la barrera sea permeada. En aún otras realizaciones en donde los compuestos descritos en la presente memoria se formulan para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas.
- En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria se formulan para administración oral. Los compuestos descritos en la presente memoria se formulan en formas de dosificación oral que incluyen, a modo de ejemplo solamente, comprimidos, polvos, píldoras, pastillas para chupar, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones y similares.
- 10 En ciertas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, moliendo opcionalmente la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o píldoras. Excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. En realizaciones específicas, se añaden opcionalmente agentes disgregantes. Los agentes disgregantes incluyen, a modo de ejemplo solamente, croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.
- 15 Las formas de dosificación oral también incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas, hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En realizaciones específicas, las cápsulas duras contienen los ingredientes activos en mezcla con una o más cargas. Las cargas incluyen, a modo de ejemplo solamente, lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En otras realizaciones, las cápsulas blandas contienen uno o más compuestos activos que están disueltos o suspendidos en un líquido adecuado. Líquidos adecuados incluyen, a modo de ejemplo solamente, uno o más aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicol líquido. Además, se añaden opcionalmente estabilizantes.
- 20 En aún otras realizaciones, los compuestos inhibidores de HDAC8 descritos en la presente memoria se administran por vía tópica. Las composiciones administrables por vía tópica incluyen soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, parches medicados, bálsamos, cremas o pomadas.
- 25 En otras realizaciones, los compuestos inhibidores de HDAC8 descritos en la presente memoria se formulan para administración por inhalación. Diversas formas adecuadas para administración por inhalación incluyen, pero no se limitan a, aerosoles, nieblas o polvos.
- 30 El ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas está en forma de ácido libre o de base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria, así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente memoria. Además, los compuestos descritos en la presente memoria existen en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en la presente memoria también se consideran descritos en la presente memoria. Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica, tampones, y/o otras sustancias terapéuticamente valiosas.
- 35 En ciertas realizaciones, las composiciones que contienen el (los) compuesto(s) descrito(s) en la presente memoria se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o detener al menos parcialmente los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades eficaces para este uso dependen de la gravedad y curso de la enfermedad o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso, y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico que le trata. Las cantidades terapéuticamente eficaces se determinan opcionalmente por métodos que incluyen, pero no se limitan a, un ensayo clínico de incremento gradual de la dosis.
- 40 En aplicaciones profilácticas, las composiciones que comprenden los compuestos descritos en la presente memoria se administran a un paciente susceptible de, o en riesgo de otro modo de, una enfermedad, trastorno o afección particular. En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud del paciente, el peso y similares.
- 45

En algunas realizaciones las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que incluyen excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos a preparaciones que se usan farmacéuticamente. La formulación apropiada es dependiente de la vía de administración elegida.

5 Ejemplos de métodos de dosificación y regímenes de tratamiento

Los compuestos descritos en la presente memoria se usan en la preparación de medicamentos para la inhibición de HDAC8, o para el tratamiento de enfermedades o afecciones que se beneficiarían, al menos en parte, de la inhibición de HDAC8. Además, un método para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en la presente memoria en un sujeto necesitado de tal tratamiento, implica la administración de composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en cantidades terapéuticamente eficaces a dicho sujeto.

Las composiciones que contienen el (los) compuesto(s) descrito(s) en la presente memoria se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o detener al menos parcialmente los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso, y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico que le trata. Se determinan tales cantidades terapéuticamente eficaces, p.ej., por un ensayo clínico de incremento gradual de la dosis.

En aplicaciones profilácticas, las composiciones que comprenden los compuestos descritos en la presente memoria se administran a un paciente susceptible de, o en riesgo de otro modo de, una enfermedad, trastorno o afección particular. Tal cantidad se define que es una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud del paciente, el peso y similares. Se determinan tales cantidades profilácticamente eficaces, p.ej., por un ensayo clínico de incremento gradual de la dosis. Cuando se usan en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico que le trata.

En el caso en donde la afección del paciente no mejora, tras la discreción del doctor, la administración de los compuestos se administra crónicamente, esto es, durante un periodo de tiempo extenso, que incluye en toda la duración de la vida del paciente, a fin de mejorar o controlar o limitar de otro modo los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.

En el caso en donde el estado del paciente no mejora, tras la discreción del doctor, la administración de los compuestos se da continuamente; alternatively, la dosis del fármaco que se administra se reduce temporalmente o se suspende temporalmente durante un cierto espacio de tiempo (es decir, unas "vacaciones de fármaco"). La duración de las vacaciones de fármaco varía entre 2 días y 1 año, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días, o 365 días. En algunas realizaciones, la reducción de la dosis durante unas vacaciones de fármaco es de aproximadamente 10% a aproximadamente 100%, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, o aproximadamente 100%.

Una vez que se ha producido la mejoría de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si fuera necesario. Posteriormente, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambos, se reduce, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que la enfermedad, trastorno o afección mejorada es retenida. Algunos pacientes requieren tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas.

La cantidad de un agente dado que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la enfermedad o afección y su gravedad, la identidad (p.ej., peso) del sujeto o huésped necesitado de tratamiento, pero será determinada según las circunstancias particulares que rodean el caso, que incluyen, p.ej., el agente específico que se administra, la vía de administración, la afección que se trata, y el sujeto o huésped que se trata. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos estará típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5.000 mg por día, en otras realizaciones aproximadamente 1 a aproximadamente 1.500 mg por día. En algunas realizaciones la dosis deseada se presenta en una dosis única o como dosis divididas administradas simultáneamente (o a lo largo de un corto periodo de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

La composición farmacéutica descrita en la presente memoria está en formas de unidades de dosificación adecuadas para administración única de dosificaciones precisas. En forma de unidades de dosificación, la formulación está dividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o más compuestos. La unidad de dosificación está en la forma de un envase que contiene cantidades discretas de la formulación. Son ejemplos no limitantes comprimidos o cápsulas envasados, y polvos en viales o ampollas. Las composiciones en suspensión acuosa se envasan en recipientes no recerrables de dosis únicas. Alternativamente, se usan recipientes recerrables de dosis múltiples, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. a modo de ejemplo solamente, las formulaciones para inyección parenteral se presentan en forma de unidades de dosificación, que incluyen, pero no se limitan a, ampollas, o en recipientes multidosis, con un conservante añadido.

Las dosificaciones diarias apropiadas para los compuestos descritos en la presente memoria son de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en los mamíferos superiores, que incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, administrados convenientemente en dosis divididas, que incluyen, pero no se limitan a, hasta cuatro veces al día o en forma de liberación extendida. Las formas de unidades de dosificación adecuadas para administración oral incluyen de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg de ingrediente activo. Los intervalos anteriores son meramente sugestivos, ya que el número de variables en relación con un régimen de tratamiento individual es grande, y no son infrecuentes desviaciones considerables de estos valores recomendados. Tales dosificaciones se cambian dependiendo de un número de variables, no limitadas a la actividad del compuesto usado, la enfermedad o afección a ser tratada, el modo de administración, los requerimientos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que se trata, y el juicio del médico.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos se determinan por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, que incluyen, pero no se limitan a, la determinación de la LD50 (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, y se expresa como la relación entre LD50 y ED50. Están contemplados en la presente memoria compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de ensayos en cultivos celulares y estudios animales se usan para formular un intervalo de dosificaciones para uso en el ser humano. En algunas realizaciones, la dosificación de tales compuestos está dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED50 con toxicidad mínima. La dosificación varía dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

Tratamientos de combinación

Los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria también se usan en combinación con otros agentes terapéuticos que se seleccionan por su valor terapéutico para la afección a ser tratada. En general, las composiciones descritas en la presente memoria y, en realizaciones donde se emplea terapia combinacional, no se administran otros agentes en la misma composición farmacéutica, y se administran por vías diferentes debido a diferentes características físicas y químicas. La administración inicial se hace según protocolos establecidos y en base a los efectos observados, la dosificación, los modos de administración y los tiempos de administración.

En ciertos casos, es apropiado administrar al menos un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente tras recibir uno de los compuestos descritos en la presente memoria, tal como un ácido hidroxámico descrito en la presente memoria, es náusea, entonces es apropiado administrar un agente antináusea en combinación con el agente terapéutico inicial. O, a modo de ejemplo solamente, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente memoria es aumentada por la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante tiene un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global al paciente es aumentado). O, a modo de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un paciente es aumentado administrando uno de los compuestos descritos en la presente memoria con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se trata, el beneficio global experimentado por el paciente es aditivo de los dos agentes terapéuticos, o el paciente experimenta un beneficio sinérgico.

La elección particular de los compuestos usados dependerá de la diagnosis del médico asistente y su juicio del estado del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado. Los compuestos se administran concurrentemente (p.ej., simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección, el estado del paciente, y la elección real de los compuestos usados. La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, se determina después de la evaluación de la enfermedad que se trata y el estado del paciente.

Para las terapias de combinación descritas en la presente memoria, las dosificaciones de los compuestos co-administrados variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección que se trata, etcétera. Además, cuando se co-administran con uno o más agentes

biológicamente activos, el compuesto proporcionado en la presente memoria se administra simultáneamente con el (los) agente(s) biológicamente activo(s), o bien secuencialmente. Si se administra secuencialmente, el médico asistente decidirá sobre la secuencia apropiada de administración de proteína en combinación con el (los) agente(s) biológicamente activo(s).

5 En cualquier caso, los agentes terapéuticos múltiples (uno de los cuales es un compuesto inhibidor de HDAC8 selectivo descrito en la presente memoria) se administran en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si es simultáneamente, los agentes terapéuticos múltiples se proporcionan en una forma única, unificada, o en formas múltiples (a modo de ejemplo solamente, como una única píldora o como dos píldoras independientes). En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos se dan en dosis múltiples, o ambos se dan como dosis múltiples. Si no son simultáneos, el programa de tiempo entre las dosis múltiples varía de más que cero semanas a menos que cuatro semanas. Además, los métodos de combinación, composiciones y formulaciones no son para ser limitados al uso de sólo dos agentes; el uso de múltiples combinaciones terapéuticas también está contemplado.

10 Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar la(s) afección(es) para las que se busca alivio, se modifica de acuerdo con diversos factores. Estos factores incluyen el trastorno o afección que padece el sujeto, así como la edad, peso, sexo, dieta y condición médica del sujeto. Así, el régimen de dosificación empleado realmente varía ampliamente y por lo tanto se desvía de los regímenes de dosificación expuestos en la presente memoria.

15 Los agentes farmacéuticos que constituyen la terapia de combinación descrita en la presente memoria son una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación independientes destinadas a administración sustancialmente simultánea. Los agentes farmacéuticos que constituyen la terapia de combinación se administran secuencialmente, siendo cada compuesto terapéutico administrado por un régimen que requiere administración de dos etapas. El régimen de administración de dos etapas requiere administración secuencial de los agentes activos o administración espaciada de los agentes activos independientes. El periodo de tiempo entre las múltiples etapas de administración oscila de unos minutos a varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida en plasma y perfil cinético del agente farmacéutico. La variación circadiana de la concentración de la molécula diana también determina el intervalo de dosis óptimo.

20 Además, los compuestos descritos en la presente memoria se usan en combinación con procedimientos que proporcionan beneficio adicional o sinérgico al paciente. A modo de ejemplo solamente, se espera que los pacientes encuentren beneficio terapéutico y/o profiláctico en los métodos descritos en la presente memoria, en donde la composición farmacéutica de un compuesto descrito en la presente memoria y/o combinaciones con otros terapéuticos se combinan con ensayo genético para determinar si ese individuo es un portador de un gen mutante que se sabe que está correlacionado con ciertas enfermedades o afecciones.

25 Los compuestos descritos en la presente memoria y terapias de combinación se administran antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección, y el programa de tiempo de administración de la composición que contiene un compuesto varía. Así, por ejemplo, los compuestos se usan como profiláctico y se administran continuamente a sujetos con una propensión a desarrollar afecciones o enfermedades a fin de prevenir la aparición de la enfermedad o afección. Los compuestos y composiciones se administran a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después del comienzo de los síntomas. La administración de los compuestos se inicia dentro de las primeras 48 horas del comienzo de los síntomas, en realizaciones adicionales, dentro de las primeras 6 horas del comienzo de los síntomas, y en aún otras realizaciones adicionales dentro de las 3 horas del comienzo de los síntomas. La administración inicial es por medio de cualquier vía práctica, tal como, por ejemplo, una inyección intravenosa, una inyección de bolo, infusión durante 5 minutos a aproximadamente 5 horas, una píldora, una cápsula, parche transdérmico, administración bucal y similares, o combinación de los mismos. En algunas realizaciones, un compuesto se administra tan pronto como sea practicable después de que se detecta o sospecha el comienzo de una enfermedad o afección, y durante un espacio de tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 meses. La duración del tratamiento varía para cada sujeto, y la duración se determina usando los criterios conocidos. Por ejemplo, el compuesto o una formulación que contiene el compuesto se administra durante al menos 2 semanas, en algunas realizaciones, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5 años, y en otras realizaciones de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 años.

Agentes anticáncer

Se describen en la presente memoria combinaciones de inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria con otros agentes anticáncer o quimioterapéuticos. Se encuentran ejemplos de tales agentes anticáncer o quimioterapéuticos en *Cancer Principles and Practice of Oncology*, de V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Las combinaciones de agentes se determinan en base a las características particulares de los fármacos y el cáncer implicados.

En un aspecto, los inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria se administran en combinación con un agente seleccionado de antroclinas, fludarabina, flavopiridol, imatinib, bortezomib, agentes

antiangiogénesis y ligandos de receptores nucleares, tales como ligandos de ácido retinoico todo-trans e inductores de la apoptosis relacionados con el factor de necrosis tumoral.

Agentes anticáncer y/o agentes usados en quimioterapia incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: moduladores del receptor de estrógenos, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores del receptor retinoide, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la proliferación celular y ruta de señalización de supervivencia, agentes inductores de la apoptosis, agentes que interfieren con puntos de control del ciclo celular, agentes que interfieren con las tirosina cinasas de receptor (RTKs), bloqueantes de integrina, NSAIDs, inhibidores de resistencia multifármacos inherente (MDR), agentes antieméticos, agentes útiles en el tratamiento de la anemia, agentes útiles en el tratamiento de la neutropenia, fármacos potenciadores inmunológicos, bifosfonatos, inhibidores de la aromataza, agentes que inducen diferenciación terminal de células neoplásicas, inhibidores de γ -secretasa, vacunas para el cáncer, y cualquier combinación de los mismos.

Donde el sujeto padece un cáncer (p.ej., un linfoma de linfocitos T), se usa un inhibidor de HDAC8 selectivo en cualquier combinación con uno o más de otros agentes anticáncer. Ejemplos de agentes anticáncer incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los siguientes: 5-aza-2'-desoxicidina, ácido retinoico todo trans, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, o PD184352.

TaxolTM, también denominado "paclitaxel", es un fármaco anticáncer bien conocido que actúa potenciando y estabilizando la formación de microtúbulos, y análogos de TaxolTM, tales como TaxotereTM. También se ha mostrado que compuestos que tienen el esqueleto de taxano básico como rasgo estructural común, tienen la capacidad de detener células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados, y son útiles para tratar el cáncer en combinación con los compuestos descritos en la presente memoria.

Otros agentes anticáncer que se emplean en combinación con un inhibidor de HDAC8 selectivo incluyen Adriamicina, dactinomicina, Bleomicina, Vinblastina, Cisplatino, acivicina; aclarubicina; acodazol hidrocloreuro; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; amtantrona acetato; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; bisantreno hidrocloreuro; bisnafida dimesilato; bizelesina; bleomicina sulfato; brequinar sodio; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; carubicina hidrocloreuro; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; crisnatol mesilato; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; daunorubicina hidrocloreuro; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; dezaguanina mesilato; diaziquna; doxorubicina hidrocloreuro; droloxifeno; droloxifeno citrato; dromostanolona propionato; duazomicina; edatrexato; eflornitina hidrocloreuro; elsamitrucina; enloplatino; empromato; epiropidina; epirubicina hidrocloreuro; erbulozol; esorubicina hidrocloreuro; estramustina; estramustina fosfato sodio; etanidazol; etopósido fosfato; etoprina; fadrozol hidrocloreuro; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fludarabina fosfato; fluorouracilo; flucitabina; fosquidona; foscietrina sodio, gemcitabina hidrocloreuro; hidroxiurea; idarubicina hidrocloreuro; ifosfamida; iimofosina; interleucina II (incluyendo interleucina II recombinante, o rIL2); interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iroplatino; irinotecan hidrocloreuro; lanreotida acetato; letrozol; leuprolida acetato; liarozol hidrocloreuro; lometrexol sodio; lomustina; losoxantrona hidrocloreuro; masoprocol; maitansina; mecloretamina hidrocloreuro; megestrol acetato; melengestrol acetato; melfalan; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sodio; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogillina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; mitoxantrona hidrocloreuro; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; peplomicina sulfato; perfosfamida; pipobroman; pipsulfan; piroxantrona hidrocloreuro; plicamicina; plomestano; porfimer sodio; porfiromicina; prednimustina; procarbazona hidrocloreuro; puomicina; puomicina hidrocloreuro; pirazofurina; riboprina; roglitimida; safingol; safingol hidrocloreuro; semustina; simtrazeno; esparfosato sodio; esparsomicina; espirogermanio hidrocloreuro; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sodio; tegafur; teloxantrona hidrocloreuro; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; toremifeno citrato; trestolona acetato; triciribina fosfato; trimetrexato; trimetrexato glucuronato; triptorelina; tubulozol hidrocloreuro; mostaza de uracilo; uredepa; vaporetida; verteporfina; vinblastina sulfato; vindesina; vindesina sulfato; vinepidina sulfato; vinglicinato sulfato; vinleurosina sulfato; vinorelbina tartrato; vinrosidina sulfato; vinzolidina sulfato; vorozol; zeniplatino; zinostatina; zorubicina hidrocloreuro.

Otros agentes anticáncer que se emplean en combinación con un inhibidor de HDAC8 selectivo incluyen: 20-epi-1,25-dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acifulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; afidicolina glicinato; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosperina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina;

bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorInS; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina;

5 análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; citarabina ocfosfato; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; desrazoxano; dexverapamilo; diaziquna; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina;

10 docosanol; dolasetron; doxilfluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; etopósido fosfato; exemestano; fadrozol; fazarabina; efnertinida; filgrastim; finasterida; flezelastina; fluasterona; fludarabina; fluorodaunorubicina hidrocloreto; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa;

15 gemcitabina; inhibidores de glutación; hepsulfam; heregulina; hexametilén-bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor-1 de crecimiento similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; iododoxorubicina; ipomeanol,4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida F; lamerallina-N triacetato; lanreótido; leinamicina;

20 lenograstim; lentinan sulfato; leptolestatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas matriciales; menogarilo;

25 merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de doble hebra desemparejado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+pared celular de miobacteria sk; mopidamol; inhibidor de genes de resistencia múltiple a fármacos; terapia basada en supresor de tumor 1 múltiple; agente anticáncer de

30 mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetil-dinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; oracina; inductor de citocinas orales; ormaplatino; osaterona; oxaliplatin; oxaunomicina; palauamina;

35 palmitoilirizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato sodio; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol de perillio; fenazinicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; pilocarpina hidrocloreto; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer sodio; porfiromicina; prednisona; propilbis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de

40 proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor de proteína cinasa C; inhibidores de proteína cinasa C, microalga; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada polioxietileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de proteína transferasa ras farnesilo; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; retelliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; roglitimida; rohitucina; romurtida; roquimimex; rubiginona

45 B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena única; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiastatina 1; escualamina; inhibidor de células madre;

50 inhibidores de división de células madre; estipiamicina; inhibidores de estromelina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; tallimustina; tamoxifeno metiodida; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano;

55 hormona estimulante del tiroides; etiopurpurina de etilestaño; tirapazemina; titanoceno bicloruro; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotente; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibitorio del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocina; vapreotida; variolina B; terapia de genes de eritrocitos, del sistema vector; velaresol; veramina; verdinas;

60 verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina.

65 Aún otros agentes anticáncer que se emplean en combinación con un inhibidor de HDAC8 selectivo incluyen agentes de alquilación, antimetabolitos, productos naturales, o hormonas, mostazas de nitrógeno (p.ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (p.ej., busulfan), nitrosoureas (p.ej., carmustina, lomustina, etc.), o triazenos (decarbazona, etc.). Ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no se limitan

a, análogo de ácido fólico (p.ej., metotrexato), o análogos de pirimidina (p.ej., Citarabina), análogos de purina (p.ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

5 Ejemplos de productos naturales útiles en combinación con un inhibidor de HDAC8 selectivo incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de la vinca (p.ej., vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (p.ej., etopósido), antibióticos (p.ej., daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (p.ej., L-asparaginasa), o modificadores de respuesta biológica (p.ej., interferón alfa).

10 Ejemplos de agentes de alquilación que se emplean en combinación con un inhibidor de HDAC8 selectivo incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno (p.ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, meifalan, etc.), etilenimina y metilmelaminas (p.ej., hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (p.ej., busulfán), nitrosoueras (p.ej., carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.), o triazenos (decarbazona, etc.). Ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, análogo de ácido fólico (p.ej., metotrexato), o análogos de pirimidina (p.ej., fluorouracilo, floxouridina, Citarabina), análogos de purina (p.ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

15 Ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en combinación con un inhibidor de HDAC8 selectivo incluyen, pero no se limitan a, adrenocorticosteroides (p.ej., prednisona), progestinas (p.ej., hidroxiprogesterona caproato, megestrol acetato, medroxiprogesterona acetato), estrógenos (p.ej., dietilestilbestrol, etinilestradiol), antiestrógeno (p.ej., tamoxifeno), andrógenos (p.ej., testosterona propionato, fluoximesterona), antiandrógeno (p.ej., flutamida), análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (p.ej., leuprolida, SPD-424).

En otra realización, se administra eritropoyetina activada por gen Dynepo (Anti-anémico; eritropoyetina humana) en combinación con compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos.

20 “Moduladores de receptores de estrógeno” se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de estrógeno al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores de receptores de estrógeno incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona, y SH646. En algunas realizaciones, los moduladores de receptores de estrógeno son tamoxifeno y raloxifeno.

25 “Moduladores de receptores de andrógeno” se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógeno al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores de receptores de andrógeno incluyen finasterida y otros inhibidores de 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol, y abiraterona acetato.

30 “Moduladores de receptores retinoides” se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de tales moduladores de receptores de retinoides incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida, y N-4-carboxifenil-retinamida.

35 Otros agentes que se usan en los métodos y composiciones descritas en la presente memoria para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (p.ej., cisplatino, carboplatino), antracenediona (p.ej., mitoxantrona), urea sustituida (p.ej., hidroxiiurea), derivado de metilhidrazina (p.ej., procarbazona), supresor adrenocortical (p.ej., mitotano, aminoglutetimida).

40 Ejemplos de agentes anticáncer que actúan deteniendo células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados y que se usan en combinación con un inhibidor de HDAC8 selectivo incluyen sin limitación los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: Erbulozol (también conocido como R-55104), Dolastatin 10 (también conocido como DLS-10 y NSC-376128), Mivobulin isetonato (también conocido como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (también conocido como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), Altorhirtinas (tales como Altorhirtina A y Altorhirtina C), Espongistatinas (tales como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 y Espongistatina 9), Cemadotin hidrocloreto (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (tales como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (también conocida como desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (denominada también KOS-862, dEpoB, y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, Epotilona B N-óxido, Epotilona A N-óxido, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocida como BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (también conocida como desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), Auristatina PE (también conocida como NSC-654663). Soblidotina (también conocida como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocido como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocido como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Vincristina sulfato, DZ-3558 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia Húngara de Ciencias), BSF-223651 (BASF, también conocido como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (también conocida como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (también conocida como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Instituto Parker Hughes, también

conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Universidad del Estado de Kansas), H16 (Universidad del Estado de Kansas), Oncocidina A1 (también conocida como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Instituto Parker Hughes), Fijianolida B, Lailimalida, SPA-2 (Instituto Parker Hughes), SPA-1 (Instituto Parker Hughes, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Escuela de Medicina Mt. Sinai, también conocido como MF-569), Narcosina (también conocida como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Escuela de Medicina Mt. Sinai, también conocido como MF-191), TMPN (Universidad del Estado de Arizona), Vanadoceno acetilacetato, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (también conocida como NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Escuela de Medicina Mt. Sinai), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tales como Desmetileleuterobina, Desaeleleuterobina, Isoeleuterobina A, y Z-Eleuterobina), Caribaeosido, Caribaeolina, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenilhistina (también conocida como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocido como SPA-110, sal trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Resverastatina fosfato sodio, BPR-OY-007 (Institutos Nacionales de Investigación para la Salud), y SSR-250411 (Sanofi).

“Agentes citotóxicos/citostáticos” se refiere a compuestos que causan la muerte celular o inhiben la proliferación celular principalmente interfiriendo directamente con el funcionamiento de la célula o inhiben o interfieren la mitosis celular, que incluyen agentes de alquilación, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos activables por hipoxia, inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizantes de microtúbulos, inhibidores de quininas mitóticas, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de cinasas implicadas en la progresión mitótica, antimetabolitos; modificadores de la respuesta biológica; agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, factores de crecimiento hematopoyéticos, agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteasoma e inhibidores de ubiquitina ligasa.

Ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, tirapazimina, sertenef, cachectina, ifosfamida, tasonermina, lodinamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, improsulfan tosilato, trofosfamida, nimustina, dibrospidio cloruro, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-aminodicloro(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100 (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis[diamina-(cloro)platino(II)]-tetracloruro, diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755, y 4-desmetoxi-3-desamino-aziridinil-4-metilsulfonyl-daunorubicina (véase la solicitud de patente internacional WO 00/50032).

Ejemplos de inhibidores de microtubulina incluyen paclitaxel, vindesina sulfato, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, mivobulina isetonato, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258, y BMS188797.

Algunos ejemplos de inhibidores de topoisomerasa son topotecan, hicaptamina, irinotecan, rubitecan, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)diona, lurtotecan, 7-[2-(N-isopropilamino)-etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etopósido fosfato, teniposida, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)colchic(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinio, 6,9-bis-[(2-aminoetil)-amino]benzo[g]isoguinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2-(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2-, 1-c]quinolin-7-ona, y dimesna.

“Agentes antiproliferativos” incluyen oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido tales como G139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, y INX3001, y antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxiluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, citarabina ocfosfato, fosteabina sodio hidrato, raltitrexed, paltitrexed, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxi-citidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonyl]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]-glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]-adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, desrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina, y 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona. “Agentes antiproliferativos” también incluyen anticuerpos monoclonales a factores de crecimiento, distintos a los enumerados bajo “inhibidores de la angiogénesis”, tales como trastuzumab, y genes

supresores de tumores, tales como p53, que son administrados por medio de transferencia de genes mediada por virus recombinante (véase la patente de EE.UU. nº 6.069.134, por ejemplo).

5 “Inhibidor de la prenil-proteína transferasa” se refiere a un compuesto que inhibe una cualquiera o cualquier combinación de las enzimas prenil-proteína transferasas, incluyendo farnesil-proteína transferasa (FPTasa), geranilgeranil-proteína transferasa tipo I (GGPTasa-I), y geranilgeranil-proteína transferasa tipo II (GGPTasa-II, también llamada Rab GGPTasa). Ejemplos de compuestos inhibidores de la prenil-proteína transferasa incluyen (±)-6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, (-)-6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, (+)-6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, 5(S)-n-butyl-1-(2,3-dimetil-fenil)-4-[1-(4-cianobencil)-5-imidazolilmetil]-2-piperazinona, (S)-1-(3-clorofenil)-4-[1-(4-cianobencil)-5-imidazolilmetil]-5-[2-(etanosulfonil)-metil]-2-piperazinona, 5(S)-n-butyl-1-(2-metilfenil)-4-[1-(4-cianobencil)-5-imidazolilmetil]-2-piperazinona, 1-(3-clorofenil)-4-[1-(4-cianobencil)-2-metil-5-imidazolilmetil]-2-piperazinona, 1-(2,2-difeniletil)-3-[N-(1-(4-cianobencil)-1H-imidazol-5-il-etil)carbamoil]-piperidina, 4-{5-[4-hidroximetil-4-(4-cloropiridin-2-ilmetil)-piperidina-1-ilmetil]-2-metilimidazol-1-ilmetil}benzonitrilo, 4-{5-[4-hidroximetil-4-(3-clorobencil)-piperidina-1-ilmetil]-2-metilimidazol-1-ilmetil}benzonitrilo, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)bencil]-3H-imidazol-4-ilmetil}benzonitrilo, 4-{3-[4-(5-cloro-2-oxo-2H-[1,2]bipiridin-5'-ilmetil)-3H-imidazol-4-ilmetil}benzonitrilo, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-[1,2]bipiridin-5'-ilmetil)-3H-imidazol-4-ilmetil}benzonitrilo, 4-{3-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-4-ilmetil)-3H-imidazol-4-ilmetil}benzonitrilo, 18,19-dihidro-19-oxo-5H,17H-6,10:12,16-dimeten-1H-imidazo[4,3-c][1,11,4]dioxo-azaciclono-nadecino-9-carbonitrilo, (±)-19,20-dihidro-19-oxo-5H-18,21-etano-12,14-eteno-6,10-meteno-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k][1,6,9,12]-oxatriaza-ciclooctadecino-9-carbonitrilo, 19,20-dihidro-19-oxo-5H-17H-18,21-etano-6,10:12-16-dimeten-22H-imidazo[3,4-h][1,8,11,14]-oxatriazaciclo-eicosino-9-carbonitrilo, y (±)-19,20-dihidro-3-metil-19-oxo-5H-18,21-etano-12,14-eteno-6,10-meteno-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k][1,6,9,12]-oxatriaza-ciclooctadecino-9-carbonitrilo.

Para un ejemplo del papel de un inhibidor de prenil-proteína transferasa sobre la angiogénesis véase J. Of Cancer, Vol. 35, o. 9, pp. 1394-1401 (1999).

25 Ejemplos de inhibidores de HIV proteasa incluyen amprenavir, abacavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, indinavir, nelfinavir, tipranavir, ritonavir, saquinavir, ABT-378, AG 1776, y BMS-232, 632. Ejemplos de inhibidores de transcriptasa inversa incluyen delaviridina, efavirenz, GS-840, HB Y097, lamivudina, nevirapina, AZT, 3TC, ddC, y ddl. Se ha reportado (Nat. Med.;8(3):225-32, 2002) que los inhibidores de HIV proteasa, tales como indinavir o saquinavir, tienen potentes actividades antiangiogénicas y promueven la regresión del sarcoma de Kaposi.

30 “Inhibidores de la angiogénesis” se refiere a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina cinasa, tales como inhibidores de los receptores de tirosina cinasa Flt-1 (VEGFR1), y Flk-1/KDR (VEGFR20), inhibidores de factores de crecimiento derivados de la epidermis, derivados de fibroblastos, o derivados de plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasa matricial), bloqueantes de integrina, interferón- α , 35 interleucina-12, pentosan polisulfato, inhibidores de ciclooxigenasa, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) como aspirina e ibuprofeno, así como inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivos como celecoxib, valecoxib y rofecoxib, carboxiamidotriazol, combretastina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil-fumagillol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de angiotensina II (véase Fernández et al., J. Lab. Clin. Med. 105:141-145) (1985)), y anticuerpos para VEGF (véase Nature Biotechnology, Vol. 17, pp. 963-968 (octubre de 1999); Kim et al., Nature, 362, 841-844 (1993); solicitud de patente internacional WO 00/44777; y solicitud de patente internacional WO 00/61186).

Otros ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, endostatina, ukraina, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamoato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)fenil]-metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, 45 combrestatina, RP14610, NX31838, manopentosa fosfato sulfatada, 7,7-8carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolcarbonil-imino[N-metil-4m2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftaleno disulfonato), y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metil]-2-indolinona (SU5416).

“Inhibidores de proliferación celular y ruta de señalización de supervivencia” se refieren a agentes farmacéuticos que inhiben receptores superficiales celulares y cascadas de transducción de señales corriente debajo de esos receptores superficiales. Tales agentes incluyen inhibidores de EGFR (por ejemplo gefitinib y erlotinib), inhibidores de ERB-2 (por ejemplo trastuzumab), inhibidores de IGFR, inhibidores de CD20 (rituximab), inhibidores de receptores de citocinas, inhibidores de MET, inhibidores de PDK (por ejemplo LY294002), serina/treonina cinasas, inhibidores de cinasa Raf (por ejemplo BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo CI-1040 y PD-098059) e inhibidores de mTOR (por ejemplo Wyeth CCI-779 y Ariad AP23573). Tales agentes incluyen compuestos 55 inhibidores de molécula pequeña y antagonistas de anticuerpos.

“Agentes inductores de la apoptosis” incluyen, pero no se limitan a, activadores de miembros de la familia de receptores TNF (incluyendo los receptores TRAIL).

“Agentes que interfieren con puntos de control del ciclo celular” se refiere a compuestos que inhiben proteína cinasas que transducen señales de puntos de control del ciclo celular, sensibilizando de este modo la célula de

cáncer a agentes que dañan el ADN. Tales agentes incluyen inhibidores de ATR, ATM, las cinasas Chk1 h Chk2 e inhibidores de cinasas cdk y cdc, y son ilustrados específicamente por 7-hidroxistaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS-387032.

5 “Agentes que interfieren con tirosina cinasas de receptor (RTKs)” se refiere a compuestos que inhiben RTKs y por lo tanto mecanismos implicados en la oncogénesis y progresión tumoral. Tales agentes incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina cinasas tales como inhibidores de c-Kit, Eph, PDGF, Flt3, Lck, Btk y c-Met. Agentes adicionales incluyen inhibidores de RTKs mostrados como describen Bume-Jensen y Hunter, 2001, Nature 411: 355-365. Ejemplos de “inhibidores de tirosina cinasas” incluyen, pero no se limitan a, N-(trifluorometilfenil)-5-
10 metilisoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilidenil]indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-demetoxieglanamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxil]-quinazolina, N-(3-etinilfenil)-6,7-bis-(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1H-diindolo-[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-ona, SH268, genisteina, ST1571, CEP2563, 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7-H-pirrolo[2,3-d]pirimidinametananosulfonato, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, SU11248,
15 ST1571A, N-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalazinamina, y EMD121974.

Los inhibidores de HDAC también son útiles en combinación con antagonistas del receptor de fibrinógeno de plaquetas (GP lib/IIIa), tales como tirofiban, para inhibir la metástasis de las células cancerosas. Las células tumorales activan las plaquetas en gran medida por medio de generación de trombina. Esta activación está asociada con la liberación de VEGF. La liberación de VEGF potencia la metástasis aumentando la extravasación en puntos de
20 adhesión al endotelio vascular (Amirkhosravi, 1999, Platelets 10: 285-292). Por lo tanto, los inhibidores de HDAC sirven para inhibir la metástasis, en combinación con antagonistas de GP lib/IIIa. Ejemplos de otros antagonistas del receptor de fibrinógeno incluyen abciximab, eptifibatida, sibrafiban, lamifiban, lotrafiban, cromofiban, y CT50352.

Como se empleó anteriormente, “bloqueantes de integrina” se refiere a compuestos que antagonizan, inhiben o
25 contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_3$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_5$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico tanto a la integrina $\alpha_v\beta_3$ como a la integrina $\alpha_v\beta_5$, y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la(s) integrina(s) particular(es) expresada(s) en células endoteliales capilares. El término también se refiere a antagonistas de las integrinas $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. El término también se refiere a antagonistas de cualquier
30 combinación de integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$.

Agentes anticáncer disponibles en el mercado que se usan en combinación con un agente selectivo a HDAC8 descrito en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a: abarelix (Plenaxis[®]); aldesleucina (Prokine[®]); Aldesleucina (Proleukin[®]); Alemtuzumab (Campath[®]); alitretinoína (Panretin[®]); alopurinol (Zyloprim[®]); altretamina (Hexalen[®]); amifostina (Ethyol[®]); anastrozol (Arimidex[®]); trióxido de arsénico (Trisenox[®]); asparaginasa (Elspar[®]); azacitidina (Vidaza[®]); bevacizumab (Avastin[®]); bexaroteno (Targretin[®]); bleomicina (Blenoxane[®]); bortezomib (Velcade[®]); busulfan (Busulfex[®]); busulfan (Myleran[®]); calusterona (Methosarb[®]); capecitabina (Xeloda[®]); carboplatino (Paraplatin[®]); carmustina (BCNU, BiCNU); carmustina (Gliadel[®]); celecoxib (Celebrex[®]); cetuximab (Erbix[®]); clorambucilo (Leukeran[®]); cisplatino (Platinol[®]); cladribina (Leustatin[®]); clofarabina (Clolar[®]); ciclofosfamida (Cytoxan[®]); citarabina (Cytosar-U[®]); citarabina liposomal (DepoCyt); dacarbazina (DTIC-Dome); dactinomicina (actinomicina D, Cosmegen[®]); Darbepoetina alfa (Aranesp[®]); dasatinib (Sprycel[®]); daunorubicina liposomal (Danuoxome[®]); daunorubicina (daunomicina, Daunorubicin[®]); daunorubicina (daunomicina, Cerubidine[®]); decitabina (Dacogen[®]); denileucina (Ontak[®]); desrazaxano (Zinecard[®]); docetaxel (Taxotere[®]); doxorubicina (Adriamycin[®]); doxorubicina liposomal (Doxil[®]); dromostanolona propionato; epirubicina (Ellence[®]); Epirubicina; Epoetin alfa (EPOGEN[®]); erlotinib (Tarceva[®]); estramustina (Emcyt[®]); etopósido fosfato (Etopophos[®]); etopósido (VP-16; Vepesid[®]); exemestano (AROMASIN[®]); fentanilo citrato (Fentora[®]); Filgrastim (Neupogen[®]); floxuridina (FUDR); fludarabina (Fludara[®]); fluorouracilo (5-FU, Adrucil[®]); fulvestrant (Faslodex[®]); gefitinib (Iressa[®]); gemcitabina (Gemzar[®]); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg[®]); grosirelina acetato (Zoladex[®]); histrelina acetato (Histrelin[®]); hidroxiurea (Hydrea[®]); Ibritumomab iuxetan (Zevalin[®]); idarubicina (Idamycin[®]); ifosfamida (IFEX[®]); imatinib mesilato (Gleevec[®]); interferón alfa 2^a (Roferon A[®]); Interferón alfa-2b (Intron A[®]); irinotecan (Camptosar[®]); lenalidomida (Revlimid[®]); letrozol (Femara[®]); leucovorina (Leucovorin[®]); Leuprolida Acetato (Eligard[®]); levamisol (Ergamisol[®]); lomustina, CCNU CeeBU[®]); mecloretamina (mostaza de nitrógeno, Mustargen[®]); megestrol acetato (Megace[®]); melfalan (Alkeran[®]); mercaptopurina (6-MP, Purinethol[®]); mesna (Mesnex[®]); metotrexato (Rheumatrex[®], Trexall[®]); metoxsalen (Uvadex[®]); mitomicina C (Mutamycin[®]); mitomicina C (Mitozytrex[®]); mitotano (Lysodren[®]); mitoxantrona (Novantrone[®]); nandrolona fenpropionato (Durabolin-50); nelarabina (Arranon[®]); Nofetumomab (Verluma[®]); Oprelvekin (Neumega[®]); oxaliplatino (Eloxatin[®]); paclitaxel (Paxene[®]); paclitaxel (Taxol[®]); partículas de paclitaxel unidas a proteína (Abraxane[®]); palifermina (Kepivance[®]); pamidronato (Aredia[®]); panitumumab (Vectibix[®]); pegademasa (Adagen[®]); pegaspargasa (Oncaspar[®]); Pegfilgrastim (Neulasta[®]); pemetrexed disodio (Alimta[®]); pentostatina (Nipent[®]); pipobroman (Vercyte[®]); plicamicina, mitramicina (Mithracin[®]); profimer sodio (Photofrin[®]); procarbazona (Matulane[®]); quinacrina (Atabrine[®]); Rasburicasa (Elitek[®]); rituximab (Rituxan[®]); sargramostim (Leukine[®]); Sargramostim (Prokine[®]); sorafenib (Nexavar[®]); estreptoocina (Zanosar[®]); sunitinib maleato (Sutent[®]); talco (Sclerosol[®]); tamoxifeno (Nolvadex[®]); temozolimida (Temodar[®]); tenipósido (VM-26, Vumon[®]); testolactona (Teslac[®]); talidomida (Thalomid[®]); tioguanina (6-TG, Thioguanine[®]); tiotepa (Thioplex[®]); topotecan (Hycamtin[®]); toremifeno (Fareston[®]); Tositumomab (Bexxar[®]); Tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar[®]); trastuzumab

(Herceptin[®]); tretinoína (ATRA, Vesanoid[®]); Mostaza de Uracilo; valrubicina (Valstar[®]); vinblastina (Velban[®]); vincristina (Oncovin[®]); vinorelbina (Navelbine[®]); vorinostat (Zolinza[®]); zoledronato (Zometa[®]); y ácido zoledrónico (Zometa[®]).

5 En algunas realizaciones, los compuestos selectivos a HDAC8 descritos en la presente memoria se usan en combinación con terapia de genes para el tratamiento del cáncer. Para una revisión general de estrategias genéticas para tratar el cáncer véase Hall et al. (Am J Hum Genet 61:785-789, 1997) y Kufe et al. (Cancer Medicine, 5ª Ed, pp 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). La terapia de genes se usa para entregar cualquier gen supresor de tumores. Ejemplos de tales genes incluyen, pero no se limitan a, p53, que son entregados por transferencia de genes mediada por virus recombinantes, Duc-4, NF-1, NF-2, RB, WTI, BRCA1, BRCA2, un antagonista de uPA/uPAR
10 (“Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice”, Gene Therapy, agosto de 1998, 5(8): 1105-13), e interferón-γ (J. Immunol. 2000; 164:217-222).

15 En otras realizaciones, los compuestos selectivos a HDAC8 descritos en la presente memoria se administran en combinación con un inhibidor de la resistencia multifármaco inherente (MDR), en particular MDR asociada con altos niveles de expresión de proteínas transportadoras. Tales inhibidores de MDR incluyen inhibidores de p-glicoproteína (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 y PSC833 (valsopodar).

20 En algunas realizaciones, los compuestos selectivos a HDAC8 descritos en la presente memoria se emplean conjuntamente con agentes antieméticos para tratar la náusea o emesis, incluyendo emesis aguda, retardada, de fase tardía, y anticipatoria, que resulta del uso de un compuesto selectivo a HDAC8 descrito en la presente memoria, solo o con terapia de radiación. Para la prevención o tratamiento de la emesis, se usa un compuesto selectivo a HDAC8 descrito en la presente memoria conjuntamente con agentes antieméticos, tales como, pero no limitados a: antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antagonistas del receptor 5HT3 (tales como ondansetron), granisetron, tropisetron, palonosetron, y zatisetron), agonistas del receptor GABA_B (tales como baclofeno), corticosteroides (tales como dexametasona, prednisona, prednisolona, antagonistas de dopamina (tales como, pero no limitados a, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, prometazina, proclorperazina, metoclopramida), antihistaminas (antagonistas del receptor de histamina H1, tales como, pero no limitados a, ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, prometazina, hidroxizina), cannabinoides (tales como, pero no limitados a, cannabis, marinol, dronabinol), y otros (tales como, pero no limitados a, trimetobenzamida; jengibre, emetrol, propofol).

25 En una realización, un agente antiemesis seleccionado de entre un antagonista del receptor de neuroquinina-1, un antagonista del receptor 5HT3 y un corticosteroide se administra como adyuvante para el tratamiento o prevención de la emesis que resulta tras la administración de los presentes compuestos.

30 En otras realizaciones, los compuestos selectivos a HDAC8 descritos en la presente memoria se administran con un agente útil en el tratamiento de la anemia. Tal agente de tratamiento de la anemia es, por ejemplo, un activador del receptor de eritropoyesis continua (tal como epoyetina-α).

35 En otras realizaciones, los compuestos selectivos a HDAC8 descritos en la presente memoria se administran con un agente útil en el tratamiento de la neutropenia. Ejemplos de agentes útil en el tratamiento de la neutropenia incluyen, pero no se limitan a, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y función de neutrófilos tales como un factor estimulante de colonias de granulocitos humanos, (G-CSF). Los ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.

40 En algunas realizaciones, los compuestos selectivos a HDAC8 descritos en la presente memoria se administran con un fármaco potenciador inmunológico, tal como levamisol, bacilo Calette-Guerin, octreotida, isoprinosina y Zadaxin.

45 En otras realizaciones, los compuestos selectivos a HDAC8 descritos en la presente memoria son útiles para tratar o prevenir el cáncer, incluyendo cáncer de huesos, en combinación con bisfosfonatos (se entiende que incluyen bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfónicos y ácidos difosfónicos). Ejemplos de bisfosfonatos incluyen, pero no se limitan a: etidronato (Sidronel[®]), pamidronato (Aredia[®]), alendronato (Fosamax[®]), risedronato (Actonel[®]), zoledronato (Zometa[®]), ibandronato (Boniva[®]), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato, incluyendo cualesquiera y todas las sales, derivados, hidratos y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 En otras realizaciones, los compuestos selectivos a HDAC8 descritos en la presente memoria son útiles para tratar cáncer de mama en combinación con inhibidores de aromatasa. Ejemplos de inhibidores de aromatasa incluyen, pero no se limitan a: anastrozol, letrozol y exemestano.

En algunas realizaciones, los compuestos selectivos a HDAC8 descritos en la presente memoria son útiles para tratar o prevenir el cáncer en combinación con terapéuticos de siARN o ARNi.

55 “Inhibidor de ADN metiltransferasa” se refiere a compuestos que inhiben la metilación de la base citosina del ADN en la posición C-5 de esa base por la enzima ADN metiltransferasa. En algunas realizaciones, los inhibidores de ADN metiltransferasa incluyen 5-azacitosina y zebularina[®].

Terapia de radiación

- La radioterapia, también llamada terapia de radiación, es el tratamiento del cáncer y otras enfermedades con radiación ionizante. La radiación ionizante deposita energía que lesiona o destruye células en un área que se trata (un “tejido diana”) dañando su material genético, haciendo imposible que estas células continúen creciendo. Aunque la radiación daña tanto las células de cáncer como las células normales, estas últimas tienen mejor capacidad de repararse a sí mismas y funcionar apropiadamente. La radioterapia se usa para tratar tumores sólidos localizados, tales como cánceres de la piel, lengua, laringe, cerebro, mama, próstata, colon, útero y/o cérvix. También se usa para tratar leucemia y linfoma (cánceres de las células formadoras de la sangre y sistema linfático, respectivamente).
- 5 Una técnica para administrar radiación a células de cáncer es colocar implantes radioactivos directamente en un tumor o cavidad corporal. Esto se llama radioterapia interna (la braquiterapia, irradiación intersticial, e irradiación intracavitaria son tipos de radioterapia interna). Usando radioterapia interna, la dosis de radiación se concentra en un área pequeña, y el paciente permanece en el hospital durante unos días. La radioterapia interna se usa frecuentemente para cánceres de la lengua, útero, próstata, colon y cérvix.
- 10 El término “radioterapia” o “radiación ionizante” incluye todas las formas de radiación, incluyendo, pero no limitadas a, radiación α , β y γ y luz ultravioleta. La radioterapia con o sin quimioterapia concurrente o secuencial es una modalidad eficaz para cánceres de cabeza y cuello, mama, piel, anogenital, y ciertas enfermedades no malignas tales como queloide, tumor desmoide, hemangioma, malformación arteriovenosa e histiocitosis X.
- 15 Se proporcionan métodos para usar al menos un inhibidor de histona desacetilasa para reducir efectos secundarios causados por al menos otro tratamiento terapéutico, tal como fibrosis tisular normal inducida por radiación o necrosis tisular inducida por quimioterapia, y los métodos proporcionados en la presente memoria también inhibe sinérgicamente el crecimiento de células tumorales con radioterapia y otros agentes anticáncer.
- 20

Secretagogos de la hormona del crecimiento

- En algunas realizaciones, se usa un inhibidor de HDAC8 selectivo en combinación con uno o más secretagogos de la hormona del crecimiento, que incluyen, pero no se limitan a, arginina, L-3,4-dihidroxifenilalanina (1-Dopa), glucagón, vasopresina, PACAP (péptido activador de la adenil ciclasa pituitaria), agonistas del receptor muscarínico y un hexapéptido sintético, GHRP (péptido liberador de la hormona del crecimiento).
- 25

Agentes para tratar enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias o enfermedades alérgicas

- En una realización, donde el sujeto padece o está en riesgo de padecer una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad alérgica, se administra un compuesto inhibidor de HDAC8 selectivo en cualquier combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos: inmunosupresores (p.ej., tacrolimus, ciclosporina, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, mercaptopurina, micofenolato, o FTY720), glucocorticoides (p.ej., prednisona, cortisona acetato, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, fludrocortisona acetato, desoxicorticosterona acetato, aldosterona), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p.ej., salicilatos, ácidos arilalcanoicos, ácidos 2-arilpropiónicos, ácidos N-arilntranílicos, oxicams, coxibs, o sulfonanilidas), inhibidores específicos de Cox-2 (p.ej., valdecoxib, celecoxib, o rofecoxib), leflunomida, tioglucosa de oro, tiomalato de oro, aurofina, sulfasalazina, hidroxicloquinona, minociclina, proteínas de unión a TNF- α (p.ej., infliximab, etanercept, o adalimumba), abatacept, anakinra, interferón- β , interferón- γ , interleucina-2, vacunas para alergia, antihistaminas, antileucotrienos, beta-agonistas, teofilina, o anticolinérgicos.
- 30
- 35
- 40 En una realización, los compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria, o composiciones y medicamentos que incluyen los compuestos inhibidores de HDAC8 selectivos descritos en la presente memoria, se administran a un paciente en combinación con un agente antiinflamatorio, que incluye, pero no se limita a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) y corticosteroides (glucocorticoides).
- 45 Los NSAIDs incluyen, pero no se limitan a: aspirina, ácido salicílico, ácido gentsílico, salicilato de colina magnesio, salicilato de colina, salicilato de colina magnesio, salicilato de colina, salicilato de magnesio, salicilato de sodio, diflunisal, carprofeno, fenoprofeno, fenoprofeno calcio, flurobiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, nabutona, ketorolaco, ketorolaco trometamina, naproxeno, oxaprozina, diclofenaco, etodolaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, meclofenamato, meclofenamato sodio, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, inhibidores específicos de COX-2 (tales como, pero no limitados a, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, CS-502, JTE-522, L-745.337 y NS398).
- 50

Las combinaciones con NSAIDs, que sean inhibidores de COX-2 selectivos, están contempladas en la presente memoria.

- Los compuestos que han sido descritos como inhibidores de COX-2 selectivos y son por tanto útiles en los métodos o composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, valdecoxib y parecoxib, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 55

Los corticosteroides incluyen, pero no se limitan a: betametasona, prednisona, alclometasona, aldosterona, amcinonida, beclometasona, metametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortisona, deflazacor, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, desoxicortona, dexametasona, diflorasona, diflucortorona, difluprednato, fluclorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, 5 fluocinolona acetónido, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluprednideno, fluticasona, formocortal, halcinonida, halometasona, hidrocortisona/cortisol, hidrocortisona aceponato, hidrocortisona buteprato, hidrocortisona butirato, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, metilprednisolona aceponato, mometasona furoato, parametasona, prednicartrato, prednisona/prednisolona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, y ulobetasol.

- 10 En una realización, los inhibidores de HDAC8 se administran en combinación con antagonistas del receptor de leucotrieno, que incluyen, pero no se limitan a, BAY u9773, Cuthbert et al EP 00791576 (publicada el 27 de agosto de 1997), DUO-LT (Tsuiji et al, Org. Biomol. Chem., 1, 3139-3141, 2003), zafirlukast (Accolate®), montelukast (Singulair®), pranlukast (Onon®), y derivados o análogos de los mismos.

Kits/artículos de fabricación

- 15 Para el uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente memoria, también se describen en la presente memoria kits y artículos de fabricación. Tales kits incluyen un portador, envase o recipiente que está compartimentado para recibir uno o más recipientes tales como viales, tubos y similares, incluyendo cada uno de los recipientes uno de los elementos independientes a ser usados en un método descrito en la presente memoria. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringuillas y tubos de ensayo. Los recipientes están 20 formados de diversos materiales, tales como vidrio o plástico.

- Los artículos de fabricación proporcionados en la presente memoria contienen materiales de envasado. Ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, blísteres, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringuillas, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo pretendido de administración y tratamiento. Está contemplado un amplio conjunto de 25 formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria, ya que hay diversos tratamientos para cualquier enfermedad, trastorno o afección que se beneficiaría de la inhibición de la actividad de HDAC, o en los que HDAC es un mediador o contribuyente a los síntomas o la causa.

- Por ejemplo, el (los) recipiente(s) incluye(n) uno o más compuestos descritos en la presente memoria, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente descrito en la presente memoria. El (los) 30 recipiente(s) tiene(n) opcionalmente un orificio de acceso estéril (por ejemplo un recipiente que es una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Tales kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción o etiqueta identificadora o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en la presente memoria.

- Un kit incluirá uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde el punto de vista comercial y del 35 usuario para el uso de un compuesto descrito en la presente memoria. Ejemplos no limitantes de tales materiales incluyen, pero no se limitan a, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringuillas; portador, paquete, recipiente, etiquetas de viales y/o tubos que enumeran contenidos y/o instrucciones para el uso, e insertos de envase con instrucciones para el uso. También estará incluido un juego de instrucciones.

- 40 Está pegada una etiqueta en, o asociada con, el recipiente. Una etiqueta está pegada en un recipiente cuando están pegadas, moldeadas o grabadas en el recipiente en sí letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta; está asociada una etiqueta con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o portador que contiene también al recipiente, p.ej., como un inserto de envase. Se usa una etiqueta para indicar que los contenidos son para ser usados para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también indica direcciones par el uso de los 45 contenidos, tal como en los métodos descritos en la presente memoria.

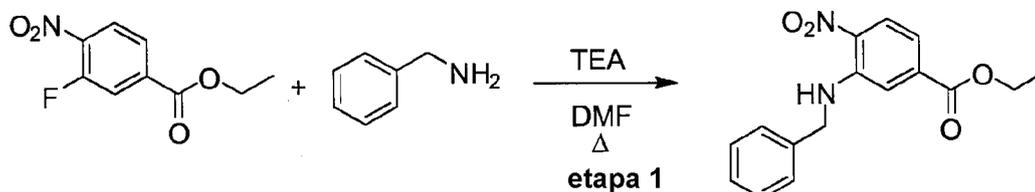
- En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se presentan en un paquete o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitarias que contienen un compuesto proporcionado en la presente memoria. El paquete, por ejemplo, contiene papel de metal o plástico, tal como un blíster. El paquete o dispositivo 50 dispensador está acompañado de instrucciones para la administración. El paquete o dispensador también está acompañado de una nota asociada con el recipiente en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, nota que refleja la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Tal nota, por ejemplo, es la etiqueta aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para fármacos con prescripción, o el inserto de producto aprobado. Las composiciones que contienen un compuesto proporcionado en la presente memoria 55 formulado en un vehículo farmacéutico compatible también están preparadas, colocadas en un recipiente apropiado, y etiquetadas para el tratamiento de una afección indicada.

Ejemplos

Estos ejemplos se proporcionan para fines ilustrativos solamente, y no para limitar el alcance de las reivindicaciones

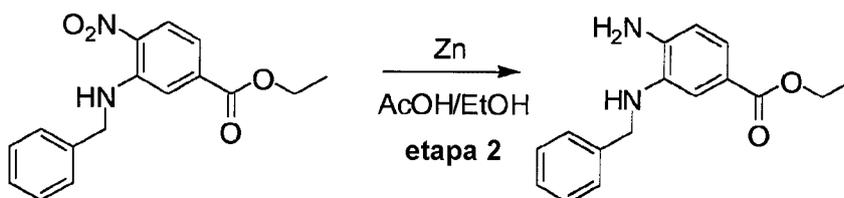
proporcionadas en la presente memoria. Los materiales de partida y reactivos usados para la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria se sintetizan o se obtienen de fuentes comerciales, tales como, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, Bachem y similares. Los ejemplos 2, 17, 18 y 19 son ejemplos de la invención. Los otros ejemplos son ejemplos comparativos.

5 Ejemplo 1: Síntesis del compuesto 1



Etapa 1

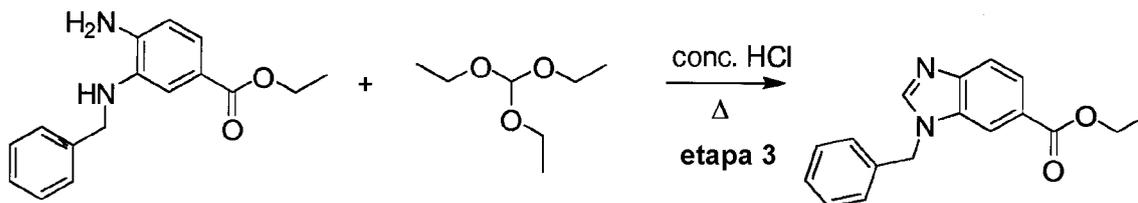
10 Una disolución de bencilamina (0,77 ml, 7,0 mmol, 3-fluoro-4-nitrobenzoato de etilo (1,0 g, 4,7 mmol) y TEA (2 ml) se calentó en DMF (10 ml) durante 18 h a 70 °C. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con H₂O (2 X 100 ml), después HCl 1N (2 X 100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y después se concentró para proporcionar 1,52 g (~100%) de 3-(bencilamino)-4-nitrobenzoato de etilo bruto como un sólido naranja. Este material se usó sin purificación adicional.



Etapa 2

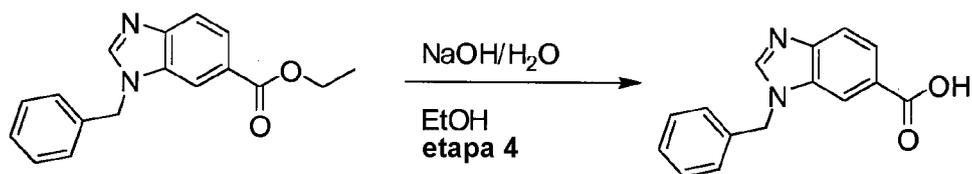
15 A una disolución agitada de 3-(bencilamino)-4-nitrobenzoato de etilo (1,52 g, 5 mmol) en etanol (50 ml) y ácido acético (7 ml) se añadió polvo de cinc (2,3 g, 35 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron y la disolución restante se concentró. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. diluido (1 X 100 ml), después la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y después se concentró para proporcionar 1,44 g (~100%) de 4-amino-3-(bencilamino)benzoato de etilo bruto como un aceite naranja/marrón. Este material se usó sin purificación adicional.

20



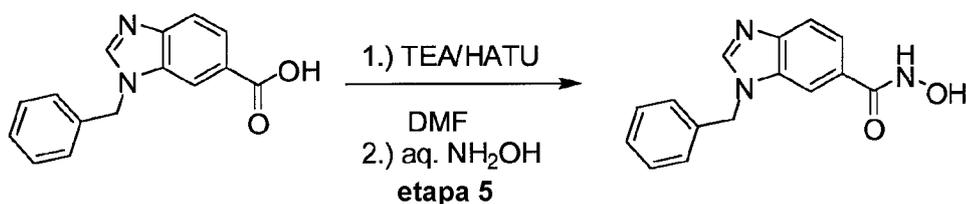
Etapa 3

25 Una disolución de 4-amino-3-(bencilamino)benzoato de etilo 0,24 g, 0,89 mmol) y ortoformiato de trietilo (0,8 ml, 4,8 mmol) en etanol (10 ml) y HCl conc. (7 gotas) se calentó a reflujo durante 24 h. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró, después se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. diluido (1 X 100 ml). Después la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y después se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (50% de acetato de etilo/hexano, después acetato de etilo) para proporcionar 0,12 g (48%) de 3-bencil-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de etilo como un sólido blanquecino.



Etapa 4

5 A una disolución agitada de 3-bencil-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de etilo 0,21 g, 0,43 mmol) en etanol (10 ml) se añadió NaOH (0,12 g en 2 ml de H₂O) y después la disolución se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después la disolución de reacción se concentró, se diluyó con agua (10 ml) y después se ajustó el pH a ~5 usando HCl 1N. Después la capa acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). Después la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y después se concentró para proporcionar 0,1 g (93%) de ácido 3-bencil-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico como un sólido blanquecino.

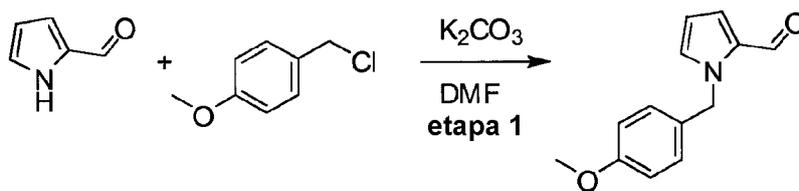


10 Etapa 5

15 A una disolución de ácido 3-bencil-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (0,1 g, 0,4 mmol) y TEA (0,16 ml, 1,2 mmol) en DMF (7 ml) se añadió HATU (0,15 g, 0,4 mmol). Después de agitar la disolución durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió NH₂OH ac. (50% en peso: 1 ml). Después de agitar 1 h adicional a temperatura ambiente, la disolución se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y después se lavó con agua (2 X 50 ml). La capa acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y después se concentraron para proporcionar 0,14 g de un residuo incoloro. El residuo se trituró en acetato de etilo (2 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar 37 mg (35%) de 3-bencil-N-hidroxi-3H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,17 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,37-7,27 (m, 5H), 5,53 (s, 2H). EM (calc.): 267,1; MS (M+1H): 267,88.

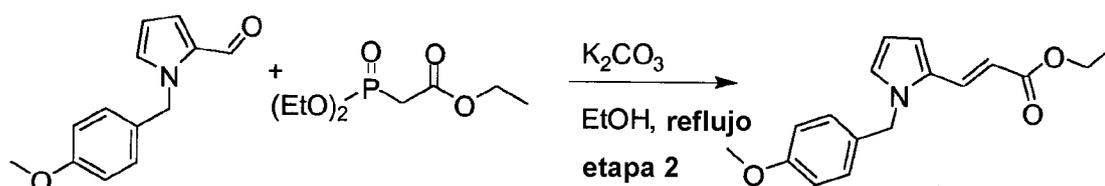
20

Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto 203



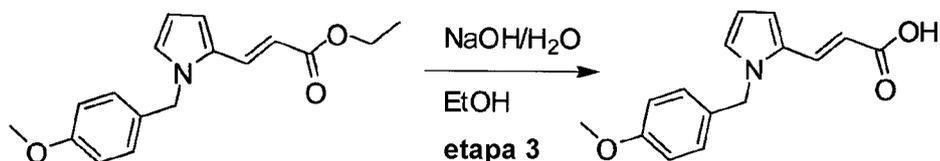
Etapa 1

25 A una disolución de 1H-pirrol-2-carbaldehído (0,58 g, 6,1 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1,0 ml, 7,3 mmol) en DMF (15 ml) se añadió K₂CO₃ (3,4 g, 24,5 mmol). Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con H₂O (2 X 100 ml), después salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y después se concentró para proporcionar 1,45 g (~100%) de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2-carbaldehído bruto. Este material se usó sin purificación adicional.



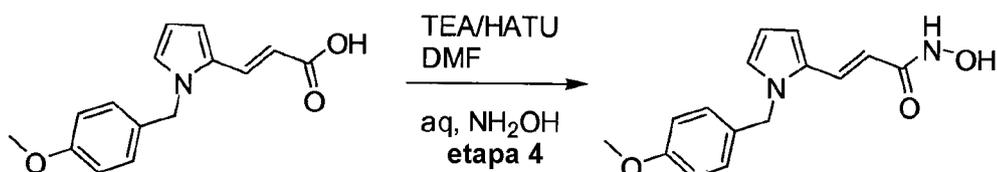
30 Etapa 2

Una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2-carbaldehído (1,44 g, 6,7 mmol), fosfonoacetato de trietilo (1,5 ml, 74 mmol) y K_2CO_3 (4,6 g, 33 mmol) se calentó a reflujo en etanol (30 ml) durante 24 h. Después la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y después se concentró para proporcionar 1,54 g de un aceite amarillo claro. La 1H NMR mostró el producto, (E)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo, en relación ~2:1 con el 1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2-carbaldehído de partida. El material se usó sin purificación adicional.



Etapa 3

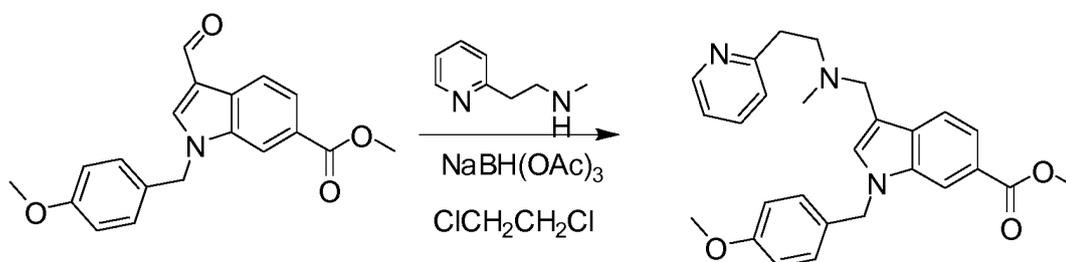
A una disolución de (E)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo bruto en etanol (50 ml) se añadió NaOH (1 g en 5 ml de H_2O). Después de agitar 4 h a temperatura ambiente, la disolución se concentró y después se diluyó con H_2O (100 ml) y se lavó con TBME (2 X 75 ml). La capa base acuosa se aciduló con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Después la capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y después se concentró para proporcionar 0,92 g (59% para 3 etapas) de (E)-ácido 3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2-il)acrilico como un sólido amarillo claro.



Etapa 4

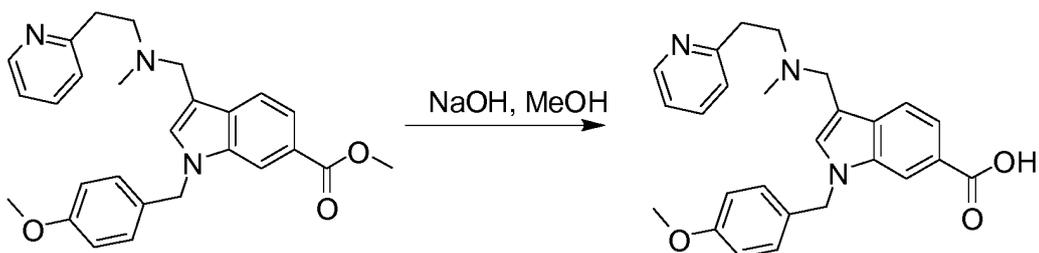
A una disolución de (E)-ácido 3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2-il)acrilico (0,92 g, 3,4 mmol) y TEA (1,5 ml, 10,7 mmol) en DMF (30 ml) se añadió HATU (1,36 g, 3,58 mmol). Después de agitar la disolución durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió NH_2OH ac. (50% en peso: 3 ml). Después de agitar 2h adicionales a temperatura ambiente, la disolución se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y después se lavó con HCl 1N (3 X 100 ml) y después $NaHCO_3$ diluido (100 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y después se concentró para proporcionar 0,84 g de un sólido amarillo claro. El sólido se calentó a reflujo en acetato de etilo (~150 ml) y se redujo a un volumen de ~20 ml. La disolución turbia se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y reposar durante una noche. El sólido cristalino amarillo claro resultante se recogió por filtración para proporcionar 0,68 g (35%) de (E)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,49 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 7,05 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,87 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,53 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 6,06 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 5,20 (s, 2H), 3,70 (s, 3H). EM (calc.): 272,21; MS (2M+Na): 566,78.

Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 309



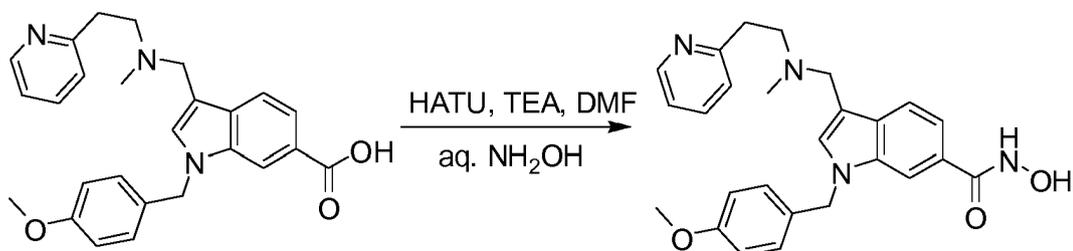
Etapa 1

A una disolución de 1-(4-metoxibencil)-3-formil-1H-indol-6-carboxilato de metilo bruto (0,50 g, 1,6 mmol) y N-metil-2-(piridin-2-il)etilamina (0,24 ml, 1,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (0,66 g, 3,1 mmol). Después de agitar la disolución durante 24 h a temperatura ambiente, la disolución se concentró y después se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con H_2O (100 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y después se concentró para proporcionar 0,77 g (100%) de 1-(4-metoxibencil)-3-(2-(piridin-2-il)etilamino)-N-metil-1H-indol-6-carboxilato de metilo como un aceite naranja.



Etapa 2

5 A una disolución de 1-(4-metoxibencil)-3-(2-(piridin-2-il)etilamino)N-metil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (0,69 g, 1,55 mmol) en metanol (15 ml) se añadió NaOH (0,5 g en 2 ml H₂O) y se calentó hasta 60°C durante 6 h. Después la disolución se enfrió y se concentró y después se agitó en metanol (10 ml) y se añadió HCl/Dioxano 4,0M (5 ml), después el sólido (NaCl) se retiró por filtración y la disolución se concentró de nuevo, después se suspendió en acetato de etilo (200 ml) y se agitó durante 24 h. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar 0,66 g (85%) de 1-(4-metoxibencil)-3-(2-(piridin-2-il)etilamino)N-metil-1H-indol-6-carboxilato como sal de HCl 2 X.

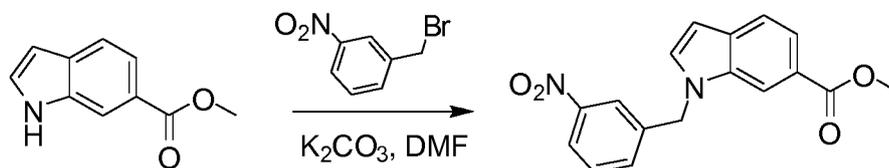


10 Etapa 3

15 A una disolución de 1-(4-metoxibencil)-3-(2-(piridin-2-il)etilamino)N-metil-1H-indol-6-carboxilato (0,66 g, 1,31 mmol) y TEA (0,92 ml, 6,6 mmol) en DMF (10 ml) se añadió HATU (0,52 g, 1,37 mmol). La disolución se agitó 40 min a temperatura ambiente, después se añadió NH₂OH (50% en peso en H₂O; 3 ml) y la disolución se agitó 20 min. La disolución de reacción se diluyó después con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con H₂O (2 X 100 ml). Después la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y después se concentró para proporcionar 0,62 g de un sólido color canela. Este se agitó en cloruro de metileno (7 ml) durante 24 h, después se filtró para recoger 0,23 g (39%) de 1-(4-metoxibencil)-3-(2-(piridin-2-il)etilamino)N-metil-N-hidroxi-1H-indol-6-carboxamida como un sólido de color canela.

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,07 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 1,5 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,31 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,16 (s, 3H). EM (calc.): 444,22; MS (M+H): 444,89.

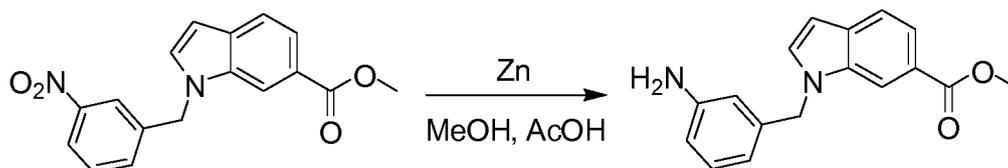
Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 313



Etapa 1

25 A una disolución de éster metílico de ácido 1H-indol-6-carboxílico (1,0 g, 5,7 mmol) y bromuro de 3-nitrobencilo (1,48 g, 6,8 mmol) en DMF (15 ml) se añadió K₂CO₃ (1,6 g, 11,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la disolución se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 X 50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo remanente se cristalizó con acetato de etilo/hexano para proporcionar 1,34 g (76% de rendimiento) de éster metílico del ácido 1-(3-nitrobencil)-1H-indol-6-carboxílico como cristales naranjas claros.

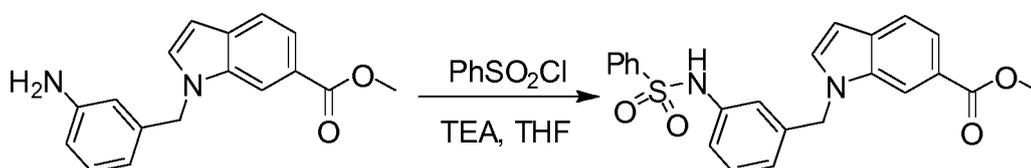
30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,13 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,67-7,54 (m, 4H, J = 9,0 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 5,73 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).



Etapa 2

5 A una disolución de éster metílico del ácido 1-(3-nitrobencil)-1H-indol-6-carboxílico (1,3 g, 4,2 mmol) en MeOH (40 ml) y AcOH (3 ml) se añadió polvo de cinc (1,9 g, 29 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, los sólidos se filtraron y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (200 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para recoger 1,24 g (100% de rendimiento) de éster metílico del ácido 1-(3-aminobencil)-1H-indol-6-carboxílico.

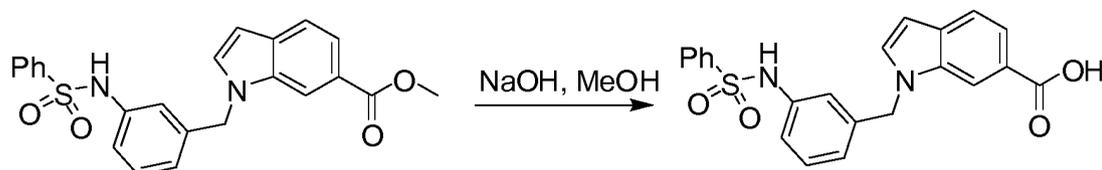
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,02 (s, 1H), 7,64 (m, 3H), 6,92 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,27 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).



10

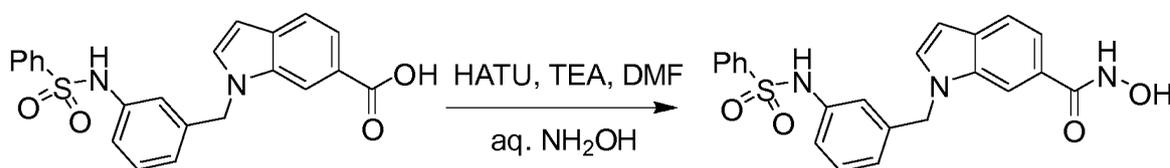
Etapa 3

15 A una disolución de éster metílico del ácido 1-(3-aminobencil)-1H-indol-6-carboxílico (0,50 g, 1,78 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (0,25 ml, 2,0 mmol) en THF (15 ml) se añadió TEA (1,2 ml). Después de agitar en 20 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 1N (150 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para recoger 1,93 g de éster metílico del ácido 1-(3-fenilsulfonamida-bencil)-1H-indol-6-carboxílico como un aceite marrón.



Etapa 4

20 El éster metílico del ácido 1-(3-fenilsulfonamida-bencil)-1H-indol-6-carboxílico se hidrolizó como se describe en el Ejemplo 4, Etapa 2, para proporcionar ácido 1-(3-fenilsulfonamida-bencil)-1H-indol-6-carboxílico.

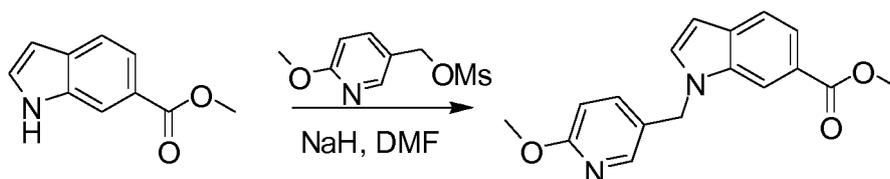


Etapa 5

25 El ácido 1-(3-fenilsulfonamida-bencil)-1H-indol-6-carboxílico se ha activado y acoplado a NH₂OH como se describe en el Ejemplo 4, Etapa 3, para proporcionar hidroxiamida del ácido 1-(3-fenilsulfonamida-bencil)-1H-indol-6-carboxílico como un sólido de color canela.

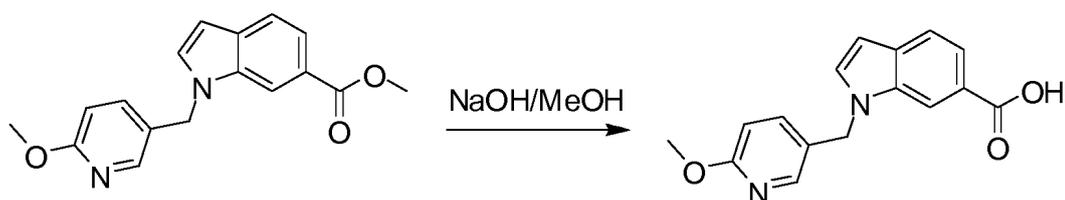
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,07 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,61-7,36 (m, 8H), 7,12 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 6,90-6,83 (m, 3H), 6,54 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 5,38 (s, 2H).

Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto 310



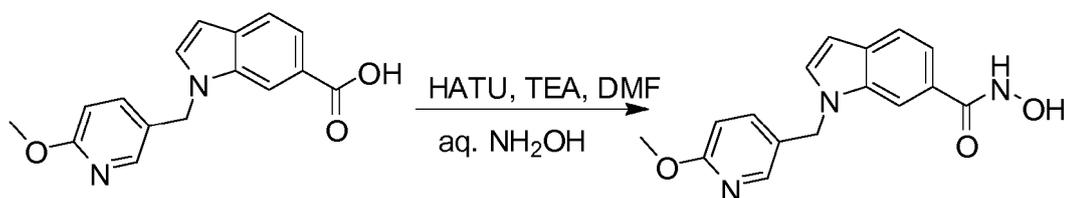
Etapa 1

5 A una disolución de éster metílico del ácido 1-indol-6-carboxílico (0,54 g, 3,1 mmol) y metanosulfonato de (6-metoxipiridin-3-il)metilo (0,73 g, 3,4 mmol) en DMF (15 ml) se añadió NaH (0,9 g, 3,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la disolución se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo remanente se sometió a cromatografía de desarrollo rápido (405 de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 0,68 g (75%) de 1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo como un aceite incoloro.



10 Etapa 2

El 1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo se hidrolizó como se describe en el Ejemplo 4, Etapa 2, para proporcionar ácido 1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1H-indol-6-carboxílico como un sólido amarillo claro.

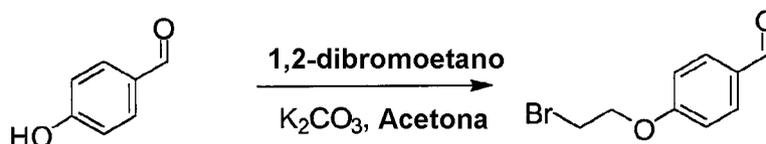


Etapa 3

15 El ácido 1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1H-indol-6-carboxílico se activó acopló a NH₂OH como se describe en el Ejemplo 4, Etapa 3, para proporcionar N-hidroxi-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1H-indol-6-carboxamida como un sólido de color canela.

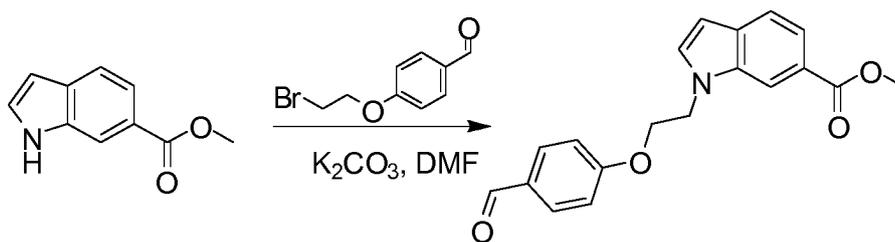
20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,12 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,18 (s, 1H, J = 2,1 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, J = 1,0 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 5,39 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). EM (calc.): 297,11 ; MS (M+H): 297,92.

Ejemplo 7: Síntesis del Compuesto 328



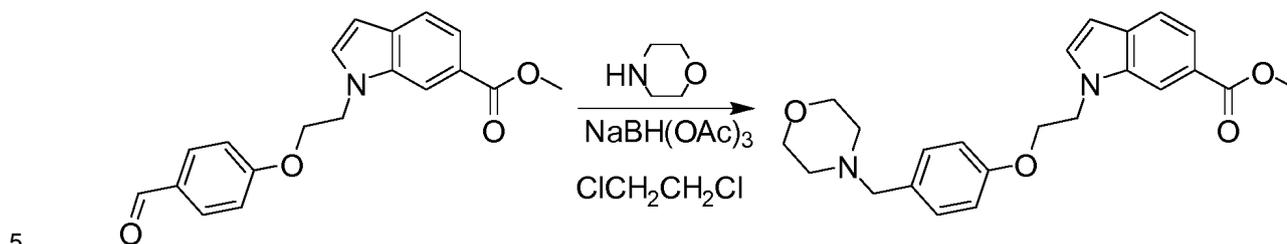
Etapa 1

25 Una mezcla de 1,2-dibromoetano (3,9 ml, 45 mmol), 4-hidroxibenzaldehído (1,8 g, 15 mmol) y K₂CO₃ (10,4 g, 75 mmol) en acetona (40 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con salmuera (200 ml). Después la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y después se concentró. El residuo resultante se sometió a cromatografía de desarrollo rápido (25% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 1,51 g (44%) de 4-(2-bromoetoxi)benzaldehído.



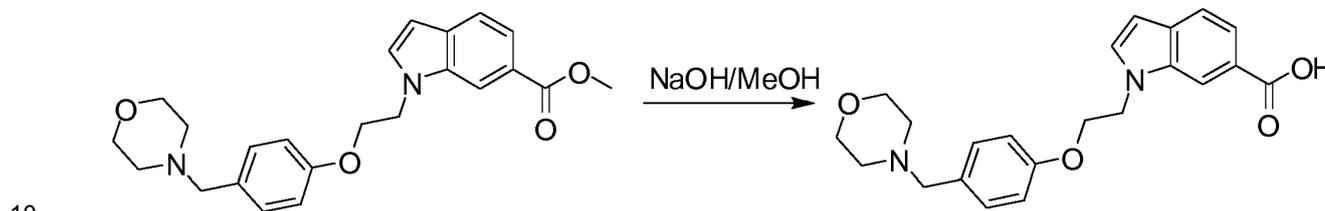
Etapa 2

Se alquiló 1H-indol-6-carboxilato de metilo con 4-(2-bromoetoxi)benzaldehído como se describe en el Ejemplo 3, Etapa 1, para proporcionar 1-(2-(4-formilfenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo.



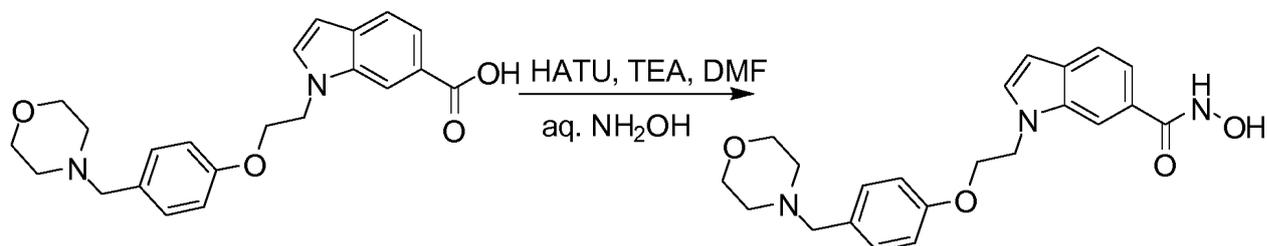
Etapa 3

El 1-(2-(4-(morfolinometil)fenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo se sometió a condiciones de aminación reductiva como se describe en el Ejemplo 4, Etapa 1, para proporcionar 1-(2-(4-(morfolinometil)fenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo.



Etapa 4

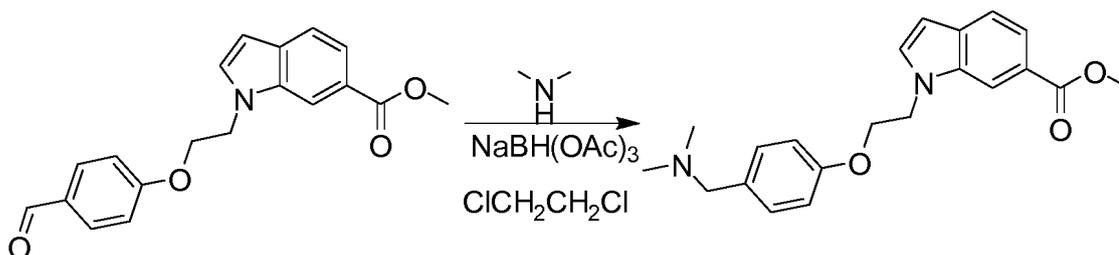
El 1-(2-(4-(morfolinometil)fenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo se hidrolizó como se describe en el Ejemplo 4, Etapa 2, para proporcionar 1-(2-(4-(morfolinometil)fenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato.



Etapa 5

El 1-(2-(4-(morfolinometil)fenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato se activó y acopló con NH_2OH como se describe en el Ejemplo 4, Etapa 3, para proporcionar 1-(2-(4-(morfolinometil)fenoxi)etil)-N-hidroxi-1H-indol-6-carboxamida como un sólido de color canela.

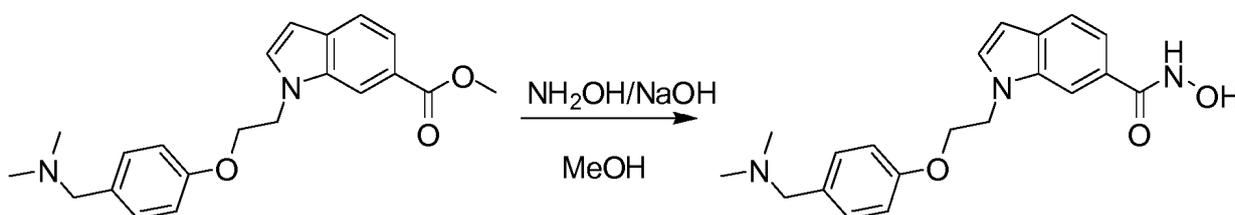
Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto 325



Etapa 1

El 1-(2-(4-formilfenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo se sometió a condiciones de aminación reductiva como se describe en el Ejemplo 4, Etapa 1, para proporcionar 1-(2-(4-((dimetilamino)metil)fenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo.

5



Etapa 2

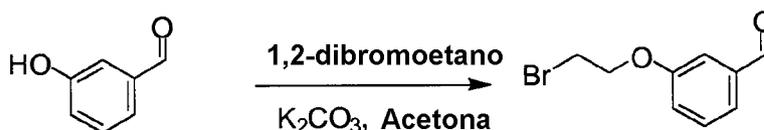
El 1-(2-(4-((dimetilamino)metil)fenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo se sometió a condiciones como las descritas en el Ejemplo 3, Etapa 3, para proporcionar 1-(2-(4-((dimetilamino)metil)fenoxi)etil)-N-hidroxi-1H-indol-6-carboxamida.

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,05 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, J = 1,0 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 4,60 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 4,28 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 3,24 (s, 2H), 2,05 (s, 6H).

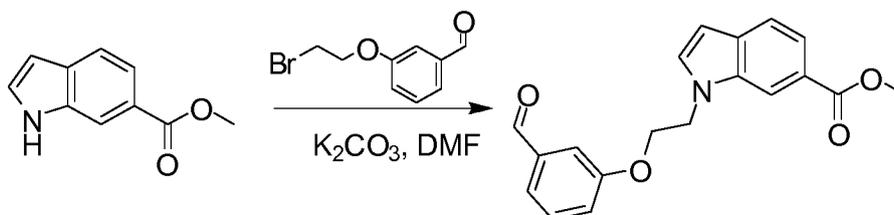
Ejemplo 9: Síntesis del Compuesto 327

15



Etapa 1

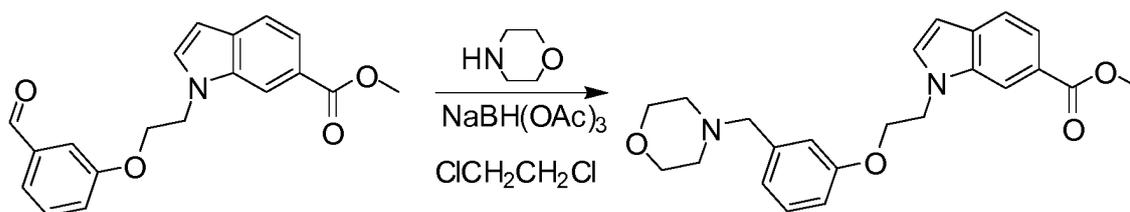
Se sometió 3-hidroxi-benzaldehído a las condiciones descritas en el Ejemplo 7, Etapa 1, para proporcionar 3-(2-bromoetoxy)benzaldehído.



20

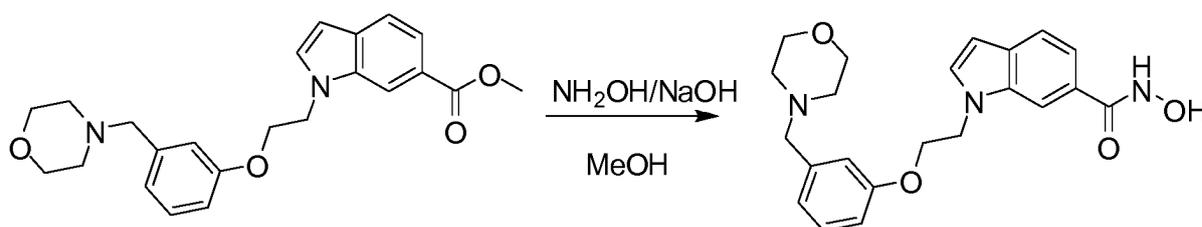
Etapa 2

Se alquiló 1H-indol-6-carboxilato de metilo con 3-(2-bromoetoxy)benzaldehído como se describe en el Ejemplo 5, Etapa 1, para proporcionar 1-(2-(3-formilfenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo.



Etapa 3

5 El 1-(2-(3-formilfenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo se sometió a condiciones de aminación reductiva como se describe en el Ejemplo 4, Etapa 1, para proporcionar 1-(2-(3-morfolinometil)fenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo.

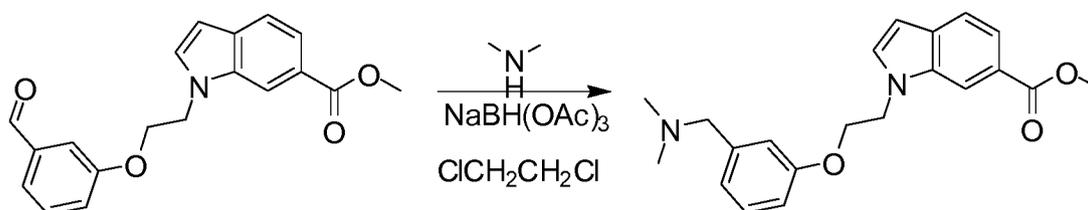


Etapa 4

El 1-(2-(3-morfolinometil)fenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo se sometió a condiciones como las descritas en el Ejemplo 4, Etapa 3, para proporcionar 1-(2-(3-morfolinometil)fenoxi)etil)-N-hidroxi-1H-indol-6-carboxamida.

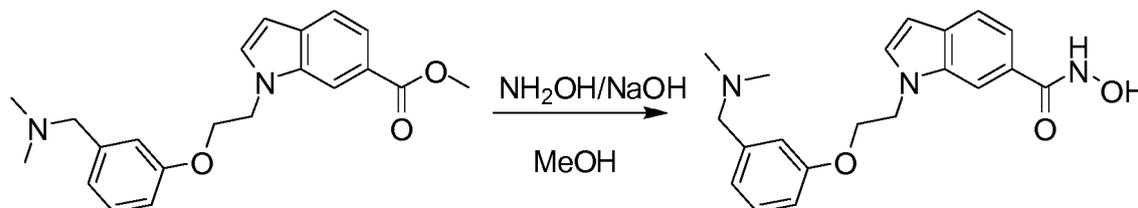
10 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,11 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz, $J = 1,2$ Hz), 7,17 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,78 (m, 3H), 6,48 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz), 4,60 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 4,29 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 3,52 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 2,29 (m, 4H).

Ejemplo 10: Síntesis del Compuesto 324



15 Etapa 1

Se sometió el 1-(2-(3-formilfenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo a condiciones de aminación reductiva como se describe en el Ejemplo 4, Etapa 1, para proporcionar 1-(2-(3-((dimetilamino)metil)fenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo.

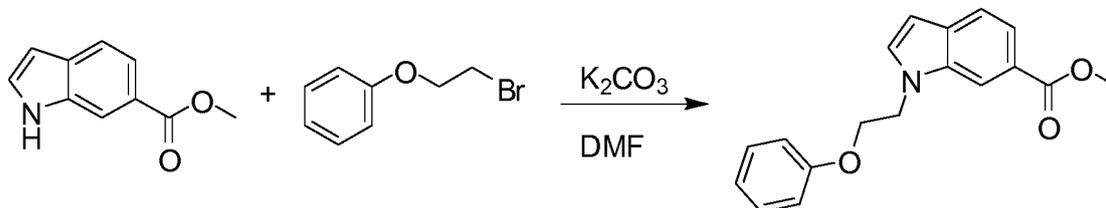


20 Etapa 2

El 1-(2-(3-((dimetilamino)metil)fenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo se sometió a condiciones como las descritas en el Ejemplo 3, Etapa 3, para proporcionar 1-(2-(3-((dimetilamino)metil)fenoxi)etil)-N-hidroxi-1H-indol-6-carboxamida.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,10 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 7,16 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,77 (m, 3H), 6,48 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 4,60 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 4,28 (t, 1H, $J = 4,9$ Hz), 3,28 (s, 2H), 2,08 (s, 6H).

Ejemplo 11: Síntesis del Compuesto 316

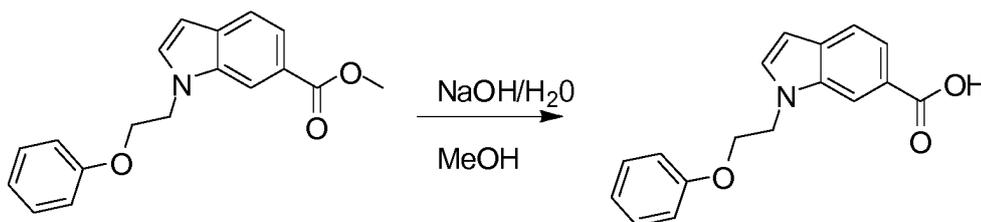


5

Etapa 1

A una disolución del éster metílico del ácido 1H-indol-6-carboxílico (0,5 g, 2,9 mmol) y 1-(2-bromoetoxi)benzene (0,74 g, 3,7 mmol) en DMF (15 ml) se añadió K_2CO_3 (1,2 g, 8,6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla se calentó hasta 55 °C durante 5 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 X 50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo remanente se sometió a cromatografía de desarrollo rápido (20% de acetato de etilo/hexano, después acetato de etilo) para proporcionar 0,63 g (75%) de 1-(2-fenoxietil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,26 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 7,67-7,62 (m, 3H), 7,23 (td, 2H, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,0$ Hz), 6,92-6,84 (m, 3H), 6,55 (dd, 1H, $J = 3,0$ Hz, $J = 0,6$ Hz), 4,66 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 4,28 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 3,86 (s, 3H).

10

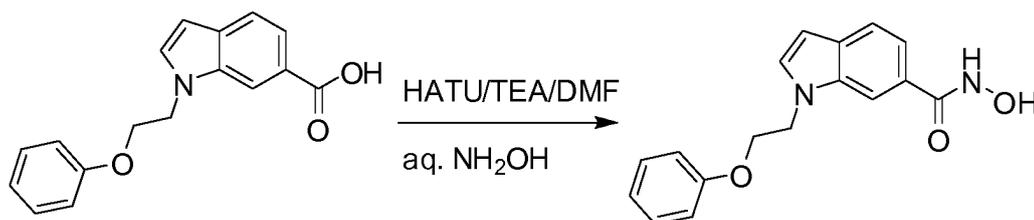


15

Etapa 2

A una disolución de 1-(2-fenoxietil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (0,63 g, 2,1 mmol) en metanol (15 ml) se añadió NaOH (0,6 g en 5 ml H_2O) y se calentó hasta 60 °C durante 16 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y HCl 1N (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para recoger 0,58 g (97%) de ácido 1-(2-fenoxietil)-1H-indol-6-carboxílico como un sólido amarillo claro.

20



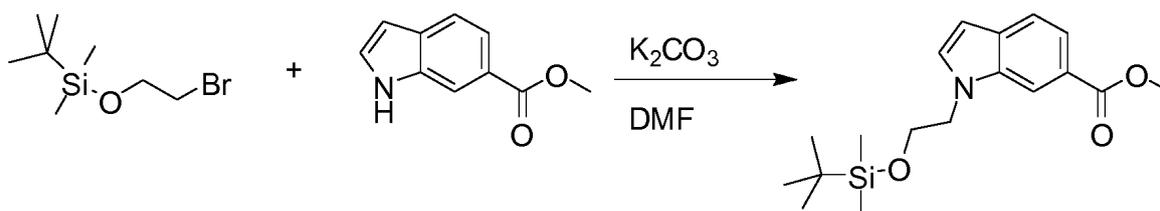
Etapa 3

A una disolución de ácido 1-(2-fenoxietil)-1H-indol-6-carboxílico (0,66 g, 1,31 mmol) y TEA (0,92 ml, 6,6 mmol) en DMF (10 ml) se añadió HATU (0,52 g, 1,37 mmol). La disolución se agitó 1 h a temperatura ambiente, después se añadió NH_2OH (50% en peso en H_2O ; 2 ml) y la disolución se agitó 1 h. Después la disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con HCl 1N (100 ml) y después NaHCO_3 ac. (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y después se concentró para proporcionar 0,57 g (93%) de N-hidroxi-1-(2-fenoxietil)-1H-indol-6-carboxamida como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,11 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 7,24 (m, 2H), 6,88 (m, 3H), 6,48 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 4,61 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 4,30 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz). EM (calc.): 296,12; MS (M+H): 297,06.

25

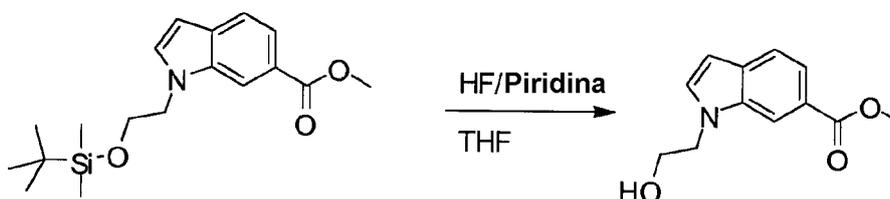
30

Ejemplo 12: Síntesis del Compuesto 318



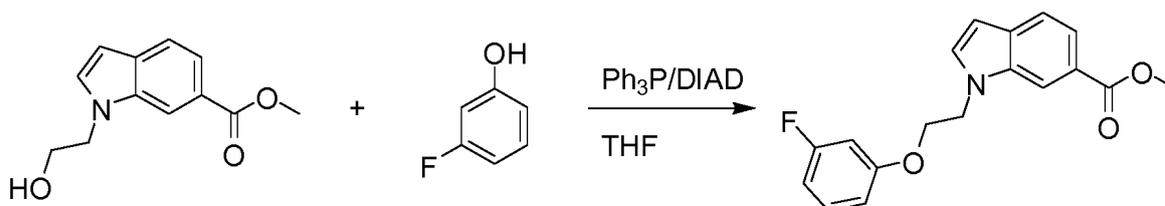
Etapa 1

5 A una disolución de éster metílico del ácido 1H-indol-6-carboxílico (3,7 g, 21,1 mmol) y (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (5,6 g, 23,3 mmol) en DMF (40 ml) se añadió K_2CO_3 (14,6 g, 106 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 24 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con H_2O (2 X 200 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y después se concentró para proporcionar 8,2 g de 1-(2-etoxi-*tert*-butildimetilsilano)-1H-indol-6-carboxilato de metilo bruto como un aceite naranja-marrón.



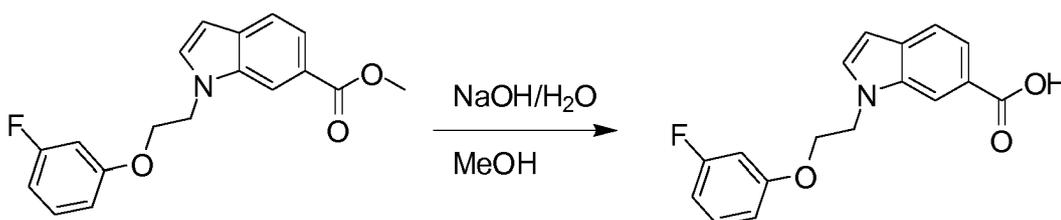
10 Etapa 2

15 A una disolución de 1-(2-etoxi-*tert*-butildimetilsilano)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (21,2 mmol) en THF (50 ml) enfriada con un baño de hielo se añadió HF/Piridina (70% en peso, ~2 ml). La disolución se agitó durante 1 h con enfriamiento en hielo, después 4 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a vacío, después el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con H_2O (2 X 200 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y después se concentró para proporcionar 4,67 g (~100%) de 1-(2-hidroxiethyl)-1H-indol-6-carboxilato de metilo bruto como un sólido naranja. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,14 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 6,52 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 4,29 (t, 2H, $J = 5,5$ Hz), 3,85 (s, 3H), 3,71 (t, 2H, $J = 5,5$ Hz).



Etapa 3

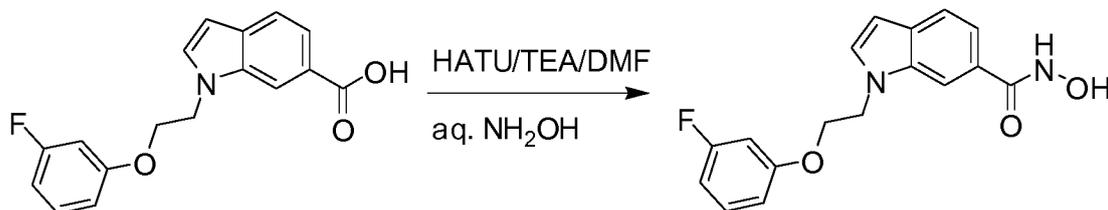
20 A una disolución de 1-(2-hidroxiethyl)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (0,14 g, 0,64 mmol) y Ph_3P (0,25 ml, 0,96 mmol) y 3-fluorofenol (0,11 g, 0,96 mmol) en THF (10 ml) se añadió DIAD (0,19 ml, 0,96 mmol). La disolución se agitó 1 h a temperatura ambiente, después se concentró y se sometió a cromatografía de desarrollo rápido (25% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 0,22 g (~100%) de 1-(2-(3-fluorofenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo como un aceite incoloro.



25

Etapa 4

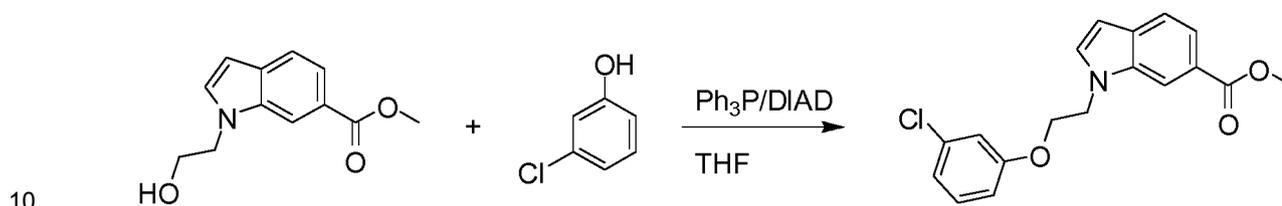
El 1-(2-(3-fluorofenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo se hidrolizó como se describe en el Ejemplo 11, Etapa 2, para proporcionar ácido 1-(2-(3-fluorofenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxílico como un sólido blanco.



Etapa 5

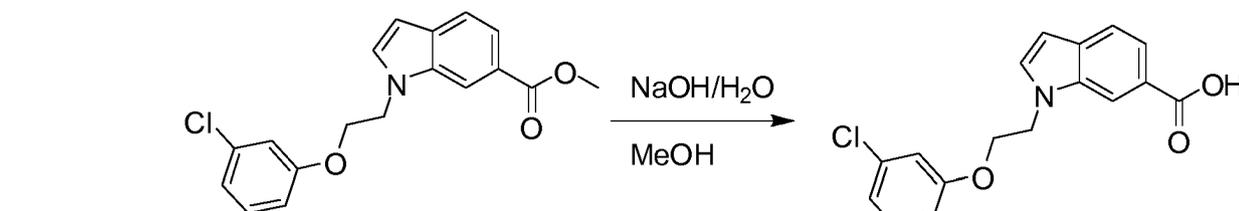
- 5 El ácido 1-(2-(3-fluorofenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxílico se convirtió en el ácido hidroxámico como se describe en el Ejemplo 11, Etapa 3, para proporcionar ácido 1-(2-(3-fluorofenoxi)etil)-N-hidroxi-1H-indol-6-carboxamida. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,09 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,76 (m, 3H), 6,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,60 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 4,33 (t, 2H, J = 5,2 Hz). EM (calc.): 314,11; MS (M+H): 314,95.

Ejemplo 13: Síntesis del Compuesto 321



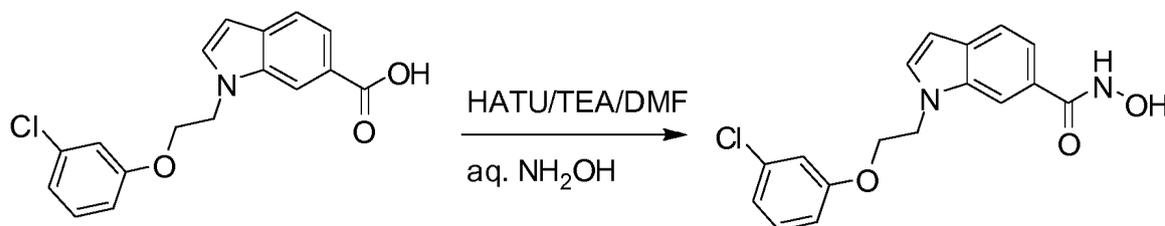
Etapa 1

Se sometió el 1-(2-hidroxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo a condiciones de reacción de Mitsunobu como se describe en el Ejemplo 12, Etapa 3, para proporcionar 1-(2-(3-clorofenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo como un aceite incoloro.



Etapa 2

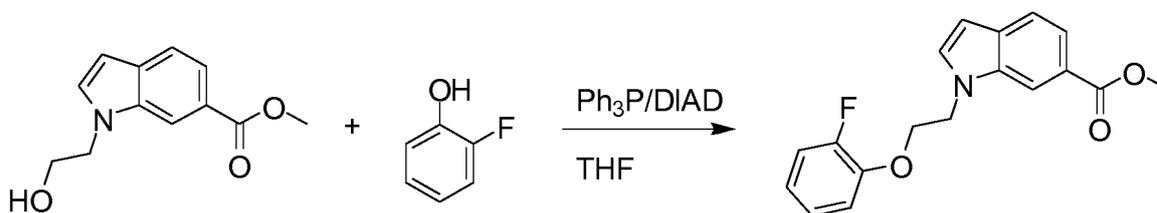
El 1-(2-(3-clorofenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo se hidrolizó como se describe en el Ejemplo 11, Etapa 2, para proporcionar ácido 1-(2-(3-clorofenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxílico como un sólido blanco.



Etapa 3

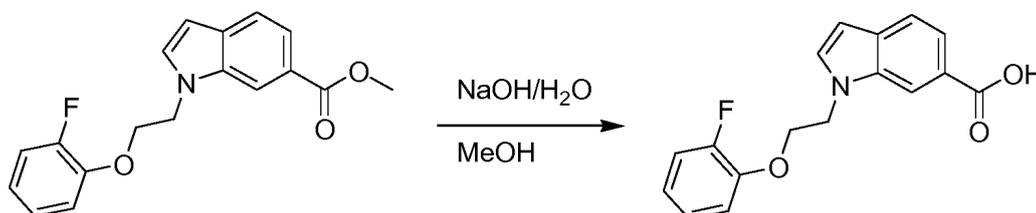
- 20 El ácido 1-(2-(3-clorofenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxílico se convirtió en el ácido hidroxámico como se describe en el Ejemplo 11, Etapa 3, para proporcionar 1-(2-(3-clorofenoxi)etil)-N-hidroxi-1H-indol-6-carboxamida como un sólido de color canela. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,09 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,49 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 4,60 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 4,34 (t, 2H, J = 5,5 Hz). EM (calc.): 330,08; MS (M+H): 330,94.

Ejemplo 14: Síntesis del Compuesto 317



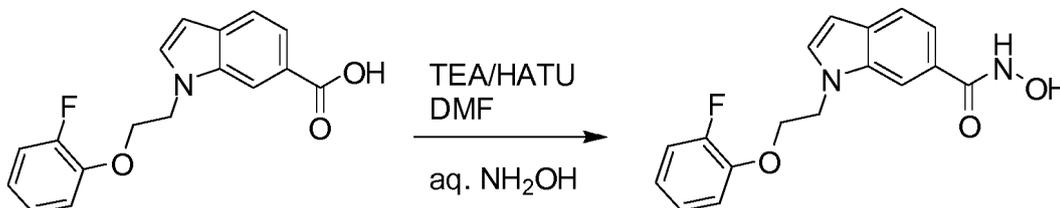
Etapa 1

- 5 Se sometió el 1-(2-hidroxietil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo a condiciones de reacción de Mitsunobu como se describe en el Ejemplo 12, Etapa 3, para proporcionar 1-(2-(2-fluorofenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo como un aceite incoloro.



Etapa 2

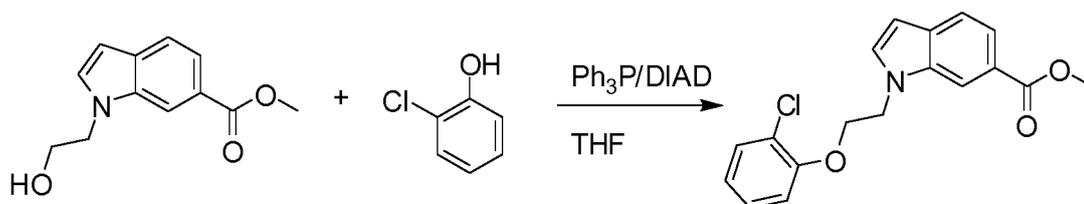
- 10 El 1-(2-(2-fluorofenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo se hidrolizó como se describe en el Ejemplo 11, Etapa 2, para proporcionar ácido 1-(2-(2-fluorofenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxílico como un sólido blanco.



Etapa 3

- 15 El ácido 1-(2-(2-fluorofenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxílico se convirtió en el ácido hidroxámico como se describe en el Ejemplo 11, Etapa 3, para proporcionar 1-(2-(2-fluorofenoxi)etil)-N-hidroxi-1H-indol-6-carboxamida como un sólido de color canela. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,07 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 6,49 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 4,63 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 4,38 (t, 2H, J = 4,9 Hz). EM (calc.): 314,11; MS (M+H): 315,03.

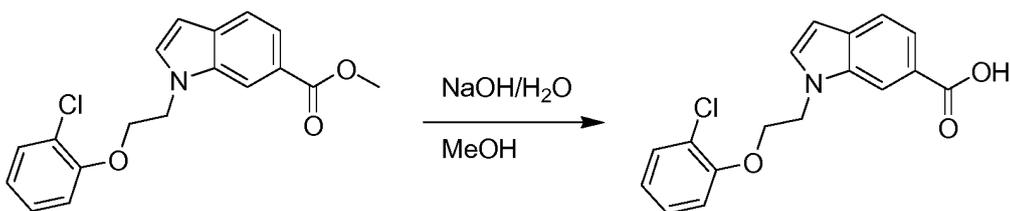
Ejemplo 15: Síntesis del Compuesto 320



20

Etapa 1

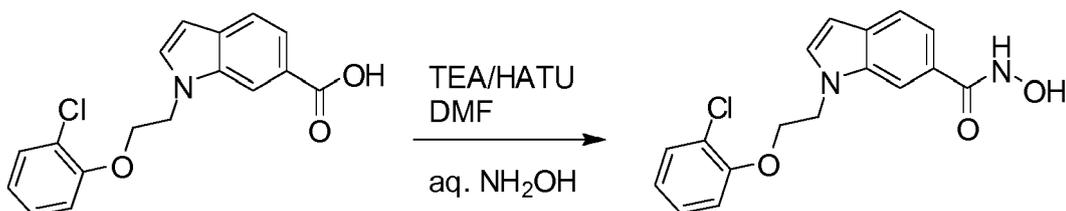
Se sometió el 1-(2-hidroxietil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo a condiciones de reacción de Mitsunobu como se describe en el Ejemplo 12, Etapa 3, para proporcionar 1-(2-(2-clorofenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo.



Etapa 2

El 1-(2-(2-clorofenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo se hidrolizó como se describe en el Ejemplo 11, Etapa 2, para proporcionar ácido 1-(2-(2(clorofenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxílico como un sólido blanco.

5

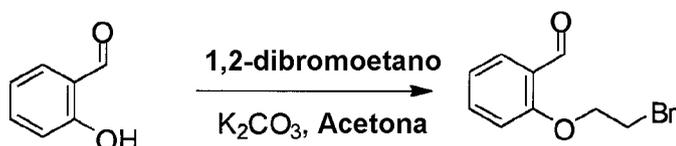


Etapa 3

El ácido 1-(2-(2-clorofenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxílico se convirtió en el ácido hidroxámico como se describe en el Ejemplo 11, Etapa 3, para proporcionar 1-(2-(2(clorofenoxi)etil)-N-hidroxi-1H-indol-6-carboxamida como un sólido de color canela. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 11,06 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, J = 1,5 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 1,5 Hz), 7,23 (td, 1H, J = 7,3 Hz, J = 1,8 Hz), 7,07 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, J = 1,5 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,66 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 4,37 (t, 2H, J = 5,2 Hz). EM (calc.): 330,08; MS (M+H): 330,96.

10

Ejemplo 16: Síntesis del Compuesto 326

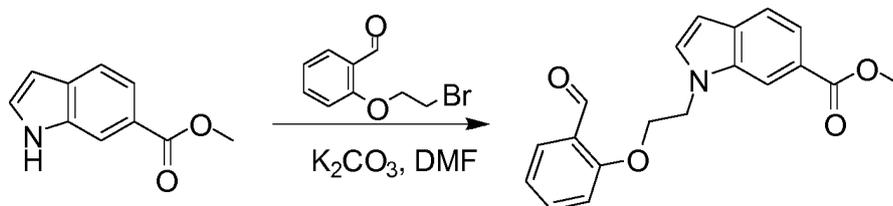


15

Etapa 1

Una mezcla de 1,2-dibromoetano (6,4 ml, 45 mmol), salicaldehído (3,0 g, 24,6 mmol) y K_2CO_3 (17 g, 123 mmol) en acetona (150 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con salmuera (200 ml). Después la capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y después se concentró. El residuo resultante se sometió a cromatografía de desarrollo rápido (20% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 0,77 g (14%) de 2-(2-bromoetoxi)benzaldehído como un aceite amarillo claro.

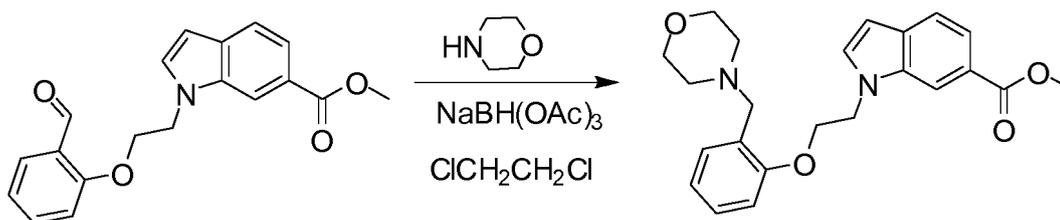
20



Etapa 2

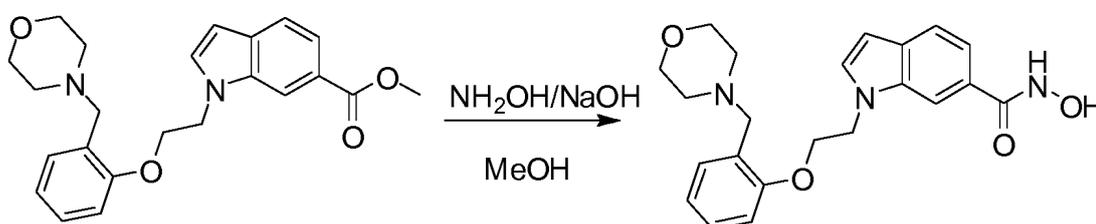
Se sometió el éster metílico del ácido 1H-indol-6-carboxílico a condiciones de alquilación como se describe en el Ejemplo 11, etapa 1, para proporcionar 1-(2-(2-formilfenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo claro. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 10,17 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,63-7,56 (m, 4H), 7,17 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,03 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 4,77 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 4,44 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 3,85 (s, 3H).

25



Etapa 3

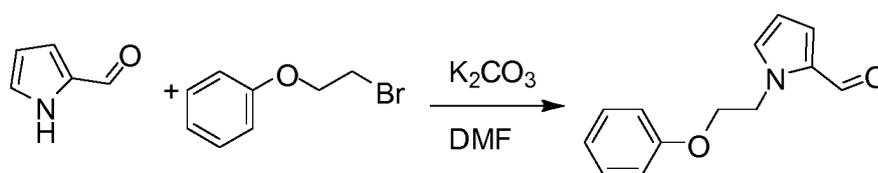
- 5 A una disolución de 1-(2-(2-formilfenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (0,27 g, 0,84 mmol) y morfolina (0,22 ml, 2,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (0,35 g, 1,7 mmol). Después de agitar la disolución durante 4 h a temperatura ambiente, la disolución se concentró y después se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con H₂O (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y después se concentró para proporcionar 0,33 g (~100%) de 1-(2-(2-morfolinometil)fenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo como un aceite naranja.



Etapa 4

- 10 A una disolución de 1-(2-(2-morfolinometil)fenoxi)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (0,3 g, 0,83 mmol) en metanol (25 ml) se añadió una disolución premezclada (5 min) de NaOH (0,24 g, 6 mmol) y NH₂OH (50% en peso en H₂O, 1 ml) y H₂O (2 ml). Después de agitar 5 h a temperatura ambiente, la disolución se concentró y después se diluyó con H₂O (30 ml) y el pH se ajustó a ~9 con HCl 1N. Después la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y se concentró hasta ~3 ml y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se aisló por filtración para proporcionar 96 mg (29%) de 1-(2-(2-morfolinometil)fenoxi)etil)-N-hidroxi-1H-indol-6-carboxamida como un sólido de color canela. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,11 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,19 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,50 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 4,63 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 4,30 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,43 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 2,12 (m, 4H). EM (calc.): 395,18; MS (M+H): 396,04.

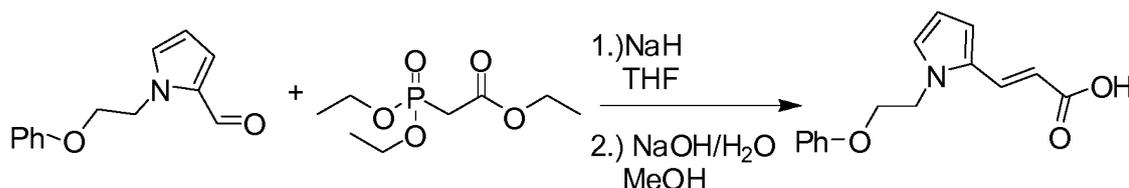
Ejemplo 17: Síntesis del Compuesto 232



20

Etapa 1

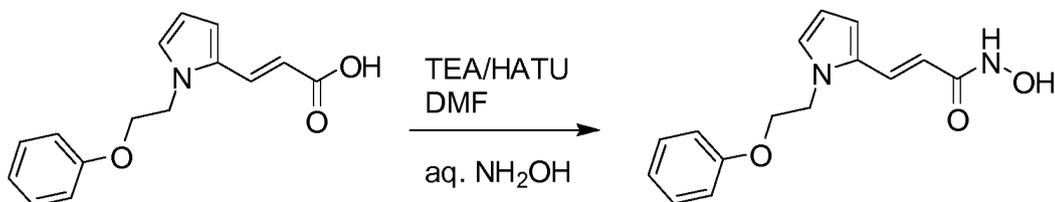
- 25 A una disolución de 1H-pirrol-2-carbaldehído (0,45 g, 4,8 mmol) y 1-(2-bromoetoxi)benzene (1,1 g, 5,3 mmol) en DMF (20 ml) se añadió K₂CO₃ (3,3 g, 24 mmol). Después de agitar 16 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con H₂O (2 X 100 ml), después salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y después se concentró para proporcionar 1,1 g (~100%) de 1-(2-fenoxietil)-1H-pirrol-2-carbaldehído como un aceite amarillo claro.



Etapa 2

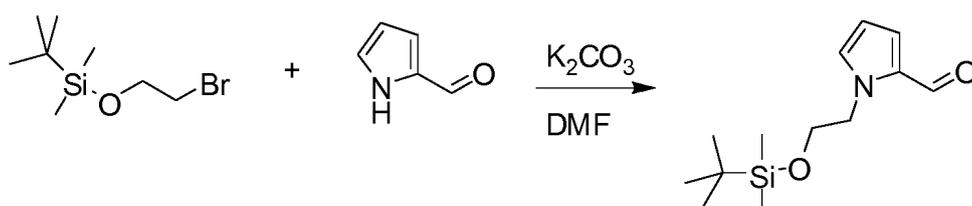
- 30 A una disolución de 1-(2-fenoxietil)-1H-pirrol-2-carbaldehído (0,68 g, 3,2 mmol), fosfonoacetato de trietilo (0,76 ml, 3,8 mmol) en THF (20 ml) se añadió NaH (91 mg, 3,8 mmol, 60% en peso). La mezcla se agitó durante 2 h a

- temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y después se concentró. El éster etílico bruto se agitó en MeOH (20 ml) y se añadió NaOH (0,9 g, 22 mmol/disueltos en 10 ml de H₂O). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la disolución se concentró y después se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con éter (2 X 100 ml). La capa acuosa se aciduló (HCl 1N) hasta pH = 2-3 y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y después se concentró para proporcionar 0,47 g (58%) de ácido (E)-3-(1-(2-fenoxietil)-1H-pirrol-2-il)acrilico como un sólido amarillo claro.



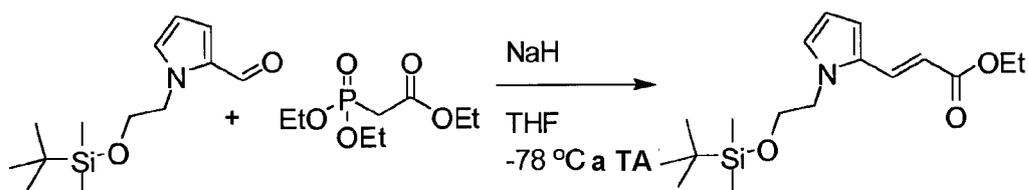
Etapa 3

- 10 El ácido (E)-3-(1-(2-fenoxietil)-1H-pirrol-2-il)acrilico se convirtió en ácido hidroxámico de (E)-N-hidroxi-3-(1-(2-fenoxietil)-1H-pirrol-2-il)acrilamida como se describe en el Ejemplo 11, Etapa 3, para proporcionar un sólido amarillo claro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,55 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,24 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,01 (s, 1H), 6,93-6,84 (m, 3H), 6,50 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,10 (m, 2H), 4,41 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 4,9 Hz).
- 15 Ejemplo 18: Síntesis del Compuesto 234



Etapa 1

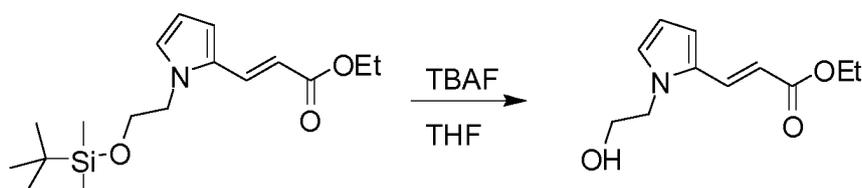
Se alquiló 1H-pirrol-2-carbaldehído con (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano como se describe en el Ejemplo 12, etapa 1, para proporcionar 1-(2-etoxi-*terc*-butildimetilsilano)-1H-pirrol-2-carbaldehído como un aceite amarillo claro.



20

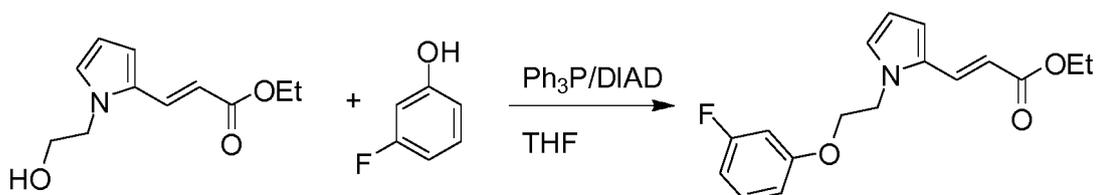
Etapa 2

- 25 A una disolución de 1-(2-etoxi-*terc*-butildimetilsilano)-1H-pirrol-2-carbaldehído (0,87 g, 3,4 mmol), fosfonoacetato de trietilo (0,76 ml, 3,8 mmol) en THF (15 ml) enfriada a -78 °C, se añadió NaH (91 mg, 3,8 mmol, 60% en peso). La mezcla se agitó a -78 °C durante 5 min y después el baño de enfriamiento se retiró y la disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La disolución se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 1N (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y después se concentró. El residuo se sometió a cromatografía de desarrollo rápido (5% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 0,72 g (65%) de (E)-3-(1-(2-etoxi-*terc*-butildimetilsilano)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo.



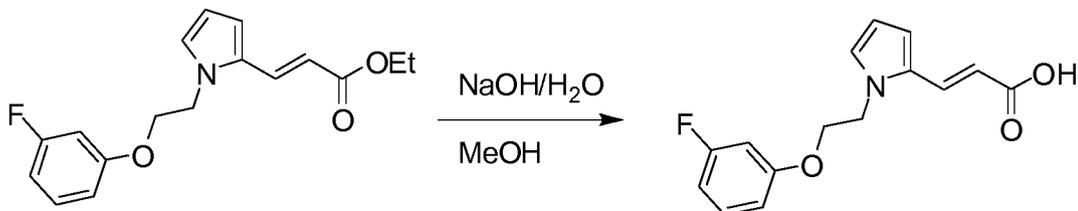
Etapa 3

A una disolución de (E)-3-(1-(2-(etoxi-terc-butildimetilsilano)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo (0,72 g, 2,2 mmol) en THF (15 ml) se añadió TBAF (disolución 1,0 M en THF, 2,2 ml, 2,2 mmol) y la disolución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró, se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con HCl 1N (75 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y después se concentró para proporcionar 0,48 g (~100%) de (E)-3-(1-(2-(3-hidroxietil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,56 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 6,78 (dd, 1H, J = 4,0 Hz, J = 1,5 Hz), 6,19 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,11 (m, 1H), 4,94 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 4,13 (q, 2H, J = 6,0 Hz), 4,06 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 3,58 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,0 Hz).



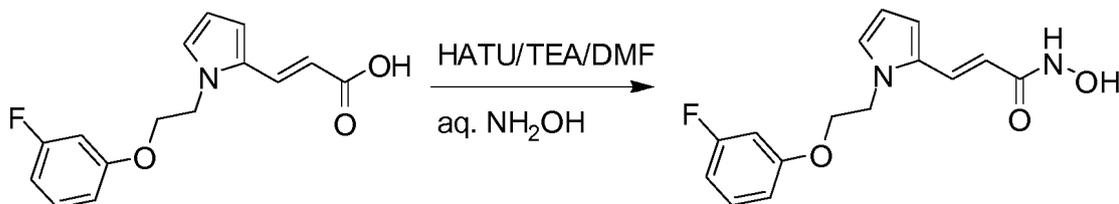
10 Etapa 4

El (E)-3-(1-(2-(3-fluorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo se sometió a condiciones de reacción de Mitsunobu como se describe en el Ejemplo 12, etapa 3, para proporcionar (E)-3-(1-(2-(3-fluorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo.



Etapa 5

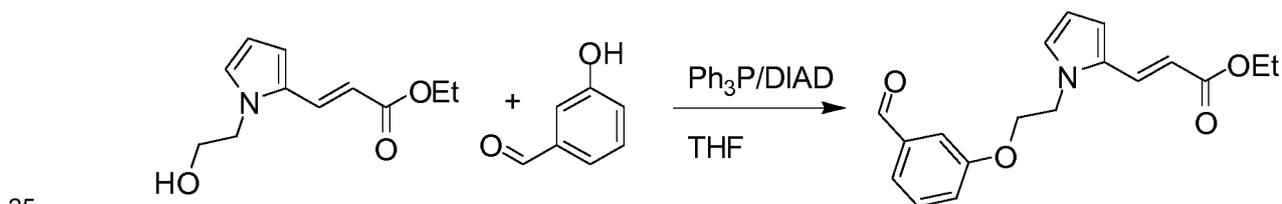
15 El (E)-3-(1-(2-(3-fluorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo se hidrolizó como se describe en el Ejemplo 11, Etapa 2, para proporcionar ácido (E)-3-(1-(2-(3-fluorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)acrílico como un aceite/sólido amarillo.



Etapa 6

20 El ácido (E)-3-(1-(2-(3-fluorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)acrílico se convirtió en el ácido hidroxámico como se describe en el Ejemplo 11, Etapa 3, para proporcionar (E)-3-(1-(2-(3-fluorofenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,54 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,27 (q, 1H, J = 5,5 Hz), 7,44 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,77-6,69 (m, 3H), 6,50 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,15-6,09 (m, 2H), 4,41 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 4,17 (t, 2H, J = 4,9 Hz).

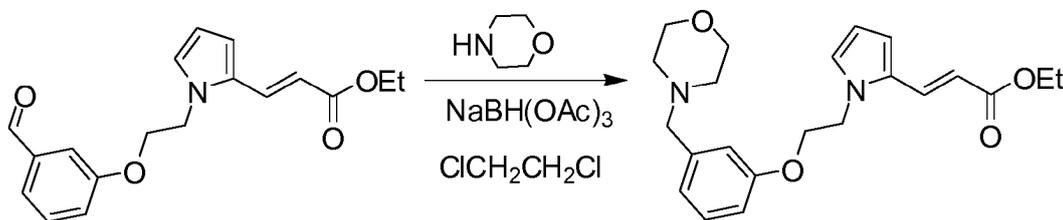
Ejemplo 19



Etapa 1

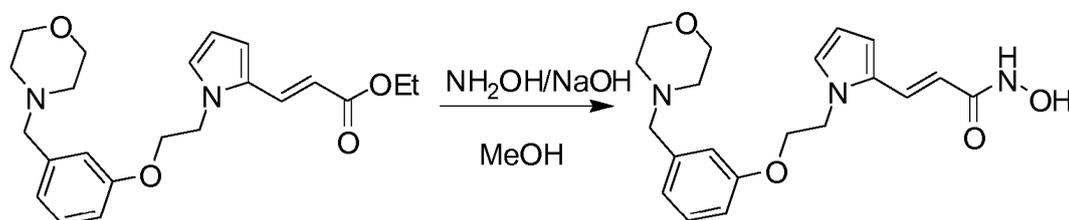
Se sometió (E)-3-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo a condiciones de reacción de Mitsunobu como se describe en el Ejemplo 12, Etapa 3, para proporcionar (E)-3-(1-(2-(3-formilfenoxy)etil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,93 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 7,49 (d, 2H, $J = 4,9$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,18 (m, 1H), 7,11 (t, 1H, $J = 1,8$ Hz), 6,81 (dd, 1H, $J = 3,7$ Hz, $J = 1,2$ Hz), 6,22 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 6,14 (dd, 1H, $J = 3,7$ Hz, $J = 2,8$ Hz), 4,47 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 4,14 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 1,23 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).



5 Etapa 2

El (E)-3-(1-(2-(3-formilfenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo se sometió a condiciones de aminación reductiva como se describe en el Ejemplo 16, Etapa 3, para proporcionar (E)-3-(1-(2-(3-morfolinometil)fenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo.



10 Etapa 3

El (E)-3-(1-(2-(3-morfolinometil)fenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo se sometió a condiciones de hidrólisis como se describe en el Ejemplo 16, Etapa 4, para proporcionar (E)-3-(1-(2-(3-morfolinometil)fenoxi)etil)-1H-pirrol-2-il)-N-hidroxiacrilamida como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,54 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 7,18 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,01 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,75 (m, 2H), 6,50 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 6,10 (m, 2H), 4,40 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 4,13 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 3,55 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 2,30 (m, 4H).

Ejemplos biológicos

Se obtuvieron líneas celulares de DSMZ (Braunschweig, Alemania) o ATCC (Manassas, VA). Las células se cultivaron en RPMI 1640 con suero bovino fetal al 10% en un incubador de 5% de CO_2 /aire a 37°C. La taspigargina y BAPTA-AM fueron de Calbiochem (San Diego, CA). La 3-((dimetilamino)metil)-N-(2-(4-(hidroxicarbamoil)fenoxi)etil)benzofuran-2-carboxamida es un inhibidor de HDAC de amplio espectro que se sintetizó como se describió anteriormente. Otros análogos con grados variantes de especificidad hacia las isoformas de HDAC se sintetizaron como se describe en la presente memoria.

Ejemplo 20: Actividad de histona desacetilasa

La actividad HDAC se midió usando un ensayo acoplado a tripsina continuo que ha sido descrito en detalle previamente (documento US 20070281934; Schultz et al., *Biochemistry*, 43 (34), 11083-11091, 2004; Kim et al. (2006), *Methods Mol. Biol.*, 325:273-283). Para caracterización de inhibidores, se realizaron medidas en un volumen de reacción de 100 μl usando placas de ensayo de 96 pocillos en un lector de placas por fluorescencia. Para cada isozima, la proteína HDAC en un tampón de reacción (HEPES 50 mM, KCl 10 mM, Tween-20 al 0,001%, DMSO al 5%, pH 7,4, suplementado con albúmina de suero bovino en concentraciones de 0-0,05%, se mezcló con inhibidor a diversas concentraciones y se dejó incubar durante 15 minutos. Se añadió tripsina hasta una concentración final de 50 nM, y se añadió acetil-Gly-Ala-(N-acetil-Lys)-AMC hasta una concentración final de 25-100 μM para iniciar la reacción. Después de un lapso de tiempo de 30 minutos, la fluorescencia se midió durante un marco de tiempo de 30 minutos usando una longitud de onda de excitación de 355 nm y una longitud de onda de detección de 460 nm. El aumento en fluorescencia con el tiempo se usó como la medida de la velocidad de reacción. Las constantes de inhibición $K_i(\text{app})$ se obtuvieron usando el programa BatchKi (Biokin, Pullman, WA). Los resultados se resumen en la Tabla 8 a continuación.

TABLA 8. Comparación de valores de IC₅₀ de HDAC de inhibidores selectivos a HDAC8 representativos

Compuesto N°	IC ₅₀ de HDAC1	IC ₅₀ de HDAC2	IC ₅₀ de HDAC3	IC ₅₀ de HDAC6	IC ₅₀ de HDAC8	IC ₅₀ de HDAC10
307	ND	C	ND	ND	A	ND
311	ND	C	ND	ND	A	ND
315	ND	C	ND	ND	A	ND
309	ND	C	ND	ND	A	ND
310	ND	C	ND	ND	A	ND
313	ND	B	ND	ND	A	ND
316	C	ND	ND	C	A	ND
325	C	C	C	B	A	C
327	C	C	C	B	A	C
324	C	C	C	B	A	C
329	C	C	C	C	A	C
326	C	ND	ND	C	A	C
318	C	ND	ND	B	A	ND
321	C	ND	ND	B	A	ND
317	C	ND	ND	B	A	ND
320	C	ND	ND	B	A	ND
1	C	ND	ND	B	A	ND
203	C	ND	ND	B	A	ND
232	C	ND	ND	B	A	ND
255	C	ND	ND	B	A	ND
234	B	ND	ND	B	A	ND

ND = no determinado

A = menor que 1 μ M

B = mayor que 1 μ M pero menor que 10 μ M

5 C = mayor que 10 μ M

Los datos presentados anteriormente muestran que los compuestos descritos en la presente memoria son inhibidores selectivos de HDAC8.

Ejemplo 21: Ensayo de proliferación celular

10 Se cultivaron líneas celulares tumorales y células humanas endoteliales de la vena umbilical (HUVEC) durante al menos dos tiempos doblados, y se hizo un seguimiento del crecimiento en el fin de la exposición al compuesto usando un ensayo de proliferación celular fluorométrico un Alamar Blue™ (Biosource, Camarillo, CA) como recomienda el fabricante. Los compuestos fueron ensayados en pocillos triplicados en placas de 96 pocillos. La concentración requerida para inhibir el crecimiento celular en 50% (GI₅₀) e intervalos de confianza de 95% se estimó a partir de regresión no lineal usando una ecuación logística de 4 parámetros. Se midió el efecto de los compuestos 15 inhibidores selectivos de HDAC8 sobre la proliferación celular en células Jurkat. La apoptosis se midió por citometría de flujo con Anexina-V. La inhibición del crecimiento se midió mediante el ensayo Alamar Blue. La inhibición del crecimiento de células Jurkat medida por el ensayo Alamar Blue se muestra en la Tabla 9. Las células fueron tratadas con el compuesto durante 3 días.

Tabla 9. La inhibición del crecimiento de células Jurkat medida por el ensayo Alamar Blue

Compuesto	GI50 (μM)
316	2,8
306	3,6
232	4,98
255	20,46
234	4,3
329	20,7
328	12,5
327	4,95
325	13,4
324	7,4
308	5,2
313	5,2
310	16
309	19,2
303	3,5
330	4,7
302	25,2

Ejemplos 22: Western Blotting

- 5 Se lavaron las células con PBS y se resuspendieron en tampón de lisis de detergente triple [Tris-Cl 50 mM (pH 8,0), NaCl 150 mM, SDS al 0.1%, ácido desoxocólico al 0,5%, NP-40 al 1,0%, suplementado con EDTA 1 mM, PMSF 1 mM, Na_3VO_4 1 mM, β -glicerofosfato 2 mM, y el cóctel inhibidor de proteasas COMPLETE (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN)] en hielo durante 10 minutos. Después de una centrifugación, se resolvieron cantidades iguales de proteína en geles de SDS-poliacrilamida (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA). Los geles se transfirieron a membrana de poli(difluoruro de vinilideno) usando una Celda de Transferencia Semisecca (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) y se realizó el Western Blot, usando un anticuerpo Hsc70 para controlar la carga y la transferencia. Las bandas se captaron y cuantificaron en el intervalo lineal y se normalizaron a Hsc70, usando el Sistema de Imagen de Infrarrojos Odyssey (LICOR, Lincoln, NE).

Ejemplo 23: Ensayos de apoptosis

- 15 La citotoxicidad fue evaluada después de 2 o 3 días de tratamiento con compuesto G solo y en combinación con qVD, BAPTA-AM, taspigargina e inhibidor de fosfolipasa C (como se describe e las leyendas de las figuras) usando tinción con anexina-V. La unión de anexina-V se ensayó con un instrumento FACSCalibur (Becton-Dickinson, San Jose, CA) usando reactivos de BioVision (Mountain View, CA) según el protocolo del fabricante.

Ejemplo 24: Ensayos de activación de caspasa

- 20 La actividad de la enzima caspasa se midió en células Jurkat usando el Ensayo de Proteasa Colorimétrico de Caspasa Apotarget (Biosource International, Camarillo, CA) según el protocolo del fabricante después del tratamiento con Compuesto G.

Ejemplo 25: Medidas del calcio intracelular

Para las medidas espectrofluorimétricas, se incubaron las células (1×10^6 células/ml) durante 1 h en Solución Salina Equilibrada de Hank (HBSS; Invitrogen) que contenía Suero Bovino Fetal al 10% e Indol-A $5 \mu\text{M}$ (Invitrogen) a 37°C

en la oscuridad. Después se cosecharon las células, se centrifugaron (200 X g durante 5 min) y se lavaron tres veces con HBSS para retirar el indol extracelular, y se reajustaron a 1×10^6 células/ml en HBSS. La fluorescencia fue monitorizada a lo largo de cada experimento a 37°C con un lector de placas fluorescentes (Fluoroskan Ascent FL; Thermo Scientific). Después de un periodo de equilibrado de temperatura de 5 min, las muestras fueron excitadas a 338 nm y la emisión se recogió a 405 y 485 nm, correspondiente a la fluorescencia emitida del Ca^{2+} unido e indol libre respectivamente, a intervalos de 6 s durante un periodo de 1 minuto. Después se añadió el fármaco (o control), y la adquisición se continuó durante 5 minutos. Los valores de relación máxima se determinaron mediante la adición de ionomicina $10 \mu\text{M}$ al final de las medidas. Los cambios de $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular se muestran como cambios en la relación del Ca^{2+} unido y el indol libre. Los resultados para compuestos representativos descritos en la presente memoria se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 26: Análisis farmacocinético de compuestos inhibidores de HDAC

Este estudio, realizado en ratas macho con los compuestos de ensayo (Compuesto 303 y Compuesto 316), se diseñó para proporcionar información preliminar sobre su farmacocinética. Los compuestos de ensayo se administraron en combinación por alimentación oral forzada.

15 Las especificaciones para las ratas usadas en este estudio son como sigue:

Raza: ratas CD® IGS (derivadas de Sprague-Dawley)

Fuente: Laboratorios Charles River

Modificación quirúrgica para dosificación oral: Una cánula en vena porta y una cánula en vena yugular

Intervalo de peso corporal en la dosificación, 350 a 375 g

20 Las ratas fueron aclimatadas a las condiciones del laboratorio durante al menos 24 horas antes de la dosificación. La noche antes de la dosificación, se retiró la comida de las ratas y se devolvió inmediatamente después del punto de tiempo de recogida de sangre de 3 horas. Se proporcionó agua a voluntad. Las ratas fueron alojadas individualmente en jaulas de policarbonato translúcidas.

Los compuestos de ensayo se prepararon como disoluciones de 3,0 mg/ml (1% MC/0,4% Cr EL en WFI).

25 Se administró a las ratas una única dosis de compuesto de ensayo en combinación por alimentación oral forzada. Los volúmenes de dosis se ajustaron en base a datos del peso corporal recogidos inmediatamente antes de la dosificación.

El volumen de dosis fue 1 ml/kg y la dosificación nominal fue 3 mg/kg.

30 Se recogieron muestras de sangre a los 5 minutos, 20 minutos, 1 hora, 3 horas, 6 horas, 9 horas y 24 horas post-dosificación de las ratas dosificadas por vía oral. Las muestras se recogieron en tubos Microtainer separadores de plasma con anticoagulante (heparina de litio). Las muestras de plasma se prepararon por centrifugación (5 min a 5.000 x g), y se transfirieron al menos 100 μl a tubos de almacenamiento y se congelaron en hielo seco. Las muestras fueron mantenidas a aproximadamente -75°C hasta que se prepararon para el análisis.

35 Se derritieron las muestras de plasma y se transfirieron alícuotas de 75 μl a tubos de centrifuga a los que se añadieron alícuotas de 10 μl de solución de patrón interno (0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Las muestras no se diluyeron con plasma blanco antes de procesamiento adicional. Las proteínas solubles fueron precipitadas mediante la adición de 300 μl de metanol, seguido de centrifugación (20 min a 16.000 x g). Las muestras fueron evaporadas a sequedad y reconstituidas en 100 μl de agua que contenía ácido fórmico al 0,2% y metanol al 10%. Todas las muestras se cargaron en un automuestreador mantenido a 6°C y se evaluaron en cuanto a concentraciones de compuesto de ensayo usando LC-MS/MS. Los datos de concentración en plasma se evaluaron usando el programa informático WinNonlin (Professional Edition, Pharsight Corporation, versión 5.01). Los análisis se realizaron usando tiempos de muestra nominales y un método no compartimental con pesado uniforme. Los estimados paramétricos farmacocinéticos incluyeron semivida terminal, volumen de distribución en estado estacionario, y área bajo la curva concentración-tiempo (AUC).

45 Se añadió el inhibidor pan-HDAC 3-((dimetilamino)metil)-N-(2-(4-(hidroxicarbamoil)fenoxi)etil)benzofuran-2-carboxamida a la cassette para servir como patrón, dado que la farmacocinética de este compuesto se ha determinado previamente en ratas. Los UCs determinados para las ratas administradas con Compuesto 303 y Compuesto 316 por vía oral a 3 mg/kg fueron 1,42 y 5,36 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, respectivamente. Las C_{max} para el Compuesto 303 y Compuesto 316 fueron 0,310 y 0,828 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente. Los compuestos inhibidores de HDAC de indol con grupos heteroalquilo parecen proporcionar mejor pk que compuestos inhibidores de HDAC de indol sin grupos heteroalquilo.

Ejemplo 27a: Composición parenteral

Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para administración por inyección, 100 mg de una sal soluble en agua de un compuesto inhibidor de HDAC8 selectivo descrito en la presente memoria se disuelven en DMSO y después se mezcla con 10 ml de suero salino estéril al 0,9%. La mezcla se incorpora en una forma unitaria de dosificación adecuada para administración por inyección.

- 5 En otra realización, se mezclan los siguientes ingredientes para formar una formulación inyectable.

Ingrediente	Cantidad
Compuesto inhibidor de HDAC8 selectivo descrito en la presente memoria	1,2 g
Disolución tampón de acetato de sodio (0,1 M)	2,0 ml
HCl (1 N) o NaOH (1 M)	c.s. hasta pH adecuado
agua (destilada, estéril)	c.s. hasta 20 ml

Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinan y se calientan hasta 60-70 °C con agitación. Después se añade una cantidad suficiente de agua a 60 °C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes, y después se añade agua c.s. hasta 100 g.

- 10 Ejemplo 27b: Composición oral

Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, se mezclan 100 mg de un inhibidor de HDAC8 selectivo descrito en la presente memoria con 750 mg de almidón. La mezcla se incorpora en una forma unitaria de dosificación, tal como una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para administración oral.

- 15 En otra realización, se mezclan íntimamente los siguientes ingredientes y se presan en comprimidos marcados simples.

Ingrediente	Cantidad por comprimido, mg
Compuesto inhibidor de HDAC8 selectivo descrito en la presente memoria	400
Almidón de maíz	50
croscarmelosa sódica	25
lactosa	120
estearato de magnesio	5

En aún otra realización, se mezclan íntimamente los siguientes ingredientes y se cargan en una cápsula de gelatina de corteza dura.

Ingrediente	Cantidad por comprimido, mg
Compuesto inhibidor de HDAC8 selectivo descrito en la presente memoria	200
lactosa, secada por pulverización	148
estearato de magnesio	2

- 20 En aún otra realización, se mezclan los siguientes ingredientes para formar una suspensión para administración oral.

Ingrediente	Cantidad
Compuesto inhibidor de HDAC8 selectivo descrito en la presente memoria	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro de sodio	2,0 g
metilparabeno	0,15 g

propilparabeno	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Ejemplo 27c: Composición sublingual (pastilla dura para chupar)

5 Para preparar una composición farmacéutica para administración bucal, tal como una pastilla dura para chupar, se mezclan 100 mg de un compuesto inhibidor de HDAC8 selectivo descrito en la presente memoria con 420 mg de azúcar en polvo, con 1,6 ml de jarabe de maíz ligero, 2,4 ml de agua destilada, y 0,42 ml de extracto de menta. La mezcla se combina suavemente y se vierte en un molde para formar una pastilla para chupar adecuada para administración bucal.

Ejemplo 27d: Composición de inhalación

10 Para preparar una composición farmacéutica para administración por inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto inhibidor de HDAC8 selectivo descrito en la presente memoria con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 100 ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9%. La mezcla se incorpora en una unidad de administración por inhalación, tal como un nebulizador, que sea adecuado para administración por inhalación.

Ejemplo 27e: Composición de gel rectal

15 Para preparar una composición farmacéutica para administración rectal, se mezclan 100 mg de un compuesto inhibidor de HDAC8 selectivo descrito en la presente memoria con 2,5 g de metilcelulosa (1.500 mPa), 100 mg de metilparabeno, 5 g de glicerina y 100 ml de agua purificada. Después la mezcla de gel resultante se incorpora a unidades de administración rectal, tales como jeringuillas, que sean adecuadas para administración rectal.

Ejemplo 27f: Formulación de supositorio

20 Se prepara un supositorio de 2,5 g de peso total mezclando un compuesto inhibidor de HDAC8 selectivo descrito en la presente memoria con Witepsol™ H-15 (triglicéridos de ácido graso vegetal saturado; Riches-Nelson, Inc., Nueva York), y tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad por supositorio (mg)
Compuesto inhibidor de HDAC8 selectivo descrito en la presente memoria	500
Witepsol® H-15	resto

Ejemplo 27g: Composición de gel tópico

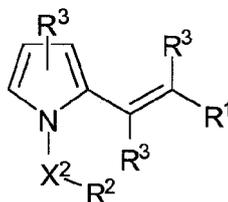
25 Para preparar una composición farmacéutica de gel tópico, se mezclan 100 mg de un compuesto inhibidor de HDAC8 selectivo descrito en la presente memoria con 1,75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de miristato de isopropilo y 100 ml de alcohol purificado USP. Después la mezcla de gel resultante se incorpora en recipientes, tales como tubos, que sean adecuados para administración tópica.

Ejemplo 27h: Composición de solución oftálmica

30 Para preparar una composición farmacéutica de solución oftálmica, se mezclan 100 mg de un compuesto inhibidor de HDAC8 selectivo descrito en la presente memoria con 0,9 g de NaCl en 100 ml de agua purificada y se filtran usando un filtro de 0,2 micrómetros. Después la solución isotónica resultante se incorpora en unidades de administración oftálmica, tales como recipientes para gotas oculares, que sean adecuados para administración oftálmica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula B:



Fórmula B

en donde:

5 R^1 es $-C(=O)NHOH$;

X^2 es un enlace, -alquileo- C_1-C_6 -, -alqueno- C_2-C_6 -, -alquino- C_2-C_6 -, -heteroalquileo- C_1-C_6 -,
 fluoroalquileo- C_1-C_6 -, fluoroalqueno- C_2-C_6 -, fluoroalquino- C_2-C_6 -, haloalquileo- C_1-C_6 -, haloalqueno- C_2-C_6 -, haloalquino- C_2-C_6 -,
 10 -alquileo- C_1-C_3-O -alquileo- C_1-C_3 -, -alquileo- C_1-C_6-NH -, -alquileo- C_1-C_3-NH -alquileo- C_1-C_3 -,
 -alquileo- $C_1-C_6-C(=O)NH$ -, -alquileo- $C_1-C_3-C(=O)NH$ -alquileo- C_1-C_3 -, -alquileo- $C_1-C_6-NHC(=O)$ -,
 -alquileo- $C_1-C_3-NHC(=O)$ -alquileo- C_1-C_3 -, -alquileo- C_1-C_6-S -, -alquileo- C_1-C_3-S -alquileo- C_1-C_3 -,
 -alquileo- $C_1-C_6-S(=O)$ -, -alquileo- $C_1-C_3-S(=O)$ -alquileo- C_1-C_3 -, -alquileo- $C_1-C_6-S(=O)_2$ -, -alquileo- C_1 -
 $C_3-S(=O)_2$ -alquileo- C_1-C_3 -, $-C(=O)$ -, o $-C(=O)$ -alquileo- C_1-C_6 ;

R^2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de arilo, heteroarilo, cicloalquilo- C_3-C_{10} , y
 heterocicloalquilo- C_2-C_{10} ; donde si R^2 está sustituido, entonces R^2 está sustituido con 1, 2 o 3 grupos
 15 seleccionados de entre halógeno, alcoxi- C_1-C_6 -, fluoroalcoxi- C_1-C_6 -, amino-alcoxi- C_1-C_6 -, alquilo- C_1-C_3 -amino-
 alcoxi- C_1-C_3 -, hidroxialquilo- C_1-C_3 -amino-alcoxi- C_1-C_3 -, heterocicloalquilo- C_2-C_8 -alcoxi- C_1-C_3 -,
 heterocicloalquilo- C_2-C_8 -alquilo- C_1-C_2 -, $-CN$ -, $-NO_2$ -, $-CO_2R^{10}$ -, $-C(=O)R^{11}$ -, $-SR^{11}$ -, $-S(=O)R^{11}$ -, $-S(=O)_2R^{11}$ -,
 $-NR^{10}C(=O)R^{11}$ -, $-C(=O)N(R^{10})_2$ -, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ -, $-NR^{10}S(=O)_2R^{11}$ -, $OC(=O)N(R^{10})_2$ -, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$ -,
 20 $OC(=O)OR^{11}$ -, $-NHC(=O)NH-R^{11}$ -, $-OC(=O)R^{11}$ -, $-N(R^{10})_2$ -, -alquilo- $C_1-C_2-N(R^{10})_2$ -, -alquilo- C_1-C_6 -,
 fluoroalquilo- C_1-C_6 -, alqueno- C_2-C_6 -, alquino- C_2-C_6 -, heteroalquilo- C_1-C_6 -, cicloalquilo- C_3-C_8 -,
 heterocicloalquilo- C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no
 sustituido;

R^{10} es hidrógeno, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo- C_1-C_6 -, fluoroalquilo- C_1 -
 C_6 -, heteroalquilo- C_1-C_6 -, cicloalquilo- C_3-C_8 -, heterocicloalquilo C_2-C_8 -, arilo y heteroarilo;

25 R^{11} es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo- C_1-C_6 -, fluoroalquilo- C_1-C_6 -,
 cicloalquilo- C_3-C_8 -, heterocicloalquilo- C_2-C_8 -, arilo y heteroarilo;

30 cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alqueno- C_2-C_6
 sustituido o no sustituido, alquino- C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi- C_1-C_6 sustituido o no sustituido,
 fluoroalcoxi- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o
 no sustituido, o aminoalquilo- C_1-C_6 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, o profármaco
 farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

cada R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo- C_1-C_4 .

35 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde:

cada R^3 es hidrógeno.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

40 X^2 es un enlace, -alquileo- C_1-C_6 -, -alquileo- C_1-C_6-O -, -alquileo- C_1-C_3-O -alquileo- C_1-C_3 -, -alquileo- C_1 -
 C_6-NH -, -alquileo- C_1-C_3-NH -alquileo- C_1-C_3 -, -alquileo- $C_1-C_6-C(=O)NH$ -, -alquileo- $C_1-C_3-C(=O)NH$ -
 -alquileo- C_1-C_3 -, -alquileo- $C_1-C_6-NHC(=O)$ -, -alquileo- $C_1-C_3-NHC(=O)$ -alquileo- C_1-C_3 -, -alquileo- C_1-C_6 -
 S -, -alquileo- C_1-C_3-S -alquileo- C_1-C_3 -, -alquileo- $C_1-C_6-S(=O)$ -, -alquileo- $C_1-C_3-S(=O)$ -alquileo- C_1-C_3 -,
 -alquileo- $C_1-C_6-S(=O)_2$ -, -alquileo- $C_1-C_3-S(=O)_2$ -alquileo- C_1-C_3 -, $-C(=O)$ -, o $-C(=O)$ -alquileo- C_1-C_6 .

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:

- R^2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo C₃-C₆, y heterocicloalquilo-C₂-C₆ monocíclico; donde si R^2 está sustituido, entonces R_2 está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi-C₁-C₄, fluoroalcoxi-C₁-C₄, heterocicloalquilo-C₃-C₆-alquilo-C₁-C₂, -CN, -NO₂, -CO₂R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S-R¹¹, -S(=O)-R¹¹, -S(=O)₂-R¹¹, -NHC(=O)-R¹¹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NHS(=O)₂-R¹¹, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NHC(=O)O-R¹¹, -OC(=O)O-R¹¹, -NHC(=O)NH-R¹¹, -OC(=O)-R¹¹, -N(R¹⁰)₂, -alquilo-C₁-C₂-N(R¹⁰)₂, -alquilo-C₁-C₄, fluoroalquilo-C₁-C₄, heteroalquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, heterocicloalquilo-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.
- 5
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:
- 10 X^2 es un enlace, -alquileno-C₁-C₄, -alquileno-C₁-C₄-O-, -alquileno-C₁-C₄-C(=O)NH-, -alquileno-C₁-C₄-NHC(=O)-, -alquileno-C₁-C₄-S-, -alquileno-C₁-C₄-S(=O)-, -alquileno-C₁-C₄-S(=O)₂-, -C(=O)-, o -C(=O)-alquileno-C₁-C₄.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde:
- X^2 es -alquileno-C₁-C₄ o -alquileno-C₁-C₄-O-;
- 15 R^2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre fenilo y heteroarilo monocíclico.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde:
- R^2 es un fenilo sustituido o no sustituido, o un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido; donde si R^2 está sustituido, entonces R^2 está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi-C₁-C₄, fluoroalcoxi-C₁-C₄, heterocicloalquilo-C₃-C₆-alquilo-C₁-C₂, -CN, -CO₂R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -NHC(=O)-R¹¹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NHS(=O)₂-R¹¹, -N(R¹⁰)₂, -alquilo-C₁-C₂-N(R¹⁰)₂, -alquilo-C₁-C₄, fluoroalquilo-C₁-C₄, y heteroalquilo-C₁-C₄.
- 20
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde:
- R^2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, pirrolilo, tiofenilo y furanilo.
- 25
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde:
- R^2 es un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde:
- R^2 es un fenilo sustituido o no sustituido.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde:
- 30 X^2 es -alquileno-C₁-C₄.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde:
- X^2 es -alquileno-C₁-C₄-O-.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o un solvato farmacéuticamente aceptable, sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35
15. Una composición como se define en un cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una composición como se define en la reivindicación 14, para uso en el tratamiento de linfoma o leucemia de linfocitos T en un mamífero necesitado del mismo.