(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 592 278**

(51) Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)
C07C 233/78 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2011** **PCT/US2011/021982**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2011** **WO11091213**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2011** **E 11735212 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016** **EP 2526093**

(54) Título: **Compuestos de amidas inversas como inhibidores de proteína desacetilasa y sus métodos de uso**

(30) Prioridad:

22.01.2010 US 336460 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2016

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

VAN DUZER, JOHN, H.;
MAZITSCHEK, RALPH;
OGIER, WALTER;
BRADNER, JAMES, ELLIOTT;
HUANG, GUOXIANG;
XIE, DEJIAN y
YU, NAN

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 592 278 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de amidas inversas como inhibidores de proteína desacetilasa y sus métodos de uso

Beneficio de prioridad

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud Provisional de Estados Unidos Núm. 61/336.460, presentada el 22 de enero de 2010.

Antecedentes de la invención

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

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

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

El agresoma fue descrito por primera vez en 1998, cuando se informó de que había una apariencia de cuerpos de inclusión perinuclear asociados a los microtúbulos en las células que expresan en exceso el alelo ΔF508 patológico del receptor de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Informes posteriores identificaron un aspecto patológico del agresoma con la presenilina-1 expresada en exceso (Johnston JA, et al. J Cell Biol. 1998;143: 1883-98), la parquina (Junn E, et al. J Biol Chem. 2002; 277: 47870-47877), la proteína de la mielina periférica PMP22 (Notterpek L, et al. Neurobiol Dis. 1999; 6: 450-460), la nucleoproteína del virus de la influenza (Anton LC, et al. J Cell Biol. 1999; 146: 113-124), una quimera de GFP y la proteína de transporte de membrana pi 15 (García Mata R, et al. J Cell Biol. 1999; 146: 1239-1254) y en particular las cadenas ligeras amiloides (Dui JL, et al. J Cell Biol. 2001; 152: 705-716). Se han establecido sistemas de modelos para estudiar el transporte de agregados de proteína al agresoma ubiquitinados (F508 CFTR) (Johnston JA, et al. J Cell Biol. 1998; 143: 1883-98) y no ubiquitinados (GFP-250) (Garcia-Mata R, et al. J Cell Biol. 1999; 146: 1239-54). Las proteínas secretoras, mutadas y de tipo salvaje pueden suponer intermedios cinéticos inestables que dan como resultado agregados estables no susceptibles de degradación a través del estrecho canal del proteasoma 26S. Estos complejos experimentan transporte activo, retrógrado por dineína al agresoma pericentriolar, mediado en parte por una histona desacetilasa citoplasmática, HDAC6 (Kawaguchi Y, et al. Celda. 2003;1 15:727-738). Las histona desacetilasas son una familia de al menos 11 hidrolasas de unión a zinc, que catalizan la desacetilación de residuos de lisina en las

proteínas histonas. La inhibición de HDAC da como resultado hiperacetilación de la cromatina, alteraciones en la transcripción, detención del crecimiento y apoptosis en líneas celulares de cáncer. Las pruebas clínicas de fase temprana con los inhibidores de HDAC no selectivos disponibles demuestran respuestas en las neoplasias hematológicas incluyendo el mieloma múltiple, aunque con una toxicidad significativa. Es de destacar que se ha informado de sinergia in vitro de agentes quimioterapéuticos convencionales (tales como melfalán) con bortezomib en líneas celulares de mieloma, aunque no se propuso la inhibición doble del proteasoma-agresoma. Hasta hace poco no eran conocidos los inhibidores de HDAC selectivos.

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

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

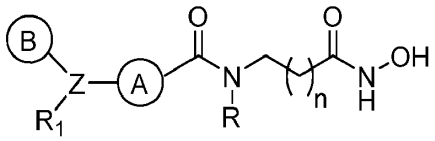
La actividad aberrante de la histona desacetilasa también se ha relacionado con diversos trastornos neurológicos y neurodegenerativos, incluyendo el ictus, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Alzheimer. La inhibición de HDAC puede inducir la expresión de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

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

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de desarrollo de nuevos inhibidores de histona desacetilasas y tubulina histona desacetilasas. En particular, los inhibidores que son más potentes y/o más específico para su diana concreta que los inhibidores de HDAC y TDAC conocidos. Los inhibidores de HDAC específicos para una determinada clase o miembro de la familia HDAC serían particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas y de trastornos por depósito de proteínas y en el estudio de las HDAC, en particular HDAC6. Los inhibidores que son específicos para HDAC frente TDAC y viceversa también son útiles en el tratamiento de la enfermedad y de sondeo vías biológicas. La presente invención proporciona nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas de los mismos, y compuestos para su uso en métodos para tratar trastornos relacionados con HDAC6 incluyendo cánceres, trastornos inflamatorio, autoinmunológicos, neurológicos y neurodegenerativos.

Compendio de la invención

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



(I);

o una sal, o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde,
Z es N o CR*, en donde R* es un alquilo opcionalmente sustituido, un acilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_1 es (i) H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, C(O)-R_2, C(O)O-R_2, más o menos)$_p$, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o (ii) cuando Z es CR*, R_1 puede estar opcionalmente sustituido alquilo ramificado, OR_3O N (R_3)(R_3), -CH_2CH_2OH, OCH_2CH_2OH, SH, o tioalcoxi;
R es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;
cada R_2 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
cada R_3 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
n es 4, 5, 6, 7 o 8; y
p es 0, 1, o 2.

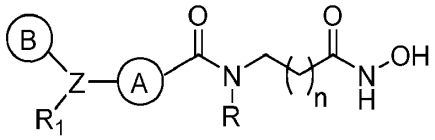
En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un éster, o sal del mismo, farmacéuticamente aceptables, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente para su uso en un método de inhibición de una histona desacetilasa (HDAC) en un sujeto.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por HDAC-6 en un sujeto.

En otros aspectos, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible a mieloma múltiple.

En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende un compuesto capaz de inhibir la actividad de HDAC seleccionado de uno o más compuestos de fórmula I



(I);

o una sal, o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde,

Z es N o CR*, en donde R* es un alquilo opcionalmente sustituido, un acilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_1 es (i) H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, C(O)-R_2, C(O)O-R_2, o S(O)$_p$, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o (ii) cuando Z es CR*, R_1 puede estar opcionalmente sustituido alquilo ramificado, OR3, o N(R_3)(R_3), -CH_2CH_2OH, OCH_2CH_2OH, SH, o tioalcoxi;
R es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;
cada R_2 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
cada R_3 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
n es 4, 5, 6, 7 o 8; y
p es 0, 1, o 2;

e instrucciones para su uso en el tratamiento de mieloma múltiple.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

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

El término "alquilo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada que contienen, en ciertas realizaciones, entre uno y seis, o uno y ocho átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de los radicales alquilo C1-C6 incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo, n-hexilo; y los ejemplos de los radicales alquilo C_1-C_8 incluyen, pero no se limitan a radicales, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo, n-hexilo, heptilo, y octilo.

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

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

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

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

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

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

El término "cicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, denota un grupo monovalente derivado de un compuesto anular carbocíclico monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado. Los ejemplos de cicloalquilo C_3-C_8 incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclooctilo; y los ejemplos de cicloalquilo C_3-C_{12} incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2,2,1]heptilo, y biciclo[2,2,2]octilo. También se contemplan los grupos monovalentes derivados de un compuesto anular carbocíclico monocíclico o policíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, y similares.

El término "heteroarilo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a radicales o sistemas anulares mono- o poli-cíclicos (p. ej., bi- o tri-cíclicos o más) fusionados o no fusionados, que tienen al menos un anillo aromático, que tiene de cinco a diez átomos anulares de los cuales se ha seleccionado un átomo anular entre S, O y N; cero, uno o dos átomos anulares son heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre S, O y N; y los átomos anulares restantes son carbono. El heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, quinoxalinilo, y similares.

El término "heteroaralquilo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un residuo de alquilo anclado a un anillo de heteroarilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, piridinilmetilo, pirimidiniletilo y similares.

El término "heterocicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un anillo no aromático de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o un grupo bi- o tri-cíclico fusionado de sistema no fusionado, donde (i) cada anillo contiene entre

uno y tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada anillo de 5 miembros tiene de 0 a 1 dobles enlaces y cada anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces, (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y (iv) cualquiera de los anillos anteriores puede estar fusionado a un anillo de benceno. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, [1,3]dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, y tetrahidrofurilo.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura de -NH(alquilo C1-C12) donde alquilo C1-C12 se define como antes.

El término "acilo" incluye residuos derivados de ácidos, incluyendo pero limitados a ácidos carboxílicos, ácidos carbámicos, ácidos carbónicos, ácidos sulfónicos, y ácidos fosforosos. Los ejemplos incluyen carbonilos alifáticos, carbonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, sulfinilos aromáticos, sulfinilos alifáticos, fosfatos aromáticos y fosfatos alifáticos. Los ejemplos de carbonilos alifáticos incluyen, pero no se limitan a, acetilo, propionilo, 2-fluoroacetilo, butirilo, 2-hidroxiacetilo, y similares.

De acuerdo con la invención, cualquiera de los arilos, arilos sustituidos, heteroarilos y heteroarilos sustituidos descritos en la presente memoria, puede ser cualquier grupo aromático. Los grupos aromáticos pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Los términos "hal", "halo" y "halógeno", según se utilizan en la presente memoria, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "oxo" según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un oxígeno que está anclado a un carbono, preferiblemente mediante un doble enlace (p. ej., carbonilo).

Según se describe en la presente memoria, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra en general anteriormente, o como se ejemplifica mediante las clases, subclases, y especies de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se utiliza indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere a la sustitución de radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Los términos "opcionalmente sustituido", "alquilo opcionalmente sustituido", "opcionalmente sustituido "alquenilo opcionalmente sustituido", "alquinilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "cicloalquenilo opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "aralquilo opcionalmente sustituido", "heteroaralquilo opcionalmente sustituido", "heterocicloalquilo opcionalmente sustituido", y cualquier otro grupo opcionalmente sustituido según se utiliza en la presente memoria, se refieren a grupos que están sustituidos o no sustituidos mediante la sustitución independiente de uno, dos, o tres o más de los átomos de hidrógeno del mismo por sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a:

alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
-F, -Cl, -Br, -I,
-OH, hidroxi protegido, oxígeno, oxo,
$-NO_2$, -CN,
$-NH_2$, amino protegido, -NH-alquilo C_1-C_{12}, -NH-arilo, dialquilamino, -O-alquilo C_1-C_{12}, -O-arilo,
-C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-,
-C(O)-alquilo C1-C12, -C(O)-cicloalquilo C3-C12, -C(O)-arilo, -C(O)heteroarilo, -C(O)heterocicloalquilo,
-C(O)O-alquilo C1-C12, -C(O)O-cicloalquilo C3-C12, -C(O)O-arilo, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heterocicloalquilo,
$-CONH_2$, -CONH-alquilo C1-C12, -CONH-arilo,
OCO_2-alquilo C1-C12, $-OCO_2$-arilo, $-OCONH_2$, -OCONH-alquilo C1-C12, -OCONH-arilo,
-NHC(O)-alquilo C1-C12, -NHC(O)-arilo, $-NHCO_2$-alquilo C1-C12, $-NHCO_2$-arilo,
-S(O)-alquilo C1-C12, - S(O)arilo, $-SO_2NH$ alquilo C1-C12, $-SO_2NH$-arilo,
$-NHSO_2$-alquilo C1-C12, $NHSO_2$-arilo,
-SH, -S-alquilo C1-C12, o -S-arilo.

En ciertas realizaciones, los grupos opcionalmente sustituidos incluyen los siguientes: alquilo C1-C12, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C3-C12, arilo C_3-C_{12}, heterocicloalquilo C_3-C_{12}, heteroarilo C_3-C_{12}, arilalquilo C_4-C_{12}, o heteroarilalquilo C_2-C_{12}.

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

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

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

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

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

Según se utiliza en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales de los compuestos formados mediante el procedimiento de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido no tóxicas que son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Adicionalmente las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y arilsulfonato.

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

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" según se utiliza en la presente memoria se refiere a aquellos profármacos de los compuestos formados por medio del procedimiento de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores con toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas, y similares, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso pretendido, así como las formas de ion híbrido, cuando sea

posible, de los compuestos de la presente invención. "Profármaco", según se utiliza en la presente memoria significa un compuesto que es convertible in vivo por medios metabólicos (p. ej. por hidrólisis) para proporcionar cualquier compuesto esbozado por las fórmulas de la presente invención. Varias formas de profármacos son conocidas en la técnica, por ejemplo, como comentan Bundgaard, (ed.), en Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (Ed.), Metods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (Ed). "Design y Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design y Development, Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38 (1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77: 285 y sig. (1988); Higuchi y Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); y Bernard Testa y Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology", John Wiley y Sons, Ltd. (2002).

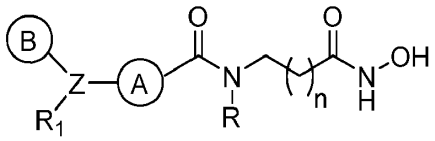
Por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen grupos amino, amido, hidroxi o carboxílico se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (p. ej., dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos están unidos covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxi o ácido carboxílico de compuestos de la invención. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a los 20 aminoácidos de origen natural comúnmente designados por símbolos de tres letras y también incluye 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metioninasulfona. También están abarcados tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se pueden derivatizar como amidas o ésteres de alquilo. Los grupos hidroxilo libres se pueden derivatizar utilizando grupos que incluyen pero no se limitan a hemisuccinatos, ésteres fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxicarbonilos, como se indica en Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 1 15. Los profármacos carbamato de grupos hidroxi y amino también están incluidos, puesto que son profármacos carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxi. También se incluye la derivatización de grupos hidroxi como (aciloxi)metil- y (aciloxi)etil-eteres en donde el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen pero no se limitan a éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito anteriormente. Los profármacos de este tipo se describen en J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Las aminas libres también se pueden derivatizar como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos radicales profármaco pueden incorporar grupos que incluyen pero no se limitan a funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

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

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

Compuestos de la invención

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



(I);

o una sal, o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde,

Z es N o CR*, en donde R* es un alquilo opcionalmente sustituido, un acilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_1 es (i) H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, C(O)-R_2, C(O)O-R_2, o $S(O)_p$, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o (ii) cuando Z es CR*, R_1 puede ser alquilo ramificado opcionalmente sustituido, OR_3, o $N(R_3)(R_3)$, $-CH_2CH_2OH$, OCH_2CH_2OH, SH, o tioalcoxi;

R es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;
cada R_2 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
cada R_3 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
n es 4, 5, 6, 7 o 8; y
p es 0, 1, o 2.

En una realización, el anillo A es fenilo, naftilo, antracenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, triazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo, o 5,6,7,8- tetrahidroisoquinolina; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En otra realización, el anillo B es fenilo, naftilo, antracenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, triazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo, o 5,6,7,8- tetrahidroisoquinolina; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R_1 es H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R_1 es OH o alcoxi.

En una realización adicional, R_1 es H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, fenilo, naftilo, piridinilo, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, O-Pr, O-iPr, S-Bu, O-sBu, u O-tBu; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

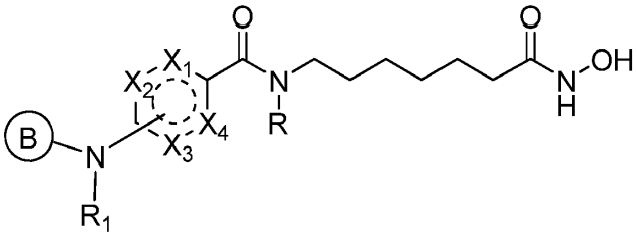
En diversas realizaciones, R_1 es OH, alcoxi, NH_2, NH(alquilo), N(alquil)(alquilo), NH-arilo, NH-heteroarilo, N(aril)(arilo), N(aril)(heteroarilo), o N(heteroarilo)(heteroarilo).

En otras realizaciones, el carbonilo y el grupo Z anclado al anillo A se disponen en posición para entre sí.

En otras realizaciones, el carbonilo y grupo Z anclado al anillo A se disponen en posición meta entre sí.

En otra realización, el carbonilo y el grupo Z anclado al anillo A se disponen en posición orto entre sí.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula II:



(II);

o una sal, o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde,

cada uno de X_1, X_2, X_3 o X_4 es independientemente N, CR', O, S, NCR, CR'CR', OCR', SCR', o está ausente, en donde hasta tres de X_1, X_2, X_3 o X_4 pueden ser N;
el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_1 es H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, C(O)-R2, o C(O)O-R_2, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;
R es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;
cada R' es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, halo, OH, NH_2, NHR", haloalquilo, CN, N_3, NO_2;
R" es H o alquilo; y
R_2 es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, X_1, X_2, X_3 y X_4 son todos CR'.

En otras realizaciones, X_2 y X_3, son N y X_1 y X_4 son CR'.

En otra realización, X_2 y X_3, son CR' y X_1 y X_4 son N.

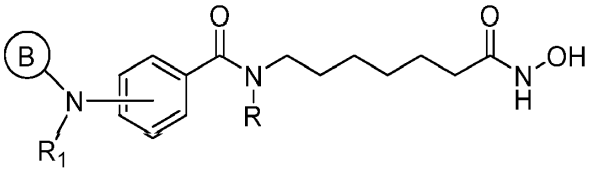
En otras realizaciones más, X_2, es N; X_3 es S, N u O; X_1 es CR' y X_4 está ausente.

En una realización, el anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En una realización adicional, el anillo B está sustituido con alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, haloalquilo, hal, OH, NH_2, NHR", CN, N_3, o NO_2.

En ciertas realizaciones, R_1 es H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

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



(III);

o una sal, o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde,

el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_1 es H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, C(O)-R_2, o C(O)O-R_2, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;
R_2 es heteroarilo opcionalmente sustituido, y
R es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;

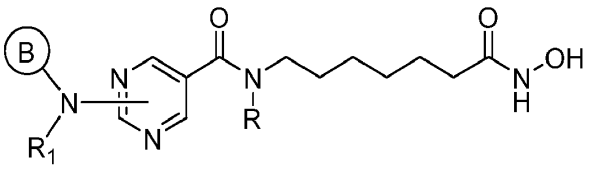
En una realización, el anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En una realización adicional, el anillo B está sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, hal, OH, NH_2, CN, o NO_2.

En otras realizaciones, R_1 es H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, C(O)-R_2, o C(O)O-R_2, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En diversas realizaciones, R_2 es piridinilo opcionalmente sustituido.

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



(IV);

o una sal, o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde,

el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_1 es H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y
R es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, el anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

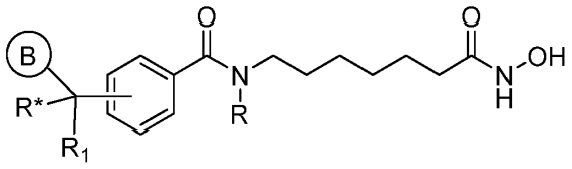
En una realización adicional, el anillo B está sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, halo, OH, NH_2, CN, o NO_2.

En otras realizaciones, R_1 es H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En otra realización, R_1 está sustituido con OH o halo.

En ciertas realizaciones, el anillo formado por el anillo B y R_1 es piperidina, pirrolidina, tetrahidroquinolina, morfolina, piperazina, tetrahidro-triazolo pirazina, o diazepan, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

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



(VI);

o una sal, o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde,

el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R* es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_1 es H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, OH, alcoxi, NH_2, NH(alquilo), o N(alquil)(alquilo); y
R es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido.

En una realización, el anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o tiazol; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En otra realización, R* es metilo, trifluorometilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o tiazol; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R_1 es OH, metoxi, o etoxi.

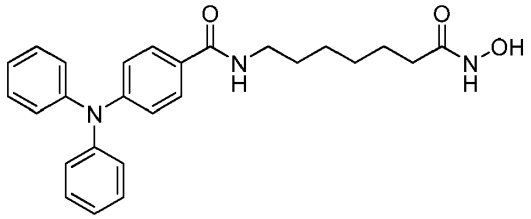
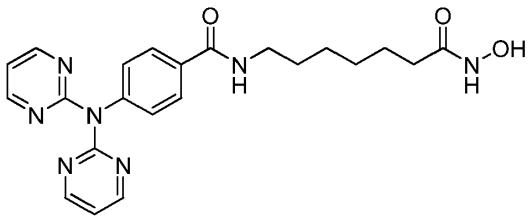
En diversas realizaciones, el anillo B y R* están cada uno independientemente sustituidos con uno o más de alquilo, halógeno, o $C(O)NR_XR_Y$, en donde R_X es H o alquilo, y R_Y es H o alquilo.

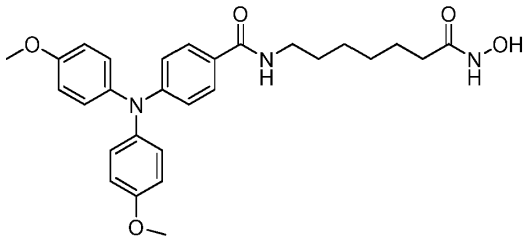
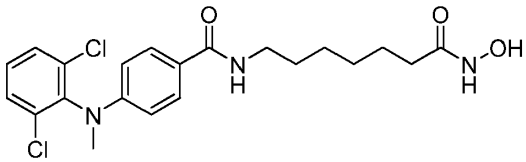
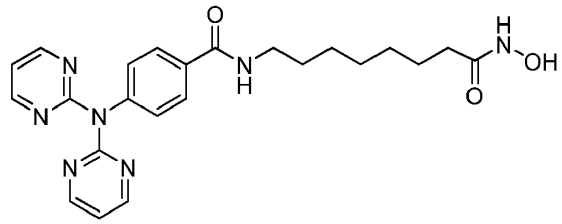
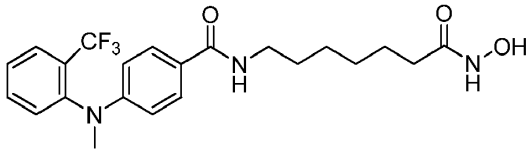
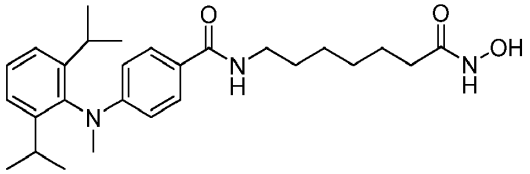
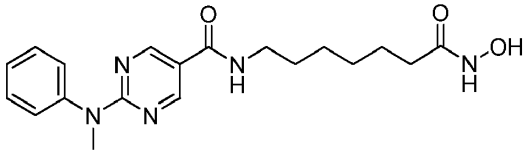
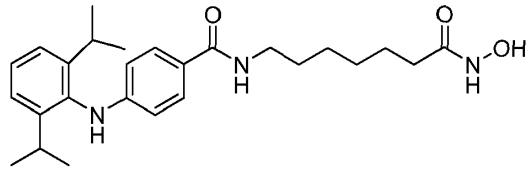
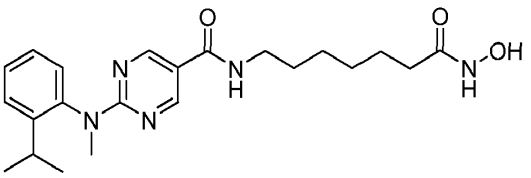
En otras realizaciones, el anillo B y R* están cada uno independientemente sustituidos con uno o más de metilo, F, o $C(O)N(Me)_2$.

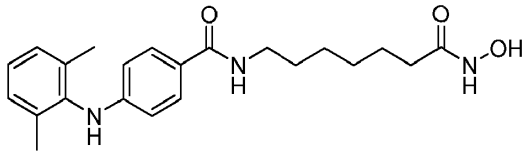
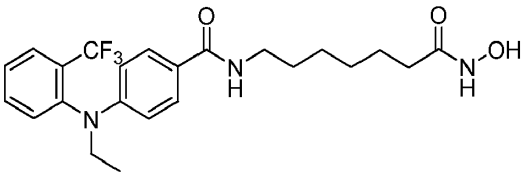
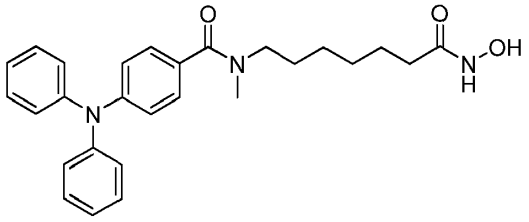
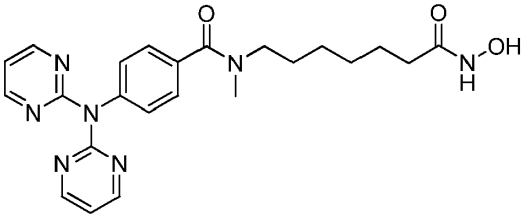
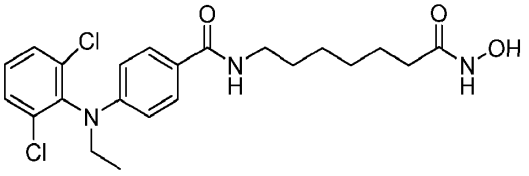
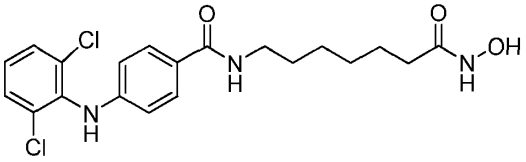
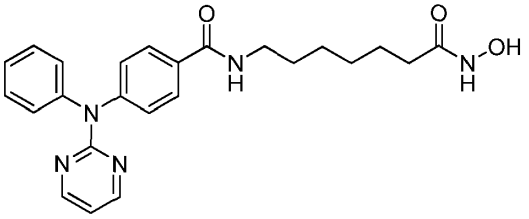
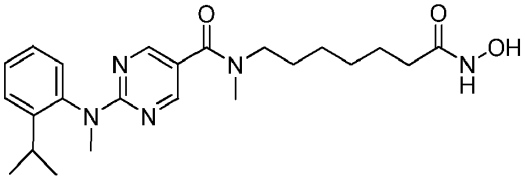
En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un éster farmacéuticamente aceptable, o sal del mismo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

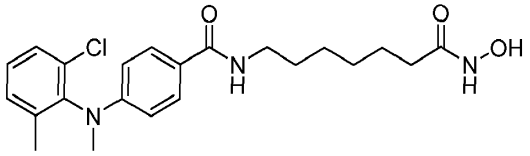
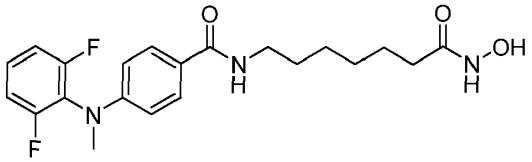
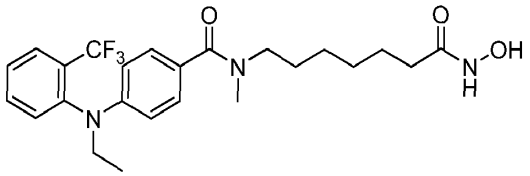
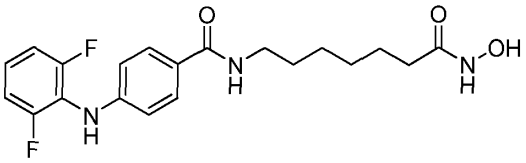
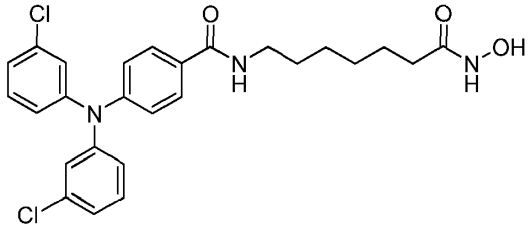
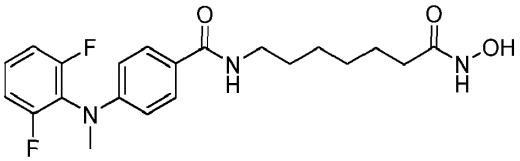
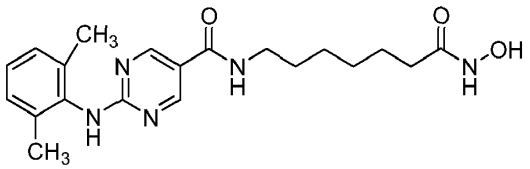
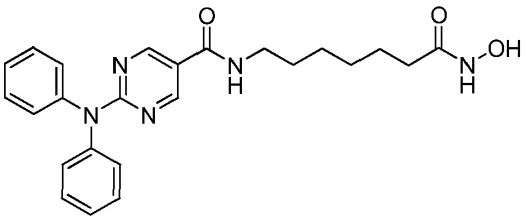
Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos de la Tabla 1 siguiente, que caen bajo el alcance de la reivindicación 1. Todas las realizaciones que no estén comprendidas por la fórmula (I) de la reivindicación 1 representan ejemplos de referencia.

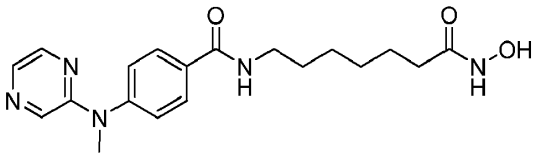
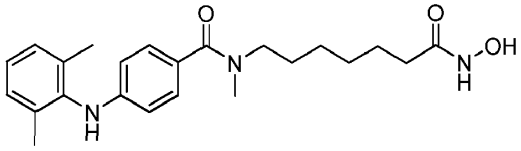
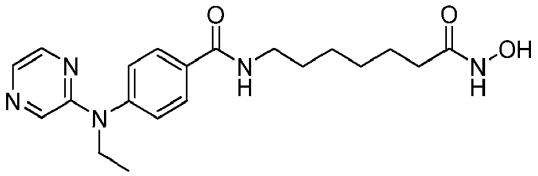
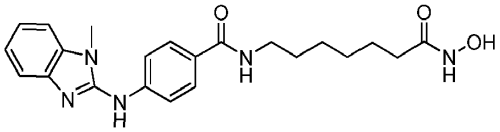
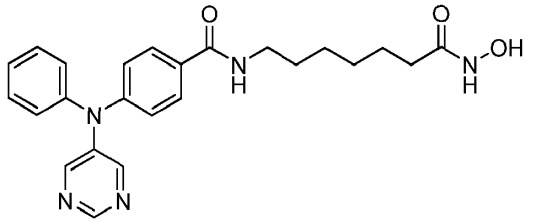
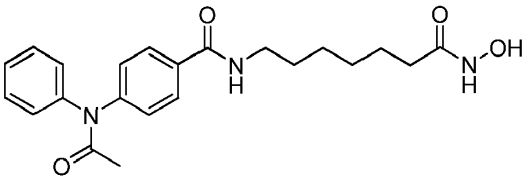
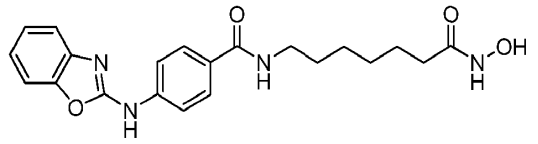
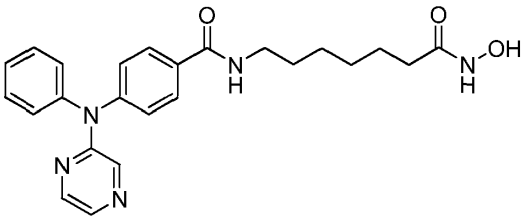
Tabla 1

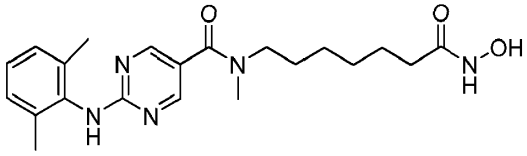
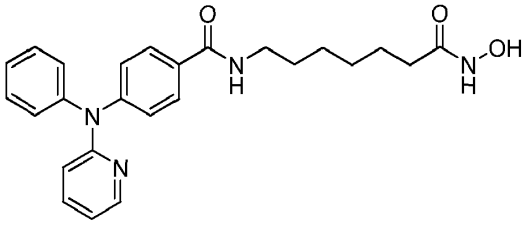
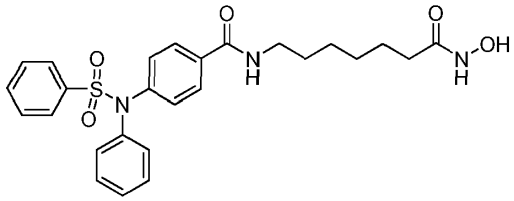
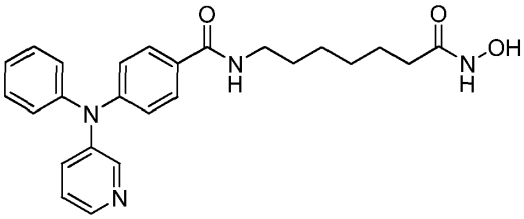
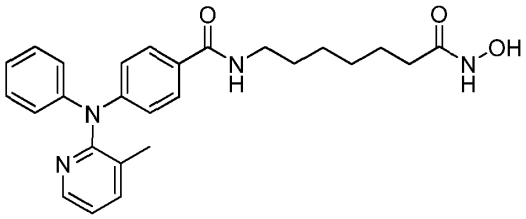
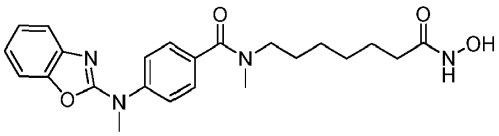
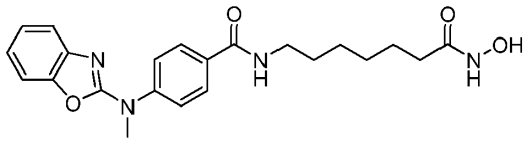
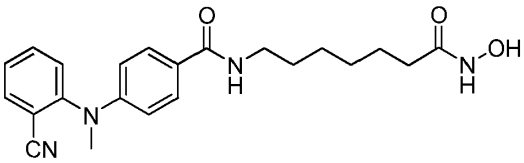
	
4-(difenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	4-(dipirimidin-2-ilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 18 HDAC3 = 316	CI_{50}(nM) HDAC6 = 174 HDAC3 = 1089

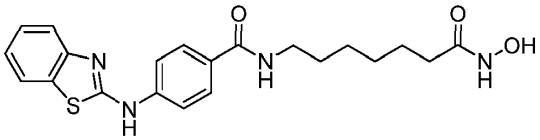
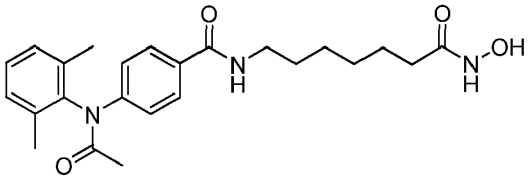
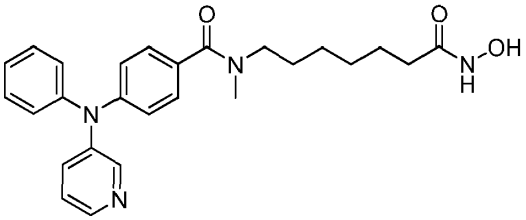
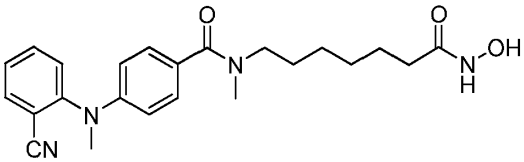
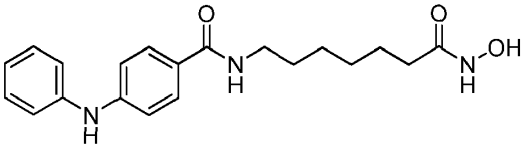
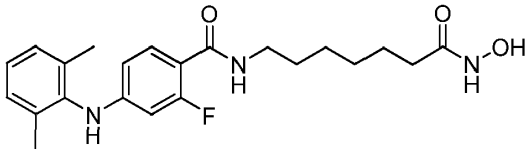
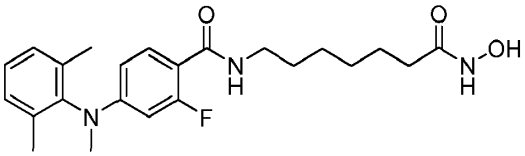
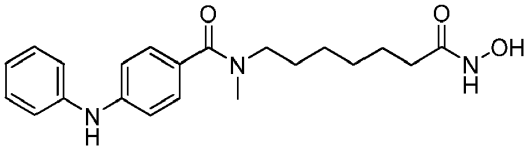
	
4-(bis(4-metoxifenil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	4-((2,6-diclorofenil)(metil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 200 HDAC3 = 2001	CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 29
	
4-(dipilimidin-2-ilamino)-N-(8-(hidroxiamino)-8-oxooctil)benzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(metil(2-(trifluorometil)fenil)amino)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 110 HDAC3 = 208	CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 36
	
4-((2,6-diisopropilfenil)(metil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(metil(fenil)amino)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 45 HDAC3 = 1074	CI_{50}(nM) HDAC6 = 6 HDAC3 = 47
	
4-(2,6-diisopropilfenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-((2-isopropilfenil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 20 HDAC3 = 369	CI_{50}(nM) HDAC6 = 7 HDAC3 = 73

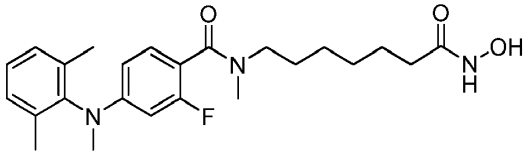
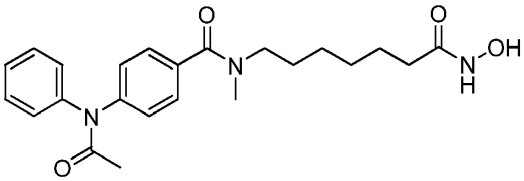
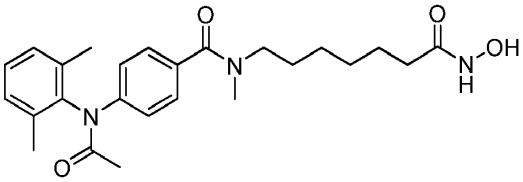
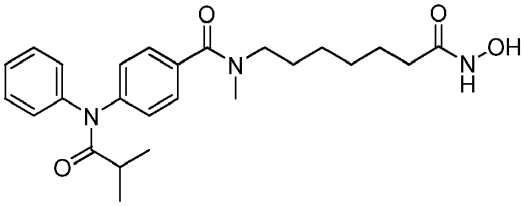
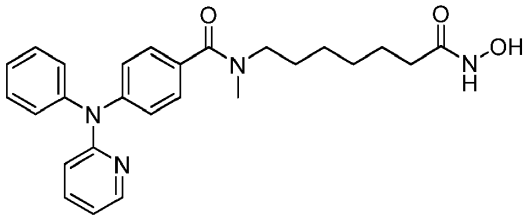
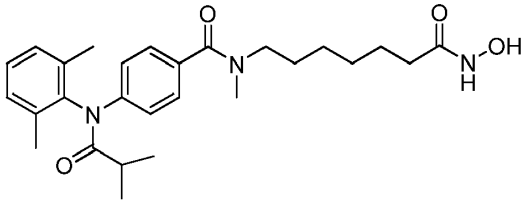
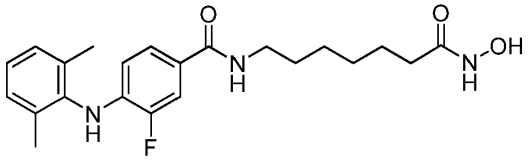
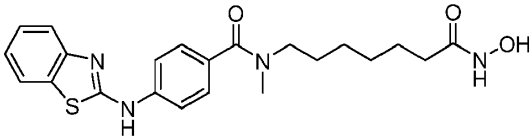
	
4-(2,6-dimetilfenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	4-(etil(2-(trifluorometil)fenil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 59	CI_{50}(nM) HDAC6 = 5 HDAC3 = 46
	
4-(difenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	4-(dipirimidin-2-ilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 82 HDAC3 = 313	CI_{50}(nM) HDAC6 = 198 HDAC3 = 1237
	
4-((2,6-diclorofenil)(etil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	4-(2,6-diclorofenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 8 HDAC3 = 71	CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 28
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(fenil(pirimidin-2-il)amino)benzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-((2-isopropilfenil)(metil)amino)-N-metilpirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 65	CI_{50}(nM) HDAC6 = 50 HDAC3 = 642

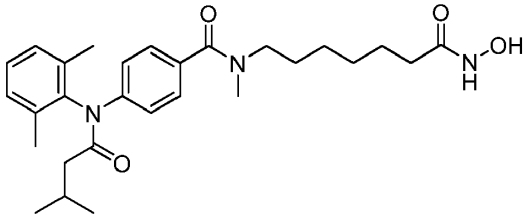
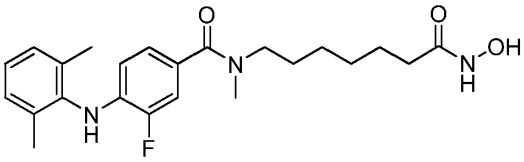
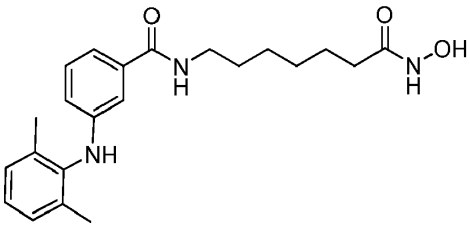
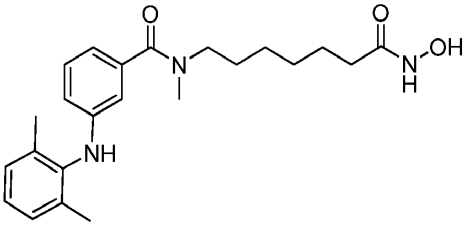
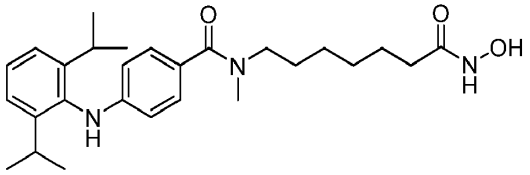
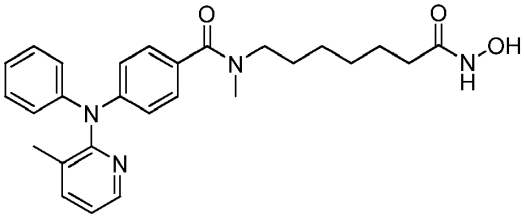
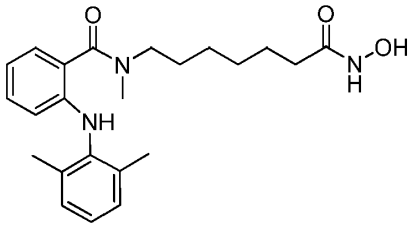
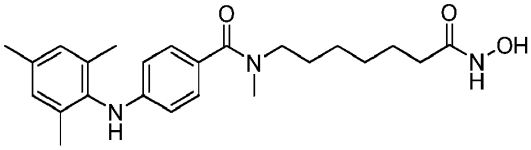
	
4-((2-cloro-6-metilfenil)(metil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	4-((2,6-difluorofenil)(metil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 4 HDAC3 = 58	CI_{50}(nM) HDAC6 = 2 HDAC3 = 17
	
4-(etil(2-(trifluorometil)fenil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	4-(2,6-difluorofenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 39 HDAC3 = 58	CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 25
	
4-(bis(3-clorofenil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	7-(4-((2,6-difluorofenil)(metil)amino)benzilamino)-N-hidroxi heptanamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 858 HDAC3 = 11813	CI_{50}(nM) HDAC6 = 121 HDAC3 = 67
	
2-(2,6-dimetilfenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida	2-(difenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 33 HDAC3 = 505	CI_{50}(nM) HDAC6 = 10 HDAC3 = 84

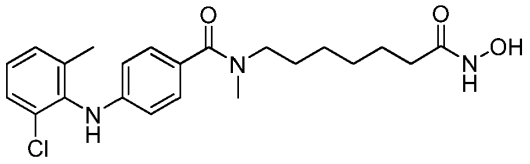
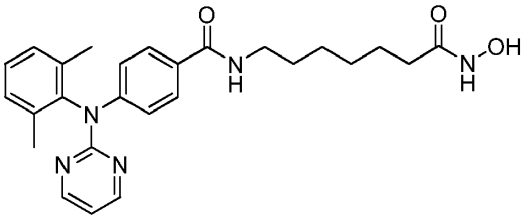
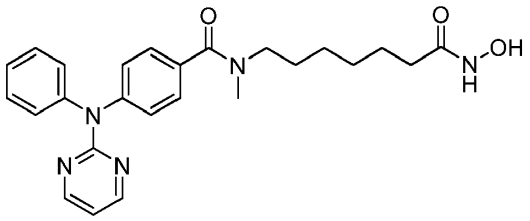
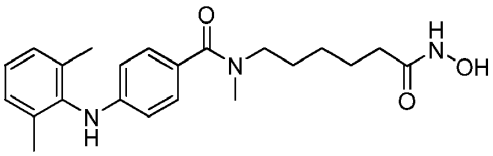
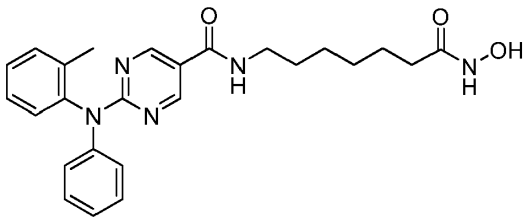
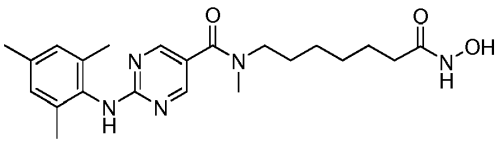
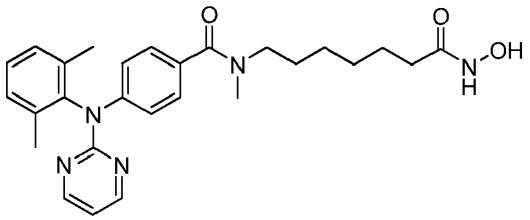
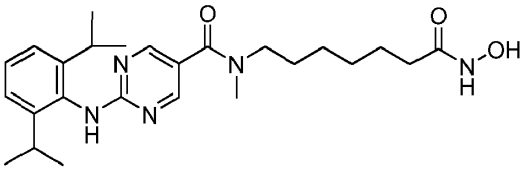
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(metil(pirazin-2-il)amino)benzamida	4-(2,6-dimetilfenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 21 HDAC3 = 93	CI_{50}(nM) HDAC6 = 7 HDAC3 = 304
	
4-(etil(pirazin-2-il)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 11 HDAC3 = 93	CI_{50}(nM) HDAC6 = 9 HDAC3 = 57
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(fenil(pirimidin-5-il)amino)benzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(N-fenilacetamido)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 12 HDAC3 = 92	CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 67
	
4-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(fenil(pirazin-2-il)amino)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 22	CI_{50}(nM) HDAC6 = 14 HDAC3 = 64

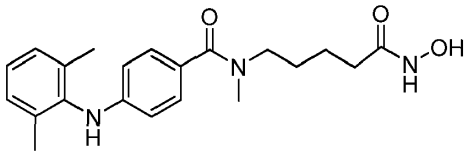
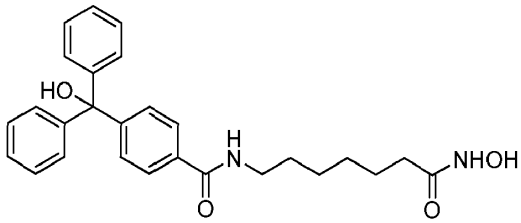
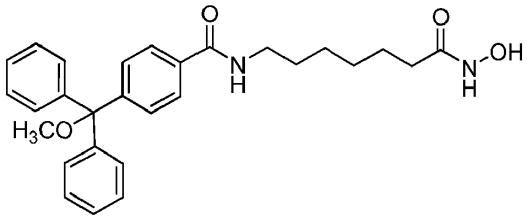
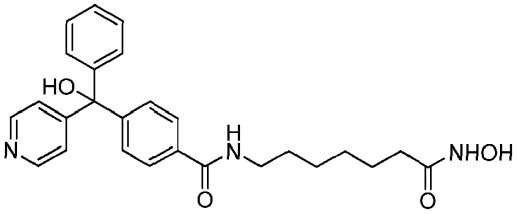
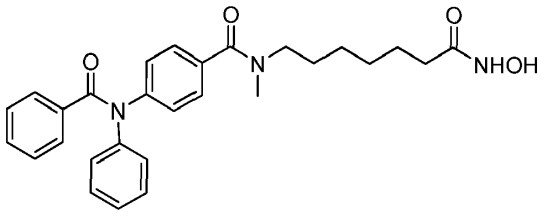
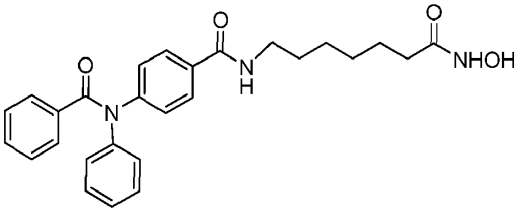
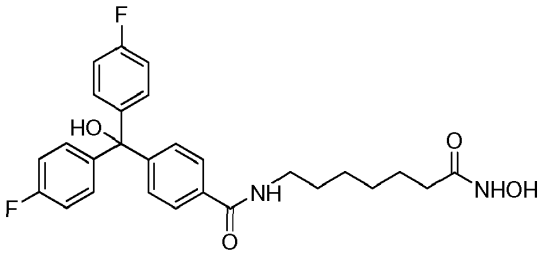
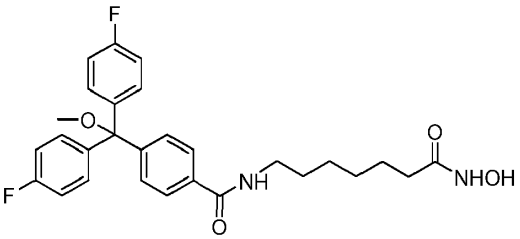
	
2-(2,6-dimetilfenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilpirimidin-5-carboxamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(fenil(piridin-2-il)amino)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 33 HDAC3 = 387	CI_{50}(nM) HDAC6 = 14 HDAC3 = 61
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(N-fenilfenilsulfonamido)benzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(fenil(piridin-3-il)amino)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 15 HDAC3 = 84	CI_{50}(nM) HDAC6 = 21 HDAC3 = 66
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-((3-metilpiridin-2-il)(fenil)amino)benzamida	4-(benzo[d]oxazol-2-il(metil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 20 HDAC3 = 69	CI_{50}(nM) HDAC6 =107 HDAC3 = 294
	
4-(benzo[d]oxazol-2-il(metil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	4-((2-cianofenil)(metil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 11 HDAC3 = 83	CI_{50}(nM) HDAC6 = 4 HDAC3 = 23

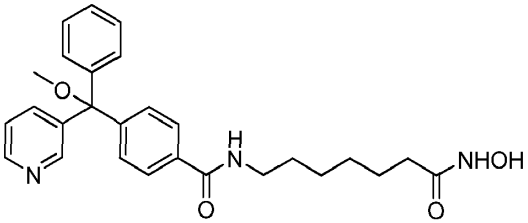
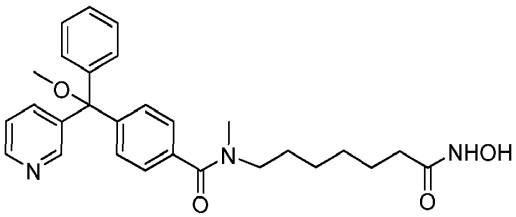
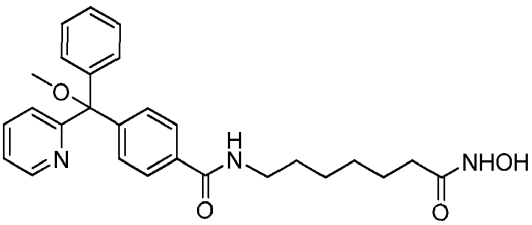
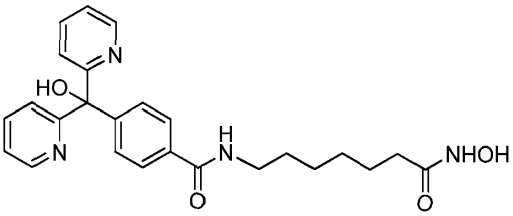
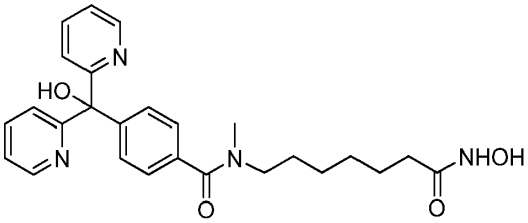
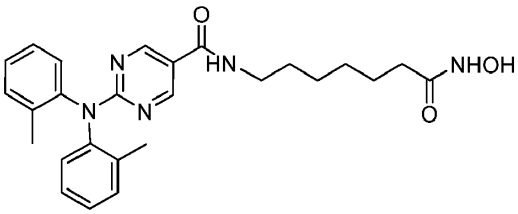
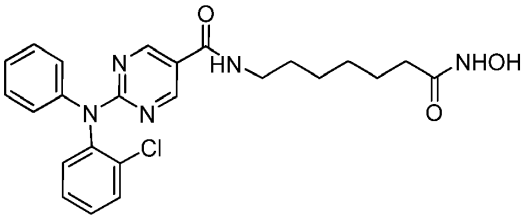
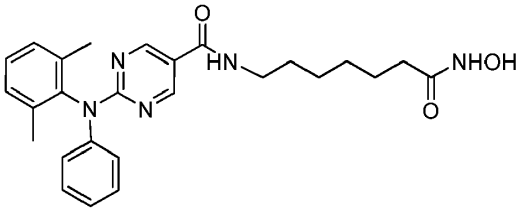
	
4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	4-(N-(2,6-dimetilfenil)acetamido)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 12 HDAC3 = 22	CI_{50}(nM) HDAC6 = 22 HDAC3 = 198
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metil-4-(fenil(piridin-3-il)amino)benzamida	4-((2-cianofenil)(metil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 64 HDAC3 = 85	CI_{50}(nM) HDAC6 = 35 HDAC3 = 135
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(fenilamino)benzamida	4-(2,6-dimetilfenilamino)-2-fluoro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 7 HDAC3 = 16	CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 95
	
4-((2,6-dimetilfenil)(metil)amino)-2-fluoro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metil-4-(fenilamino)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 5 HDAC3 = 107	CI_{50}(nM) HDAC6 = 11 HDAC3 = 50

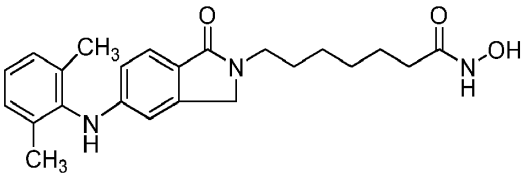
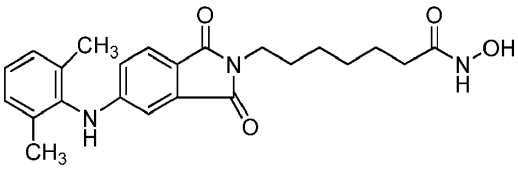
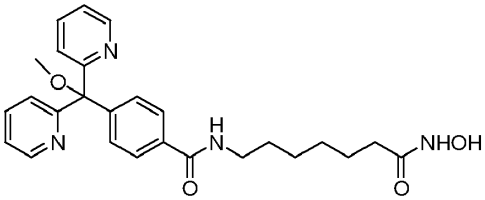
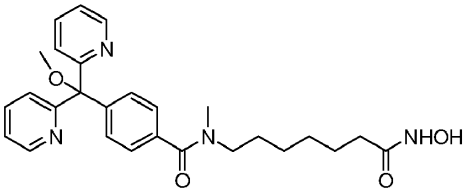
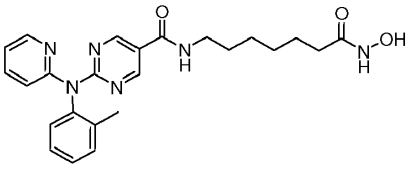
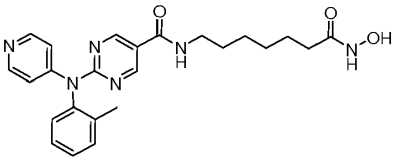
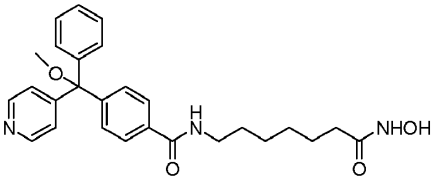
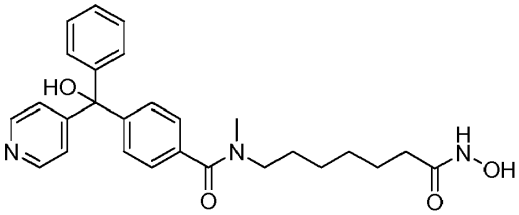
	
4-((2,6-dimetilfenil)(metil)amino)-2-fluoro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metil-4-(N-fenilacetamido)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 9 HDAC3 = 148	CI_{50}(nM) HDAC6 = 37 HDAC3 = 493
	
4-(N-(2,6-dimetilfenil)acetamido)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metil-4-(N-fenilisobutiramido)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 25 HDAC3 = 528	CI_{50}(nM) HDAC6 = 67 HDAC3 = 533
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metil-4-(fenil(piridin-2-il)amino)benzamida	4-(N-(2,6-dimetilfenil)isobutiramido)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 15 HDAC3 = 100	CI_{50}(nM) HDAC6 = 37 HDAC3 = 386
	
4-(2,6-dimetilfenilamino)-3-fluoro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 4 HDAC3 = 80	CI_{50}(nM) HDAC6 = 20 HDAC3 = 43

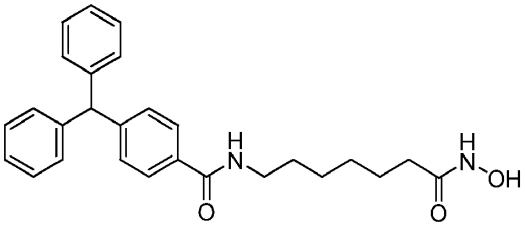
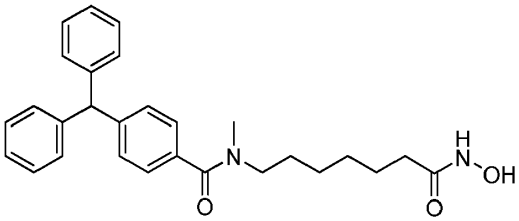
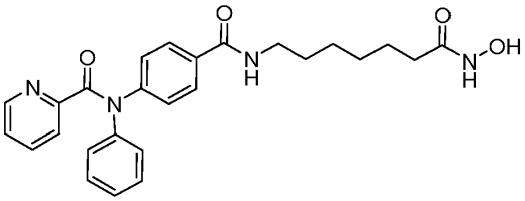
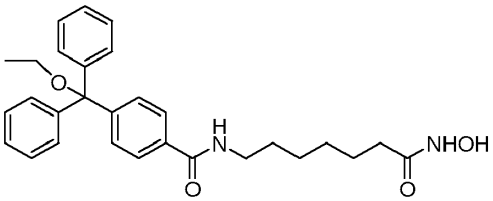
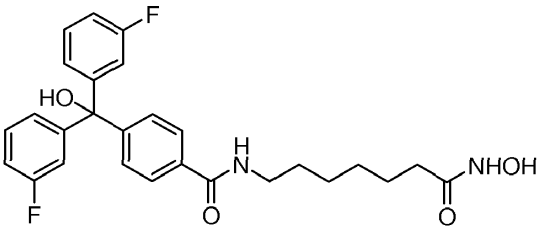
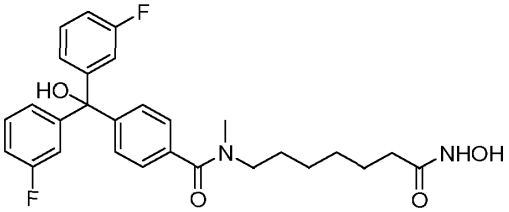
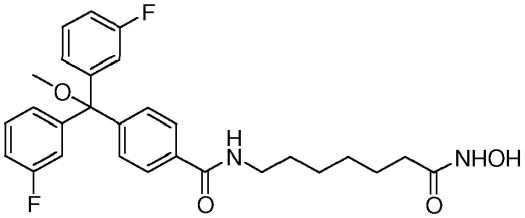
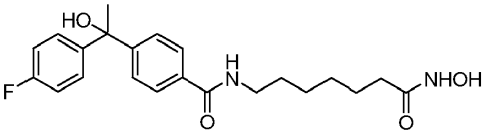
	
4-(N-(2,6-dimetilfenil)-3-metilbutanamido)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	4-(2,6-dimetilfenilamino)-3-fluoro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 66 HDAC3 = 558	CI_{50}(nM) HDAC6 = 12 HDAC3 = 204
	
3-(2,6-dimetilfenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	3-(2,6-dimetilfenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 10 HDAC3 = 54	CI_{50}(nM) HDAC6 = 27 HDAC3 = 186
	
4-(2,6-diisopropilfenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metil-4-((3-metilpiridin-2-il)(fenil)amino)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 109 HDAC3 = 925	CI_{50}(nM) HDAC6 = 27 HDAC3 = 186
	
2-(2,6-dimetilfenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(mesitilamino)-N-metilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 48 HDAC3 = 242	CI_{50}(nM) HDAC6 = 35 HDAC3 = 347

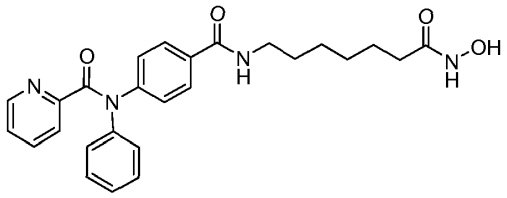
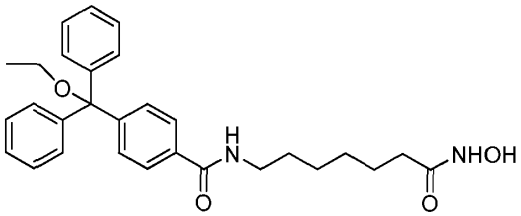
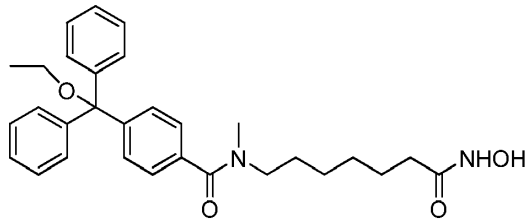
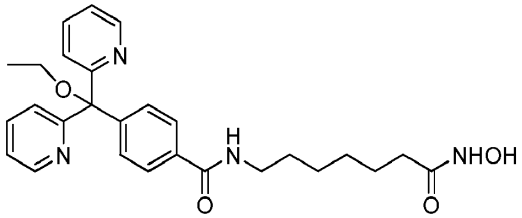
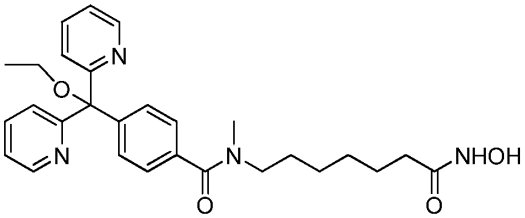
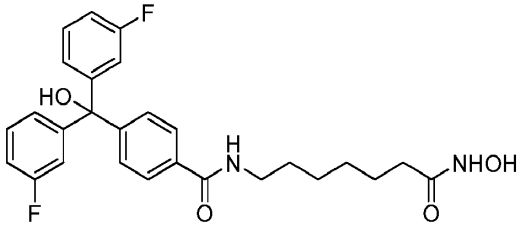
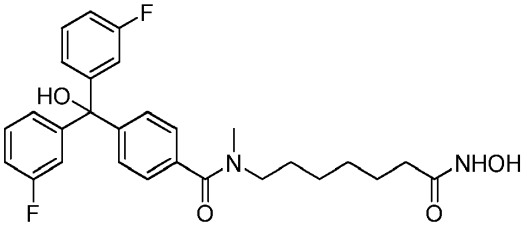
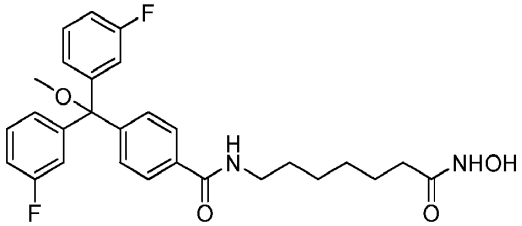
	
4-(2-cloro-6-metilfenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	4-((2,6-dimetilfenil)(pirimidin-2-il)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 11 HDAC3 = 132	CI_{50}(nM) HDAC6 = 4 HDAC3 = 85
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metil-4-(fenil(pirimidin-2-il)amino)benzamida	4-(2,6-dimetilfenilamino)-N-(6-(hidroxiamino)-6-oxohexil)-N-metilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 18 HDAC3 = 170	CI_{50}(nM) HDAC6 = 46 HDAC3 = 304
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(fenil(o-tolil)amino)pirimidin-5-carboxamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(mesitilamino)-N-metilpirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 9 HDAC3 = 144	CI_{50}(nM) HDAC6 = 38 HDAC3 = 478
	
4-((2,6-dimetilfenil)(pirimidin-2-il)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	2-(2,6-diisopropilfenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilpirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 24 HDAC3 = 297	CI_{50}(nM) HDAC6 = 51 HDAC3 = 421

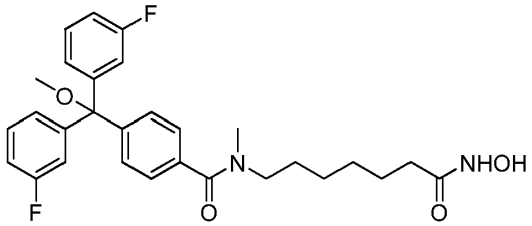
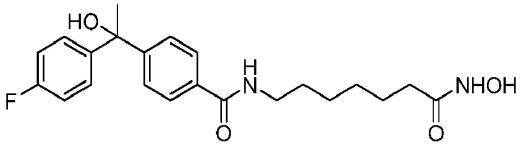
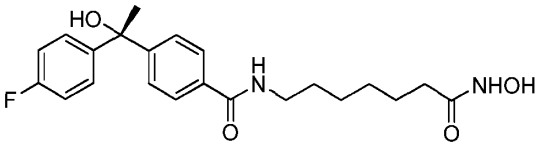
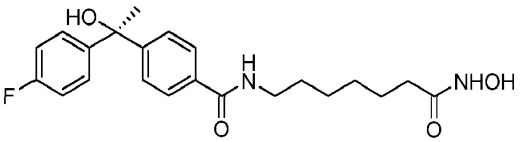
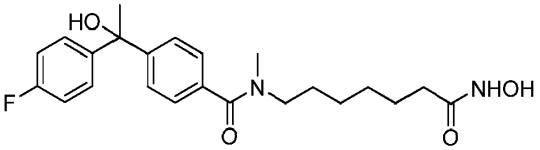
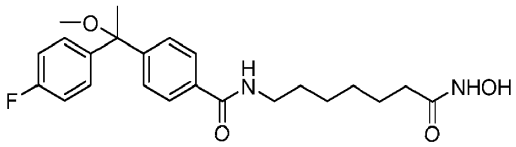
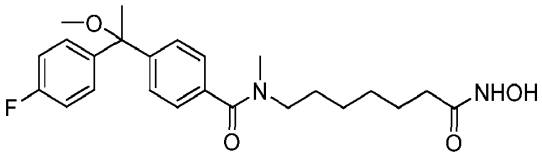
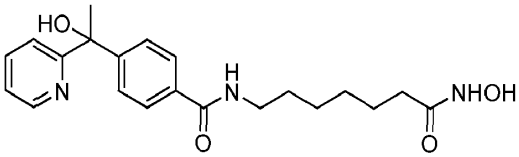
	
4-(2,6-dimetilfenilamino)-N-(5-(hidroxiamino)-5-oxopentil)-N-metilbenzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(hidroxidifenilmetil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 363 HDAC3 = 2066	CI_{50}(nM) HDAC6 =10 HDAC3 = 160
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(metoxidifenilmetil)benzamida	4-(hidroxi(fenil)(piridin-4-il)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 7 HDAC3 = 243	CI_{50}(nM) HDAC6 = 4 HDAC3 = 78
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metil-4-(N-fenilbenzamido)benzamida	N-(4-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptilcarbamoil)fenil)-N-fenilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 27 HDAC3 = 378	CI_{50}(nM) HDAC6 = 2 HDAC3 = 67
	
4-(bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	4-(bis(4-fluorofenil)(metoxi)metil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida

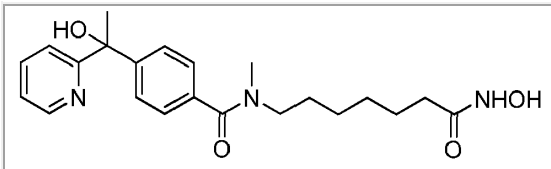
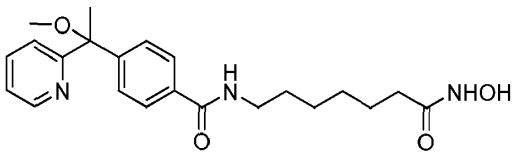
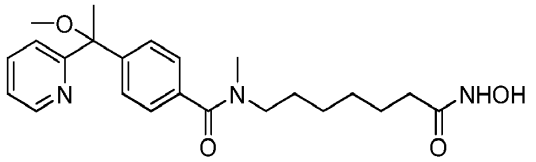
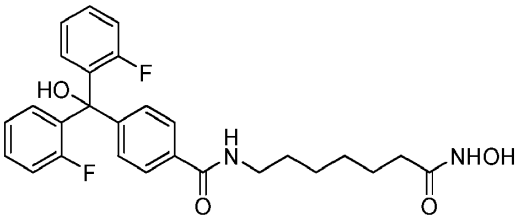
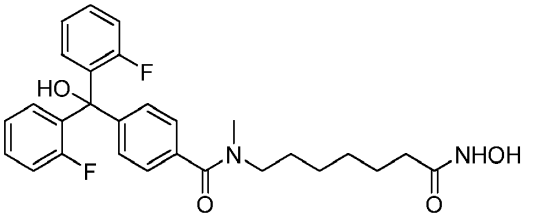
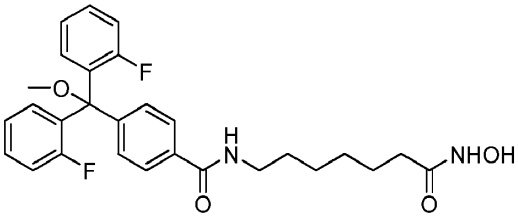
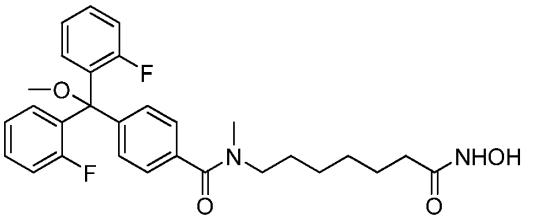
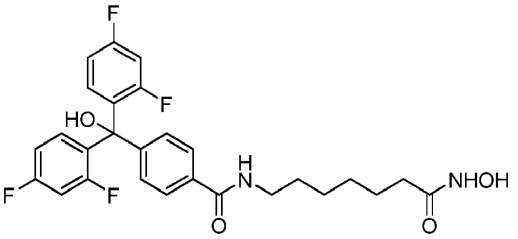
CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 121	CI_{50}(nM) HDAC6 = 13 HDAC3 = 1225
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(metoxi(fenil)(piridin-3-il)metil)benzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(metoxi(fenil)(piridin-3-il)metil)-N-metilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 73	CI_{50}(nM) HDAC6 =19 HDAC3 = 319
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(metoxi(fenil)(piridin-2-il)metil)benzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(hidroxidipiridin-2-ilmetil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 130	CI_{50}(nM) HDAC6 = 4 HDAC3 = 123
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(hidroxidipiridin-2-ilmetil)-N-metil benzamida	2-(di-o-tolilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 36 HDAC3 = 550	CI_{50}(nM) HDAC6 = 9 HDAC3 = 138
	
2-((2-clorofenil)(fenil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida	2-((2,6-dimetilfenil)(fenil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida

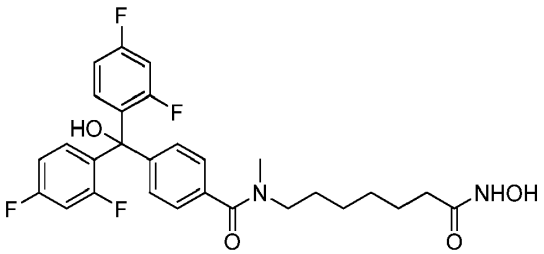
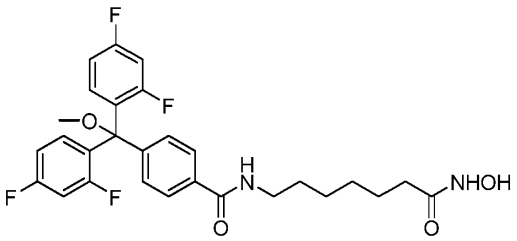
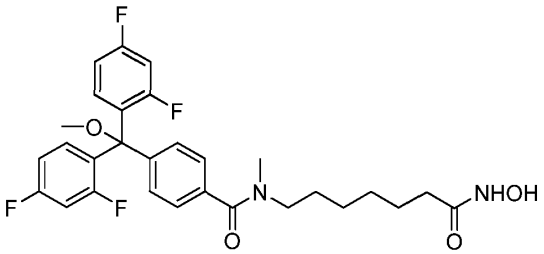
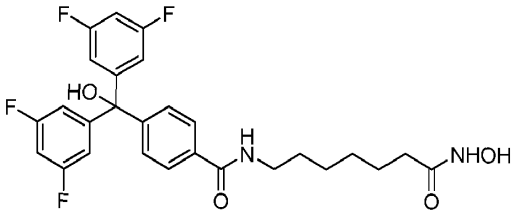
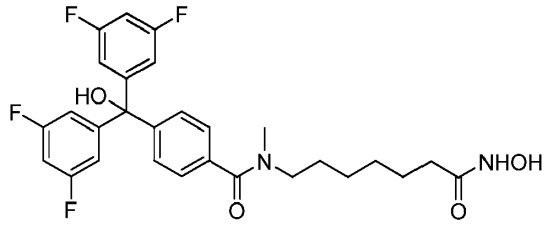
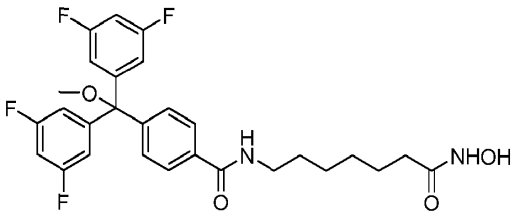
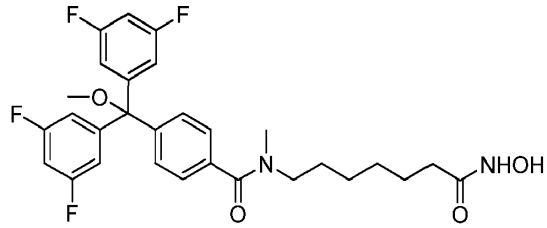
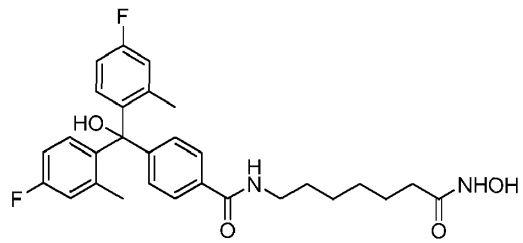
CI_{50}(nM) HDAC6 = 4 HDAC3 = 76	CI_{50}(nM) HDAC6 = 5 HDAC3 = 137
	
7-(5-(2,6-dimetilfenilamino)-1-oxoisoindolin-2-il)-N-hidroxiheptanamida	7-(5-(2,6-dimetilfenilamino)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-hidroxiheptanamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 37	CI_{50}(nM) HDAC6 = TBD HDAC3 = TBD
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(metoxidipiridin-2-ilmetil)benzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(metoxidipiridin-2-ilmetil)-N-metilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = TBD HDAC3 = TBD	CI_{50}(nM) HDAC6 = TBD HDAC3 = TBD
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(piridin-2-il(o-tolil)amino)pirimidin-5-carboxamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(piridin-4-il(o-tolil)amino)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = TBD HDAC3 = TBD	CI_{50}(nM) HDAC6 = TBD HDAC3 = TBD
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(metoxi(fenil)(piridin-4-il)metil)benzamida	4-(hidroxi(fenil)(piridin-4-il)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 78	CI_{50}(nM) HDAC6 = 18 HDAC3 = 221

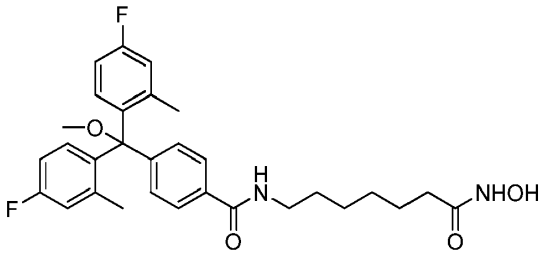
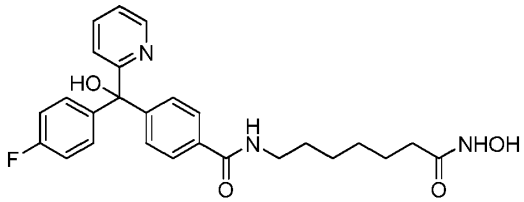
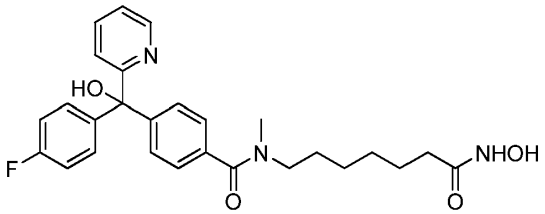
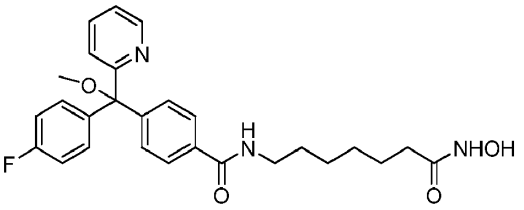
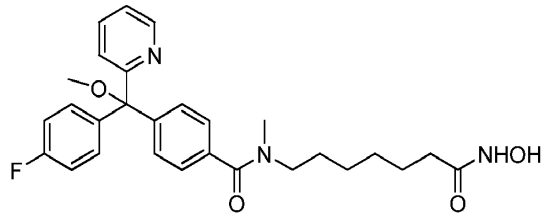
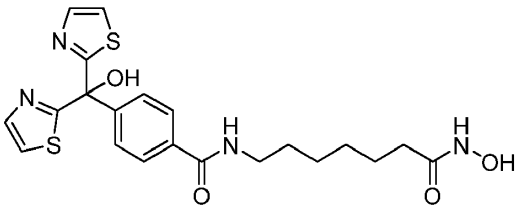
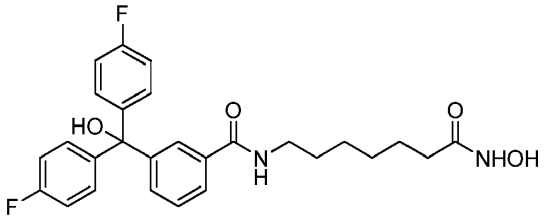
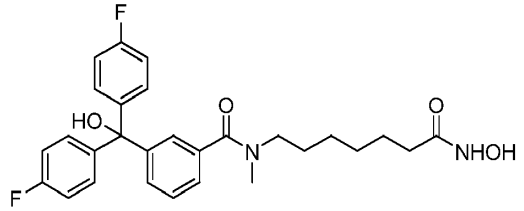
	
4-benzhidril-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	4-benzhidril-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 22 HDAC3 = 370	CI_{50}(nM) HDAC6 = 47 HDAC3 = 544
	
N-(4-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptilcarbamoil)fenil)-N-fenilpicolinamida	4-(etoxidifenilmetil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 5 HDAC3 = 68	CI_{50}(nM) HDAC6 = 13 HDAC3 = 705
	
4-(bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	4-(bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 5 HDAC3 = 186	CI_{50}(nM) HDAC6 = 10 HDAC3 = 319
	
4-(bis(3-fluorofenil)(metoxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	4-(1-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida

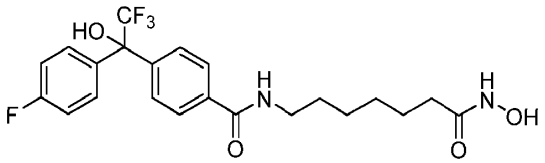
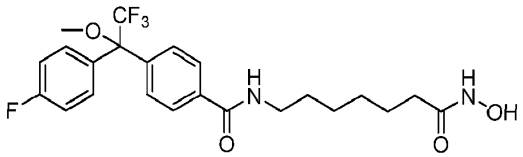
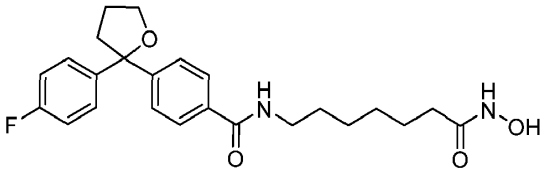
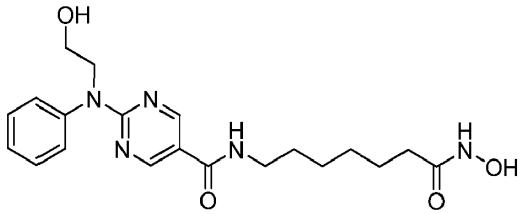
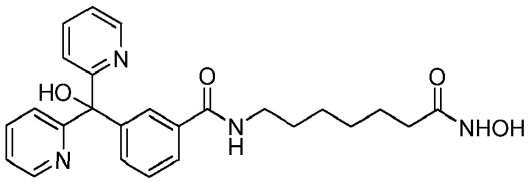
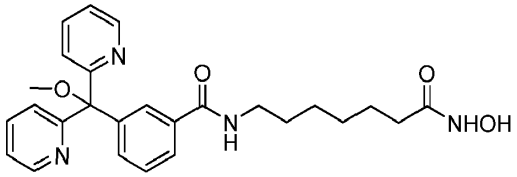
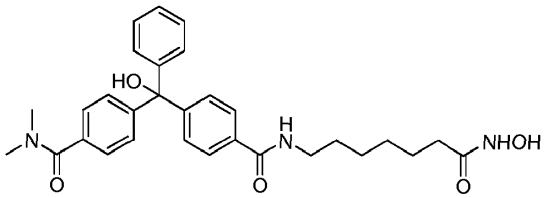
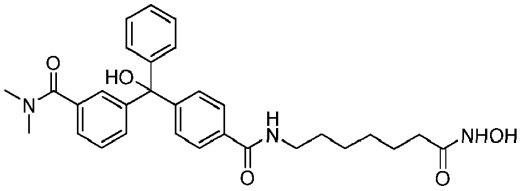
CI_{50}(nM) HDAC6 = 15 HDAC3 = 1261	CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 42
	
N-(4-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptilcarbamoil)fenil)-N-fenilpicolinamida	4-(etoxidifenilmetil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 5 HDAC3 = 68	CI_{50}(nM) HDAC6 = 13 HDAC3 = 705
	
4-(etoxidifenilmetil)-N-(7-(hidroxi amino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	4-(etoxidipiridin-2-ilmetil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 36 HDAC3 = 899	CI_{50}(nM) HDAC6 = 6 HDAC3 = 138
	
4-(etoxidipiridin-2-ilmetil)-N-(7-(hidroxi amino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	4-(bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 45 HDAC3 = 443	CI_{50}(nM) HDAC6 = 5 HDAC3 = 186
	
4-(bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	4-(bis(3-fluorofenil)(metoxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida

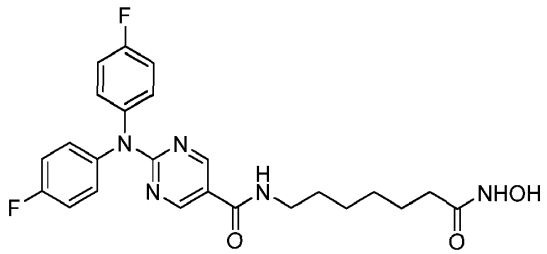
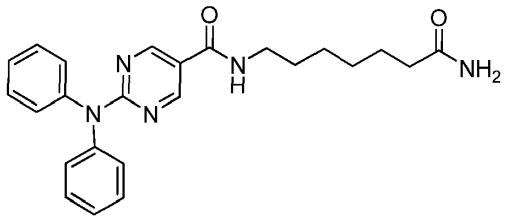
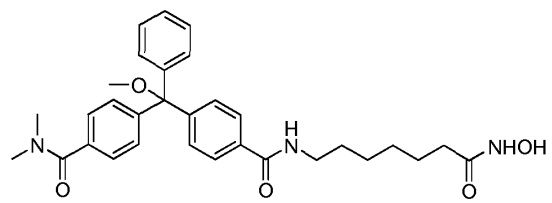
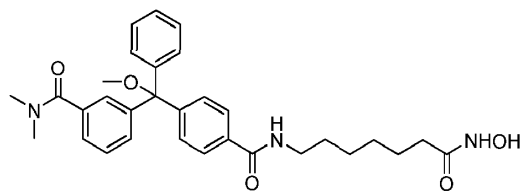
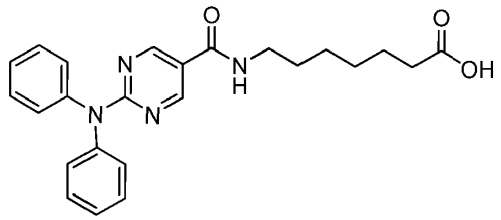
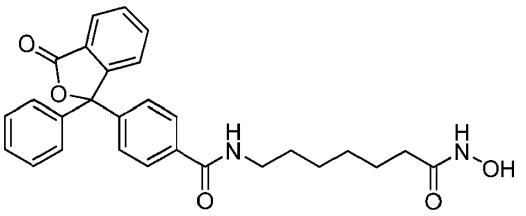
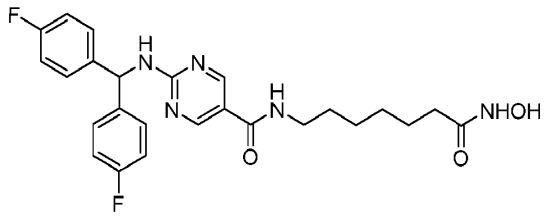
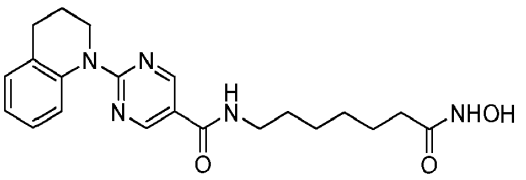
CI_{50}(nM) HDAC6 = 10 HDAC3 = 319	CI_{50}(nM) HDAC6 = 15 HDAC3 = 1281
	
4-(bis(3-fluorofenil)(metoxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	4-(1-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 47 HDAC3 = 805	CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 42
	
4-(1-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	4-(1-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 30	CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 37
	
4-(1-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metil benzamida	4-(1-(4-fluorofenil)-1-metoxietil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 23 HDAC3 = 243	CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 28
	
4-(1-(4-fluorofenil)-1-metoxietil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metil benzamida	4-(1-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 17 HDAC3 = 187	CI_{50}(nM) HDAC6 = 7 HDAC3 = 134

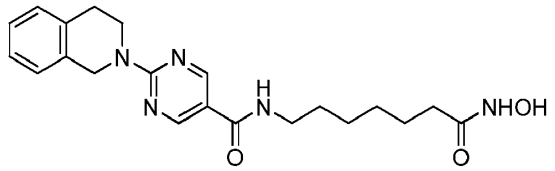
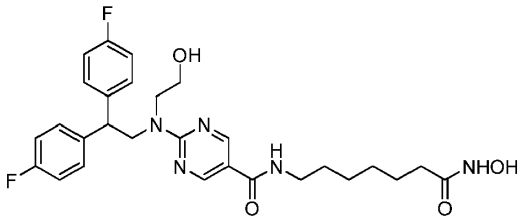
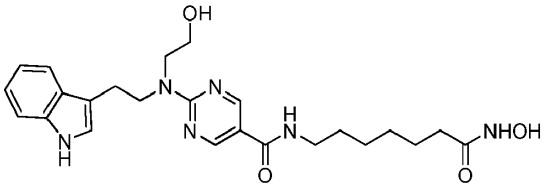
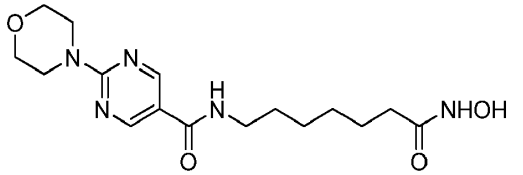
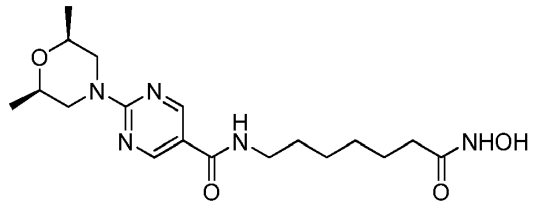
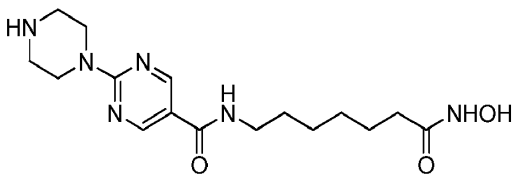
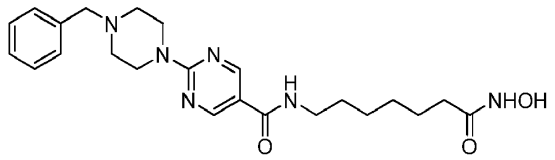
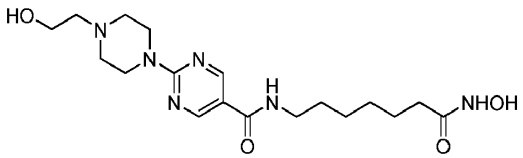
	
4-(1-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metil benzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(1-metoxi-1-(piridin-2-il)etil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 36 HDAC3 = 501	CI_{50}(nM) HDAC6 = 4 HDAC3 = 53
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(1-metoxi-1-(piridin-2-il)etil)-N-metilbenzamida	4-(bis(2-fluorofenil)(hidroxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 42 HDAC3 = 433	CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 74
	
4-(bis(2-fluorofenil)(hidroxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	4-(bis(2-fluorofenil)(metoxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 9 HDAC3 = 132	CI_{50}(nM) HDAC6 = 6 HDAC3 = 184
	
4-(bis(2-fluorofenil)(metoxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metil benzamida	4-(bis(2,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 17 HDAC3 = 396	CI_{50}(nM) HDAC6 = 5 HDAC3 = 137

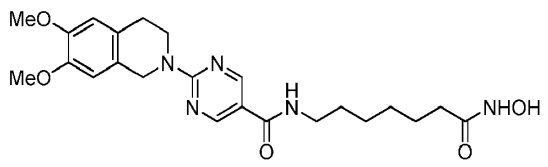
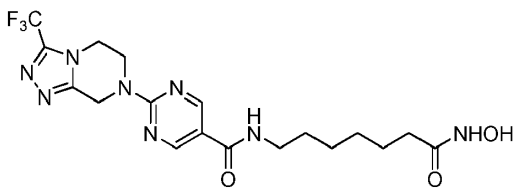
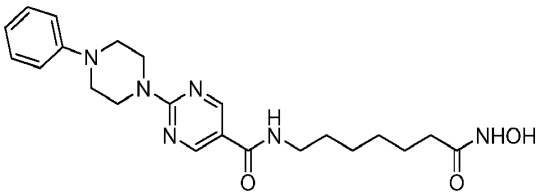
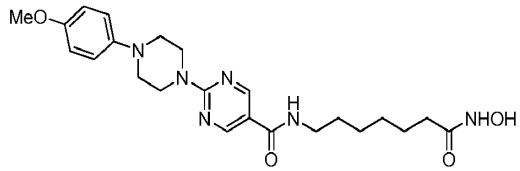
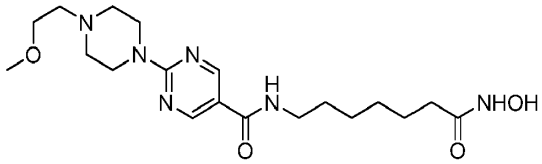
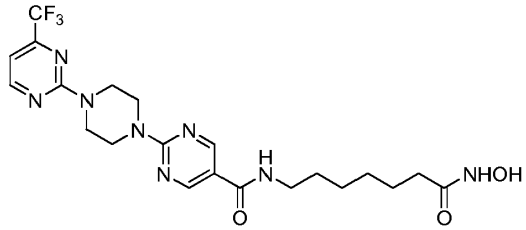
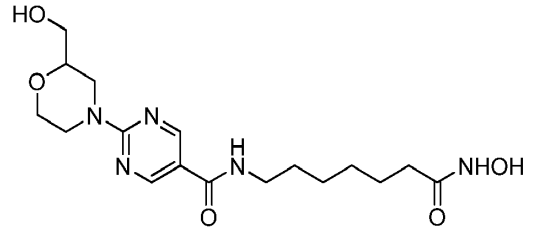
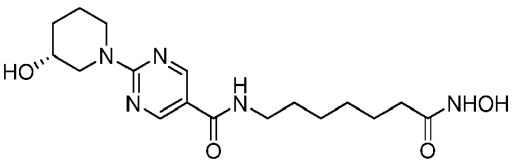
	
4-(bis(2,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	4-(bis(2,4-difluorofenil)(metoxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 13 HDAC3 = 172	CI_{50}(nM) HDAC6 = 20 HDAC3 = 495
	
4-(bis(2,4-difluorofenil)(metoxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	4-(bis(3,5-difluorofenil)(hidroxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 26 HDAC3 = 1335	CI_{50}(nM) HDAC6 = 4 HDAC3 = 208
	
4-(bis(3,5-difluorofenil)(hidroxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	4-(bis(3,5-difluorofenil)(metoxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 15 HDAC3 = 186	CI_{50}(nM) HDAC6 = 20 HDAC3 = 679
	
4-(bis(3,5-difluorofenil)(metoxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	4-(bis(4-fluoro-2-metilfenil) (hidroxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida

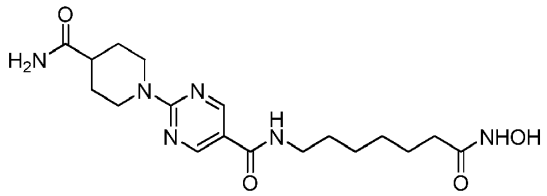
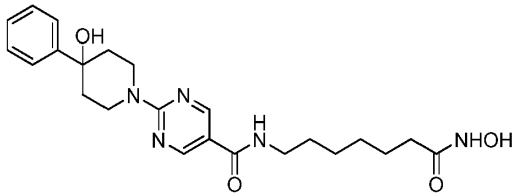
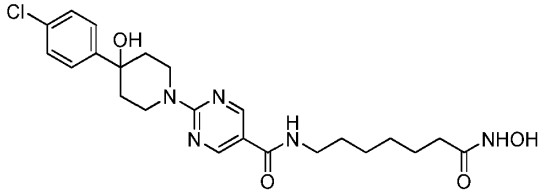
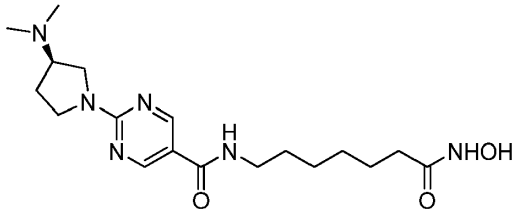
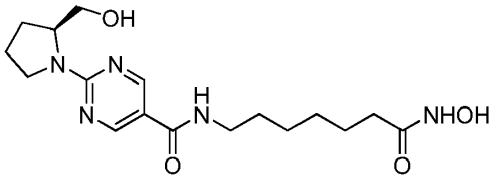
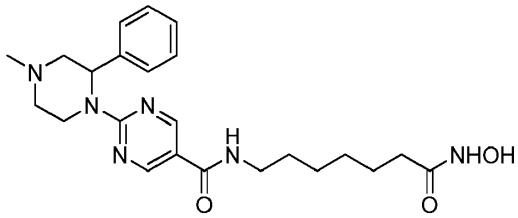
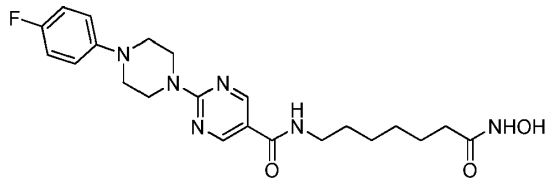
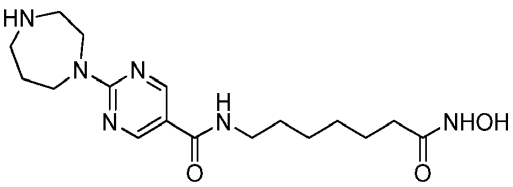
CI_{50}(nM) HDAC6 = 17 HDAC3 = 873	CI_{50}(nM) HDAC6 = 59 HDAC3 = 854
	
4-(bis(4-fluoro-2-metilfenil)(metoxi) metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	4-((4-fluorofenil)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 127 HDAC3 = 2361	CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 80
	
4-((4-fluorofenil)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	4-((4-fluorofenil)(metoxi)(piridin-2-il)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 24 HDAC3 = 284	CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 80
	
4-((4-fluorofenil)(metoxi)(piridin-2-il)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(hidroxiditiazol-2-ilmetil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 23 HDAC3 = 361	CI_{50}(nM) HDAC6 = 5 HDAC3 = 141
	
3-(bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	3-(bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida

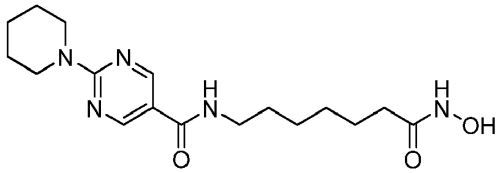
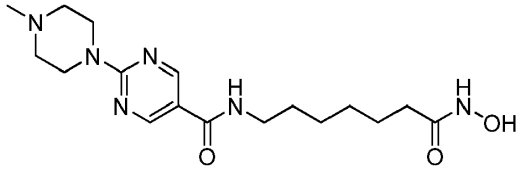
CI_{50}(nM) HDAC6 = 18 HDAC3 = 63	CI_{50}(nM) HDAC6 = 72 HDAC3 = 349
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)benzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-metoxietil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 5 HDAC3 = 50	CI_{50}(nM) HDAC6 = 10 HDAC3 = 174
	
4-(2-(4-fluorofenil)tetrahidrofuran-2-il)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-((2-hidroxietil)(fenil)amino)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 47	CI_{50}(nM) HDAC6 = 8 HDAC3 = 75
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-3-(hidroxidipiridin-2-ilmetil)benzamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-3-(metoxidipiridin-2-ilmetil)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 41 HDAC3 = 285	CI_{50}(nM) HDAC6 = 20 HDAC3 = 217
	
4-(hidroxi(4-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptilcarbamoil)fenil)(fenil)metil)-N,N-dimetilbenzamida	3-(hidroxi(4-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptilcarbamoil)fenil)(fenil)metil)-N,N-dimetilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 4 HDAC3 = 86	CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 90

	
2-(bis(4-fluorofenil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida	N-(7-amino-7-oxoheptil)-2-(difenilamino)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 12 HDAC3 = 124	CI_{50}(nM) HDAC6 = >50 μM HDAC3 = >50 μM
	
4-((4-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptilcarbamoil)fenil)(metoxi)(fenil) metil)-N,N-dimetilbenzamida	3-((4-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptilcarbamoil)fenil)(metoxi)(fenil)metil)-N,N-dimetilbenzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 4 HDAC3 = 103	CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 85
	
ácido 7-(2-(difenilamino)pirimidin-5-carboxamido)heptanoico	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(3-oxo-1-fenil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)benzamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 1251 HDAC3 = 19512	CI_{50}(nM) HDAC6 = 11 HDAC3 = 153
	
2-(bis(4-fluorofenil)metilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida	2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida

CI_{50}(nM) HDAC6 = 5 HDAC3 = 65	CI_{50}(nM) HDAC6 = 6 HDAC3 = 50
	
2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida	2-((2,2-bis(4-fluorofenil)etil)(2-hidroxietil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 53	CI_{50}(nM) HDAC6 = 8 HDAC3 = 64
	
2-((2-(1H-indol-3-il)etil)(2-hidroxietil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-morfolinopirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 3 HDAC3 = 35	CI_{50}(nM) HDAC6 = 8 HDAC3 = 51
	
2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 7 HDAC3 = 70	CI_{50}(nM) HDAC6 = 21 HDAC3 = 43
	
2-(4-benzilpiperazin-1-il)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 6 HDAC3 = 100	CI_{50}(nM) HDAC6 = 13 HDAC3 = 58

	
2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 2 HDAC3 = 46	CI_{50}(nM) HDAC6 = 14 HDAC3 = 149
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(4-fenilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 4 HDAC3 = 57	CI_{50}(nM) HDAC6 = 4 HDAC3 = 58
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 13 HDAC3 = 133	CI_{50}(nM) HDAC6 = 7 HDAC3 = 54
	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(2-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-5-carboxamida	(R)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida

CI_{50}(nM) HDAC6 = 7 HDAC3 = 34	CI_{50}(nM) HDAC6 = 7 HDAC3 = 49
	
2-(4-carbamoilpiperidin-1-il)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida	2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 8 HDAC3 = 41	CI_{50}(nM) HDAC6 = 4 HDAC3 = 39
	
2-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida	(R)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 4 HDAC3 = 53	CI_{50}(nM) HDAC6 = 33 HDAC3 = 80
	
(S)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 7 HDAC3 = 30	CI_{50}(nM) HDAC6 = 5 HDAC3 = 51
	
2-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida	2-(1,4-diazepan-1-il)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 5 HDAC3 = 52	CI_{50}(nM) HDAC6 = 19 HDAC3 = 34

	
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida	N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida
CI_{50}(nM) HDAC6 = 5 HDAC3 = 23	CI_{50}(nM) HDAC6 = 18 HDAC3 = 87

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

En ciertas realizaciones preferidas, un compuesto de la invención comprende un radical de unión a metal, preferiblemente un radical de unión a cinc, tales como un hidroxamato. Como se señaló anteriormente, ciertos hidroxamatos son potentes inhibidores de la actividad HDAC6; sin desear estar limitado por la teoría, se cree que la potencia de estos hidroxamatos se debe, al menos en parte, a la capacidad de los compuestos para unirse a cinc. En realizaciones preferidas, un compuesto de la invención incluye al menos una porción o región que puede conferir selectividad para una diana biológica implicada en la vía del agresoma, p. ej., una diana biológica que tiene actividad tubulina desacetilasa (TDAC) o HDAC, p. ej. o, HDAC6. Por lo tanto, en ciertas realizaciones preferidas, un compuesto de la invención incluye un radical de unión a cinc separado de otras porciones de la molécula que son responsables de la unión a la diana biológica.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un éster, sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

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

En otro aspecto, la invención proporciona un método de síntesis de un compuesto de fórmula I. La síntesis de los compuestos de la invención se puede encontrar en los Ejemplos siguientes.

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

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

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

Alternativamente, las formas salinas de los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando sales de los materiales de partida o intermedios.

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

Los derivados profármaco de los compuestos de la invención se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos normales en la técnica (p. ej., para más detalles, véase Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, pág. 1985). Por ejemplo, los profármacos adecuados se pueden preparar por reacción de un compuesto no derivatizado de la invención con un agente de carbamilación adecuado (p. ej., 1,1-aciloxialquilcarbamohidrocloruro, carbonato de para-nitrofenilo, o similares).

Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden preparar por medios conocidos por los expertos normales en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se puede encontrar en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999 y ediciones posteriores de la misma.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente, o formar durante el proceso de la invención, como solvatos (p. ej., hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente por recristalización en una mezcla disolvente acuosa/orgánica, utilizando disolventes orgánicos tales como dioxano, tetrahidrofurano o metanol.

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

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

Los compuestos sintetizados pueden ser separados a partir de una mezcla de reacción y se pueden purificar adicionalmente mediante un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión, o recristalización. Como puede apreciar el experto en la técnica, otros métodos de síntesis de los compuestos de las fórmulas de la presente memoria serán evidentes para los expertos normales en la técnica. Además, las diversas etapas sintéticas se pueden realizar en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Además, los disolventes, las temperaturas, las duraciones de las reacciones, etc. esbozados en la presente memoria tienen el propósito de ilustrar solamente y un experto normal en la técnica reconocerá que la variación de las condiciones de reacción puede producir los compuestos deseados de la presente invención. Las transformaciones de la química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos de la presente memoria son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, los descritos

por R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), y las ediciones posteriores de las mismas.

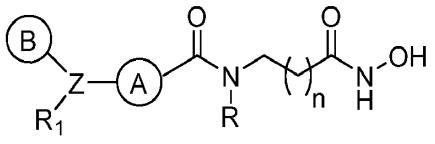
Los compuestos de esta invención se pueden modificar anexando varias funcionalidades a través de cualquier medio de síntesis esbozado en la presente memoria para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración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

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

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

Métodos de la invención

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I



(I);

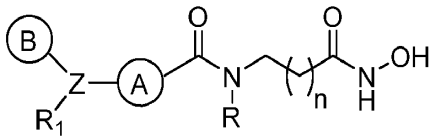
o una sal, o un éster del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde,

Z es N o CR*, en donde R* es un alquilo opcionalmente sustituido, un acilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_1 es (i) H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, C(O)-R_2, C(O)O-R_2, o $S(O)_p$, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o (ii) cuando Z es CR*, R_1 puede ser alquilo ramificado opcionalmente sustituido, OR_3, o $N(R_3)(R_3)$, $-CH_2CH_2OH$, OCH_2CH_2OH, SH, o tioalcoxi;
R es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;
cada R_2 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
cada R_3 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
n es 4, 5, 6, 7 o 8; y
p es 0, 1, o 2, para su uso en un método para inhibir selectivamente HDAC6 sobre otras HDAC.

En una realización, el compuesto de fórmula I tiene una selectividad para HDAC6 de 5 a 1000 veces. En ciertas realizaciones, la selectividad para HDAC6 es 10 a 500 veces.

En otra realización, el compuesto de fórmula I tiene una selectividad para HDAC6 cuando se somete a ensayo como se describe en el Ejemplo 5 de aproximadamente 5 a 1000 veces. En ciertas realizaciones, la selectividad para HDAC6 es 10 a 500 veces.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I



(I);

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde,

Z es N o CR*, en donde R* es un alquilo opcionalmente sustituido, un acilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_1 es (i) H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, C(O)-R_2, C(O)O-R_2, o $S(O)_p$, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o (ii) cuando Z es CR*, R_1 puede ser alquilo ramificado opcionalmente sustituido, OR_3 o $N(R_3)(R_3)$, $-CH_2CH_2OH$, OCH_2CH_2OH, SH, o tioalcoxi;
R es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;
cada R_2 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
cada R_3 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
n es 4, 5, 6, 7 o 8; y
p es 0, 1, o 2, para su uso en un método para tratar una enfermedad mediada por HDAC-6. .

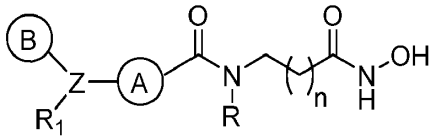
En una realización, la enfermedad es cáncer o una enfermedad proliferativa.

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

En una realización adicional, el cáncer es mieloma múltiple.
En otra realización, la enfermedad es la enfermedad de Wilson, ataxia espinocerebelar, enfermedad por priones, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alexander, enfermedad hepática alcohólica, fibrosis quística, enfermedad de Pick, distrofia muscular espinal o demencia por cuerpos de Lewy.

En ciertas realizaciones, la enfermedad es artritis reumatoide, osteoartritis; espondilitis reumatoide; psoriasis; lesión por perfusión post-isquémica; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, eczema, asma, psoriasis, lesión por isquemia/reperfusión, colitis ulcerosa, síndrome de dificultad respiratoria aguda, artritis psoriásica, artritis infecciosa, artritis crónica progresiva, artritis deformante, osteoartritis, artritis traumática, artritis gotosa, síndrome de Reiter, policondritis, sinovitis aguda y espondilitis, glomerulonefritis, anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia idiopática, neutropenia, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de anfitrión contra injerto, rechazo de aloinjertos, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, escleroderma, diabetes, hepatitis activa, cirrosis binaria primaria, miastenia grave, esclerosis múltiple (EM), lupus eritematoso sistémico, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, quemaduras solares de la piel, insuficiencia renal crónica, síndrome de Stevens-Johnson, esprue idiopático, sarcoidosis, síndrome de Guillain-Barre, uveítis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, otitis media, enfermedad periodontal, fibrosis intersticial pulmonar, asma, bronquitis, rinitis, sinusitis, neumoconiosis, síndrome de insuficiencia pulmonar, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar, silicosis o enfermedad pulmonar inflamatoria crónica.

En otros aspectos, la invención proporciona un compuesto de fórmula I,



(I);

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

Z es N o CR*, en donde R* es un alquilo opcionalmente sustituido, un acilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

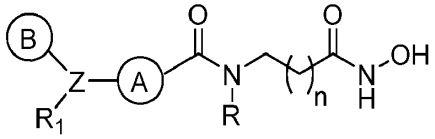
el anillo A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_1 es (i) H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, C(O)-R_2, C(O)O-R_2, o $S(O)_p$, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o (ii) cuando Z es CR*, R_1 puede ser alquilo ramificado opcionalmente sustituido, OR_3 o $N(R_3)(R_3)$, $-CH_2CH_2OH$, OCH_2CH_2OH, SH, o tioalcoxi;
R es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;
cada R_2 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
cada R_3 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
n es 4, 5, 6, 7 o 8; y
p es 0, 1, o 2; para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o es susceptible a mieloma múltiple.

En diversas realizaciones, la invención describe un método que comprende adicionalmente la co-administración de uno o más de un agente quimioterapéutico, un agente de la radiación, un agente hormonal, un agente biológico o un agente anti-inflamatorio al sujeto.

En una realización adicional, el agente quimioterapéutico es tamoxifeno, trastuzumab, raloxifeno, doxorrubicina, fluorouracilo/5-FU, pamidronato disódico, anastrozol, exemestano, ciclofosfamida, epirrubicina, letrozol, toremifeno, fulvestrant, fluoximesterona, trastuzumab, metotrexato, acetato de megastrol, docetaxel, paclitaxel, testolactona, aziridina, vinblastina, capecitabina, acetato de goselerina, ácido zoledrónico, taxol, vinblastina, o vincristina.

En otra realización, la invención describe un método en donde el sujeto es un ser humano.

En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende un compuesto capaz de inhibir la actividad de HDAC seleccionado entre uno o más compuestos de fórmula I



(I);

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

Z es N o CR*, en donde R* es un alquilo opcionalmente sustituido, un acilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_1 es (i) H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, C(O)-R_2, C(O)O-R_2, o $S(O)_p$, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o (ii) cuando Z es CR*, R_1 puede ser alquilo ramificado opcionalmente sustituido, OR_3 o $N(R_3)(R_3)$, $-CH_2CH_2OH$, OCH_2CH_2OH, SH, o tioalcoxi;
R es H o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;
cada R_2 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
cada R_3 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
n es 4, 5, 6, 7 o 8; y
p es 0, 1, o 2;

e instrucciones para su uso en el tratamiento del mieloma múltiple.

Como se comentó anteriormente, la presente invención proporciona compuestos útiles para el tratamiento de diversas enfermedades. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de las histonas o de las tubulina desacetilasas y por lo tanto son útiles como agentes anti-cancerosos, y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, al provocar la muerte de células tumorales o la inhibición del crecimiento de células tumorales. En ciertas realizaciones ilustrativas, los agentes contra el cáncer de la invención son útiles en el tratamiento de cánceres y otros trastornos proliferativos, incluyendo, pero no limitados a cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon y rectal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkiniano, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, y cáncer gástrico, por nombrar unos pocos. En ciertas realizaciones, los agentes contra el cáncer de la invención son activos contra las células de leucemia y las células de melanoma, y por lo tanto son útiles para el tratamiento de leucemias (p. ej.,

mieloide, linfocítica, mielocítica y leucemias linfoblásticas) y melanomas malignos. En ciertas realizaciones, los compuestos son útiles en el tratamiento del mieloma múltiple.

Los compuestos de la invención son especialmente eficaces para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias, inmunitarias y autoinmunitarias incluyendo, pero no limitadas a, afecciones artríticas, tales como, artritis reumatoide, osteoartritis; espondilitis reumatoide; psoriasis; lesión por perfusión post-isquémica; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, eczema, asma, psoriasis, lesión por isquemia/reperfusión, colitis ulcerosa, síndrome de dificultad respiratoria aguda, artritis psoriásica, artritis infecciosa, artritis crónica progresiva, artritis deformante, osteoartritis, artritis traumática, artritis gotosa, síndrome de Reiter, policondritis, sinovitis aguda y espondilitis, glomerulonefritis (con o sin síndrome nefrótico), trastornos hematológicos auto inmunitarios (p. ej., anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia idiopática y neutropenia), gastritis autoinmunitaria y enfermedades inflamatorias del intestino autoinmunitarias (p. ej., colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), enfermedad de anfitrión contra injerto, rechazo de aloinjertos, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, esclerodermia, diabetes (tipo I y tipo II), hepatitis activa (crónica y aguda), cirrosis binaria primaria, miastenia grave, esclerosis múltiple (EM), lupus eritematoso sistémico, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, quemaduras solares de la piel, insuficiencia renal crónica, síndrome de Stevens-Johnson, esprue idiopático, sarcoidosis, síndrome de Guillain-Barre, uveítis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, otitis media, enfermedad periodontal, fibrosis intersticial pulmonar, asma, bronquitis, rinitis, sinusitis, neumoconiosis, síndrome de insuficiencia pulmonar, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar, silicosis, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica (p. ej. o, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

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

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

Los métodos esbozados en la presente memoria incluyen aquellos en los que el sujeto se identifica por tener necesidad de un tratamiento indicado particular. La identificación de un sujeto que necesita semejante tratamiento puede estar en el juicio de un sujeto o un profesional de la salud y puede ser subjetiva (p. ej., opinión) u objetiva (p. ej., medible mediante un ensayo o método de diagnóstico).

Como se comentó anteriormente, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de HDAC6 y, como tales, son útiles en el tratamiento de los trastornos modulados por histona desacetilasas. Como se comentó anteriormente, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de las tubulina desacetilasas y, como tales, son útiles en el tratamiento de trastornos modulados por las tubulina desacetilasas. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer (p. ej., cáncer de mama, cáncer de próstata, mieloma múltiple, leucemia, linfoma, etc.). Por consiguiente, en otro aspecto más, de acuerdo con los métodos de tratamiento de la presente invención, las células tumorales se destruyen, o se inhibe su crecimiento poniendo en contacto dichas células tumorales con un compuesto o composición de la invención, como se describe en la presente memoria. Se describen métodos para el tratamiento del cáncer que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención (es decir, de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria), como se describe en la presente memoria, a un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, el sujeto es identificado por necesitar semejante tratamiento. En ciertas realizaciones, se describe un método para el tratamiento del cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención a un sujeto que lo necesite, en cantidades tales y durante el tiempo que sea necesario para lograr el resultado deseado. En ciertas realizaciones de la presente invención una "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención o la composición farmacéutica es aquella cantidad eficaz para destruir o inhibir el crecimiento de células tumorales. Los compuestos y composiciones, de acuerdo con la presente invención, se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaces para destruir o inhibir el crecimiento de las células tumorales. Por lo tanto, la expresión "cantidad eficaz para destruir o inhibir el crecimiento de las células tumorales", según se utiliza en la presente memoria hace referencia a una cantidad suficiente de agente para destruir o inhibir el crecimiento de

las células tumorales. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y estado general del sujeto, de la gravedad de la infección, del agente contra el cáncer en particular, de su modo de administración, y similares.

En ciertas realizaciones, el método implica la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto (incluyendo, pero no limitado a un ser humano o un animal) que lo necesite. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento del cáncer (incluyendo, pero no limitado a, glioblastoma, retinoblastoma, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, colon y recto, leucemia (p. ej., LMC, LMA, LLC, LLA_{AA}), linfoma, cáncer de pulmón (incluyendo, pero no limitado a cáncer de pulmón de células pequeñas), melanoma y/o cáncer de piel, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y el cáncer gástrico, cáncer de vejiga, cáncer uterino, cáncer de riñón, cáncer testicular, cáncer de estómago, cáncer de cerebro, cáncer de hígado o cáncer de esófago).

En ciertas realizaciones, los agentes contra el cáncer de la invención son útiles en el tratamiento de cánceres y otros trastornos proliferativos, incluyendo, pero no limitados a cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon y rectal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, y cáncer gástrico, por nombrar unos pocos. En ciertas realizaciones, los agentes contra el cáncer de la invención son activos contra las células de leucemia y las células de melanoma, y por lo tanto son útiles para el tratamiento de las leucemias (p. ej., leucemias mieloide, linfocítica, mielocítica y linfoblástica) y melanomas malignos. En otras realizaciones más, los agentes contra el cáncer de la invención son activos contra tumores sólidos.

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

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención también encuentran uso en la prevención de la restenosis de los vasos sanguíneos sujeta a traumas tales como la angioplastia y colocación de dispositivo intraluminal. Por ejemplo, se contempla que los compuestos de la invención serán útiles como un revestimiento para dispositivos médicos implantados, tales como tubos, derivaciones, catéteres, implantes artificiales, clavos, implantes eléctricos tales como marcapasos, y especialmente para los dispositivos intraluminales arteriales o venosos, incluyendo los dispositivos intraluminales expandibles con balón. En ciertas realizaciones los compuestos de la invención pueden estar unidos a un dispositivo médico implantable, o alternativamente, pueden ser adsorbidos de forma pasiva a la superficie del dispositivo implantable. En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención se pueden formular para que estén contenidos dentro de, o, adaptados para la liberación por un dispositivo o implante quirúrgico o médico, tal como, por ejemplo, dispositivos intraluminales, suturas, catéteres, prótesis y similares. Por consiguiente, sin desear estar limitado por ninguna teoría concreta, los compuestos de la invención que tienen

efectos antiproliferativos se pueden utilizar como recubrimientos de dispositivos intraluminales y/o en dispositivos de administración de fármacos en dispositivos intraluminales, entre otras cosas, para la prevención de la reestenosis o la reducción de la tasa de reestenosis. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables revestidos se describen en las Patentes de los Estados Unidos 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121.

Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano. policaprolactona, polietilenglicol, poli(ácido láctico), etilvinilacetato, y mezclas de los mismos. Los revestimientos pueden estar opcionalmente cubiertos además por una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada a la composición. Se conoce en la técnica una variedad de composiciones y métodos relacionados con el recubrimiento de dispositivos intraluminales y/o el suministro de fármacos en dispositivos intraluminales locales para la prevención de la reestenosis (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Núms. 6.517.889; 6.273.913; 6.258.121; 6.251.136; 6.248.127; 6.231.600; 6.203.551; 6.153.252; 6.071.305; 5.891.507; 5.837.313 y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos publicada Núm. US2001/0027340. Por ejemplo, los dispositivos intraluminales se pueden revestir con productos conjugados de polímero-fármaco por inmersión del dispositivo intraluminal en la solución de polímero-fármaco o pulverizando el dispositivo intraluminal con una solución de este tipo. En ciertas realizaciones, los materiales adecuados para el dispositivo implantable incluyen materiales biocompatibles y no tóxicos, y pueden ser elegidos entre los metales tales como aleaciones de níquel-titanio, acero, o polímeros biocompatibles, hidrogeles, poliuretanos, polietilenos, copolímeros de etilvinilacetato, etc. En ciertas realizaciones, el compuesto de la invención se aplica sobre un dispositivo intraluminal para la inserción en una arteria o vena después de la angioplastia con balón.

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

En otros aspectos de la presente invención, se proporcionan métodos para expandir el lumen de un conducto corporal, que comprenden insertar un dispositivo intraluminal en el conducto, teniendo el dispositivo intraluminal una estructura generalmente tubular, estando recubierta la superficie de la estructura con (o adaptada de otro modo para liberar) un compuesto o composición de la invención, de manera que el conducto se expande. En ciertas realizaciones, el lumen de un conducto corporal se expande con objeto de eliminar una obstrucción biliar, gastrointestinal, esofágica, traqueal/bronquial, uretral y/o vascular.

Para cualquiera de los usos anteriores, la dosis requerida variará dependiendo del modo de administración, la afección concreta a tratar y el efecto deseado.

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un éster, sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por cualquier vía convencional, en particular por vía enteral, p. ej., oral, p, ej., en forma de comprimidos o cápsulas, o parenteral, p. ej., en forma de soluciones o suspensiones inyectables, por vía tópica, p. ej., en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable asociada con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar de una manera convencional mediante métodos de mezclado, granulación o revestimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también c) aglutinantes, p. ej., silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y o polivinilpirrolidona; si se desea d) disgregantes, p. ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios pueden ser preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones pueden ser esterilizadas y/o pueden contener coadyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión

osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención con un portador. Un portador puede incluir disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del anfitrión a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel. También se pueden utilizar formulaciones de matrices transdérmicas. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, p. ej., a la piel y los ojos, son preferiblemente soluciones acuosas, pomadas, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

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

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

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

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

La presente invención abarca formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención. El término "formulación tópica farmacéuticamente aceptable", según se utiliza en la presente memoria, significa cualquier formulación que es farmacéuticamente aceptable para la administración intradérmica de un compuesto de la invención por medio de aplicación de la formulación a la epidermis. En ciertas realizaciones de la invención, la formulación tópica comprende un sistema portador. Los portadores farmacéuticamente eficaces incluyen, pero no se limitan a, disolventes {p. ej., alcoholes, alcoholes polihidroxilados, agua), cremas, lociones, pomadas, aceites, emplastos, liposomas, polvos, emulsiones, microemulsiones, y soluciones tamponadas (p. ej., solución hipotónica o solución salina tamponada) o cualquier otro portador conocido en la técnica para la administración por vía tópica de fármacos. Una lista más completa de los portadores conocidos en la técnica es proporcionada por los textos de referencia que son convencionales en la técnica, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Scienes, 16ª Edición,

1980 y 17ª edición, 1985, ambas publicados por Mack Publishing Company, Easton, Pa. En otras ciertas realizaciones, las formulaciones tópicas de la invención pueden comprender excipientes. Cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable conocido en la técnica se puede usar para preparar las formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de la invención. Los ejemplos de excipientes que se pueden incluir en las formulaciones tópicas de la invención incluyen, pero no se limitan a, conservantes, antioxidantes, humectantes, emolientes, agentes tamponadores, agentes solubilizantes, otros agentes de penetración, protectores de la piel, tensioactivos, y propelentes, y/o agentes terapéuticos adicionales que se utilizan combinados con el compuesto de la invención. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, aminas cuaternarias, ácidos orgánicos, parabenos, y fenoles. Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito de sodio, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles, y agentes quelantes tales como EDTA y ácido cítrico. Los humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, urea, y propilenglicol. Los agentes tamponadores adecuados para su uso con la invención incluyen, pero no se limitan a, tampones de ácido cítrico, clorhídrico, y láctico. Los agentes solubilizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruros de amonio cuaternario, ciclodextrinas, benzoato de bencilo, lecitina y polisorbatos. Los protectores de la piel adecuados que se pueden utilizar en las formulaciones tópicas de la invención incluyen, pero no se limitan a, aceite de vitamina E, alantoína, dimeticona, glicerina, vaselina, y óxido de zinc.

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

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

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

Por ejemplo, otras terapias o agentes anticancerosos que se pueden utilizar combinados con los compuestos de la invención de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, la cirugía, la radioterapia (en solo unos pocos ejemplos, radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, para nombrar unos pocos), terapia endocrina,

modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas, anticuerpos, aptámeros, ARNip, oligonucletoides, inhibidores o activadores de enzimas, canales iónicos y receptores para nombrar unos pocos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (p. ej., antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados, incluyendo, pero no limitados a, fármacos alquilantes (p. ej., mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida), antimetabolitos (p. ej., metotrexato), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (p. ej., 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina), venenos del huso mitótico (p. ej., vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (p. ej., etopósido, irinotecan, topotecan), antibióticos (doxorrubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomustina), iones inorgánicos (p. ej., cisplatino, carboplatino), enzimas (p. ej., asparraginasa) y hormonas (por ejemplo, tamoxifeno, leuprolida, flutamida, y megestrol), por nombrar unos pocos. Para una discusión más completa de las terapias contra el cáncer actualizadas véase, The Merck Manual, Decimoséptima Ed. 1999, cuyo contenido completo se incorpora a la presente como referencia. Véase también la página web del Instituto Nacional del Cáncer (CNI) (www.nci.nih.gov) y el sitio web de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para obtener una lista de los fármacos oncológicos aprobados por l FDA (www.fda.gov/cder/cancer/dmglistfrarne).

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

Los presentes compuestos y composiciones se pueden administrar junto con agentes anti-inflamatorios hormonales y esteroideos, tales como, pero no limitado a, estradiol, estrógenos conjugados (p. ej., PREMARIN, PREMPRO y PREMPHASE), 17 beta estradiol, calcitonina de salmón, levotiroxina, dexametasona, medroxiprogesterona, prednisona, cortisona, flunisolida, e hidrocortisona; agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como, pero no limitados a, tramadol, fentanilo, metamizol, ketoprofeno, naproxeno, nabumetona, ketoralaco, trometamina, loxoprofeno, ibuprofeno, aspirina y acetaminofeno; anticuerpos anti-TNF-α, tales como infliximab (REMICADE™) y etanercept (ENBREL™).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Según se utiliza en la presente memoria, el término "portador farmacéuticamente aceptable" significa un material encapsulante, diluyente, de carga semisólido o líquido, inerte, no tóxico, o coadyuvante de formulación de cualquier tipo. Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, pomadas, o gotas), bucal, o como una pulverización oral o nasal.

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

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

Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr por medio del uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende en ese caso de

su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

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

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

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

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

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

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

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

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención, según se utiliza en la presente memoria, significa una cantidad suficiente del compuesto para disminuir los síntomas de un trastorno en un sujeto. Como es bien entendido en las artes médicas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención estará en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

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

En ciertas realizaciones, una cantidad o dosis terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg (de aproximadamente 0,18 mg/m^2 a aproximadamente 900 mg/m^2), de forma alternativa de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg (de aproximadamente 1,8 a aproximadamente 90 mg/m^2). En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la

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

Tras la mejora de la condición de un sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si es necesario. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir, en función de los síntomas, a un nivel en el que se conserva el estado mejorado, cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado, el tratamiento debe cesar. El sujeto puede, sin embargo, requiere un tratamiento intermitente a largo plazo después de cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

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

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

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

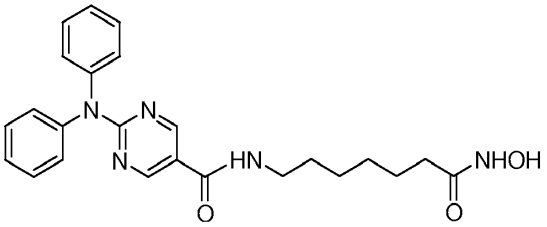
El término "combinación farmacéutica" según se utiliza en la presente memoria significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes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

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

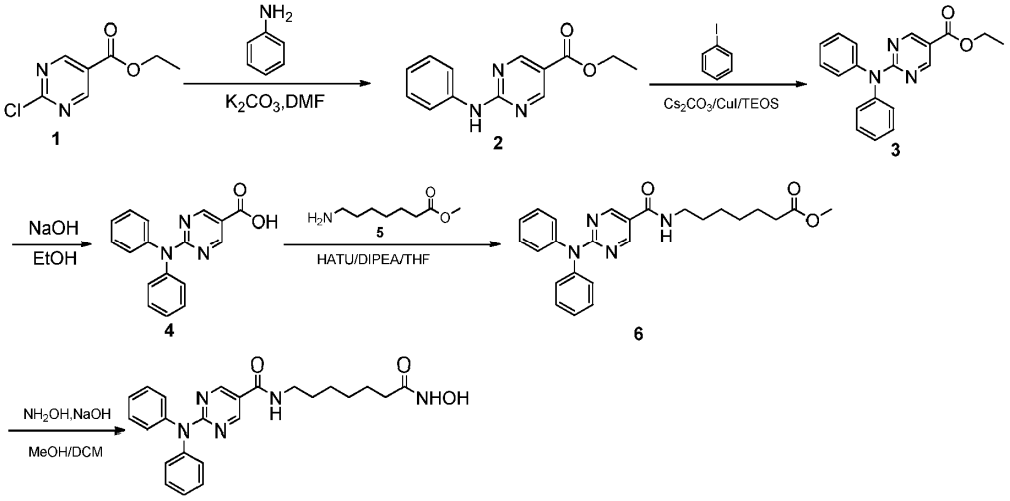
Ejemplos

Los compuestos y procedimientos de la presente invención se comprenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, que se pretende que sean meramente ilustrativos y no limiten el alcance de la invención. Las definiciones de las variables en las estructuras de los esquemas de la presente memoria son equiparables a las correspondientes posiciones en las fórmulas delineadas en la presente memoria.

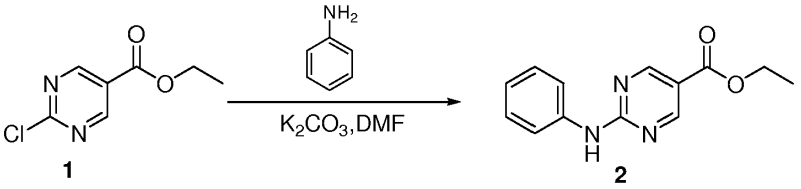
Ejemplo 1 Síntesis de 2-(difenilamino)-N- (7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida



Esquema de Reacción

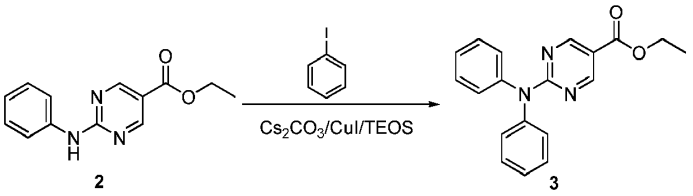


Síntesis del Intermedio 2



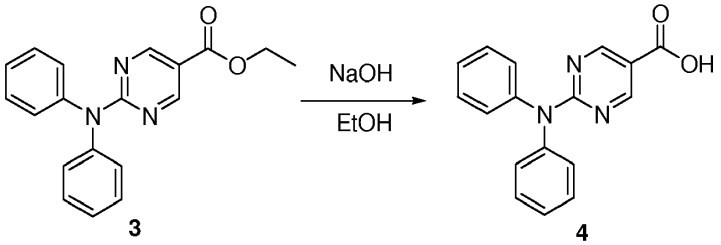
Una mezcla de anilina (3,7 g, 40 mmoles), acetato de 2-cloro-pirimidin-5-carboxilato de etilo 1 (7,5 g, 40 mmoles), K_2CO_3 (11 g, 80 mmoles) en DMF (100 ml) se desgasificó y se agitó a 120°C bajo N_2 durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se diluyó con EtOAc (200 ml), después se lavó con salmuera saturada (200 ml x 3). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 , se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éteres de petróleo/EtOAc = 10/1) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (6,2 g, 64%).

Síntesis del Intermedio 3



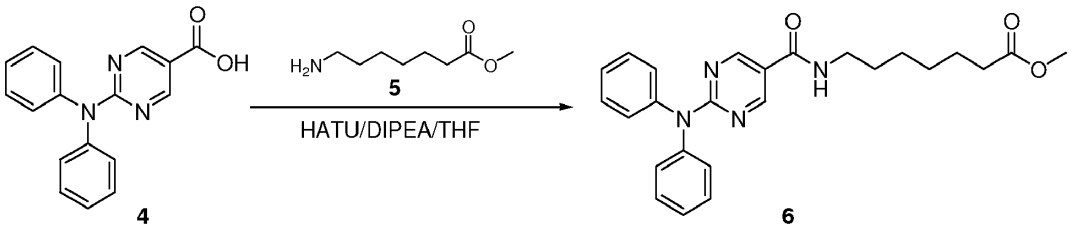
Una mezcla del compuesto 2 (6,2 g, 25 mmoles), yodobenceno (6,12 g, 30 mmoles), CuI (955 mg, 5,0 mmoles), Cs_2CO_3 (16,3 g, 50 mmoles) en TEOS (200 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 140°C durante 14 h. Después de enfriar a rt, el residuo se diluyó con EtOAc (200 ml) y EtOH del 95% (200 ml), se añadió NH_4F-H_2O sobre gel de sílice [50 g, preparado previamente mediante adición de NH_4F (100 g) en agua (1500 ml) a gel de sílice (500 g, malla 100-200)], y la mezcla resultante se mantuvo a rt durante 2 h, los materiales solidificados se filtraron y lavaron con EtOAc. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éteres de petróleo/EtOAc = 10/1) para proporcionar un sólido amarillo (3 g, 38%).

Síntesis del Intermedio 4



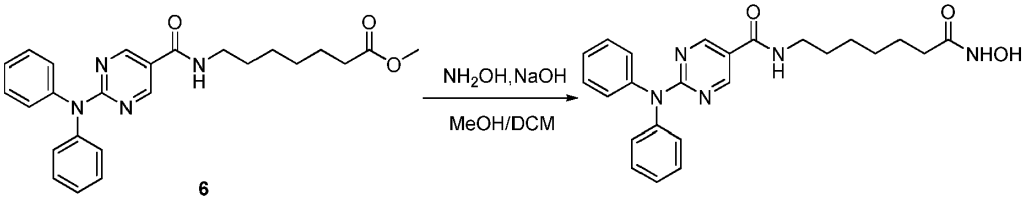
Se añadió NaOH 2 N (200 ml) a una solución del compuesto 3 (3,0 g, 9,4 mmoles) en EtOH (200 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. Después de la evaporación del disolvente, la solución se neutralizó con HCl 2 N para proporcionar un precipitado de color blanco. La suspensión se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (2 x 100 ml), y se secó sobre Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente proporcionó un sólido de color pardo (2,5 g, 92%).

Síntesis del Intermedio 6



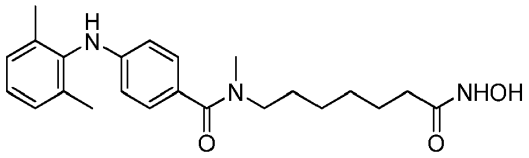
Una mezcla del compuesto 4 (2,5 g, 8,58 mmoles), aminoheptanoato 5 (2,52 g, 12,87 mmoles), HATU (3,91 g, 10,30 mmoles), DIPEA (4,43 g, 34,32 mmoles) se agitó a rt durante una noche. Después la mezcla de reacción se filtró, el producto filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éteres de petróleo/EtOAc = 2/1) para proporcionar un sólido de color pardo (2 g, 54%).

Síntesis de 2-(difenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida

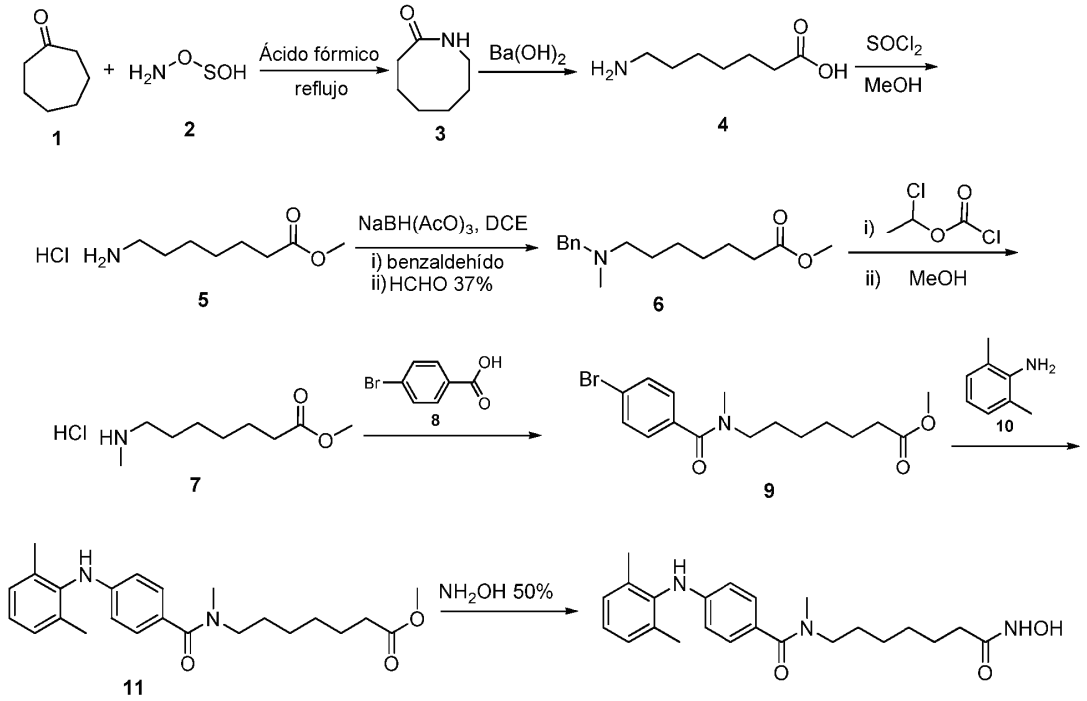


Una mezcla del compuesto 6 (2,0 g, 4,6 mmoles), hidróxido de sodio (2 N, 20 ml) en MeOH (50 ml) y DCM (25 ml) se agitó a 0°C durante 10 min. Se enfrió hidroxilamina (50%) (10 ml) a 0°C y se añadió a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a rt durante 20 min. Después de la eliminación del disolvente, la mezcla se neutralizó con HCl 1 M para proporcionar un precipitado de color blanco. El producto bruto se filtró y se purificó mediante pre-HPLC para proporcionar un sólido de color blanco (950 mg, 48%).

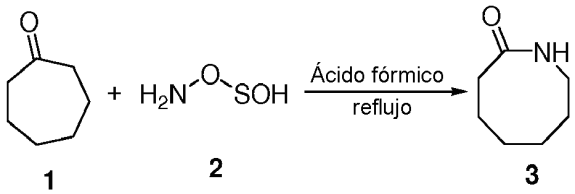
Ejemplo 2: Síntesis de 4-(2,6-dimetilfenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida



Esquema de Reacción

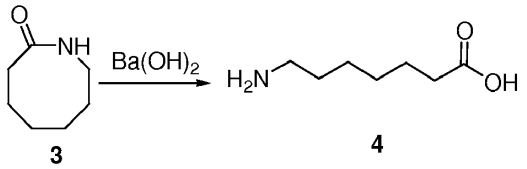


Síntesis del Intermedio 3:



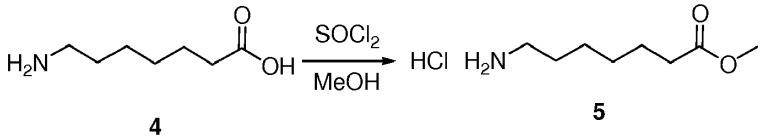
Un matraz de tres bocas de 100 ml, se equipó con una varilla agitadora magnética, un embudo de goteo de ecualización de presión, y un condensador de reflujo conectado a una línea de flujo de nitrógeno. El sistema se secó con una pistola de calor mientras se lavaba con un chorro de nitrógeno seco. El recipiente de reacción se enfrió continuación en un baño de agua mientras que se mantenía una ligera presión positiva de nitrógeno. El matraz se cargó con ácido hidroxilamino-O-sulfónico **2** (8,48 g, 0,075 moles) y ácido fórmico de 95 a 97% (45 ml). Se añadió una solución de cicloheptanona (5,61 g, 0,05 moles) (Nota 3) en 15 ml de ácido fórmico de 95 a 97% agitando durante un período de 3 min. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 hr y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con 75 ml de agua con hielo. La solución acuosa se neutralizó lentamente a pH 7 con hidróxido de sodio 6 N y se extrajo con tres porciones de 100 ml de cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el disolvente en un evaporador rotatorio, la hexahidroazocinona producto se purificó por destilación para proporcionar **3** (4,6 g 72%), 133-135°C/4 mmHg.

Síntesis del Intermedio 4:



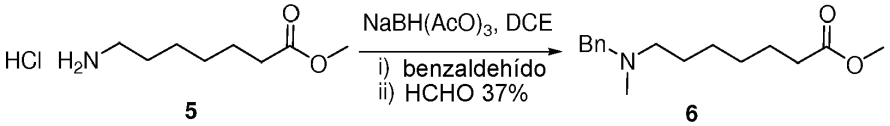
Se combinó 3 (5,6 g, 44,1 mmoles) con hidróxido de bario (3,8 g, 26,95 mmoles) y agua (55 ml). La suspensión se calentó a 110°C durante 6 horas y después se enfrió sobre un baño de hielo. Se hizo burbujear dióxido de carbono gaseoso a través de la solución durante 20 minutos. La suspensión se filtró a través de un lecho de celite y el producto filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró con acetonitrilo, se recogió, se aclaró con éter y se secó a vacío para proporcionar **4** en forma de un sólido de color blanco (6,0 g, 93%).

Síntesis del Intermedio 5:



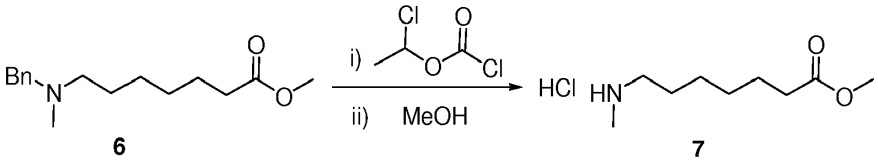
Se añadió cloruro de tionilo (1,81 ml, 24,8 mmoles) gota a gota con agitación a una suspensión fría de **4** (1,8 g, 12,4 mmoles) en metanol (30 ml) a una velocidad tal como para mantener la temperatura de reacción entre -5°C. y -10°C. Después de la adición de todo el cloruro de tionilo, la mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente y se dejó en agitando durante la noche. Después, la mezcla se concentró a vacío para proporcionar un sólido de color blanco que se trituró en éter (dos veces) para producir 2,38 g de ácido 7-aminoheptanoico, éster metílico, hidrocloruro (1:1) **5** en forma de un sólido de color blanco (4,8 g, 100%).

Síntesis del Intermedio 6:



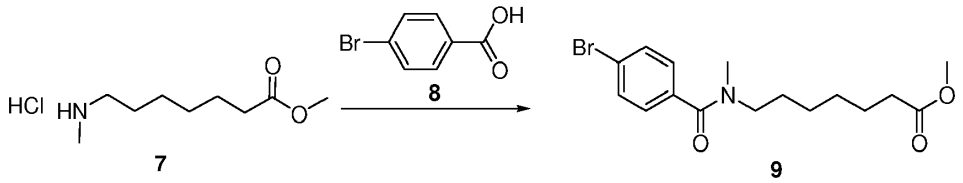
A una mezcla agitada de 5 (1,67 g, 8,54 mmoles), NaBH $(AcO)_3$ (10,8 g, 51,2 mmoles) en 1,2 dicloroetano (50 ml) se le añadió benzaldehído (1,00 g, 9,40 mmoles) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. Se añadió HCHO al 37% (513 mg, 17,0 mmoles) gota a gota en el plazo de 1 minuto. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se filtró a través de un lecho de celite, y la torta sólida se lavó con DCM (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc) para proporcionar **6** (1,41 g, 62,8%) en forma de aceite incoloro.

Síntesis del Intermedio 7:



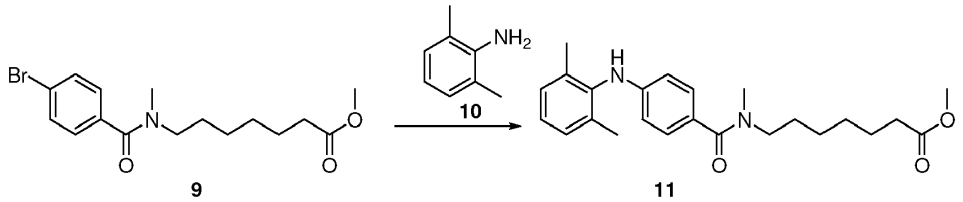
A una solución agitada de **6** (1,50 g, 5,69 mmoles) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se le añadió clorocarbonato de 1-cloroetilo (1,0 g, 6,8 mmoles) gota a gota a 0°C en 2 minutos. La solución resultante se agitó a reflujo durante 10 hr. La solución se evaporó a vacío, y al residuo se le añadió MeOH (20 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hr. Después, la solución se evaporó hasta sequedad para proporcionar el **7** bruto (1,3 g) en forma de un sólido que se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Síntesis del Intermedio 9:



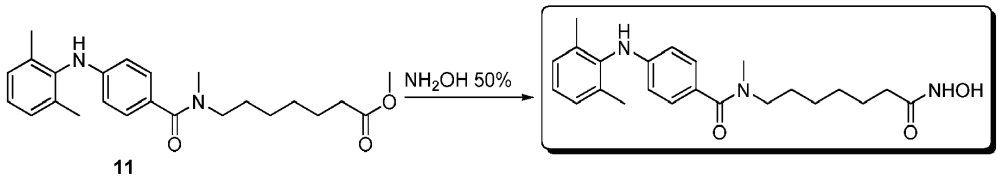
Una mezcla de ácido **8** (2,01 g, 10 mmoles), la amina 7 (2,52 g, 12 mmoles), DIPEA (5,17 g, 40 mmoles) y HATU (4,561 g, 12 mmoles) en DCM (30 ml) se agitó a rt durante 4 h. Después de evaporar la mezcla de reacción hasta sequedad, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éteres de petróleo/EtOAc = 1/1) para proporcionar 9 (2,4 g, 66%) en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del Intermedio 11:



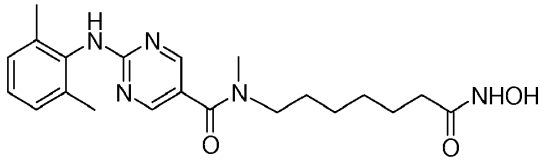
Una mezcla de la amina **10** (0,84 g, 6,94 mmoles), el bromuro **9** (2,06 g, 5,78 mmoles), Cs_2CO_3 (4,52 g, 13,8 mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (64 mg, 0,069 mmoles) y Xantphos (81 mg, 0,14 mmoles) en tolueno (20 ml) se desgasificó y se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se filtró a través de Celite. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éteres de petróleo/EtOAc = 1/1) para proporcionar **11** (2,21 g, 96%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Síntesis de 4-(2,6-dimetilfenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilbenzamida

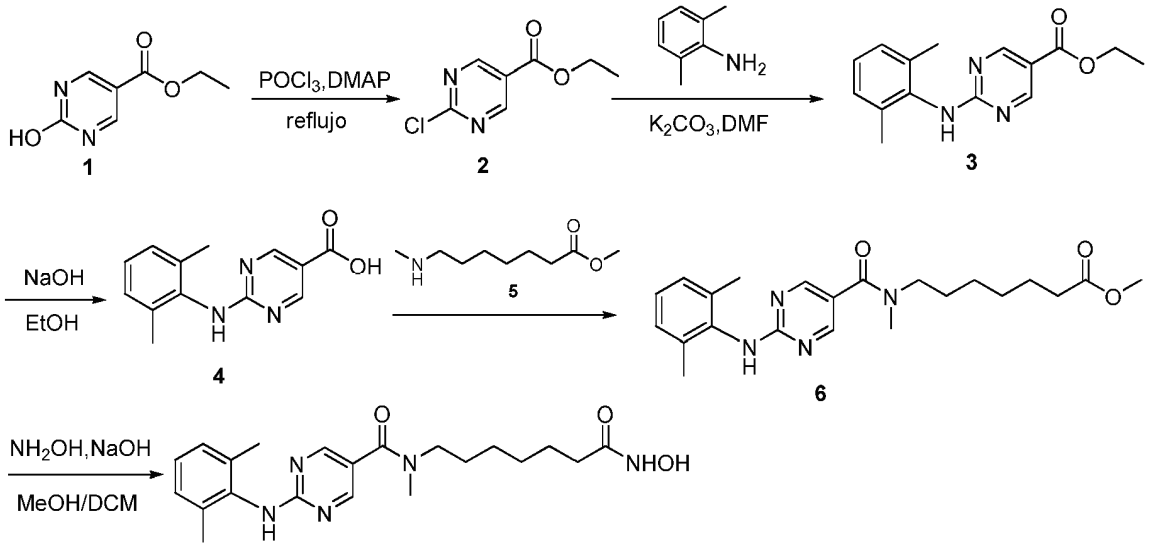


Una mezcla del compuesto **11** (1,58 g, 4,00 mmoles), hidróxido de sodio 2 N (10 ml, 20 mmoles) en MeOH (8 ml) y DCM (60 ml) se agitó a 0°C durante 10 min. Se enfrió hidroxilamina ac. al 50% (7,93 g, 120 mmoles) a 0°C y se añadió a la mezcla. Y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 N a pH 7. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se evaporó a vacío para proporcionar ACY-161-89 (1,55 g, 98%) en forma de un sólido de color blanco.

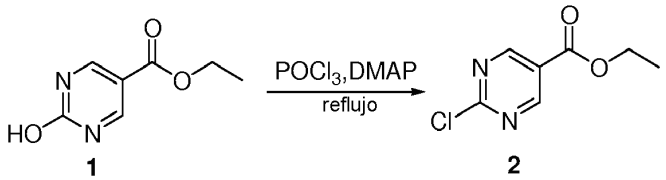
Ejemplo 3: Síntesis de 2-(2,6-dimetilfenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilpirimidin-5-carboxamida



Esquema de Reacción

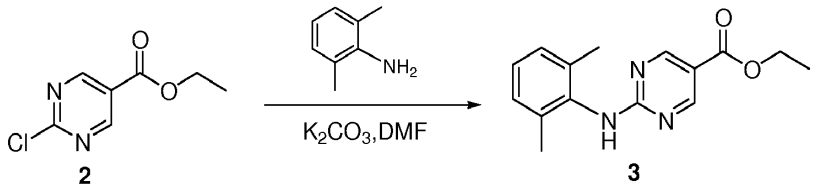


Síntesis del intermedio 2



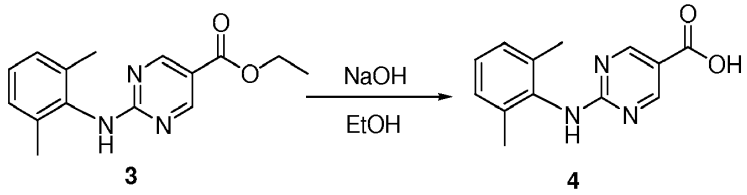
Una mezcla del compuesto **1** (2 g, 12 mmoles), DMAP (1,32 g, 1 mmoles) y $POCl_3$ (20 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de la eliminación del disolvente, se añadió AE al residuo. El pH de la mezcla se ajustó a 7 con HCl ac. NaOH (2 M), a continuación se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se extrajo con EP y se secó sobre Na_2SO_4 , la evaporación del disolvente proporcionó un sólido amarillo claro (1 g, 45%).

Síntesis del intermedio 3



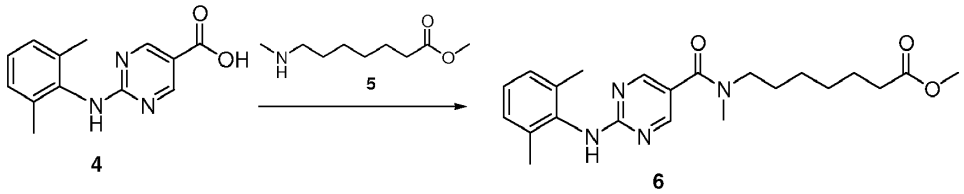
Una mezcla de anilina (325 mg, 2,68 mmoles), el compuesto **2** (500 mg, 2,68 mmoles), K_2CO_3 (370 mg, 2,68 mmoles) en DMF (10 ml) se desgasificó y se agitó a 140°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se filtró. El producto filtrado se lavó con agua (2 × 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se extrajo con AE. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EP/EA = 5/1) para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color pardo (320 mg, 44%).

Síntesis del intermedio 4



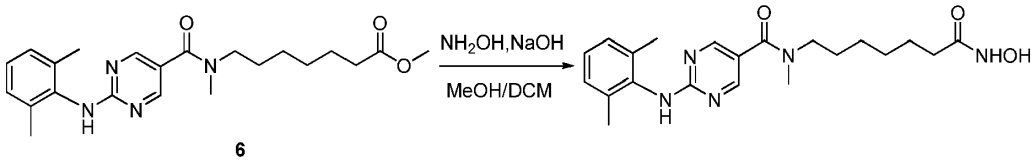
Se añadió NaOH 2 M (15 ml) a una solución del compuesto **3** (320 mg, 1,18 mmoles) en EtOH (15 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 10 min. La solución se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con AE (2 × 60 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 × 20 ml), salmuera (2 x 20 ml), y se secó sobre Na_2SO_4. La evaporación del disolvente dejó un sólido de color blanco (270 mg, 94%).

Síntesis del intermedio 6



Una mezcla del compuesto **4** (270 mg, 1,11 mmoles), el compuesto **5** (231 mg, 1,33 mmoles), HATU (506 mg, 1,33 mmoles), DIPEA (574 mg, 4,44 mmoles) en THF (30 ml) se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se filtró. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante pre-TLC (EP/EA = 1/2) para proporcionar un aceite de color pardo (320 mg, 72%).

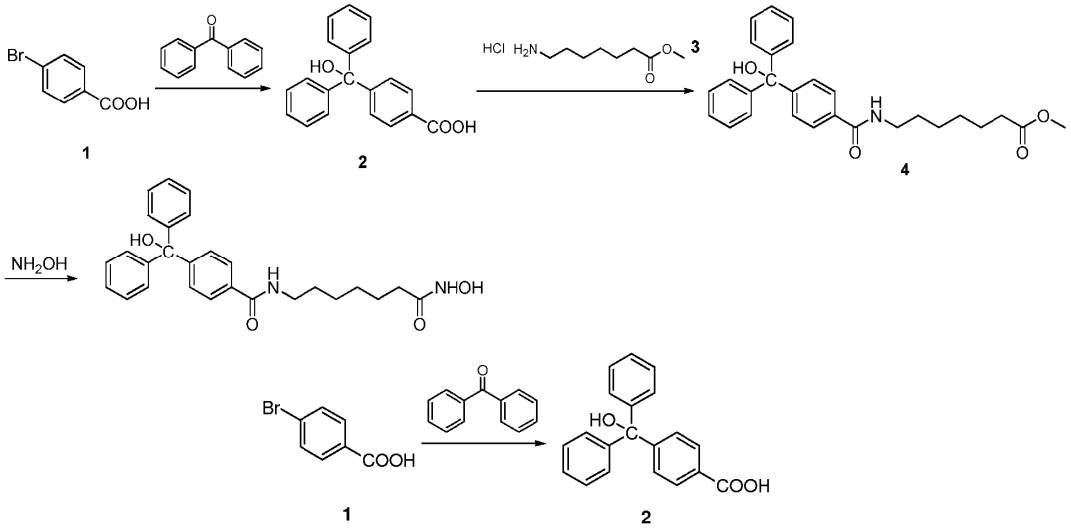
Síntesis de 2-(2,6-dimetilfenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilpirimidin-5-carboxamida



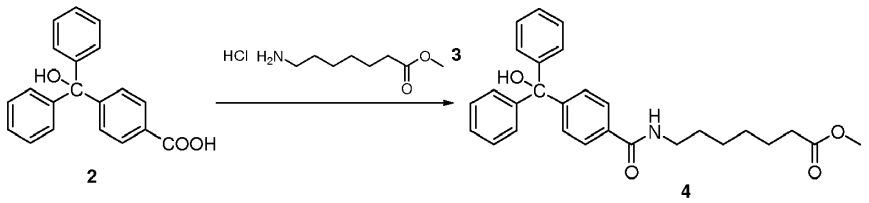
Una mezcla del compuesto **6** (200 mg, 0,50 mmoles), NaOH (2 M, 2 ml) en MeOH (8 ml) y DCM (4 ml) se agitó a 0°C durante 10 min. Se enfrió hidroxilamina (0,4 ml) a 0°C y se añadió a la mezcla. Después la mezcla resultante se agitó a rt durante 20 min., el disolvente orgánico se eliminó a vacío. El residuo se acidificó con HCl 1 M a pH 7 y se extrajo con AE. La capa orgánica se lavó con agua (2 × 20 ml), salmuera (2 x 20 ml), y se secó sobre Na_2SO_4, se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante pre-TLC (DCM/MeOH = 5/1) para proporcionar un sólido de color pardo (106 mg, 53%).

Ejemplo 4: Síntesis de N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(hidroxidifenilmetil)benzamida

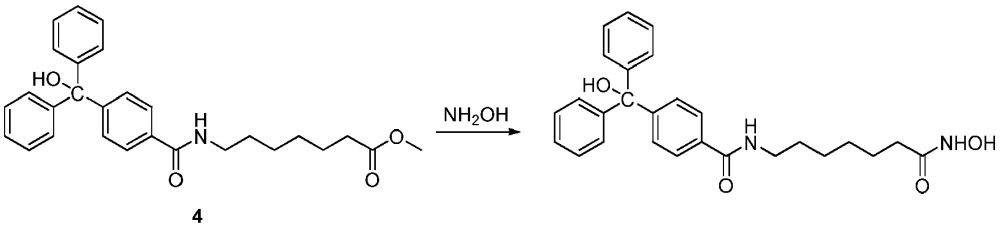
Esquema de Reacción



A una solución de **1** (201 mg, 1 mmoles) en THF seco (5 ml), se le añadió gota a gota una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano, 1,5 ml) a -65°C. Después de 5 minutos, se añadió una solución de benzofenona (182 mg en 5 ml de THF seco) durante 10 minutos (exotérmica). La mezcla se agitó durante otros 30 minutos a -65°C y durante la noche a rt. La mezcla de reacción se sofocó con NH_4Cl sat. (10 ml) y se concentró a presión reducida. La mezcla se aciduló a pH 4 con HCl 2 N, se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó con TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto 2 en forma de un sólido de color blanco (205 mg, 67%).



Una solución de **2** (150 mg, 0,49 mmoles), EDCI (190 mg, 0,98 mmoles), HOBt (132 mg, 0,98 mmoles) y **3** (190 mg, 0,98 mmoles) en THF (10 ml) se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep-TLC para proporcionar el compuesto **4** en forma de aceite amarillo (124 mg, 56%).



Una solución de **4** (124 mg, 0,27 mmoles) en MeOH (5 ml) se trató con NaOH (sat. en MeOH, 1,0 ml) y ac. NH_2OH ac. (50% en peso, 0,55 ml) secuencialmente y se agitó a rt durante 30 min. La mezcla de reacción se aciduló lentamente a pH 6-7 con HCl 2 N, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (111 mg, 90%).

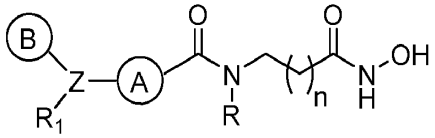
Ejemplo 5 Análisis enzimáticos de HDAC

Los compuestos para someter a ensayo se diluyeron en DMSO a 50 veces la concentración final y se preparó una serie diluciones a la tercera parte de diez puntos. Los compuestos se diluyeron en tampón de análisis (HEPES 50 mM, pH 7,4, KCl 100 mM, Tween-20 al 0001%, BSA al 0,05%, TCEP 20 mM) hasta 6 veces su concentración final. Las enzimas HDAC (adquiridas de BPS Biosciences) se diluyeron hasta 1,5 veces su concentración final en tampón de análisis. El sustrato tripeptídico y tripsina a 0,05 M de concentración final se diluyeron en tampón de análisis hasta 6 veces su concentración final. Las concentraciones de enzima finales utilizadas en estos análisis fueron 3,3 ng/ml (HDAC1), 0,2 ng/ml (HDAC2), 0,08 ng/ml (HDAC3) y 2 ng/ml (HDAC6). Las concentraciones finales de sustrato utilizadas fueron 16 μM (HDAC1), 10 μM (HDAC2), 17 μM (HDAC3) y 14 μM (HDAC6). Se añadieron 5 μl de compuestos y 20 μl de enzima a pocillos de una placa de 384 pocillos opaca de color negro, por duplicado. La enzima y el compuesto se incubaron juntos a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron 5 μl de sustrato a cada pocillo, la placa se agitó durante 60 segundos y se colocó en un lector de placas de microtitulación Victor 2. El desarrollo de la fluorescencia se verificó durante 60 min. y se calculó la velocidad lineal de la reacción. La CI50 se determinó utilizando Graph Pad Prism mediante un ajuste de curva de cuatro parámetros.

A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria están de acuerdo con el significado conocido comúnmente por un experto normal en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



(I);

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

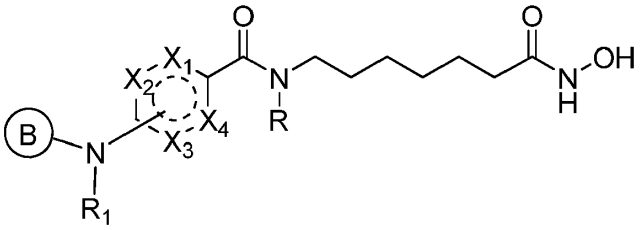
Z es N o CR*, en donde R* es un alquilo opcionalmente sustituido, un acilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_1 es (i) H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, C(O)-R_2, C(O)O-R_2, o $S(O)_p$, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o (ii) cuando Z es CR*, R_1 puede ser alquilo ramificado opcionalmente sustituido, OR_3, o $N(R_3)(R_3)$-CH_2CH_2OH, OCH_2CH_2OH, SH, o tioalcoxi;
R es H o un alquilo opcionalmente sustituido; cada R_2 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
cada R_3 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
n es 4, 5, 6, 7 o 8; y
p es 0, 1, o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el anillo A es fenilo, naftilo, antracenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, triazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo, o 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o
en donde el anillo B es fenilo, naftilo, antracenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, triazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo, o 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o
en donde R_1 es OH, alcoxi, NH_2, NH(alquilo), N(alquil)(alquilo), NH-arilo, NH-heteroarilo, N(aril)(arilo), N(aril)(heteroarilo), o N(heteroaril)(heteroarilo).

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R_1 es OH o alcoxi, preferiblemente
en donde R_1 es H, metilo, etilo, propilo, i-propil, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, fenilo, naftilo, piridinilo, OH o OCH_3; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el carbonilo y el grupo Z anclado al anillo A están dispuestos en posición para entre sí, o
en donde el carbonilo y el grupo Z anclado al anillo A están dispuestos en posición meta entre sí, o
en donde el carbonilo y el grupo Z anclado al anillo A están dispuestos en posición orto entre sí.

5. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula II:



(II);

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

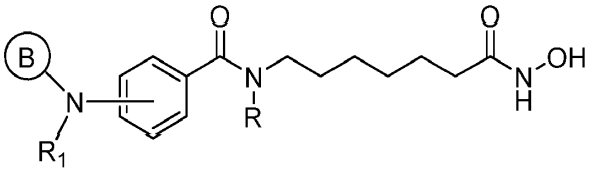
cada uno de X_1, X_2, X_3, o X_4 es independientemente N, CR', O, S, NCR', CR'CR', OCR', SCR'; o está ausente en donde hasta tres de X_1, X_2, X_3, o X_4 pueden ser N;
el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_1 es H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, C(O)-R_2, o C(O)O-R_2 cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;
R es H o un alquilo opcionalmente sustituido;
cada R' es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, halo, OH, NH_2, NHR", haloalquilo, CN, N_3, NO_2;
R" es H o alquilo; y
R_2 es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde X_1, X_2, X_3, y X_4 son todos CR', o en donde X_2 y X_3, son N y X_1 y X_4 son CR', o
en donde X_2 y X_3, son CR' y X_1 y X_4 son N, o
en donde X_2, es N; X_3 es S, N u O; X_1 es CR' y X_4 está ausente, o
en donde R_1 es H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 5, en donde el anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, preferiblemente
en donde el anillo B está sustituido con alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, haloalquilo, hal, OH, NH_2, NHR", CN, N_3, o NO_2.

8. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula III:



(III);

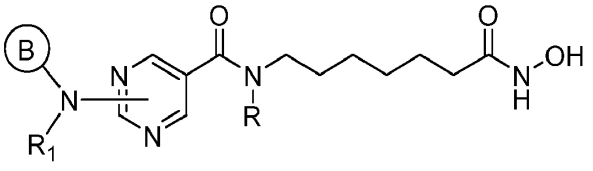
o una sal, o éster del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde,

el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_1 es H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, C(O)-R_2, o C(O)O-R_2, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;
R_2 es heteroarilo opcionalmente sustituido, y
R es H o un alquilo opcionalmente sustituido;

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde el anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, preferiblemente
en donde el anillo B está sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, hal, OH, NH_2, CN, o NO_2.

10. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R_1 es H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, C(O)-R_2, o C(O)O-R_2, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, preferiblemente
en donde R_2 es piridinilo opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula IV:



(IV);

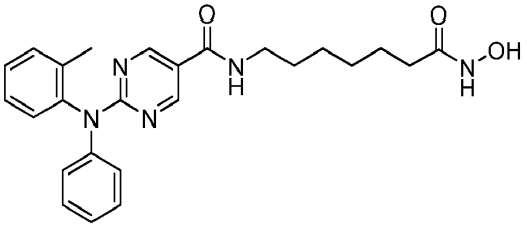
o una sal, o éster del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde,

el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_1 es H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;
y
R es H o un alquilo opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el anillo B es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, preferiblemente
en donde el anillo B está sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, halo, OH, NH_2, CN, o NO_2.

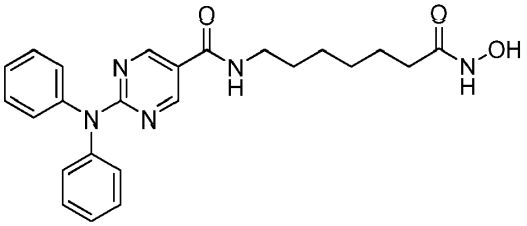
13. El compuesto de la reivindicación 11, en donde R_1 es H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, preferiblemente
en donde R_1 está sustituido con OH o halo.

14. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto de fórmula IV es



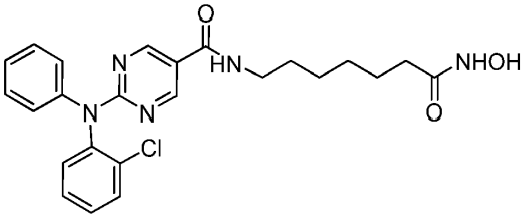
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto de fórmula IV es



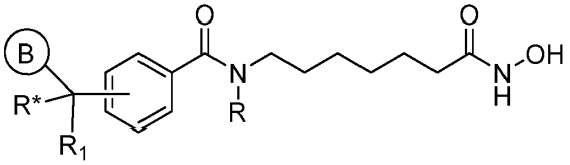
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

16. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto de fórmula IV es



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

17. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula VI:



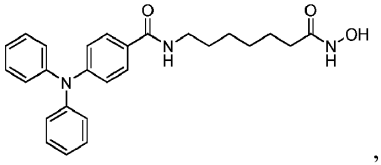
(VI);

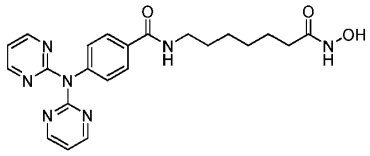
o una sal, o éster del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde,

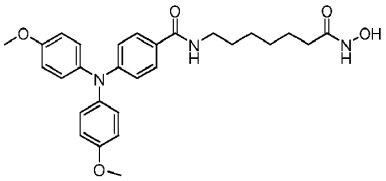
el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R* es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_1 es H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, OH, alcoxi, NH_2, NH(alquilo), o N(alquil)(alquilo);
y

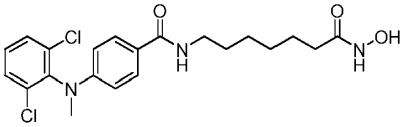
R es H o un alquilo opcionalmente sustituido.

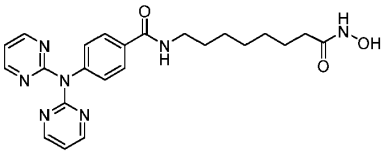
18. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes:

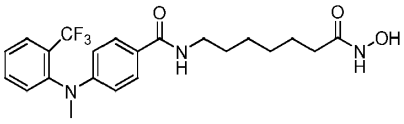

,

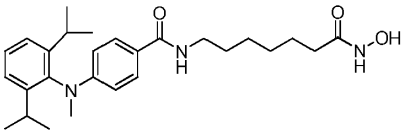

,

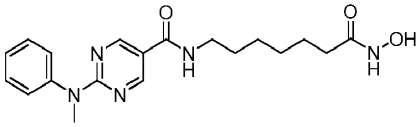

,

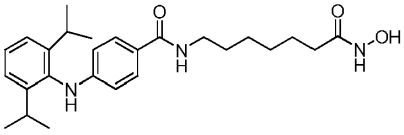

,

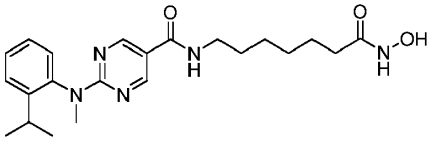

,


,

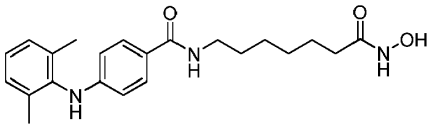

,


,

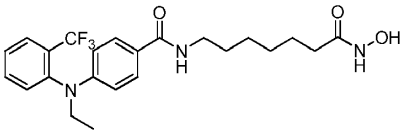

,



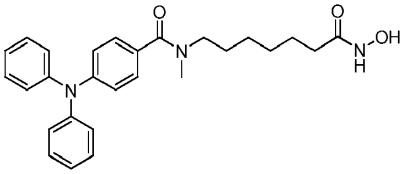
,



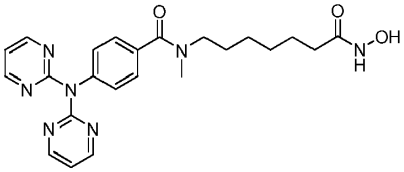
,



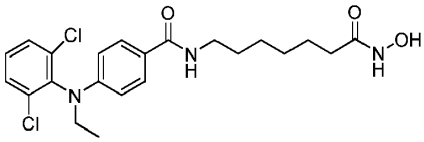
,



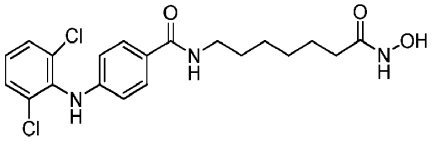
,



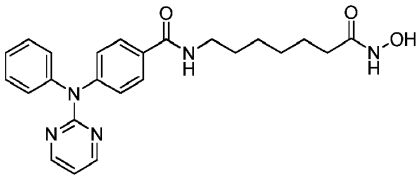
,



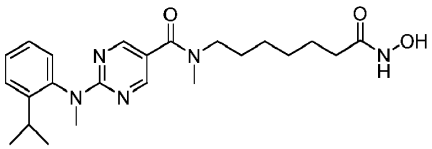
,



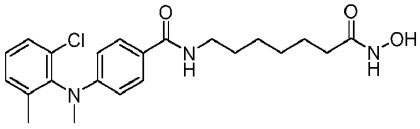
,



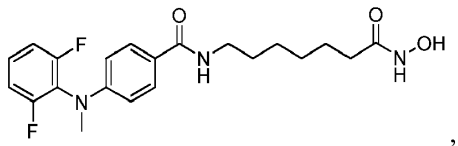
,



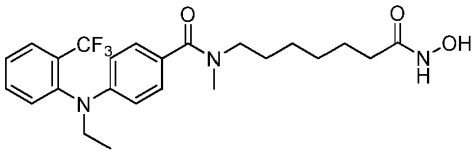
,



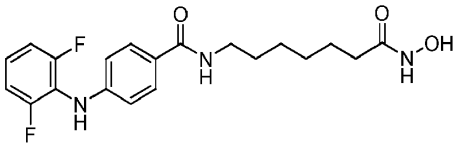
,



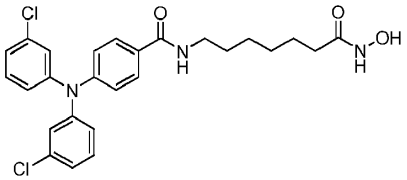
,



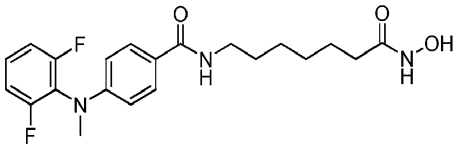
,



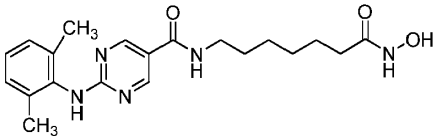
,



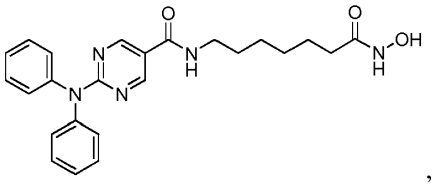
,



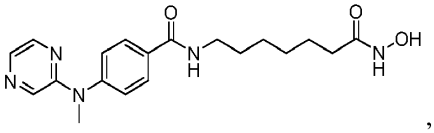
,



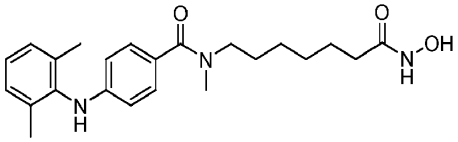
,



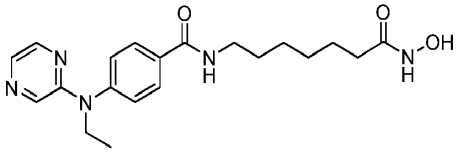
,



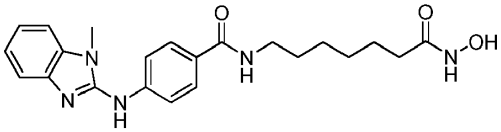
,



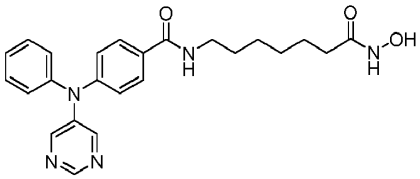
,



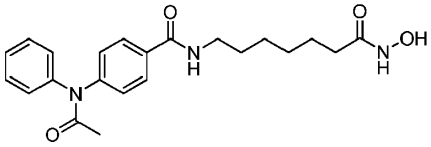
,



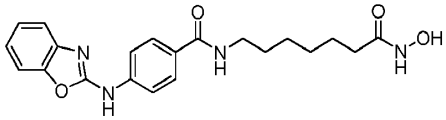
,



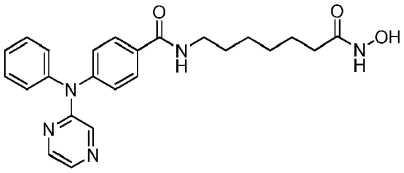
,



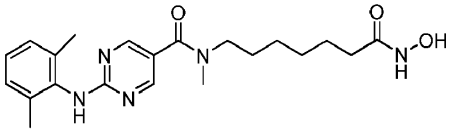
,



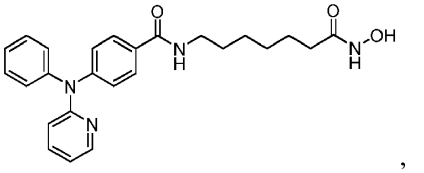
,



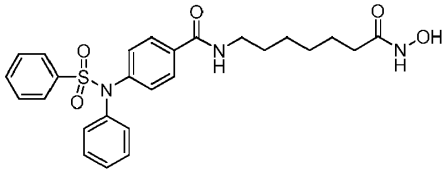
,



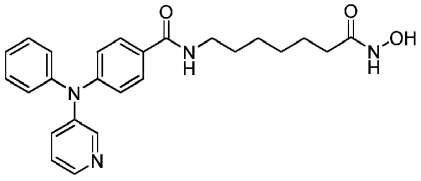
,



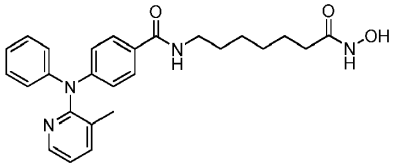
,



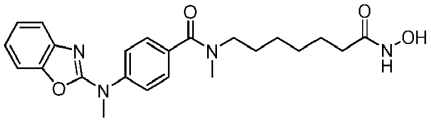
,



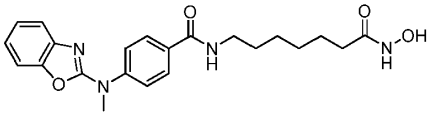
,



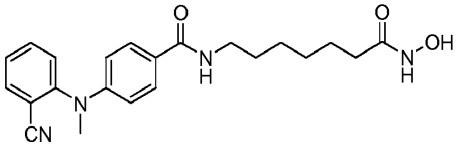
,



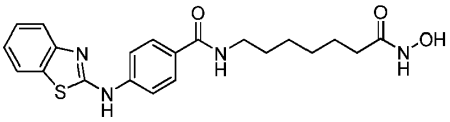
,



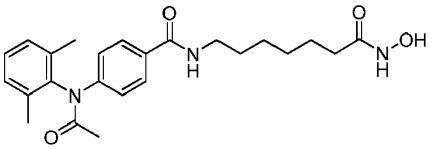
,



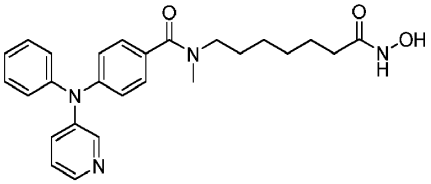
,



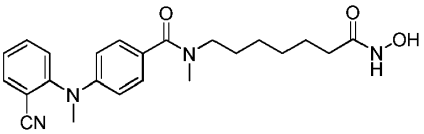
,



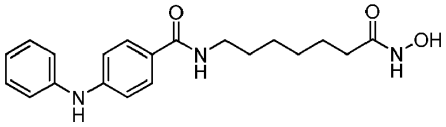
,



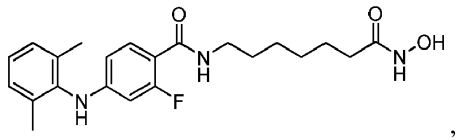
,

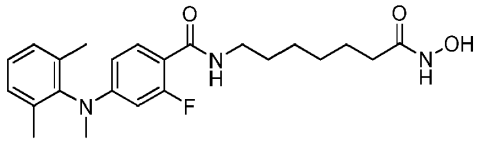


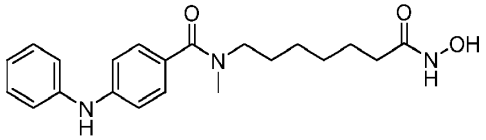
,

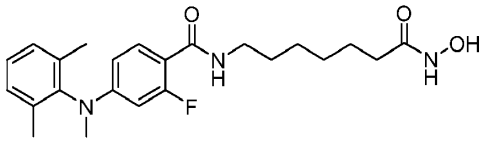


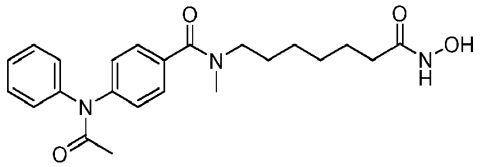
,

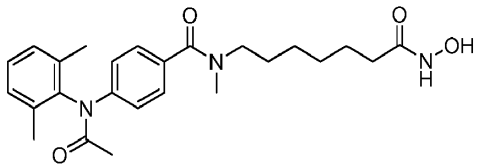

,

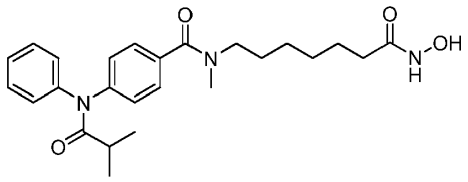

,

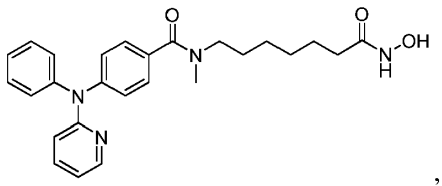

,

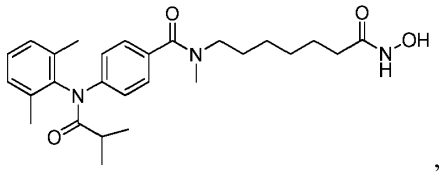

,

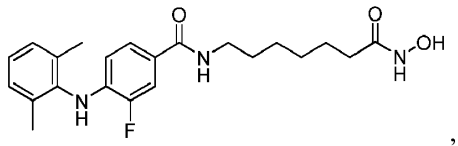

,


,

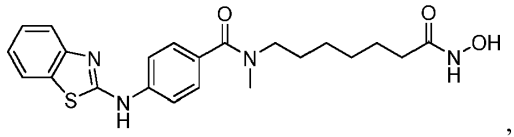

,


,

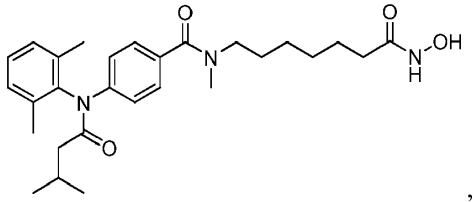

,



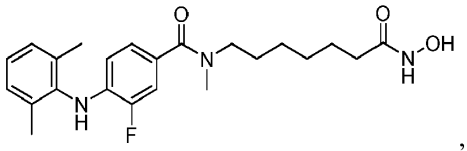
,



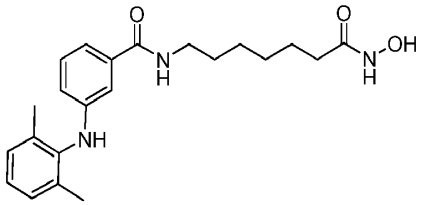
,



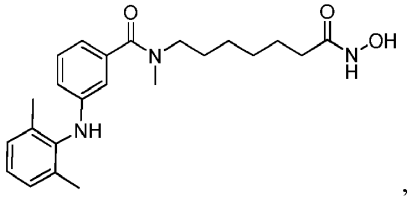
,



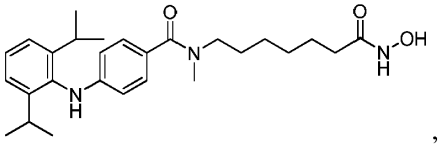
,



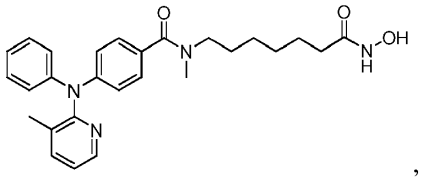
,



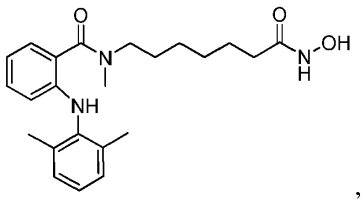
,



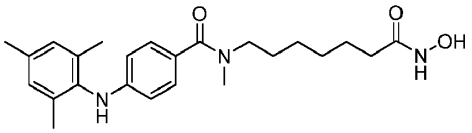
,

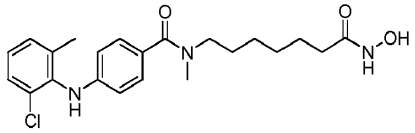


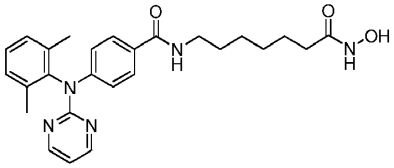
,

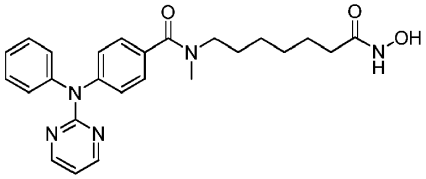


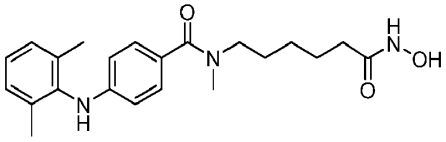
,

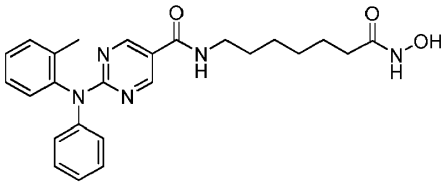

,

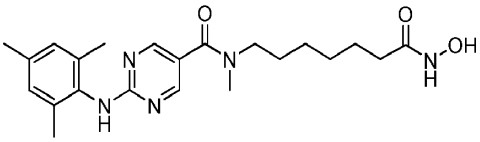

,

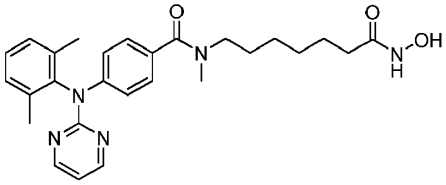

,

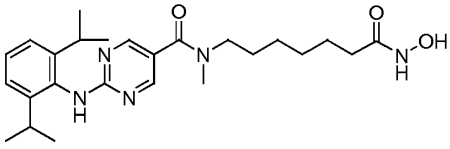

,

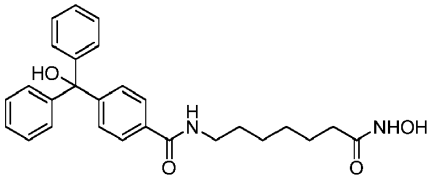

,

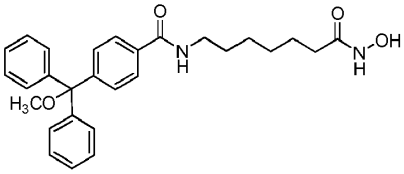

,

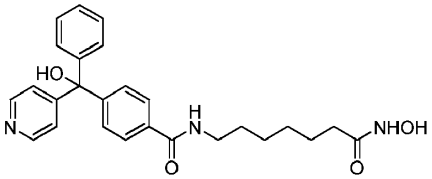

,

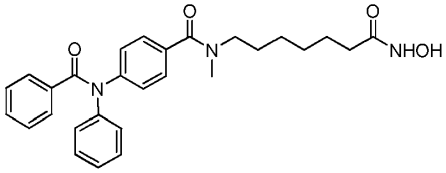

,

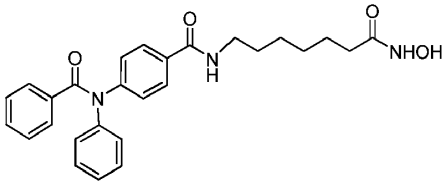

,

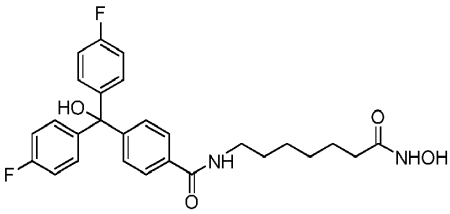

,

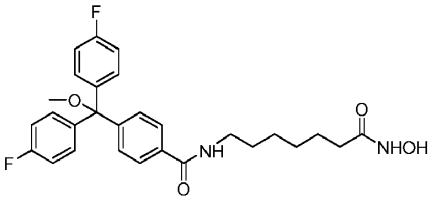

,

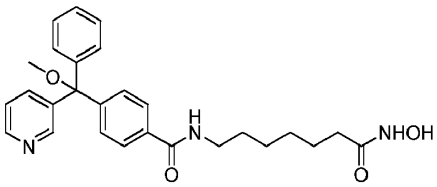

,

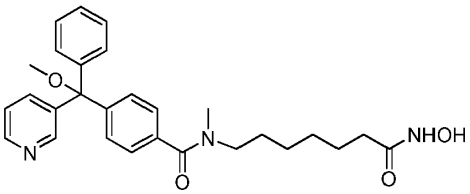

,

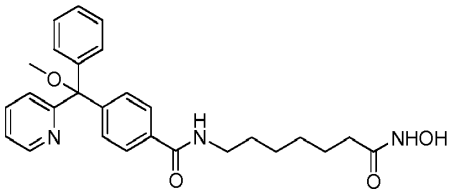

,

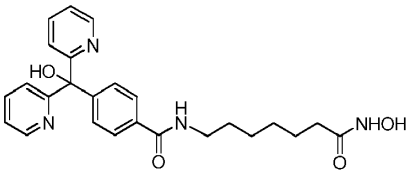

,

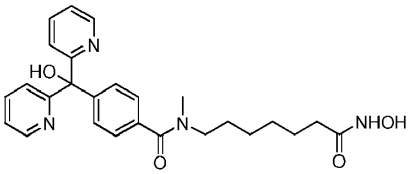

,

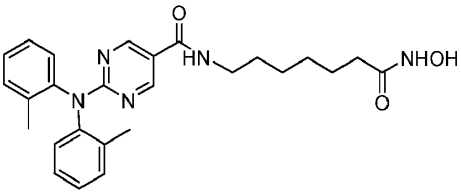

,

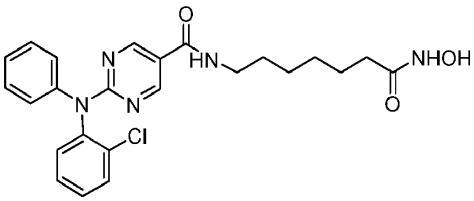

,

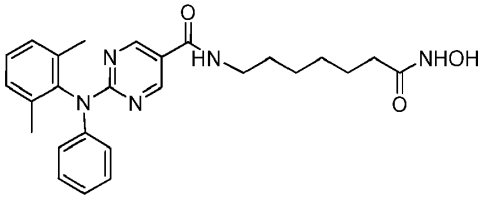

,

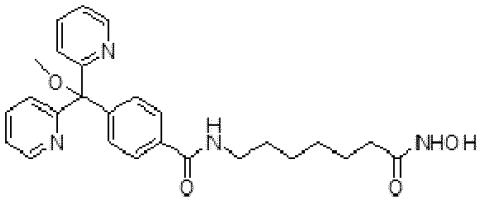

,

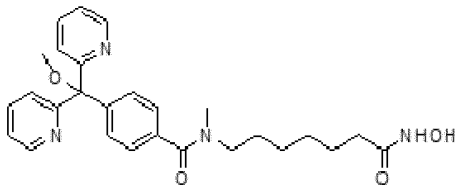

,

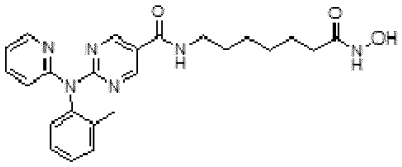

,

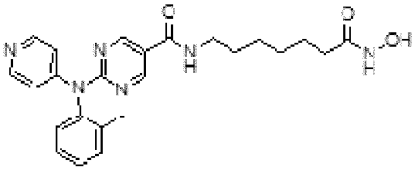

,

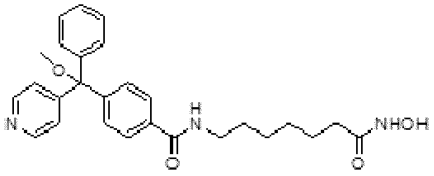

,

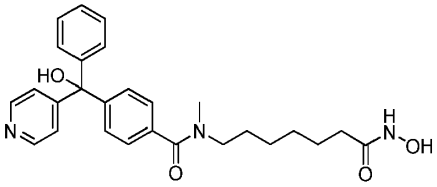

,

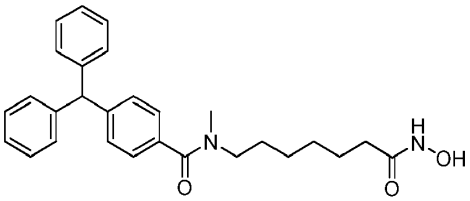

,

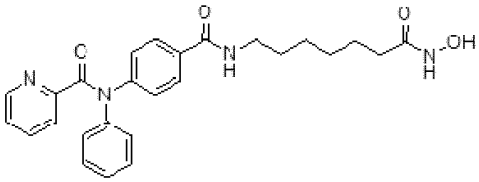

,

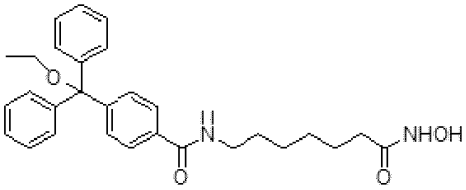

,

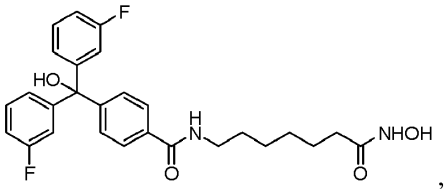

,


,

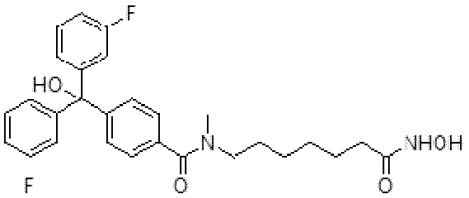

,


,

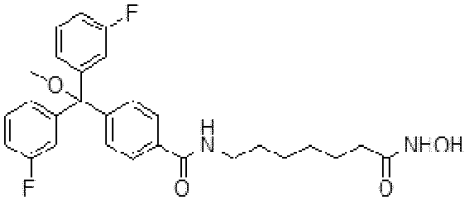

,



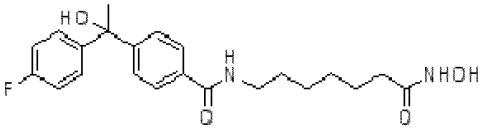
,



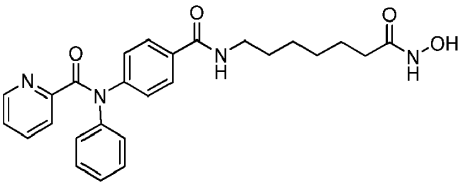
,



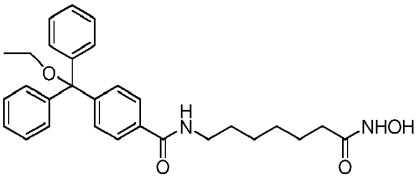
,



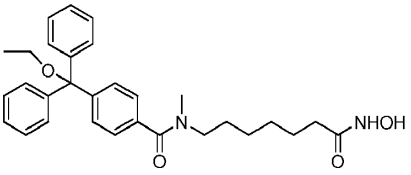
,



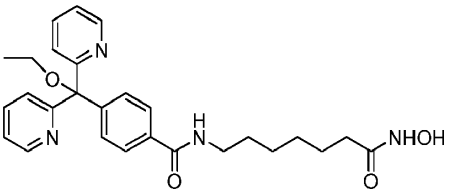
,



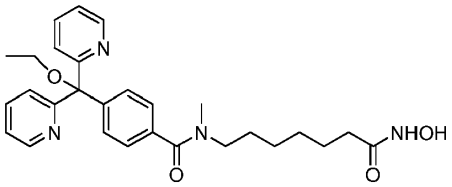
,



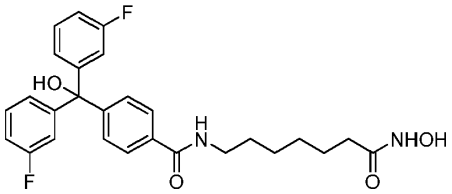
,



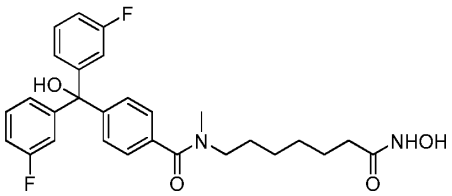
,



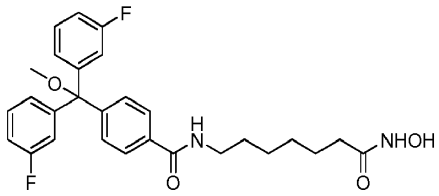
,



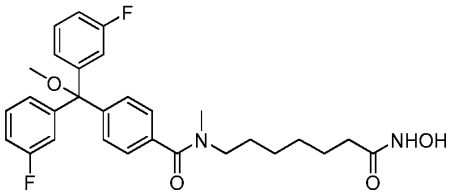
,



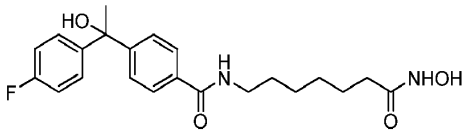
,



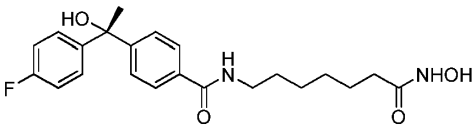
,



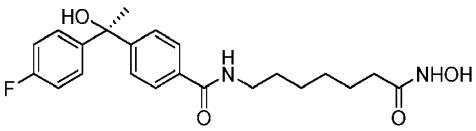
,



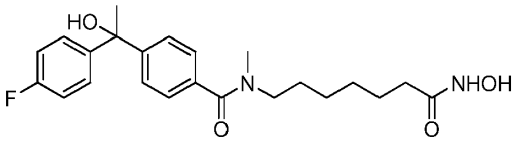
,



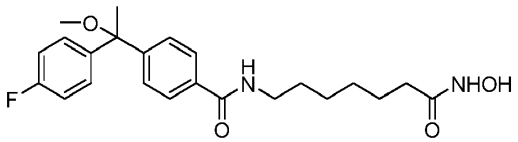
,

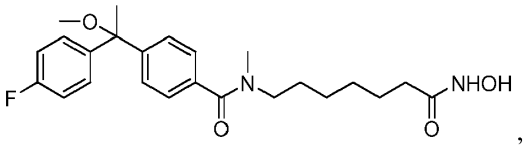


,

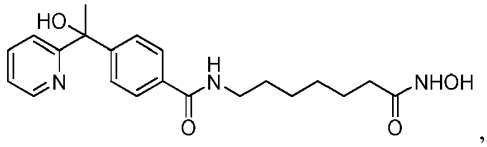


,

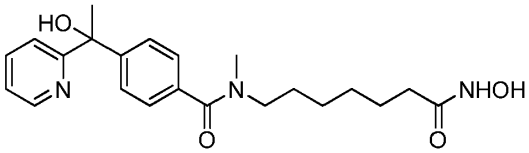




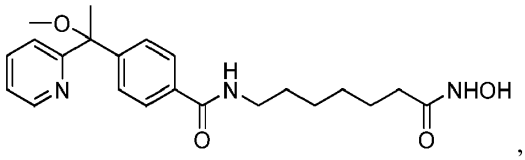
,



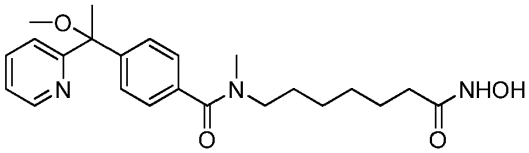
,



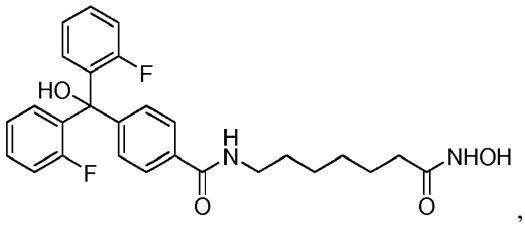
,



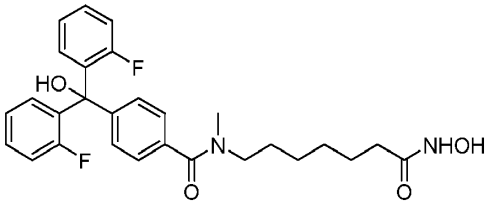
,



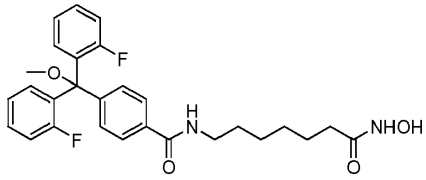
,



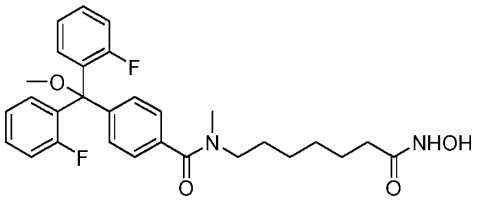
,



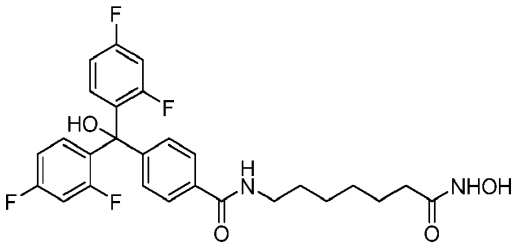
,



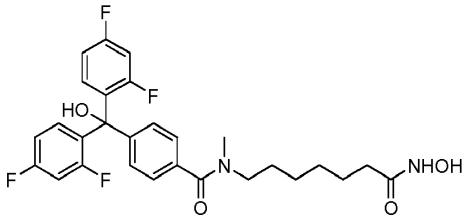
,



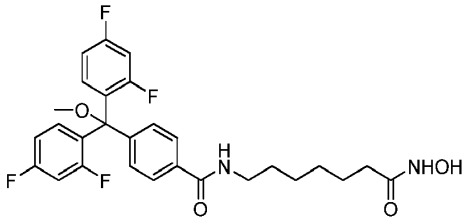
,



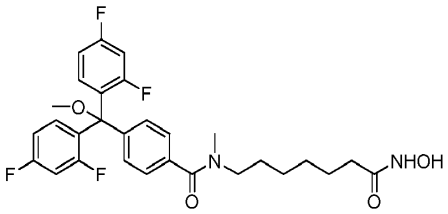
,



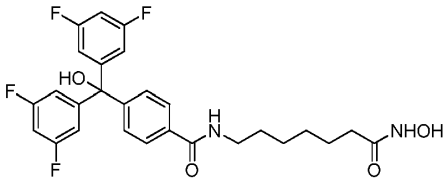
,



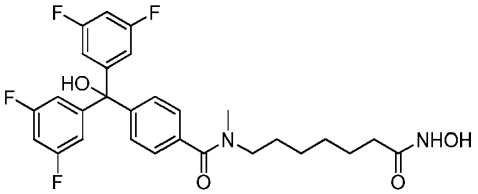
,



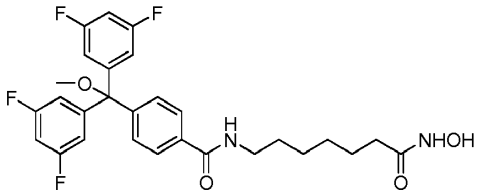
,



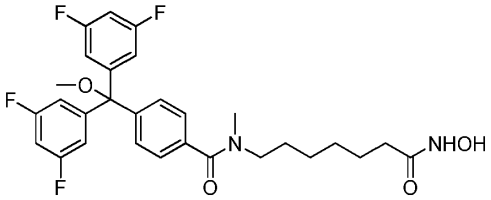
,



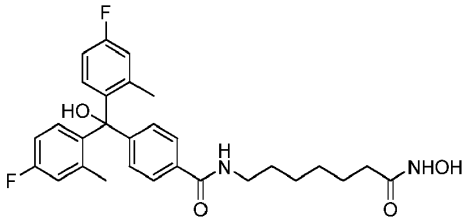
,



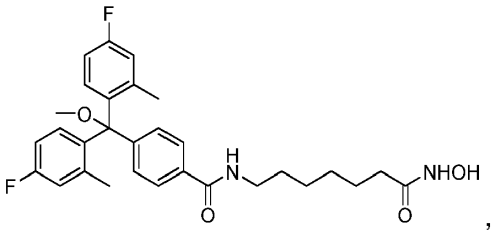
,



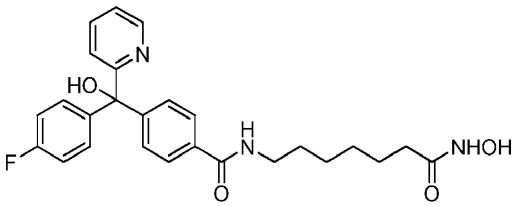
,



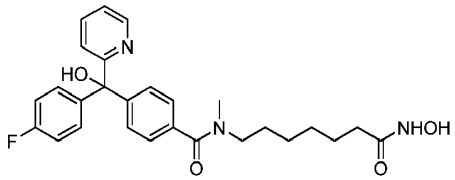
,



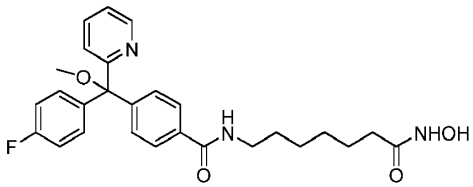
,



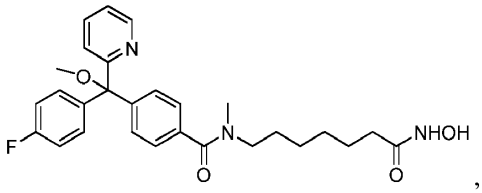
,



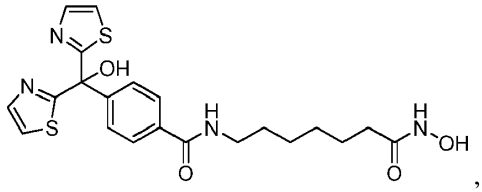
,



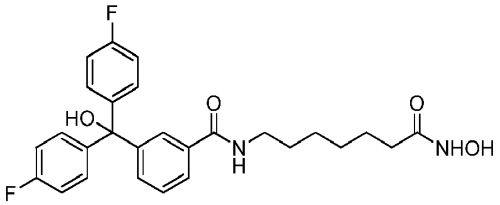
,



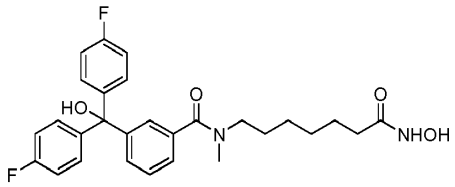
,



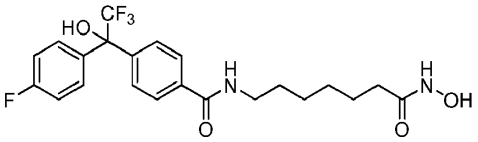
,



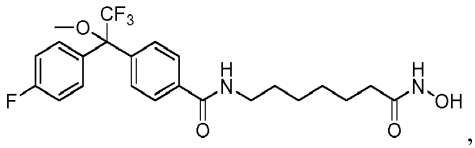
,



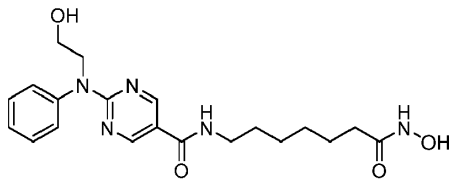
,



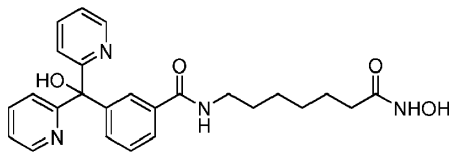
,



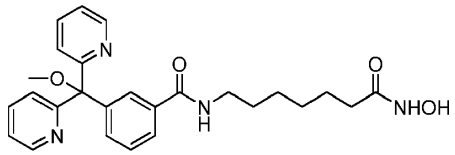
,



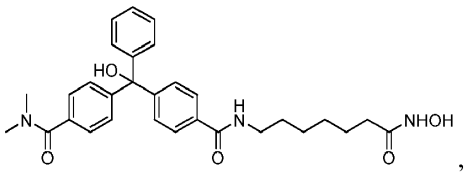
,



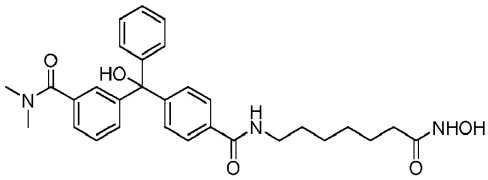
,



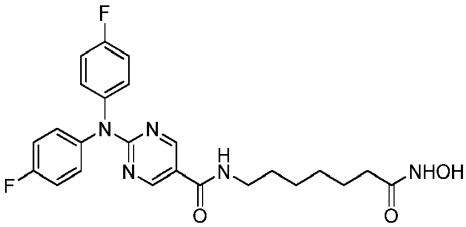
,

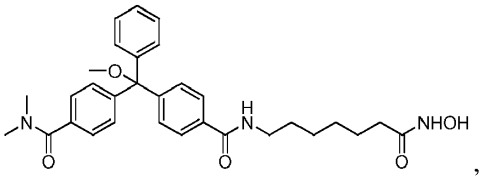


,



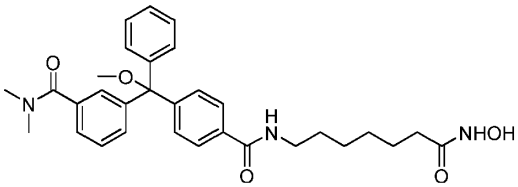
,





,

and



19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o un éster, o sal del mismo, farmacéuticamente aceptables, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o la composición farmacéutica de la reivindicación 19 para su uso como un medicamento.

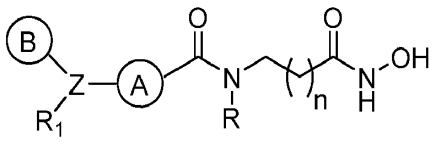
21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o la composición farmacéutica de la reivindicación 19 para su uso en el tratamiento del cáncer o de una enfermedad proliferativa, preferiblemente
en donde la enfermedad es cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer pancreático, glioma, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar, carcinoma de cabeza y cuello de células escamosas, leucemias, linfomas, mielomas, y tumores sólidos, o
en donde el cáncer es el mieloma múltiple.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o la composición farmacéutica de la reivindicación 19 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Wilson, la ataxia espinocerebelar, la enfermedad por priones, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la amiloidosis, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Alexander, la enfermedad hepática alcohólica, la fibrosis quística, la enfermedad de Pick, la distrofia muscular espinal o la demencia por cuerpos de Lewy.

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o la composición farmacéutica de la reivindicación 19 para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis; la espondilitis reumatoide; la psoriasis; la lesión por perfusión post-isquémica; la enfermedad inflamatoria intestinal; la enfermedad pulmonar inflamatoria

crónica, el eczema, el asma, la psoriasis, la lesión por isquemia/reperfusión, la colitis ulcerosa, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la artritis psoriásica, la artritis infecciosa, la artritis crónica progresiva, la artritis deformante, la osteoartritis, la artritis traumática, la artritis gotosa, el síndrome de Reiter, la policondritis, la sinovitis aguda y la espondilitis, la glomerulonefritis, la anemia hemolítica, la anemia aplásica, la trombocitopenia idiopática, la neutropenia, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, contra la enfermedad de anfitrión contra injerto, el rechazo de aloinjertos, la tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, la escleroderma, la diabetes, la hepatitis activa, la cirrosis binaria primaria, la miastenia gratis, la esclerosis múltiple (EM), el lupus eritematoso sistémico, la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto, las quemaduras solares de la piel, la insuficiencia renal crónica, el síndrome de Stevens-Johnson, el esprue idiopático, la sarcoidosis, el síndrome de Guillain-Barre, la uveítis, la conjuntivitis, la queratoconjuntivitis, la otitis media, la enfermedad periodontal, la fibrosis intersticial pulmonar, el asma, la bronquitis, la rinitis, la sinusitis, la neumoconiosis, el síndrome de insuficiencia pulmonar, el enfisema pulmonar, la fibrosis pulmonar, la silicosis o la enfermedad pulmonar inflamatoria crónica.

24. Un kit que comprende un compuesto capaz de inhibir la actividad HDAC seleccionado entre uno o más compuestos de fórmula I:



(I);

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

Z es N o CR*, en donde R* es un alquilo opcionalmente sustituido, un acilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
el anillo B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_1 es (i) H, alquilo, haloalquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico, C(O)-R_2, C(O)O-R_2, o $S(O)_p$, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o (ii) cuando Z es CR*, R_1 puede ser alquilo ramificado opcionalmente sustituido, OR_3, o $N(R_3)(R_3)$, $-CH_2CH_2OH$, OCH_2CH_2OH, SH, o tioalcoxi;
R es H o un alquilo opcionalmente sustituido;
cada R_2 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
cada R_3 es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
n es 4, 5, 6, 7 o 8; y
p es 0, 1, o 2;
e instrucciones para su uso en el tratamiento del mieloma múltiple.