

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 748**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/78** (2006.01)

**C07D 213/82** (2006.01)

**C07D 213/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2008 PCT/US2008/011367**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2009 WO09045440**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2008 E 08836599 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2200439**

54 Título: **Inhibidores de la HDAC**

30 Prioridad:

**01.10.2007 US 997338 P**  
**21.12.2007 US 8673**  
**06.02.2008 US 63965**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.08.2017**

73 Titular/es:

**LIXTE BIOTECHNOLOGY, INC. (100.0%)**  
**248 ROUTE 25A, NO. 2**  
**EAST SETAUKET, NY 11733, US**

72 Inventor/es:

**KOVACH, JOHN, S. y**  
**JOHNSON, FRANCIS**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 628 748 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la HDAC

5 A lo largo de esta solicitud se hace referencia a ciertas publicaciones. Las citas completas de estas publicaciones pueden encontrarse inmediatamente antes de las reivindicaciones. Las divulgaciones de estas publicaciones en su totalidad son incorporadas como referencia en esta solicitud con objeto de describir más completamente el estado de la técnica a la que se refiere esta invención.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Se sabe que las desacetilasas de histona (en lo sucesivo en el presente documento denominadas también HDAC) desempeñan un papel esencial en la maquinaria de transcripción para la regulación de la expresión génica, para inducir la hiperacetilación de la histona y para afectar a la expresión génica. Por lo tanto, es un objetivo de un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades causadas por una expresión génica anormal tales como trastornos inflamatorios, diabetes, complicaciones diabéticas, talasemia homocigótica, fibrosis, cirrosis, leucemia promielocítica aguda (APL), rechazos en el trasplante de órganos, enfermedades autoinmunes, infecciones por protozoos, tumores, etc., para inhibir las proteínas HDAC.

20 La acetilación y la desacetilación de las histonas son llevadas a cabo por las acetil transferasas de histona (HAT) y las desacetilasas de histona (HDAC). El estado de acetilación de las histonas es un determinante importante en la transcripción génica. La desacetilación está asociada generalmente con una reducción en la transcripción de los genes, mientras que un aumento en la acetilación de las histonas, como el inducido por la acción de los inhibidores de la HDAC, da como resultado una mayor transcripción de los genes. Por lo tanto, los inhibidores de la HDAC  
25 afectan a múltiples procesos de la célula que es probable que dependan del estado dinámico de la célula con respecto a sus capacidades de replicación y de diferenciación.

El estudio de los inhibidores de las desacetilasas de histona indica que estas enzimas desempeñan un importante papel en la proliferación y la diferenciación celulares. El inhibidor tricostatina A (TSA) (Yoshida et al. (1990)  
30 "Structural specificity for biological activity of trichostatin A, a specific inhibitor of mammalian cell cycling with potent differentiation-inducing activity in Friend leukemia cells" J. Antibiot. 43 (9): 1101-6), provoca la detención del ciclo celular en ambas fases G1 y G2 (Yoshida y Beppu, (1988) "Reversible arrest of proliferation of rat 3Y1 fibroblasts in both the G1 and G2 phases by trichostatin A" Exp Cell Res. 177 (1): 122-31), revierte el fenotipo transformado de diferentes líneas celulares e induce la diferenciación de las células de leucemia de Friend y en otras. Se ha notificado que la TSA y el ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA) inhiben el crecimiento celular, inducen una  
35 diferenciación terminal y previenen la formación de tumores en ratones (Finnin et al., (1999) "Structures of a histone deacetylase homologue bound to the TSA and SAHA inhibitors", Nature 401, 188 - 193).

La detención del ciclo celular por parte de la TSA se correlaciona con un aumento en la expresión de la gelsolina (Hoshikawa et al., (1994) "Trichostatin A induces morphological changes and gelsolin expression by inhibiting histone  
40 deacetylase in human carcinoma cell lines" Exp Cell Res. 214 (1): 189-97), una proteína reguladora de la actina que está regulada por disminución en el cáncer de mama maligno (Mielnicki et al., (1999) "Epigenetic Regulation of Gelsolin Expression in Human Breast Cancer Cells" Experimental Cell Research, 249 (1) páginas 161-176). Se han observado unos efectos similares sobre el ciclo y la diferenciación celulares con diversos inhibidores de la desacetilasa (Kim et al., (1999) "Selective Induction of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors and Their Roles in Cell  
45 Cycle Arrest Caused by Trichostatin A, an Inhibitor of Histone Deacetylase" Ann. N. Y. Acad. Sci. 886: 200-203).

También se ha notificado que la tricostatina A es útil en el tratamiento de la fibrosis, por ejemplo, de la fibrosis hepática y de la cirrosis hepática. Véase, por ejemplo, Geerts et al., (1998) "Hepatic Stellate Cells and Liver Retinoid  
50 Content in Alcoholic Liver Disease in Humans" Clinical and Experimental Research 22 (2), 494-500.

Recientemente se ha notificado que ciertos compuestos que inducen la diferenciación inhiben las desacetilasas de histona. Se ha notificado que varios compuestos antitumorales experimentales, tales como la tricostatina A (TSA), la trapoxina, el ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA) y el fenilbutirato actúan, al menos en parte, mediante la  
55 inhibición de la desacetilasa de histona (véase, por ejemplo, Yoshida et al. (1990) "Structural specificity for biological activity of trichostatin A, a specific inhibitor of mammalian cell cycle with potent differentiation-inducing activity in Friend leukemia cells" J. Antibiot. 43 (9): 1101-6; Richon et al., (1998) "A class of hybrid polar inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases" PNAS 95 (6) 3003-3007; y Kijima et al., (1993) "Trapoxin, an antitumor cyclic tetrapeptide, is an irreversible inhibitor of mammalian histone deacetylase" J. Biol.  
60 Chem., 268 (30) 22429-22435). Adicionalmente, se ha notificado que el sulfuro de dialilo y las moléculas relacionadas (véase, por ejemplo, Lea et al., (1999) "Increased acetilation of histones induced by dialil disulfide and structurally related molecules" Int J Oncol. 15 (2): 347-52), el oxamflatino (véase, por ejemplo, Kim et al., (1999) "Selective Induction of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors and Their Roles in Cell Cycle Arrest Caused by Trichostatin  
65 A, an Inhibitor of Histone Deacetylase" Ann. N. Y. Acad. Sci. 886: 200-203), el MS-27 275, un derivado sintético de la benzamida (véase, por ejemplo, Saito et al., (1999) "A synthetic inhibitor of histone deacetylase, MS-27-275, with marked *in vivo* antitumor activity against human tumors" PNAS 96 (8) 4592-4597; Suzuki et al., (1999) "Synthesis

and Histone Deacetylase Inhibitory Activity of New Benzamide Derivatives" J. Med. Chem., 42 (15), 3001 -3003; nótese que el MS-27 275 fue renombrado posteriormente como MS-275); los derivados de butirato (véase, por ejemplo, Lea y Tulsyan, (1995) "Discordant effects of butyrate analogues on erythroleucemia cell proliferation, differentiation and histone deacetylase" *Anticancer Res.* 15 (3): 879-83), el documento FR901228 (véase, por ejemplo, Nokajima et al., 1998), la depudecina (véase, por ejemplo, Kwon et al., (1998) "Depudecin induces morphological reversion of transformed fibroblasts via the inhibition of histone deacetylase" *PNAS* 95 (7) 3356-3361), y la bishidroxamida del ácido m-carboxicinámico (véase, por ejemplo, Richon et al., 1998) inhiben las desacetilasas de histona. Se ha notificado que algunos de estos compuestos inhiben *in vitro* el crecimiento de los fibroblastos al causar la detención del ciclo celular en las fases G1 y G2, y pueden dar lugar a la diferenciación terminal y a la pérdida del potencial de transformación de una diversidad de líneas celulares transformadas (véase, por ejemplo, Richon et al, 1996; Kim et al., 1999; Yoshida et al., 1995; Yoshida & Beppu, 1988 (las citas completas se han proporcionado anteriormente)). Se ha notificado que, *in vivo*, el fenilbutirato es eficaz en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda junto con el ácido retinoico (véase, por ejemplo, Warrell et al., (1998) "Therapeutic Targeting of Transcription in Acute Promyelocytic Leukemia by Use of an Inhibitor of Histone Deacetylase" *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 90, nº 21, 1621-1625). Se ha notificado que el SAHA es eficaz en la prevención de la formación de tumores de mama en ratas, y de tumores de pulmón en ratones (véase, por ejemplo, Desai et al., 1999).

La clara implicación de las HDAC en el control de la proliferación y la diferenciación celulares sugieren que una actividad aberrante de la HDAC puede desempeñar un papel en el cáncer. La demostración más directa de que las desacetilasas contribuyen al desarrollo del cáncer proviene del análisis de diferentes leucemias promielocíticas agudas (APL). En la mayoría de los pacientes con APL, una translocación de los cromosomas 15 y 17 (t(15;17)) da como resultado la expresión de una proteína de fusión que contiene la porción N-terminal del producto génico de PML unido a la mayor parte del RAR $\alpha$  (el receptor del ácido retinoico). En algunos casos, una translocación diferente (t(11;17)) provoca la fusión entre la proteína en dedo de cinc PLZF y el RAR $\alpha$ . En ausencia del ligando, el RAR $\alpha$  natural reprime los genes objetivo mediante el anclaje de complejos represores de la HDAC al ADN promotor. Durante la hematopoyesis normal, el ácido retinoico (RA) se une al RAR $\alpha$  y desplaza el complejo represor, permitiendo la expresión de los genes implicados en la diferenciación mieloide. Las proteínas de fusión RAR $\alpha$  que aparecen en los pacientes con APL ya no responden a los acontecimientos a los niveles fisiológicos de RA e interfieren con la expresión los genes inducibles por el RA que promueven la diferenciación mieloide. Esto da como resultado una expansión clónica de las células promielocíticas y el desarrollo de una leucemia. Los experimentos *in vitro* han demostrado que la TSA es capaz de restaurar la sensibilidad al RA en las proteínas de fusión RAR $\alpha$  y de permitir la diferenciación mieloide. Estos resultados establecen una conexión entre las HDAC y la oncogénesis, y sugieren que las HDAC son potenciales dianas para la intervención farmacéutica en pacientes con APL. (Véase, por ejemplo, Kitamura et al., (2000) "Histone deacetylase inhibitor but not arsenic trioxide differentiates acute promyelocytic leukaemia cells with t(11;17) in combination with all-*trans* retinoic acid" *Brit. J. Hemat.* 108 (4) 696-702; David et al., (1998) "Histone deacetylase associated with mSin3A mediates repression by the acute promyelocytic leukemia-associated PLZF protein" *Oncogene* (1998) 16, 2549-2556; Lin et al., (1998) "Role of the histone deacetylase complex in acute promyelocytic leukaemia" *Nature* 391 (6669): 811-4).

Adicionalmente, diferentes líneas de pruebas sugieren que las HDAC pueden ser importantes dianas terapéuticas en otros tipos de cáncer. Las líneas celulares derivadas de muchos cánceres diferentes (de próstata, colorrectal, de mama, neuronal, de hígado) son inducidas a diferenciarse por los inhibidores de la HDAC (Yoshida y Horinouchi, (1999) "Trichostatin and Leptomycin: Inhibition of Histone Deacetylation and Signal-Dependent Nuclear Export" *Annals of the New York Academy of Sciences* 886: 23-35). Se han estudiado diversos inhibidores de la HDAC en modelos animales de cáncer. Reducen el crecimiento tumoral y prolongan la esperanza de vida del ratón portador de diferentes tipos de tumores trasplantados, incluyendo melanoma, leucemia, carcinomas de colon, de pulmón y gástricos, etc. (Ueda et al., (1994) "Serum levels of cytokines in patients with colorectal cancer: Possible involvement of interleukin-6 and interleukin-8 in hematogenous metastasis" 29 (4); Kim et al., 1999).

Se ha averiguado que varios de los inhibidores conocidos de la HDAC son protectores en diferentes modelos celulares y animales en la lesión y en la enfermedad neurodegenerativa aguda y crónica, por ejemplo, apoplejía isquémica, esclerosis múltiple, y enfermedades por la expansión de la poliglutamina, tales como la enfermedad de Huntington y la atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA) (Kozikowski et al, J. Med. Chem. (2007), 50, 3054-3061). Adicionalmente, hallazgos recientes sugieren que los inhibidores de la HDAC pueden mejorar los déficits en la plasticidad sináptica, las funciones intelectuales y los comportamientos relacionados con el estrés en una amplia variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos que incluyen la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo, el síndrome de Rubinstein-Taybi y el síndrome de Rett (Abel, T y Zukin, R.S., *Current Opinion in Pharmacology* (2008) 8: 57-64). Beglopoulos y Shen (Beglopoulos, V. y Shen, J., *TRENDS in Pharmacological Sciences* (2006) 27: 33-40) averiguaron que los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 y de las desacetilasas de histona reducen los déficits en la memoria y la neurodegeneración en modelos animales de AD que afectan a los genes del elemento de respuesta al AMPc (CRE). Recientemente, Fischer et al (Fischer, A. et al., *Nature* (2007) 447: 178-182) notificaron que puede restablecerse una mejora en el comportamiento de aprendizaje y el acceso a la memoria a largo plazo tras una pérdida neuronal y una atrofia cerebral significativas en un modelo de ratón mediante el enriquecimiento del entorno y mediante el tratamiento con

inhibidores de las desacetilasas de histona (véanse las revisiones y los comentarios de Sweat, J. D. et al., *Nature* (2007) 447: 151-152; Mangan, K. P. y Levenson, J. M., *Cell* (2007) 129: 851-853; Albert, M. S., *New Engl. J. Med.* (2007) 357 (5): 502-503; y Abel, T y Zukin, R. S., *Current Opinion in Pharmacology* (2008) 8: 57-64). Esto parece ser un componente mal comprendido de las enfermedades neurodegenerativas relacionado con una excesiva actividad de la desacetilasa de histona, o al menos un estado de acetilación reducido de ciertas histonas que es corregido mediante un aumento en la acetilación, lo que da como resultado una mejora en el aprendizaje y en la memoria. A este respecto, la inhibición de ciertas desacetilasas de histona con los compuestos descritos en el presente documento puede demostrar ser ventajosa en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la AD.

Se ha estimado que las enfermedades neurodegenerativas afectan actualmente a 20 millones de individuos en todo el mundo. El coste del cuidado médico de los pacientes con AD, por ejemplo, fue de 910 millones de dólares en 2005 y se predice que aumente hasta 1600 millones de dólares en 2010 (Burke, R. E., *Pharmacology and Therapeutics* (2007) 114: 262-277). A pesar de la considerable investigación sobre la etiología y el tratamiento farmacológico de estas enfermedades, no se conoce ninguna terapia para retrasar su progresión (Schapira, A. H. V. y Olanow, C. W., *JAMA* (2004) 291: 358-364; Burke, R. E., *Pharmacology and Therapeutics* (2007) 114: 262-277). La enfermedad de Alzheimer (AD) y otras enfermedades neurodegenerativas se denominan tauopatías debido a que están caracterizadas por la acumulación de agregados de la proteína tau en las neuronas. Las proteínas tau promueven el ensamblaje y la estabilización de las estructuras microtubulares en las neuronas. Las enfermedades neurodegenerativas tales como la AD se caracterizan frecuentemente por un deterioro en el aprendizaje y en la memoria. El (los) mecanismo(s) responsable(s) de estos síntomas muy problemáticos está(n) relacionado(s) con la muerte de las neuronas. A nivel molecular, la base de los cambios en la formación y la consolidación de la memoria se ha relacionado con la actividad de las estructuras de la cromatina de las desacetilasas de histona (Korzus, E. et al., *Neuron* (2004) 42: 961-972; Levenson, J. M. et al., *The Journal of Biological Chemistry* (2004) 279: 40545-40559).

Las desacetilasas de histona también desempeñan un papel significativo en las enfermedades inflamatorias (Hildemann et al. *Appl Microbiol Biotechnol* (2007), 75 (3), 487-497; Riestter et al. *Appl Microbiol Biotechnol* (2007), 75 (3), 499-514; Adcock, IM. *Br J Pharmacol* (2007), 150 (7), 829-831; Huang L, *J Cell Physiol* (2006), 209 (3), 611-616). Diversas funciones celulares, que incluyen la regulación de la expresión génica inflamatoria, la reparación del ADN y la proliferación celular, son reguladas por cambios en el estado de acetilación de las histonas y de las proteínas que no son histonas. Recientemente, los datos *in vitro* e *in vivo* indican que los inhibidores de la HDAC pueden ser antiinflamatorios debido a sus efectos sobre la muerte celular actúan a través de la acetilación de las proteínas que no son histonas. Aunque existen preocupaciones relativas a la seguridad a largo plazo de estos agentes, pueden resultar útiles particularmente en las situaciones en las que las actuales terapias antiinflamatorias son subóptimas (Adcock, IM. *Br J Pharmacol* (2007), 150 (7), 829-831).

Los inhibidores de la desacetilasa de histona también se han propuesto como potenciales agentes anti-VIH que se dirigen a los grupos funcionales de Zn de los dominios retrovíricos en dedo de cinc, basándose en la hipótesis y los datos avanzados por Song et al (2002) "Synthesis and Biological Properties of Amino Acid Amide Pyridinioalkanoyl Thioesters as Anti-HIV agents" *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 10, 1263-1273.

Los inhibidores de la desacetilasa de histona también se han propuesto como potenciales inhibidores de la hipertrofia cardíaca basándose en los datos avanzados por las siguientes referencias: el documento WO 2007021682, el documento WO 2006129105, el documento WO 2007014029, el documento WO 2006023603, la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. nº 2007-0004771, la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. 2007-0135433, la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. 2006-0235231, el documento EP 15 1663310, la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. 2007-0135365, el documento EP 1694688, el documento EP 1715870, el documento EP 1691891, el documento JP 2007511528, el documento EP 1699436 y el documento JP 2007514665.

El documento US 2002/115826 A1 desvela compuestos y métodos para la inhibición de la actividad enzimática de la desacetilasa de histona, así como para el tratamiento de enfermedades y de afecciones proliferativas celulares, mientras que los compuestos divulgados difieren de los de la actual invención.

El documento US 2007/010669 A1 desvela compuestos y métodos para la inducción de la detención del crecimiento, la diferenciación terminal y/o la apoptosis de las células neoplásicas. Esto incluye un método para el tratamiento de un tumor caracterizado por la proliferación de células neoplásicas, mientras que los compuestos divulgados difieren de los de la actual invención.

El documento WO 2009/020565 A1, que es una solicitud paralela, también divulga la inhibición de la HDAC y el tratamiento de un cáncer que es un neuroblastoma y meduloblastomas.

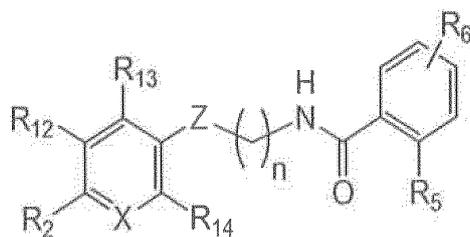
El principal grupo estructural de los inhibidores de la HDAC incluye un componente de ácido hidroxámico, que se cree que es crítico para la actividad inhibidora de estas moléculas por su capacidad para unirse al cinc. Están siendo evaluados otros muchos tipos de grupos de unión al cinc como componentes de nuevos inhibidores de la HDAC.

Hemos desarrollado una serie novedosa de inhibidores de la HDAC mediante el uso de un grupo mercaptobenzaminoilo como ligante del cinc, y creemos que esta fracción podría usarse en lugar del ácido hidroxámico y otras fracciones de unión al cinc en todos los demás inhibidores de la HDAC como potencial ventaja. La síntesis de estos inhibidores de la HDAC se describe en el presente documento.

Los compuestos divulgados en el presente documento también son inhibidores activos de la proliferación de las células cancerosas humanas. Estos compuestos inhiben la actividad de la desacetilasa de histona 3 y de la desacetilasa de histona 4 (la HDAC3 y la HDAC4, respectivamente), y también afectan a la estabilidad del N-CoR en líneas celulares cerebrales humanas (U-87) cuando se exponen las células a estos compuestos en cultivo.

### Sumario de la invención

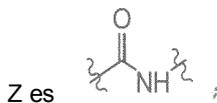
Esta invención proporciona el compuesto que tiene la estructura



en la que

n es 3-10;

X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi, o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;



Z es

R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH;

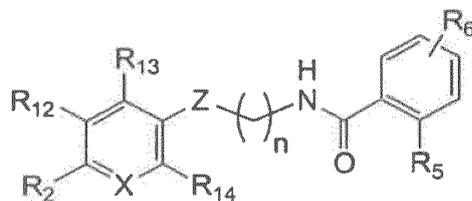
R<sub>6</sub> es H, OH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

R<sub>12</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, HO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo, o

una sal del compuesto.

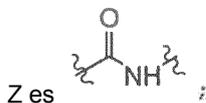
Esta invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la estructura:



en la que

N es 3-10;

X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;



Z es

R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH;

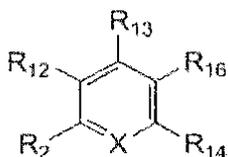
R<sub>6</sub> es H, OH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenido, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

R<sub>12</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenido, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

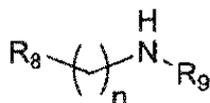
5 R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenido, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

que comprende:

10 a) poner en contacto un compuesto que tiene la estructura

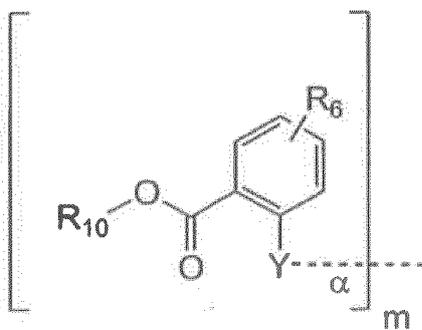


15 en la que R<sub>16</sub> es o NH<sub>2</sub>, con un compuesto que tiene la estructura

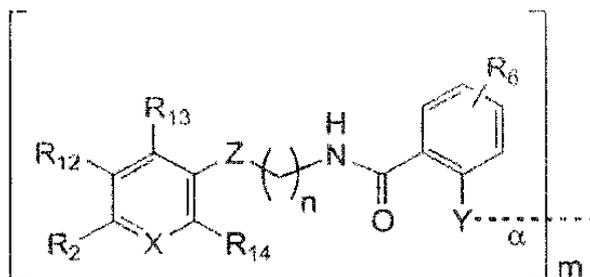


20 en la que R<sub>8</sub> es o NH<sub>2</sub>, R<sub>9</sub> es H o ,

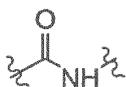
y con un compuesto que tiene la estructura



25 en la que R<sub>10</sub> es H o Me, m es 1 o 2, y cuando m es 1, α está ausente, Y es OH o SH; o cuando m es 2, α está presente, e Y es S, para formar el compuesto que tiene la estructura



30



en la que Z es

### Breve descripción de las figuras

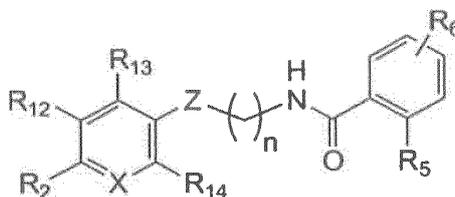
- 5    Figura 1:        inhibición del crecimiento de la línea celular de glioblastoma multiforme U373 por parte del compuesto 201 medido los días 1, 3 y 7.
- Figura 2:        inhibición del crecimiento de la línea celular de glioblastoma multiforme U373 por parte del compuesto 203 medido los días 1, 3 y 7.
- 10    Figura 3:        inhibición del crecimiento de la línea celular de glioblastoma multiforme U373 por parte del compuesto 204 medido los días 1, 3 y 7.
- Figura 4:        inhibición del crecimiento de la línea celular de glioblastoma multiforme U373 por parte del compuesto 205 medido los días 1, 3 y 7.
- 15    Figura 5:        inhibición del crecimiento de la línea celular de glioblastoma multiforme U373 por parte del compuesto 206 medido los días 1, 3 y 7.
- 20    Figura 6:        inhibición del compuesto 205, del compuesto 206 o del SAHA sobre el volumen tumoral de xenoinjerto de GBM medido los días 0, 7, 14, 21 y 28.
- Figura 7:        inhibición del crecimiento de la línea celular de meduloblastoma DAOY por parte del compuesto 205 o del compuesto 205 en combinación con ATRA medido los días 1, 3 y 7.
- 25    Figura 8A:        inhibición del crecimiento de la línea celular de cáncer de mama, MDA-MB-231: representación gráfica (A) y ajuste de la curva con el valor de la  $CI_{50}$  (B) de los datos obtenidos después de la exposición de las células MDA-MB-231 al compuesto 205 mediante el uso del ensayo CellTiter-Glo. Los efectos de la doxorubicina 10  $\mu$ M que se usó como control positivo se muestran también en A. Cada punto representa la media  $\pm$  DT de al menos muestras por triplicado.
- 30    Figura 8B:        inhibición del crecimiento de la línea celular de cáncer de colon HT-29: representación gráfica (A) y ajuste de la curva con el valor de la  $CI_{50}$  (B) de los datos obtenidos después de la exposición de las células HT-29 al compuesto 205 mediante el uso del ensayo CellTiter-Glo. Los efectos de la doxorubicina 10  $\mu$ M que se usó como control positivo se muestran también en A. Cada punto representa la media  $\pm$  DT de al menos muestras por triplicado.
- 35    Figura 8C:        inhibición del crecimiento de la línea celular de cáncer de pulmón macrocítico NCI-H460: representación gráfica (A) y ajuste de la curva con el valor de la  $CI_{50}$  (B) de los datos obtenidos después de la exposición de las células NCI-H4 60 al compuesto 205 mediante el uso del ensayo CellTiter-Glo. Los efectos de la doxorubicina 10  $\mu$ M que se usó como control positivo se muestran también en A. Cada punto representa la media  $\pm$  DT de al menos muestras por triplicado.
- 40    Figura 8D:        inhibición del crecimiento de la línea celular de adenocarcinoma de pulmón NCI-H522: representación gráfica (A) y ajuste de la curva con el valor de la  $CI_{50}$  (B) de los datos obtenidos después de la exposición de las células NCI-H522 al compuesto 205 mediante el uso del ensayo CellTiter-Glo. Los efectos de la doxorubicina 10  $\mu$ M que se usó como control positivo se muestran también en A. Cada punto representa la media  $\pm$  DT de al menos muestras por triplicado.
- 45    Figura 8E:        inhibición del crecimiento de la línea celular de pulmón microcítico NCI-H69: representación gráfica (A) y ajuste de la curva con el valor de la  $CI_{50}$  (B) de los datos obtenidos después de la exposición de las células NCI-H69 al compuesto 205 mediante el uso del ensayo CellTiter-Glo. Los efectos de la doxorubicina 10  $\mu$ M que se usó como control positivo se muestran también en A. Cada punto representa la media  $\pm$  DT de al menos muestras por triplicado.
- 50    Figura 8F:        inhibición del crecimiento de la línea celular de cáncer de estómago GXF-209: representación gráfica (A) y ajuste de la curva con el valor de la  $CI_{50}$  (B) de los datos obtenidos después de la exposición de las células GXF-209 al compuesto 205 mediante el uso del ensayo CellTiter-Glo. Los efectos de la doxorubicina 10  $\mu$ M que se usó como control positivo se muestran también en A. Cada punto representa la media  $\pm$  DT de al menos muestras por triplicado.
- 55    Figura 8G:        inhibición del crecimiento de la línea celular de cáncer de hígado (hepatoma) HepG2: representación gráfica (A) y ajuste de la curva con el valor de la  $CI_{50}$  (B) de los datos obtenidos
- 60

después de la exposición de las células HepG2 al compuesto 205 mediante el uso del ensayo CellTiter-Glo. Los efectos de la doxorubicina 10  $\mu\text{M}$  que se usó como control positivo se muestran también en A. Cada punto representa la media  $\pm$  DT de al menos muestras por triplicado.

- 5      Figura 8H:      inhibición del crecimiento de la línea celular de adenocarcinoma de ovario OVCAR-3: representación gráfica (A) y ajuste de la curva con el valor de la  $CI_{50}$  (B) de los datos obtenidos después de la exposición de las células OVCAR-3 al compuesto 205 mediante el uso del ensayo CellTiter-Glo. Los efectos de la doxorubicina 10  $\mu\text{M}$  que se usó como control positivo se muestran también en A. Cada punto representa la media  $\pm$  DT de al menos muestras por triplicado.
- 10     Figura 8I:      inhibición del crecimiento de la línea celular de cáncer de páncreas PANC-1: representación gráfica (A) y ajuste de la curva con el valor de la  $CI_{50}$  (B) de los datos obtenidos después de la exposición de las células PANC-1 al compuesto 205 mediante el uso del ensayo CellTiter-Glo. Los efectos de la doxorubicina 10  $\mu\text{M}$  que se usó como control positivo se muestran también en A. Cada punto representa la media  $\pm$  DT de al menos muestras por triplicado.
- 15     Figura 8J:      inhibición del crecimiento de la línea celular de cáncer de próstata DU-145: representación gráfica (A) y ajuste de la curva con el valor de la  $CI_{50}$  (B) de los datos obtenidos después de la exposición de las células DU-145 al compuesto 205 mediante el uso del ensayo CellTiter-Glo. Los efectos de la doxorubicina 10  $\mu\text{M}$  que se usó como control positivo se muestran también en A. Cada punto representa la media  $\pm$  DT de al menos muestras por triplicado.
- 20     Figura 8K:      inhibición del crecimiento de la línea celular de cáncer de próstata LNCAP: representación gráfica (A) y ajuste de la curva con el valor de la  $CI_{50}$  (B) de los datos obtenidos después de la exposición de las células LNCAP al compuesto 205 mediante el uso del ensayo CellTiter-Glo. Los efectos de la doxorubicina 10  $\mu\text{M}$  que se usó como control positivo se muestran también en A. Cada punto representa la media  $\pm$  DT de al menos muestras por triplicado.
- 25     Figuras 8L-N:    inhibición del crecimiento de las líneas celulares de leucemia HL-60 (Fig. 8L), K562 (Fig. 8M) y MOLT4 (Fig. 8N): representación gráfica (A) y ajuste de la curva con el valor de la  $CI_{50}$  (B) de los datos obtenidos después de la exposición de las células HL-60 (Fig. 8L), K562 (Fig. 8M) y MOLT4 (Fig. 8N) al compuesto 205 mediante el uso del ensayo CellTiter-Glo. Los efectos de la doxorubicina 10  $\mu\text{M}$  que se usó como control positivo se muestran también en A. Cada punto representa la media  $\pm$  DT de al menos muestras por triplicado.
- 30     Figura 9:        inhibición por parte del compuesto 205 y del 206 del xenoinjerto de GBM U87
- 35     Figura 10:       inhibición por parte del compuesto 205 del xenoinjerto de SHSY-5Y
- 40     Figura 11:       inhibición por parte del compuesto 205 del xenoinjerto de DAOY
- Figura 12:       inhibición por parte del compuesto 205 y de la tricostatina de la actividad de la HDAC en células DAOY
- 45     Figura 13:       inhibición por parte del compuesto 205 y del SAHA de la actividad de la HDAC en xenoinjertos de DAOY
- Figura 14:       inhibición por parte del compuesto 201 y del 205 de la actividad de la HDAC en xenoinjertos de SHSY-5Y
- 50     Figura 15:       compuesto 201 y del 205 en tejido cerebral normal de ratón
- Figura 16:       compuesto 205 y del 212 frente a Glioblastoma Multiforme (U373)
- 55     Figura 17:       compuesto 205 y del 213 frente a Glioblastoma Multiforme (U373)
- Figura 18:       compuesto 214 frente a la línea de Glioblastoma Multiforme U373
- Figura 19:       compuesto 205 y del 214 frente a Glioblastoma Multiforme (U373)
- 60     Figura 20:       compuesto 208 frente a la línea de Glioblastoma Multiforme U373
- Figura 21:       compuesto 213 frente a Glioblastoma Multiforme U373
- 65     Figura 22:       compuesto 212 frente a la línea de Glioblastoma Multiforme U373

**Descripción detallada de la invención**

Esta invención proporciona el compuesto que tiene la estructura



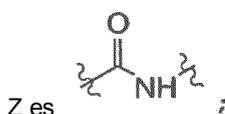
5

en la que

n es 3-10;

10

X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub> en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;



15

R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH;

R<sub>6</sub> es H, OH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

20

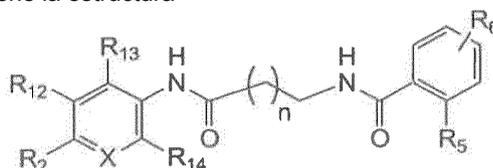
R<sub>12</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo, o

una sal del compuesto.

25

En una realización, el compuesto tiene la estructura



30

en la que

n es 1-9;

X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

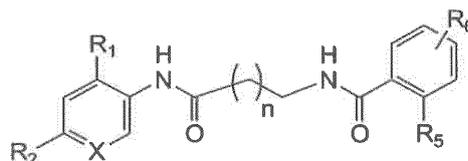
R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo.

35

En una realización, el compuesto tiene la estructura



40

en la que

n es 1-8;

X es CH o N;

R<sub>1</sub> es H u OH;

R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

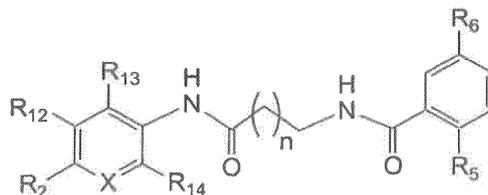
R<sub>5</sub> es OH o SH; y

45

R<sub>6</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo,

cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo, o una sal del compuesto.

En una realización, el compuesto tiene la estructura



5

en la que

n es 1-9;

10 X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi, o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

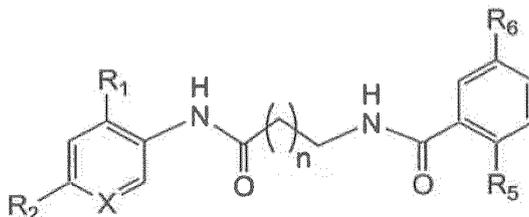
R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

15 R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, OH, SH, F, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, Cl, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo.

15

En una realización, el compuesto tiene la estructura



20

en la que

n es 1-8;

X es CH o N;

R<sub>1</sub> es H u OH;

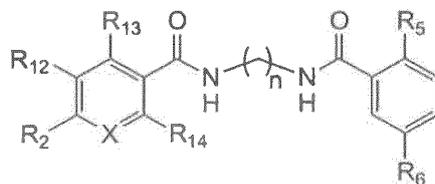
R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

25 R<sub>6</sub> es H, OH, SH, F, Cl, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, o

una sal del compuesto.

30 En una realización, el compuesto tiene la estructura



35

en la que

n es 3-8;

X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

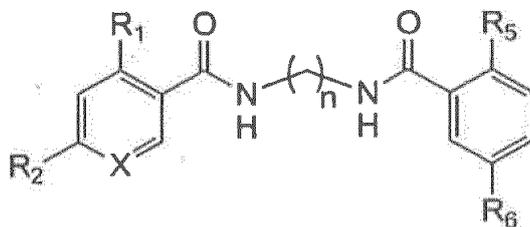
40 R<sub>6</sub> es H, OH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

R<sub>12</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo; y

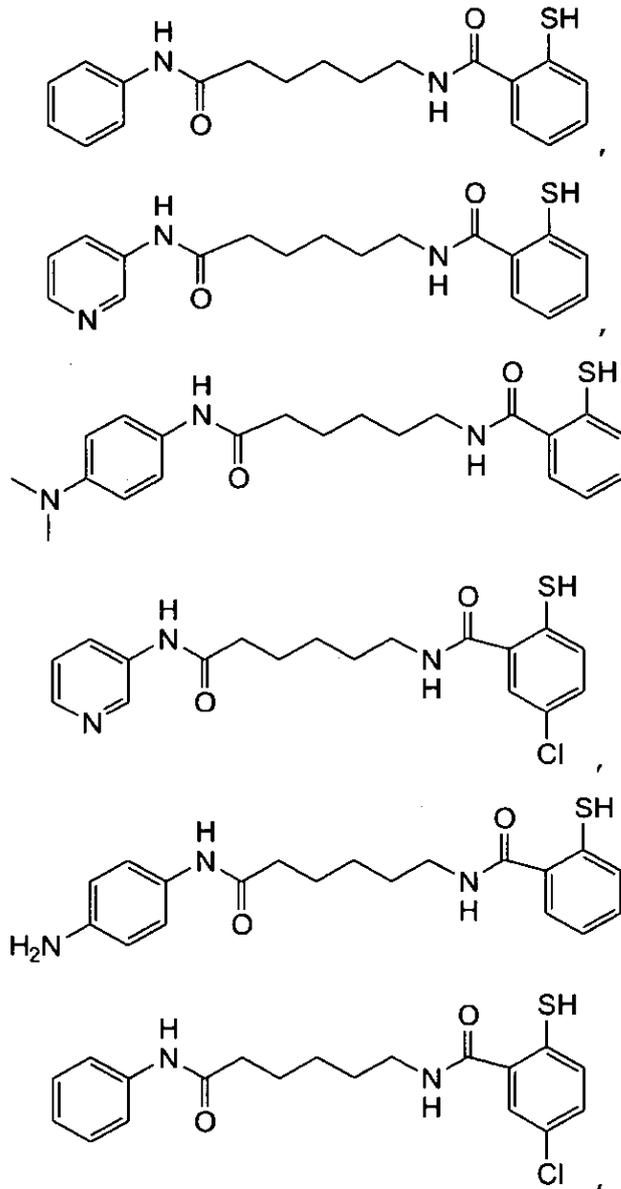
45 R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo, o

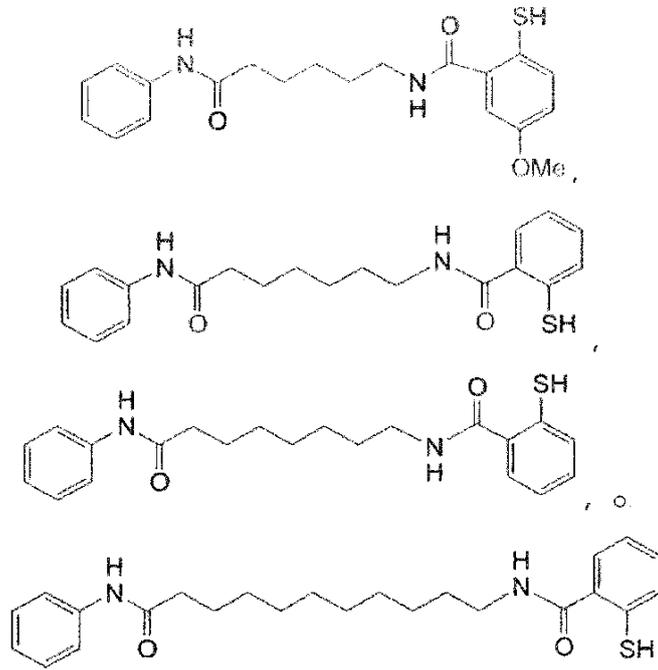
una sal del compuesto.

En una realización, el compuesto tiene la estructura

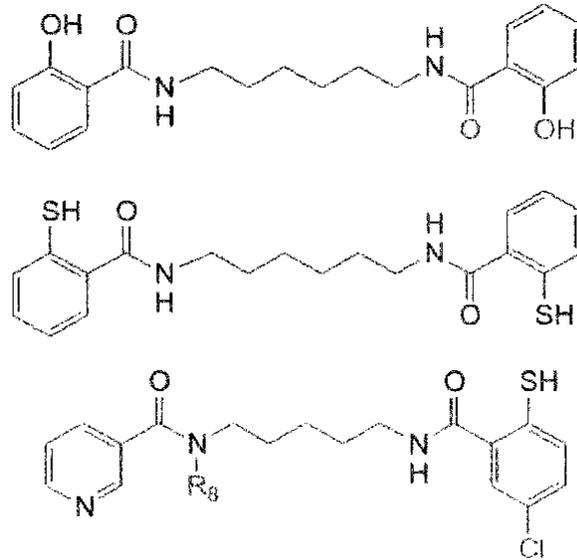


- 5
- en la que  
 n es 3-8;  
 X es CH o N;  
 10 R<sub>1</sub> es H, OH o SH;  
 R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; y  
 R<sub>5</sub> es OH o SH; y  
 R<sub>6</sub> es H, OH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo,  
 15 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo, o
- una sal del compuesto.
- En una realización, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H, y n es 4.
- 20 En una realización, R<sub>1</sub> es OH, R<sub>2</sub> es H, X es CH, R<sub>5</sub> es OH, R<sub>6</sub> es H, y n es 6.
- En una realización, R<sub>1</sub> es SH, R<sub>2</sub> es H, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H, y n es 6.
- En una realización, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es N, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H, y n es 4.
- 25 En una realización, R<sub>1</sub> es H, R<sub>2</sub> es NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno alquilo C<sub>1</sub>, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H, y n es 4.
- En una realización, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es N, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es Cl, y n es 4.
- 30 En una realización, en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es N, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H, y n es 5.
- En una realización, R<sub>1</sub> es H, R<sub>2</sub> es NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno H, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H, y n es 4.
- 35 En una realización, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es Cl, y n es 4.
- En una realización, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es metoxi, y n es 4.
- En una realización, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H, y n es 5.
- 40 En una realización, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H, y n es 6.
- En una realización, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H, y n es 9.
- 45 En realizaciones, el compuesto tiene la estructura



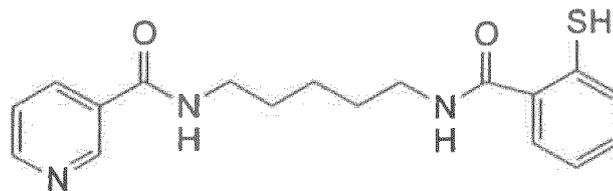


En realizaciones, el compuesto tiene la estructura



5

en la que  $R_8 = H$ , o (no reivindicado) alquilo, o arilo, o



10

o una sal de los mismos.

Esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos anteriores o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15

Esta invención proporciona la anterior composición farmacéutica para su uso en la reducción del tamaño de un tumor que sobreexpresa el correceptor del receptor nuclear (N-CoR) de forma que se reduzca el tamaño del tumor.

5 En una realización de esta, el tumor que sobreexpresa el correceptor del receptor nuclear (N-CoR) es un tumor cerebral.

Esta invención proporciona los compuestos anteriores para su uso en la inhibición de la actividad de la desacetilasa de histona (HDAC) poniendo en contacto la HDAC con uno o más de los compuestos anteriores, de forma que se inhiba la actividad de la desacetilasa de histona.

10 En una realización, la HDAC es la desacetilasa de histona 3 (HDAC3).

En una realización, la HDAC es la desacetilasa de histona 4 (HDAC4).

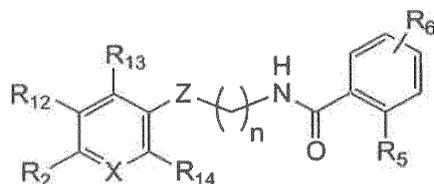
15 Esta invención proporciona los compuestos anteriores para su uso en la inhibición de la replicación del VIH poniendo en contacto una célula infectada por el VIH con uno o más de los compuestos anteriores, de forma que se inhiba la replicación del VIH.

20 Esta invención proporciona los compuestos anteriores para su uso en la inhibición de la hipertrofia cardiaca mediante la administración al sujeto de una cantidad de uno o más de los compuestos anteriores, de forma que se inhiba la hipertrofia cardiaca.

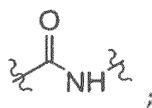
25 Esta invención proporciona la anterior composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un sujeto afectado por cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón macrocítico, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de estómago, cáncer de hígado, adenocarcinoma de ovario, carcinoma de páncreas, carcinoma de próstata, leucemia promielocítica, leucemia mielocítica crónica o leucemia linfocítica aguda.

30 Esta invención proporciona los compuestos anteriores para su uso en la inhibición del crecimiento fúngico, poniendo en contacto el hongo con uno o más de los compuestos anteriores, de forma que se inhiba el crecimiento del hongo.

Esta invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la estructura:



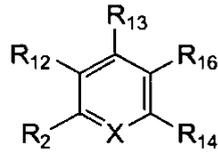
35 en la que  
 n es 3-10;  
 X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;



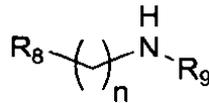
40 Z es  
 R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;  
 R<sub>5</sub> es OH o SH; y  
 R<sub>6</sub> es H, OH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;  
 R<sub>12</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo,  
 45 alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo; y  
 R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

que comprende:

50 a) poner en contacto un compuesto que tiene la estructura

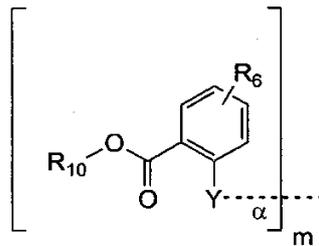


5 en la que R<sub>16</sub> es o NH<sub>2</sub>, con un compuesto que tiene la estructura



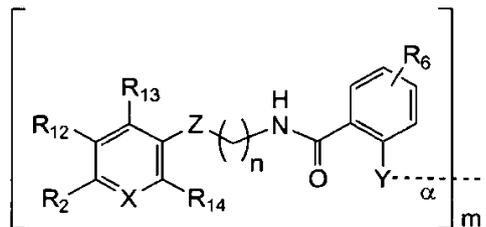
10 en la que R<sub>8</sub> es o NH<sub>2</sub>, R<sub>9</sub> es H o ,

y con un compuesto que tiene la estructura



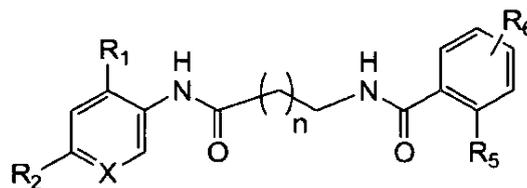
15 en la que R<sub>10</sub> es H o Me, m es 1 o 2, y

cuando m es 1, α está ausente, Y es OH o SH; o cuando m es 2, α está presente, e Y es S, para formar del compuesto que tiene la estructura



20 en la que Z es .

En una realización, el proceso para la preparación de un compuesto que tiene la estructura:



25 en la que n es 1-9; X es CH o N;

R<sub>1</sub> es H u OH;

R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

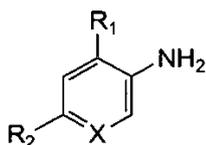
R<sub>6</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

5

comprende:

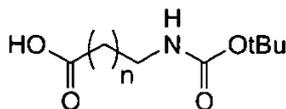
a) poner en contacto el compuesto que tiene la estructura

10



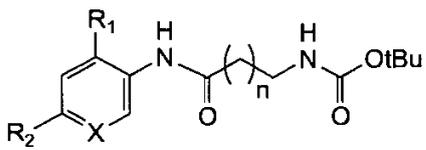
con un compuesto que tiene la estructura

15



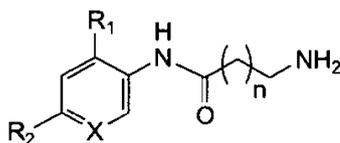
en presencia de uno o más primeros reactivos formadores de enlaces amida adecuados, una primera base adecuada y un primer disolvente adecuado para formar el compuesto que tiene la estructura

20



b) exponer el producto de la etapa a) a unas condiciones de desprotección adecuadas para formar el compuesto que tiene la estructura

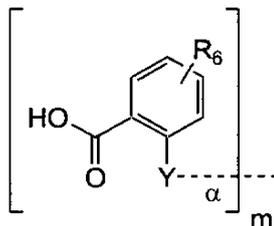
25



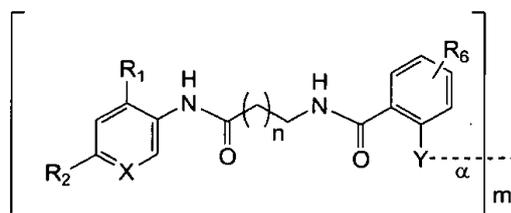
en la que el producto se obtiene en forma de una base libre o de una sal;

c) poner en contacto el producto de la etapa b) con un compuesto que tiene la estructura

30



en presencia de uno o más segundos reactivos formadores de enlaces amida adecuados, una segunda base adecuada y un segundo disolvente adecuado para formar el compuesto que tiene la estructura

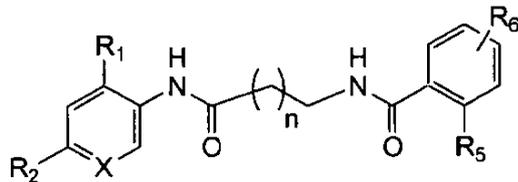


en la que m es 1 o 2, y  
cuando m es 1,  $\alpha$  está ausente, Y es OH o SH; o  
cuando m es 2,  $\alpha$  está presente e Y es S.

5

En una realización, el proceso actual comprende adicionalmente:

i) hacer reaccionar el producto de la etapa c) con cinc en presencia de ácido clorhídrico para obtener el compuesto que tiene la estructura

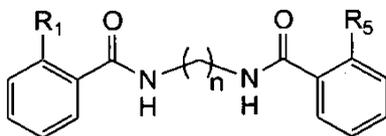


10

cuando m es 2,  $\alpha$  está presente e Y es S.

En una realización, el proceso para la preparación de un compuesto que tiene la estructura:

15



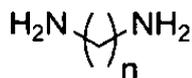
en la que  
n es 1-8;  
 $R_1$  y  $R_5$  son ambos OH o ambos SH;

20

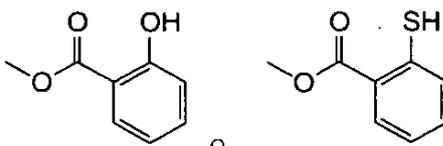
comprende:

a) poner en contacto un compuesto que tiene la estructura

25

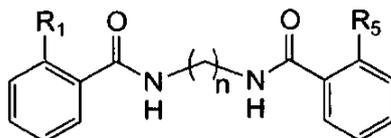


con al menos dos equivalentes de un compuesto que tiene la estructura



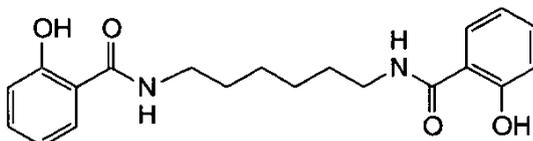
30

de forma que se forme el compuesto que tiene la estructura

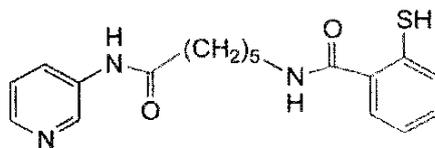


35

En una realización, el proceso para la preparación del compuesto que tiene la estructura

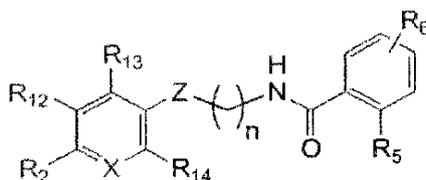






Se describe un método (no reivindicado) para el tratamiento de un sujeto con una enfermedad neurodegenerativa que comprende la administración al sujeto de un compuesto que tiene la estructura

5

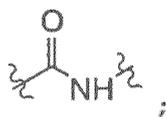


en la que

n es 1-10;

X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

10



Z es

R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y  
R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>,

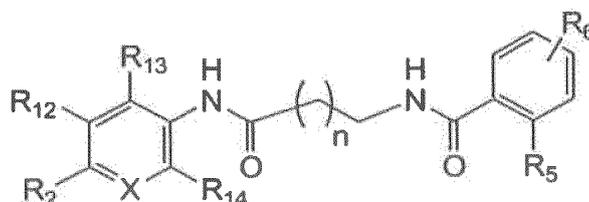
15

en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo, o

una sal del compuesto en una cantidad eficaz para tratar al sujeto.

20

Se describe una realización (no reivindicada) del anterior, método que comprende la administración al sujeto de un compuesto que tiene la estructura



en la que

n es 1-9;

X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

25

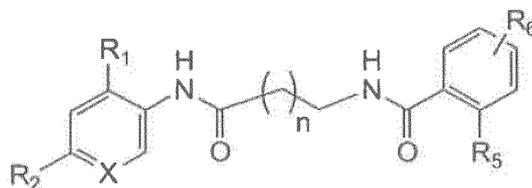
R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y  
R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo; o una sal del compuesto.

30

Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, método que comprende la administración al sujeto de un compuesto que tiene la estructura

35



en la que

n es 1-9;

X es CH o N;

R<sub>1</sub> es H u OH;

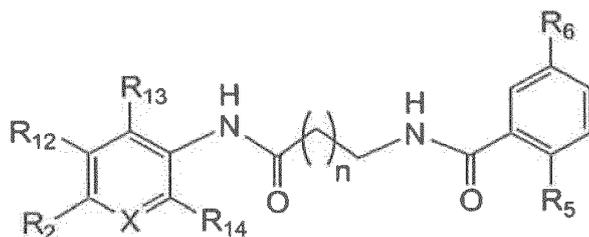
5 R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

R<sub>6</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo; o

una sal del compuesto.

10 Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, método que comprende la administración al sujeto de un compuesto que tiene la estructura



15 en la que  
n es 1-9;

X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

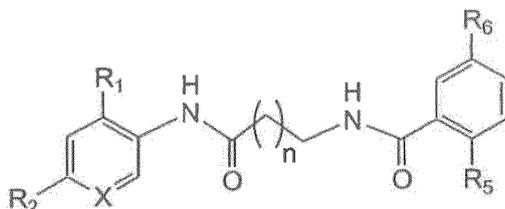
20 R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, OH, SH, F, Cl, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo; o

una sal del compuesto.

25 Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, método que comprende la administración al sujeto de un compuesto que tiene la estructura



30 en la que  
n es 1-9;

X es CH o N;

R<sub>1</sub> es H u OH;

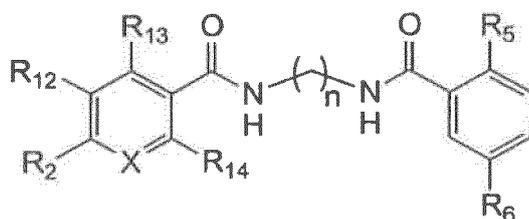
R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

35 R<sub>6</sub> es H, OH, SH, F, Cl, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo; o

una sal del compuesto.

40 Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, método que comprende la administración al sujeto de un compuesto que tiene la estructura



en la que

n es 1-8;

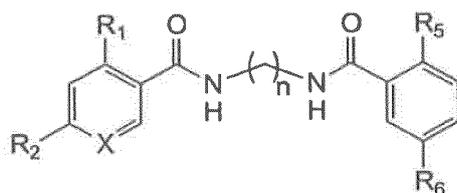
X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

5 R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; y

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo, o una sal del compuesto.

10 Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, método que comprende la administración al sujeto de un compuesto que tiene la estructura



15 en la que  
n es 1-8;

X es CH o N;

R<sub>1</sub> es H, OH o SH;

20 R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; y

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

R<sub>6</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

25 o una sal del compuesto.

Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, en la que el sujeto es un ser humano.

30 Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, en la que la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer, un deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Parkinson, una demencia frontotemporal, una demencia o una demencia por cuerpos de Lewy.

35 Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, en la que la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer.

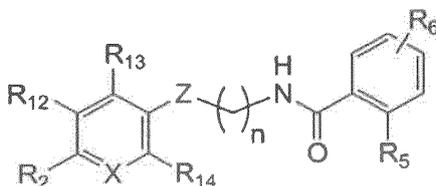
40 Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, en la que el método comprende adicionalmente la administración al sujeto de un antagonista del receptor de NMDA, de un inhibidor de la acetilcolinesterasa, de un anticuerpo anti-amiloide, de un antagonista de la 5-HT<sub>6</sub>, de un inhibidor de la secretasa gamma, de un inhibidor de la secretasa beta o de un inhibidor de la agregación del péptido β amiloide.

45 Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, en la que el método comprende adicionalmente la administración al sujeto de un inhibidor de la agregación tau. Algunos ejemplos de inhibidores de la agregación tau incluyen cloruro de metiltioninio, derivados de naftoquinona y antraquinonas.

Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, en la que la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson.

50 Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, en la que los métodos comprenden adicionalmente la administración al sujeto de un agonista del receptor de la dopamina.

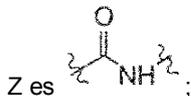
Se describe un método (no reivindicado) para la reducción de la agregación de la proteína Tau en una célula que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la estructura



en la que

n es 1-10;

X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

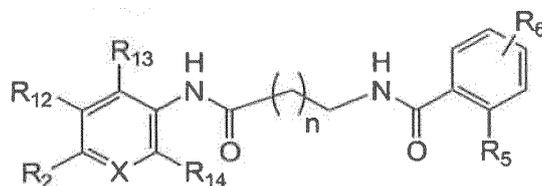


R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo, o una sal del compuesto, de forma que se inhiba la agregación de la proteína Tau en la célula.

Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, en la que el método comprende la administración al sujeto de un compuesto que tiene la estructura



en la que

n es 1-9;

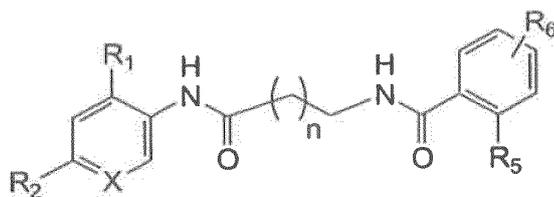
X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo; o una sal del compuesto.

Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, el método comprende la administración al sujeto de un compuesto que tiene la estructura



en la que

n es 1-9;

X es CH o N;

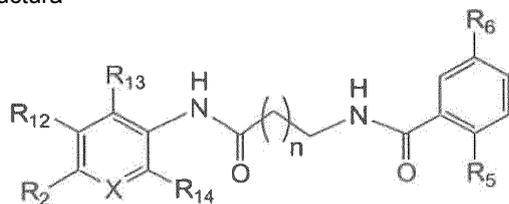
R<sub>1</sub> es H u OH;

R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

R<sub>6</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo; o una sal del compuesto.

Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, el método comprende la administración al sujeto de un compuesto que tiene la estructura



en la que

n es 1-9;

X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

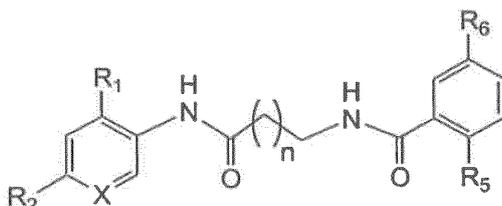
5 R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, OH, SH, F, Cl, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo; o

una sal del compuesto.

10 Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, el método comprende la administración al sujeto de un compuesto que tiene la estructura



15 en la que  
n es 1-9;

X es CH o N;

R<sub>1</sub> es H u OH;

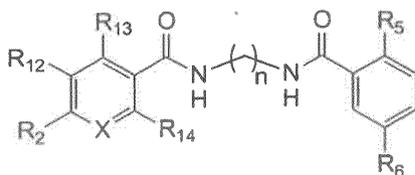
20 R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

R<sub>6</sub> es H, OH, SH, F, Cl, trifluorometilo, metoxi o CO- R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo; o

una sal del compuesto.

25 Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, el método comprende la administración al sujeto de un compuesto que tiene la estructura



30 en la que  
n es 1-8;

X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

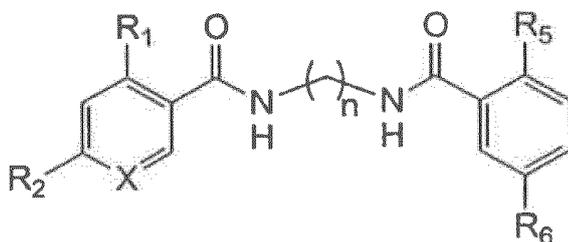
35 R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; y

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente es H, OH, SB, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo, o

una sal del compuesto,

40 Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, el método comprende la administración al sujeto de un compuesto que tiene la estructura



en la que

n es 1-8;

X es CH o N;

R<sub>1</sub> es H, OH o SH;

5 R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; y

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

R<sub>6</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo, o

una sal del compuesto.

10

Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, en la que la célula es una célula neuronal.

Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, en la que la célula está en un sujeto.

15 Se describe un método (no reivindicado) para el tratamiento de un paciente que padece un tumor que sobreexpresa el N-CoR que comprende la administración al paciente de uno o más de los compuestos de esta invención, solo o en combinación con uno o más ligandos del receptor retinoide, o con uno o más ligandos de la desacetilasa de histona, o ambos, en cada caso en una cantidad eficaz para el tratamiento del paciente.

20 Los compuestos de esta invención pueden usarse junto con otros compuestos que inhiben la enzima desacetilasa de histona (HDAC). Estas enzimas HDAC modifican postraduccionally las histonas (Publicación de Patente de EE.UU. n° 2004/0197888, Armour et al.). Las histonas son grupos de proteínas que se asocian con el ADN de las células eucariotas para formar estructuras compactas denominadas cromatina. Esta compactación permite la ubicación de una enorme cantidad de ADN en el interior del núcleo de una célula eucariota, pero la estructura compacta de la cromatina restringe el acceso de los factores de transcripción al ADN. La acetilación de las histonas disminuye la compactación de la cromatina permitiendo que los factores de transcripción se unan al ADN. La desacetilación, catalizada por las desacetilasas de histona (HDAC), aumenta la compactación de la cromatina, reduciendo así la accesibilidad del factor de transcripción al ADN. Por lo tanto, los inhibidores de las desacetilasas de histona previenen la compactación de la cromatina, permitiendo que los factores de transcripción se unan al ADN y aumenten la expresión de los genes.

30

Se describe una realización (no reivindicada) de los métodos anteriores, en la que una evaluación del porcentaje de células con N-CoR en el citoplasma con respecto al porcentaje de células con N-CoR en el núcleo es representativa de la proporción entre el número de células más diferenciadas y el número de células menos diferenciadas en un tejido dado.

35

Se describe una realización (no reivindicada) del anterior método, en la que los tumores que sobreexpresan el N-CoR pueden incluir glioblastoma multiforme, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de ovario.

40

Se describe un método (no reivindicado) para la inhibición del crecimiento de un tumor que sobreexpresa el N-CoR en un paciente, que comprende la administración al paciente de uno o más de los compuestos de esta invención, solo o junto con uno o más ligandos del receptor retinoide, uno o más ligandos de la desacetilasa de histona, o ambos, en cada caso en unas cantidades eficaces para afectar al N-CoR de forma que se induzca así la diferenciación de las células del tumor que sobreexpresan el N-CoR y se inhiba el crecimiento del tumor en el paciente.

45

Según se usa en el presente documento, "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para el tratamiento de un sujeto afectado por una enfermedad (por ejemplo, tumores que sobreexpresan el N-CoR) o para el alivio de un síntoma o de una complicación relacionada con la enfermedad sin unos efectos secundarios adversos excesivos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica) proporcionados con una proporción riesgo/beneficio razonable cuando se usa según la forma de esta invención. La cantidad eficaz específica variará con dichos factores según la afección en particular que se va a tratar, el estado físico del paciente, el tipo de mamífero que se va a tratar, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia simultánea (si la hubiera), y las formulaciones específicas empleadas y la estructura de los compuestos o sus derivados.

50

Según se usa en el presente documento, "tratamiento" significa ralentizar, detener o revertir la progresión de una enfermedad, particularmente de tumores que sobreexpresan el N-CoR.

60

Según se usa en el presente documento, "alquilo" incluye grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto ramificados como de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por lo tanto, C<sub>1</sub>-C<sub>n</sub> como en "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>n</sub>" se define para incluir grupos que tienen 1, 2, ..., n-1 o n carbonos en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, C<sub>x</sub>-C<sub>6</sub>, como en "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se define para incluir grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada, e incluye específicamente metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, y así sucesivamente. En una realización el alquilo es C<sub>1</sub> (metilo).

65

El término "cicloalquilo" debe significar anillos cíclicos de alcanos de entre tres y ocho átomos de carbono en total, o cualquier cifra de este intervalo (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo).

5 Según se usa en el presente documento, "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado no aromático, lineal o ramificado, que contiene al menos 1 doble enlace de carbono a carbono, y puede haber presente hasta el máximo número posible de dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. Por ejemplo, "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" significa un radical alquenilo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, y hasta 1, 2, 3, 4 o 5 dobles enlaces carbono-carbono respectivamente. Los grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo.

10 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado lineal o ramificado, que contiene al menos 1 triple enlace de carbono a carbono, y puede haber presente hasta el máximo número posible de triples enlaces carbono-carbono no aromáticos. Por lo tanto, "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" significa un radical alquinilo que tiene 2 o 3 átomos de carbono y 1 triple enlace carbono-carbono, o que tiene 4 o 5 átomos de carbono y hasta 2 triples enlaces carbono-carbono, o que tiene 6 átomos de carbono y hasta 3 triples enlaces carbono-carbono. Algunos grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo y butinilo.

15 Según se usa en el presente documento, "arilo" pretende indicar cualquier anillo carbonado estable monocíclico, bicíclico o policíclico con hasta 10 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático. Algunos ejemplos de dichos elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahydro-naftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo o acenafilo. En los casos en los que el sustituyente arilo es bicíclico y un anillo es no aromático, se entiende que la unión es a través del anillo aromático.

20 En la elección de los compuestos de la presente invención, el experto habitual en la materia reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, etc. van a ser elegidos según los principios bien conocidos de conectividad de estructuras químicas.

25 Los diversos grupos R unidos a los anillos aromáticos de los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser añadidos a los anillos mediante los procedimientos habituales, por ejemplo, los que se establecen en Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis, Francis Carey y Richard Sundberg, (Springer) 5ª ed. Edición de 2007.

30 Los actuales compuestos pueden estar en forma de una sal. Según se usa en el presente documento, una "sal" es una sal de los actuales compuestos que ha sido modificada mediante la formación de sales de ácidos o de bases de los compuestos. En el caso de los compuestos usados para el tratamiento del cáncer, la sal es farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos o minerales de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como fenoles. Las sales pueden ser elaboradas mediante el uso de un ácido orgánico o inorgánico. Dichas sales ácidas son cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, malatos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbatos, y similares. Las sales de fenolato son las sales de metales alcalinotérreos, de sodio, de potasio o de litio. El término "sal farmacéuticamente aceptable" a este respecto se refiere a las sales de adición de ácidos o de bases inorgánicos y orgánicos relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden ser preparadas *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención, o haciendo reaccionar por separado un compuesto de la invención purificado en su forma de base libre o de ácido libre con un ácido o una base orgánico o inorgánico adecuados, y aislando la sal así formada. Algunas sales representativas incluyen sales de bromhidrato, de clorhidrato, de sulfato, de bisulfato, de fosfato, de nitrato, de acetato, de valerato, de oleato, de palmitato, de estearato, de laurato, de benzoato, de lactato, de fosfato, de tosilato, de citrato, de maleato, de fumarato, de succinato, de tartrato, de naftilato, de mesilato, de glucoheptonato, de lactobionato y de laurilsulfonato y similares. (Véase, por ejemplo, Berge *et al.* (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19).

35 40 45 50 Las composiciones de esta invención pueden ser administradas en diversas formas, incluyendo las detalladas en el presente documento. El tratamiento con el compuesto puede ser un componente de una terapia de combinación o de una terapia adjunta, es decir, el sujeto o el paciente en necesidad del fármaco se trata o se le administra otro fármaco para la enfermedad, junto con uno o más de los actuales compuestos. Esta terapia de combinación puede ser una terapia secuencial en la que el paciente se trata en primer lugar con un fármaco y después con el otro, o los dos fármacos se administran simultáneamente. Éstos pueden ser administrados independientemente a través de la misma vía o a través de dos o más vías de administración diferentes, dependiendo de las formas de dosificación empleadas.

55 60 Según se usa en el presente documento, un "portador farmacéuticamente aceptable" es un disolvente, un agente suspensor o un vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración de los actuales compuestos al animal o al ser humano. El portador puede ser líquido o sólido y se selecciona según la forma de administración planificada que se tenga en mente. Los liposomas también son un portador farmacéuticamente aceptable.

65 La dosificación de los compuestos administrados en el tratamiento variará dependiendo de factores tales como las características farmacodinámicas de un agente quimioterapéutico específico y su modo y vía de administración; la

edad, el sexo, la tasa metabólica, la eficacia de absorción, la salud y el peso del receptor; la naturaleza y la magnitud de los síntomas; el tipo de tratamiento simultáneo que se está administrando; la frecuencia del tratamiento con; y el efecto terapéutico deseado.

5 Una unidad de dosificación de los compuestos puede comprender un único compuesto o mezclas del mismo con compuestos antineoplásicos, o compuestos que inhiben el crecimiento de un tumor, o con otros compuestos usados también para el tratamiento de los daños neuríticos. Los compuestos pueden ser administrados en formas de dosificación orales en forma de comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Los compuestos también pueden ser administrados por vía intravenosa (en bolo o en infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, o introducidos directamente, por ejemplo, mediante una inyección u otros métodos, en el cáncer, todos mediante el uso de las formas de dosificación bien conocidas por los expertos habituales en las artes farmacéuticas.

15 Los compuestos pueden ser administrados en una mezcla con los adecuados diluyentes, incrementadores de volumen, excipientes o portadores farmacéuticos (denominados en su conjunto en el presente documento como un portador farmacéuticamente aceptable) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista y de una forma coherente con las prácticas farmacéuticas convencionales. La unidad estará en una forma adecuada para su administración por vía oral, rectal, tópica, intravenosa o una inyección directa o parenteral. Los compuestos pueden ser administrados solos, pero generalmente se mezclan con un portador farmacéuticamente aceptable. Este portador puede ser un sólido o un líquido, y el tipo de portador generalmente se elige según el tipo de administración que se va a usar. En una realización el portador puede ser un anticuerpo monoclonal. El agente activo puede ser administrado conjuntamente en forma de un comprimido o una cápsula, un liposoma, en forma de un polvo aglomerado o en forma de un líquido. Algunos ejemplos de portadores sólidos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, gelatina y agar. La cápsula o los comprimidos pueden ser formulados fácilmente y de forma que sean fáciles de ingerir o masticar; otras formas sólidas incluyen gránulos y polvos a granel. Los comprimidos pueden contener los adecuados aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes fluidificantes y agentes fundentes. Algunos ejemplos de formas de dosificación líquidas adecuadas incluyen soluciones o suspensiones en agua, grasas y aceites farmacéuticamente aceptables, alcoholes u otros disolventes orgánicos, incluyendo ésteres, emulsiones, jarabes o elixires, suspensiones, soluciones y/o o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Dichas formas de dosificación líquidas pueden contener, por ejemplo, los adecuados disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes suspensores, diluyentes, edulcorantes, espesantes y agentes fundentes. Las formas de dosificación oral contienen opcionalmente agentes aromatizantes y colorantes. Las formas parenterales e intravenosas pueden incluir también minerales y otros materiales para que sean compatibles con el tipo de inyección o el sistema de administración elegido.

40 Algunos ejemplos específicos de portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para la formulación de las formas de dosificación orales de la presente invención se describen en la Patente de EE.UU. nº 3.903.297 a favor de Robert, concedida el 2 de septiembre de 1975. Las técnicas y las composiciones para la elaboración de las formas de dosificación útiles en la presente invención se describen en las siguientes referencias: 7 Modern Pharmaceutics, capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, Editores, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2ª Edición (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol. 7 (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Elles Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). Todas las publicaciones mencionadas anteriormente están incorporadas como referencia en el presente documento.

55 Los comprimidos pueden contener los adecuados aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes fluidificantes y agentes fundentes. Por ejemplo, para una administración oral en una forma de dosificación unitaria de un comprimido o de una cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un portador inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, gelatina, goma de agar, almidón, sacarosa, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares. Algunos aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetil celulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Algunos lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Algunos disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, goma de agar, bentonita, goma xántica, y similares.

65 Los compuestos también pueden ser administrados en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas

pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. Los compuestos pueden ser administrados en forma de componentes de emulsiones dirigidas a tejidos.

5 Los compuestos también pueden ser acoplados con polímeros solubles como portadores de direccionamiento del fármaco, o en forma de un profármaco. Dichos polímeros incluyen polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxilpropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con  
10 residuos de palmitoílo. Adicionalmente, los compuestos pueden ser acoplados a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros reticulados o anfipáticos en bloque de hidrogeles.

15 El principio activo puede ser administrado por vía oral en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, comprimidos y polvos, o en formas de dosificación líquidas, tales como elixires, jarabes y suspensiones. También puede ser administrado por vía parenteral, en formas de dosificación líquidas estériles.

20 Las cápsulas de gelatina pueden contener los compuestos del principio activo y portadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Pueden usarse unos diluyentes similares para la elaboración de comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden ser elaborados en forma de productos de liberación inmediata o como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o recubiertos en película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o con un recubrimiento entérico para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

25 Para su administración oral en una forma de dosificación líquida, los componentes del fármaco oral se combinan con cualquier portador inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Algunos ejemplos de formas de dosificación líquidas adecuadas incluyen soluciones o suspensiones en agua, grasas y aceites farmacéuticamente aceptable, alcoholes u otros disolventes orgánicos, incluyendo ésteres,  
30 emulsiones, jarabes o elixires, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Dichas formas de dosificación líquidas pueden contener, por ejemplo, los adecuados disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes suspensores, diluyentes, edulcorantes, espesantes y agentes fundentes.

35 Las formas de dosificación líquida para su administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación por parte del paciente. En general, las soluciones de agua, de un aceite adecuado, de una solución salina, de una dextrosa acuosa (glucosa) y relacionadas, y los glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles, son portadores adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para su administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, los adecuados agentes  
40 estabilizantes, y si fuera necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, y tanto solos como en combinación, son unos agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno y clorobutanol. Algunos portadores farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un  
45 texto de referencia estándar en este campo.

50 Los actuales compuestos también pueden ser administrados por vía intranasal a través del uso de vehículos intranasales adecuados, o a través de la vía transdérmica, mediante el uso de las formas de parches transdérmicos cutáneos, bien conocidas por el experto habitual en la técnica. Para ser administrada en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis será generalmente continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

55 Las formas parenterales e intravenosas pueden incluir también minerales y otros materiales para hacerlas compatibles con el tipo de inyección o de sistema de administración elegido.

Los compuestos y las composiciones de la invención pueden ser recubiertos sobre endoprótesis vasculares para la implantación temporal o permanente en el sistema cardiovascular de un sujeto.

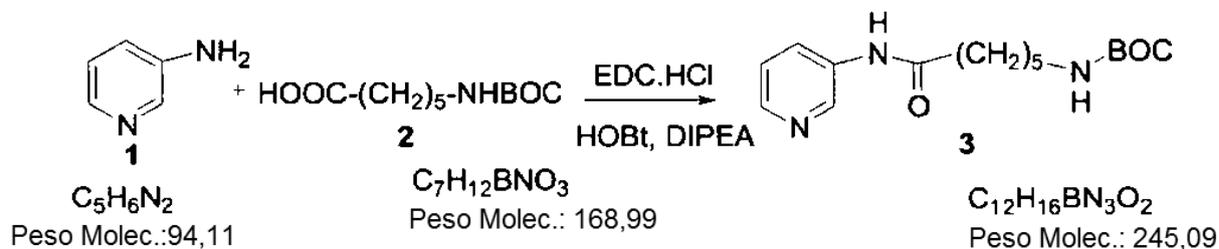
60 Esta invención se comprenderá mejor mediante referencia a los Detalles Experimentales que siguen, pero los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son únicamente ilustrativos de la invención, según se describe más completamente en las reivindicaciones que siguen a continuación.



con una mezcla caliente de metanol y cloruro de metileno (50 ml). El filtrado se concentró a sequedad, se redisolvió en metanol caliente (5 ml) y se añadió agua (25 ml). El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el bis-1,6-(2-mercaptobenzoilamino)-hexano. Rendimiento de 100 mg (27 %, p. f. de 133-135 °C (descomp.)). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δ 7,01 - 7,40 (m, 8H), 3,22 (m, 4H), 1,26 - 1,62 (m, 8H). FAB (MH<sup>+</sup>) 389.

**Síntesis de 2-mercapto-N-[5-(piridin-3-ilcarbamoil)pentil] benzamida (205):**

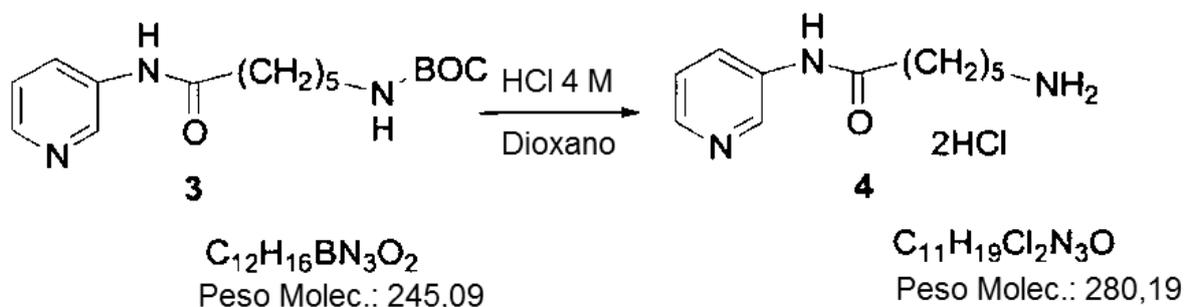
**Etapas 1: terc-butil éster del ácido [5 (piridin-3-ilcarbamoil)pentil]carbámico (3):**



Esquema 3

A una mezcla de 3-aminopiridina (1, 2,82 g, 30 mmol) y ácido 6-terc-butoxicarbonilamino-hexanoico (2, 9,2 g, 40 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) se añadió HOBt (135 mg, 1 mmol), EDC · HCl (7,6 g, 40 mmol) seguido de DIPEA (10,45 ml, 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. En este punto, la TLC mostró la desaparición del material de partida. La solución de reacción se lavó con agua (3 x 25 ml), seguido de bicarbonato de sodio acuoso (25 ml), después con salmuera y finalmente se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna mediante el uso de metanol al 1 % en cloruro de metileno como eluyente, para dar el producto puro en forma de un residuo oleoso. Este residuo, tras una trituración con hexano, proporcionó 3 en forma de un sólido incoloro (6,3 g, 68 %, p. f. de 96-98 °C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (s a, 2H), 8,48 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 4,62 (s a, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

**Etapas 2: diclorhidrato de 6-amino-N-(piridin-3-il) hexanamida (4):**

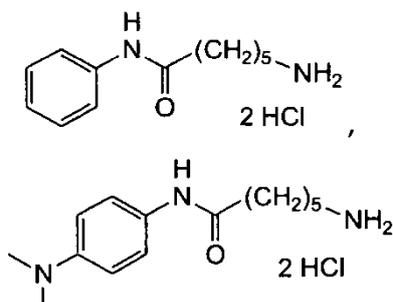


Esquema 4

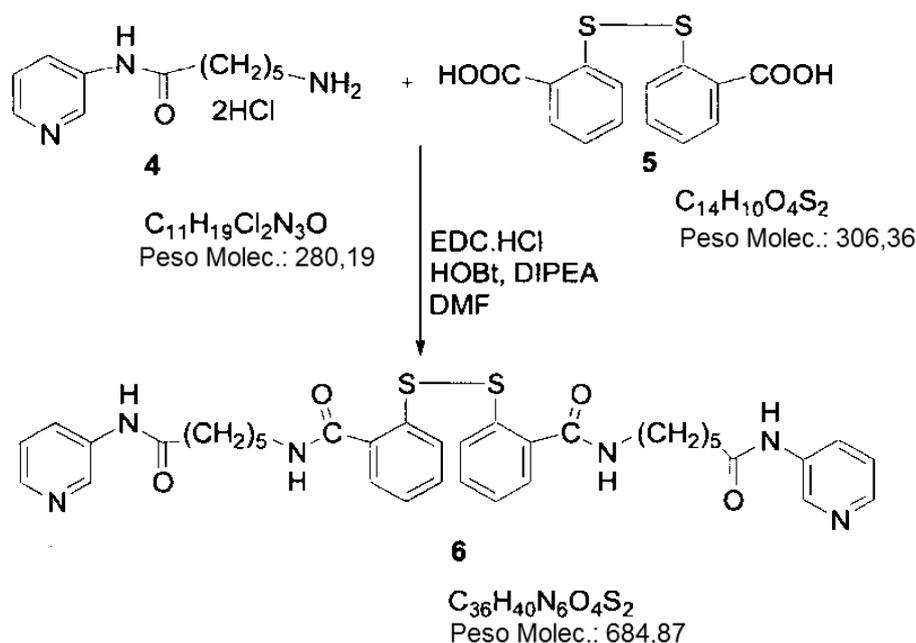
A una mezcla enfriada en hielo del terc-butil éster del ácido [5-(piridin-3-il carbamoil)pentil] carbámico (3, 3,07 g, 10 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido separado se filtró, se lavó con cloruro de metileno, se secó en un horno de vacío para dar el producto 4 en forma de la sal de clorhidrato (2,7 g, 96 %). El espectro de RMN <sup>1</sup>H del sólido puro era coherente con la estructura 4. RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ 9,20 (s, 2H), 7,91 (m, 1H), 2,90 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,62 (m, 4H), 1,36 (m, 2H).

Pueden usarse unas condiciones de reacción alternativas para retirar el grupo protector BOC. El compuesto 4 puede ser preparado en unas condiciones estándar de desprotección de amina (por ejemplo, con 3,0 equivalentes de HCl 0,75 M (en éter), con agitación a temperatura ambiente durante 12 horas (véase, P. Cali, M. Begtrup, *Synthesis*, 2002, 63-64.))

De forma similar se sintetizaron los dos siguientes compuestos, a saber, diclorhidrato de 6-amino-N-(fenil) hexanamida y diclorhidrato de 6-amino-N-(4-dimetilaminofenil) hexanamida [RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (d, 2H), 6,67 (d, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,68 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,43 (m a, 4H) ] mediante el uso del procedimiento anterior.



**Etapa 3: 2,2'-ditio-bis{N-[5-(piridin-3-ilcarbamoil)pentil] benzamida (6):**

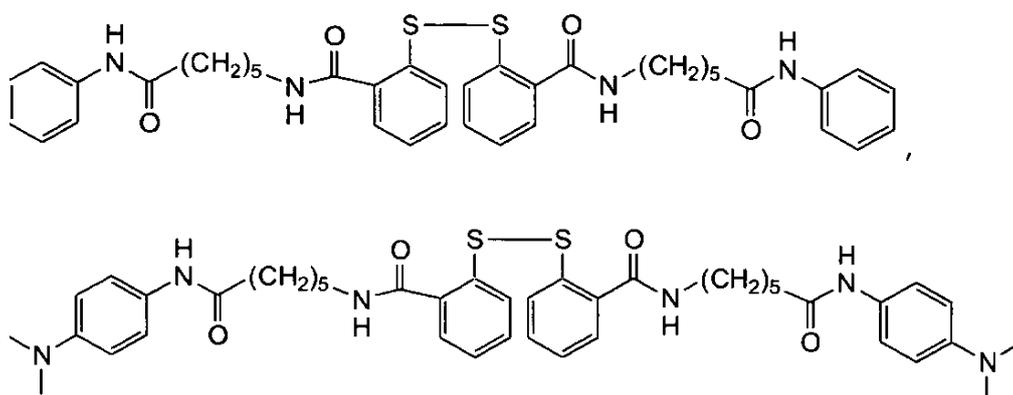


5

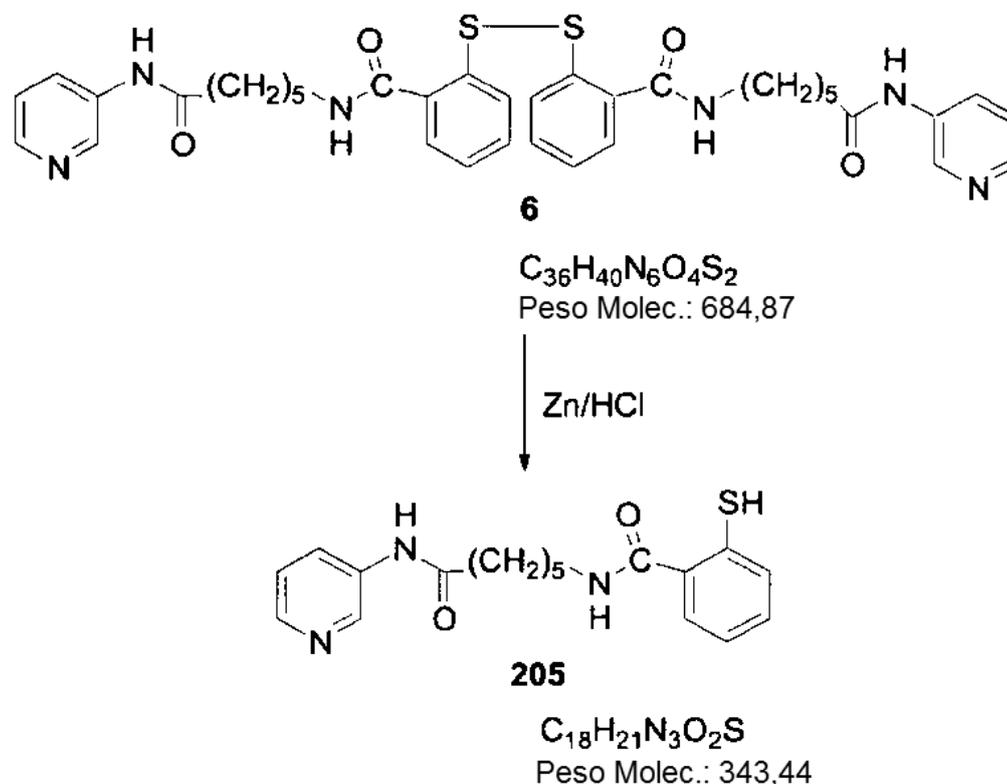
Esquema 5

10 A una mezcla del disulfuro del ácido 2-tiobenzoico (**5**, 0,765 g, 2,5 mmol), HOBt (0,665 g, 4,9 mmol), EDC · HCl (2 g, 10 mmol) en DMF (40 ml) se añadió el derivado de amina **4** (1,5 g, 5 mmol) seguido de DIPEA (3,5 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna mediante el uso de entre un 2 y un 5 % de metanol en cloruro de metileno para eluir el producto requerido **6** (1 g, 27 %) en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,01 (s, 2H), 8,67, (s, 2H), 8,21 (d, 2H), 7,98 (m, 4H), 7,83 (d, 2H), 7,65 (t, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,30 (m, 2H), 3,81 (t, 4H), 2,30 (t, 4H), 1,46 (m, 4H), 1,30 (m, 4H).

20 Los dos siguientes compuestos, a saber, 2,2'-ditio-bis{N-[5-(fenilcarbamoil)pentil] benzamida y 2,2'-ditio-bis {N-[5-(4-dimetilaminofenilcarbamoil)pentil] benzamida} [RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (d, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,35 (m, 6H), 6,66 (d, 4H), 3,90 (t, 4H), 2,90 (s, 12H), 2,51 (t, 4H), 1,76 (m, 12H), 1,45 (m, 4H)] también fueron sintetizados mediante el uso del procedimiento anterior. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H de estos dos compuestos están de acuerdo con las estructuras.



**Etapa 4: 2-mercapto-N-[5-(piridin-3-ilcarhamoil)pentil] benzamida (205):**



5

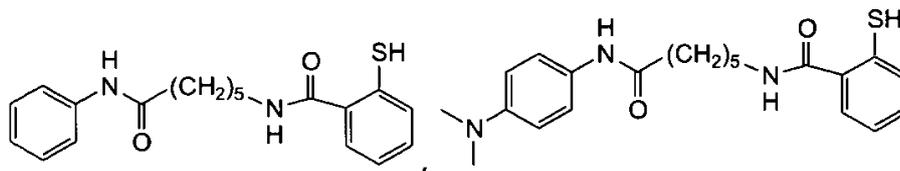
Esquema 6

5  
10  
15  
20

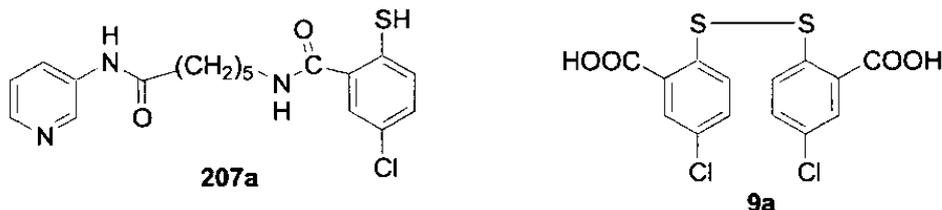
A una solución enfriada en hielo del derivado de disulfuro **6** (0,85 g, 1,2 mmol) en una mezcla de metanol (10 ml) y cloruro de metileno (25 ml) se añadió HCl concentrado (3,4 ml) seguido de polvo de Zn (1,2 g) en porciones a lo largo de 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y cloruro de metileno (25 ml). La capa acuosa se separó y se basificó con bicarbonato de sodio acuoso saturado mientras se enfriaba simultáneamente la mezcla. El sólido separado se filtró y se secó al aire durante la noche. El sólido seco se extrajo en una mezcla de metanol caliente y cloruro de metileno (200 ml, proporción de 2:3). La solución caliente se filtró después a través de un vidrio con papel de filtro. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se trituró con acetato de etilo para dar el producto puro requerido **205** (555 mg, 65 %, p. f. de 233-237 °C) en forma de un sólido incoloro. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,06 (s a, 1H), 9,41 (s a, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 3,24 (c, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,38 (m, 2H). FAB (MH $^+$ ) 344.

Mediante el uso del procedimiento anterior, se sintetizaron los dos siguientes compuestos, a saber, 2-mercapto-N-[5-(fenilcarbamoil)pentil] benzamida (**201**), p. f. de 110-112 °C, y 2-mercapto-N-[5-(4-dimetilaminocarbamoil)pentil] benzamida (**206**), p. f. de 108-110 °C. Sus espectros de RMN  $^1H$  eran coherentes, respectivamente, con las

siguientes estructuras:

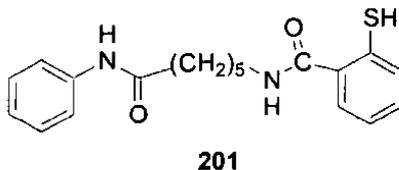


5 **5-Cloro-2-mercapto-N-[5-(piridin-3-ilcarbamoil)-pentil] benzamida (207a):**



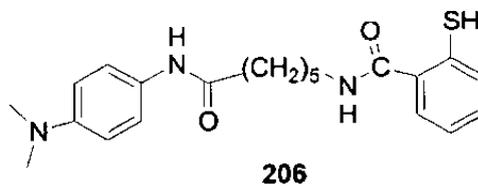
10 Mediante el uso del procedimiento anterior se preparó la 5-cloro-2-mercapto-N-[5-(piridin-3-ilcarbamoil)-pentil] benzamida (**207a**), p. f. de 238-240 °C mediante el tratamiento de la amina **4** de la etapa 3 con ácido 4,4'-dicloro-2,2'-ditiodibenzoico (**9a**) en lugar del ácido 2,2'-ditiodibenzoico (**5**).  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO - d<sub>6</sub>) δ 10,06 (s a, 1H), 9,47 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,30 (m, 3H), 7,04 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3,14 (m, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,34 (m, 2H). FAB (MH<sup>+</sup>) 378.

15 **2-Mercapto-N-[5-(fenil-3-ilcarbamoil)pentil] benzamida (201):**



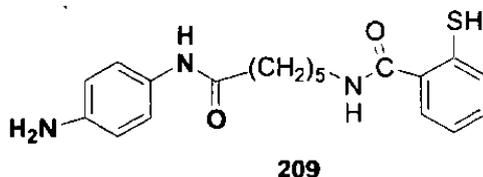
20 De forma análoga mediante el uso de la metodología anterior, y partiendo de anilina y del ácido 6-terc-butoxi-carbonilaminohexanoico (**2**), se preparó la 2-mercapto-N-[5-(fenil-3-ilcarbamoil)-pentil]-benzamida (**201**), p. f. de 110-112 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (s a, 1H), 7,58 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 6,3, 1,5 Hz), 7,35 (m, 4H), 7,16 (m, 2H), 6,41 (s a, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,51 (c, 2H, J = 6,6), 2,43 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,88 - 1,66 (m, 4H), 1,52 (m, 2H). EIMS (MH<sup>+</sup>) 343.

25 **2-Mercapto-N-[5-(4-dimetilamino-3-il-carbamoil)pentil] benzamida (206):**



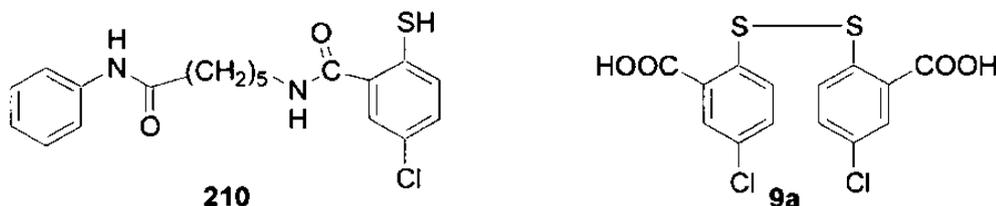
30 De forma similar se preparó la 2-mercapto-N-[5-(4-dimetilamino-3-il-carbamoil)pentil] benzamida (**206**), p. f. de 108-110 °C, partiendo de la 4-dimetilamino anilina y del ácido 6-terc-butoxicarbonilaminohexanoico [**2**, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,31 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,44 (m, 13H)] en cuatro etapas. **206**:  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,52 (s a, 1H), 9,38 (s a, 1H), 7,37 (d, 4H J = 9 Hz), 7,13 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,65 (d, 2H, J = 9,00 Hz), 3,24 (m, 2H), 2,23 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,55 (m, 4H), 1,33 (m, 2H). FAB en modo de ión negativo (M - H<sup>+</sup>) 384.

35

**2-Mercapto-N-[5-(4-aminofenilcarbamoil)-pentil] benzamida (209):**

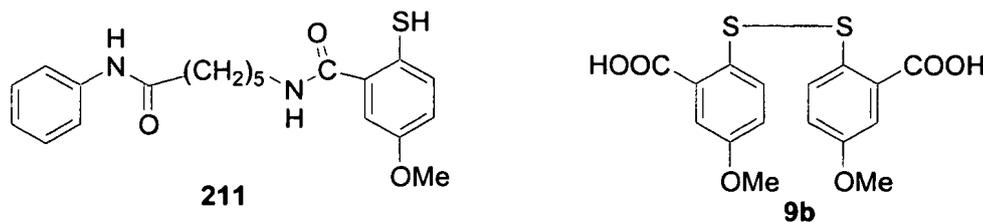
De forma análoga se sintetizó la 2-mercapto-N-[5-(4-aminofenilcarbamoil)-pentil] benzamida (**209**) partiendo de 4-nitroanilina y del ácido 6-terc-butoxicarbonilaminoheptanoico (**2**). El grupo nitro se redujo a un grupo amino en la etapa 4 durante la reducción con Zn/HCl. RMN <sup>1</sup>H (DMSO - d<sub>6</sub>) δ 9,39 (s a, 2H), 7,41 (d, 1H, J = 8,00 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,14 (m, 3H), 6,99 (m, 1H), 6,47 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,79 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,21 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,58 (m, 4H), 1,36 (m, 2H).

ESEM (MH<sup>+</sup>) 358.

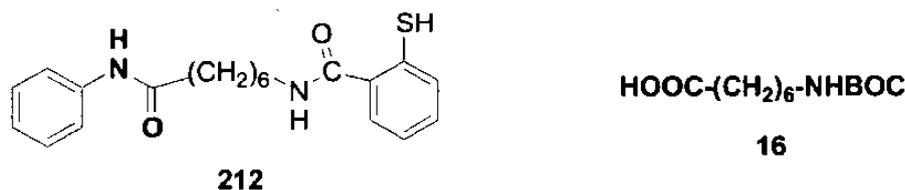
**5-Cloro-2-mercapto-N-(5-fenilcarbamoil)-pentil benzamida (210):**

De forma análoga se preparó la 5-cloro-2-mercapto-N-(5-fenilcarbamoil)-pentil benzamida (**210**) a partir de anilina y del ácido 6-terc-butoxicarbonilaminoheptanoico (**2**). La correspondiente amina de la etapa 3 se hizo reaccionar con el ácido 4,4'-dicloro-2,2'-ditiodibenzoico (**9a**) en lugar del ácido 2,2'-ditiodibenzoico (**5**) para dar el producto requerido **210** en la etapa final.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO - d<sub>6</sub>) δ 9,82 (s a, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 5,41 (s a, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,30 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,61 - 1,50 (m, 4H), 1,35 (m, 2H). ESEM (MH<sup>+</sup>) 377.

**2-Mercapto-5-metoxi-N-(5-fenilcarbamoil)-pentil benzamida (211):**

De nuevo se preparó la 2-mercapto-5-metoxi-N-(5-fenilcarbamoil)pentil benzamida (**211**) mediante el tratamiento del derivado de amina de la Etapa 3 con ácido 4,4'-dimetoxi-2,2'-ditio-dibenzoico (**9b**). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (s a, 1H), 7,53 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,24 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H, J = 3,0, 5,7 Hz), 6,49 (s a, 1H), 3,37 (c, 2H, J = 6,5 Hz), 2,39 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,75 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,46 (m, 2H). ESEM (M H<sup>+</sup>) 373.

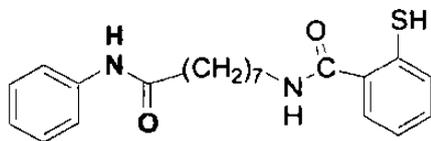
**2-Mercapto-N-(6-fenilcarbamoil)-hexil benzamida (212):**

De forma análoga se sintetizó la 2-mercapto-N-(6-fenilcarbamoil)-hexil benzamida (**212**) partiendo de anilina y del ácido 7-terc-butoxicarbonilaminoheptanoico (**16**) en lugar del ácido 6-terc-butoxicarbonilaminoheptanoico (**2**) de la Etapa 1. RMN <sup>1</sup>H (DMSO - d<sub>6</sub>) δ 9,82 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 7,56 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,41 (m, 2H), 7,26 (m, 3H),

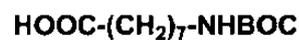
7,25 (m, 1H), 6,99 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 5,34 (s a, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,29 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,61 - 1,48 (m, 4H), 1,34 (m, 2H). m/e 356.

**2-Mercapto-N-7-fenilcarbamoil-heptil) benzamida (213):**

5



213

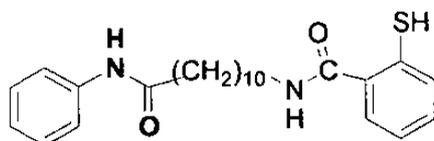


18

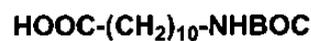
Se preparó la 2-mercapto-N-7-fenilcarbamoil-heptil) benzamida (**213**) partiendo de anilina y del ácido 8-terc-butoxicarbonilaminooctanoico (**18**) en lugar del ácido 6-terc-butoxi-carbonilaminohexanoico (**2**) de la Etapa 1. RMN <sup>1</sup>H (DMSO - d<sub>6</sub>) δ 9,82 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,40 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 6,99 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 5,34 (s a, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,28 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,60 - 1,49 (m, 4H), 1,31 (m, 2H). m/e 370.

10

**2-Mercapto-N-(10-fenilcarbamoil-decil) benzamida (214):**



214



20

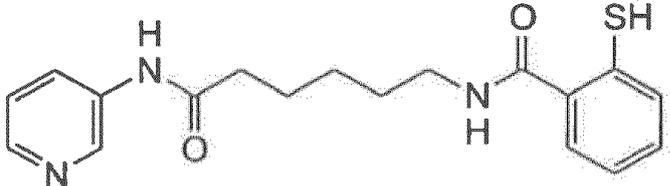
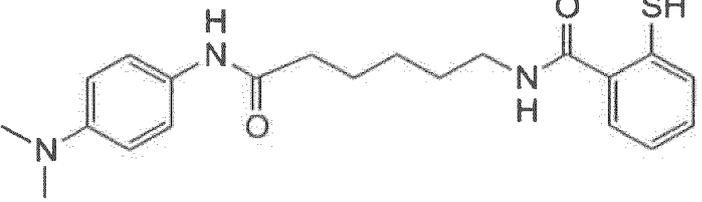
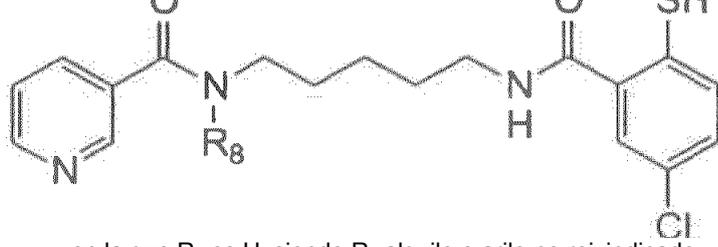
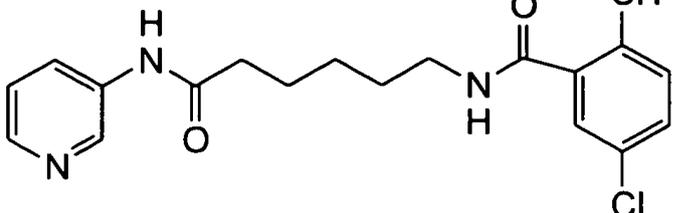
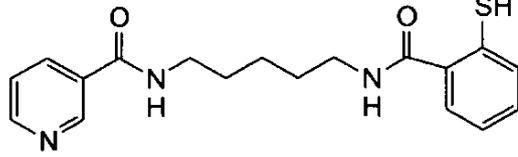
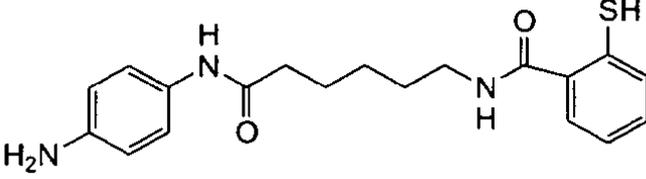
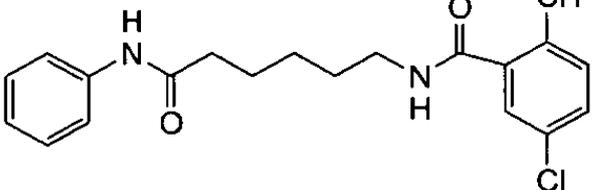
15

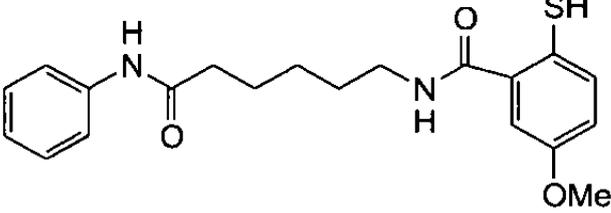
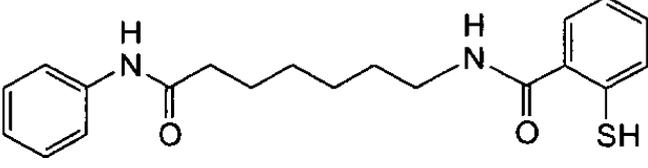
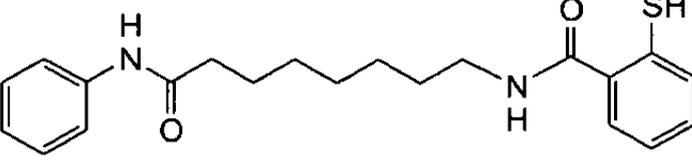
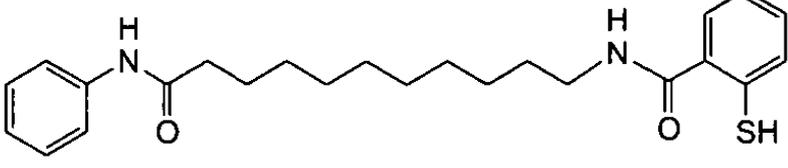
Finalmente se elaboró la 2-mercapto-N-(10-fenilcarbamoil-decil) benzamida (**214**) a partir de anilina y del ácido 11-terc-butoxicarbonilaminoundecanoico (**20**) de la Etapa 1 en lugar del ácido 6-terc-butoxi-carbonilaminohexanoico (**2**) como antes. RMN <sup>1</sup>H (DMSO - d<sub>6</sub>) δ 9,82 (s a, 1H), 8,37 (s a, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 8,00 Hz), 7,41 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 6,99 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 5,34 (s a, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,27 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,56 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,34 (m, 2H). m/e 412.

20

Tabla 1: Compuestos inhibidores de la HDAC

Compuesto	Estructura
201	
203 (no reivindicado)	
204	

Compuesto	Estructura
205	
206	
207	 <p data-bbox="630 1120 1268 1153">en la que R<sub>8</sub> es H, siendo R<sub>8</sub> alquilo o arilo no reivindicado</p>
207a	
208	
209	
210	

Compuesto	Estructura
211	
212	
213	
214	

#### Materiales y métodos

5 Las líneas celulares MDA-MB-231, HT-29, NCI-H460, NCI-H522, NCI-H69, GXF-209, HepG2, OVAR-3, PANC-1, DU-145, LNCAP, HL-60, K-562 y MOLT-4 se obtuvieron bien en la American Type Culture Collection (ATCC; Manassas, VA) o bien en el National Cancer Institute (NCI; Frederick, MD). El medio RPMI-1640, el dipéptido de L-glutamina (HyQ SG-200) y el HEPES se obtuvieron en Hyclone (Logan, UT). El suero bovino fetal (FBS) se obtuvo en Sigma-Aldrich, (St. Louis, MO). El DMSO se adquirió en Fisher Chemicals (Fair Lawn, NJ). El reactivo del CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay se obtuvo en Promega Corporation (Madison, WI). Todo el material plástico de los cultivos tisulares se obtuvo en Corning Incorporated (Nueva York, NY). El Compuesto 100 y el Compuesto 102 fueron proporcionados por Lixte Biotechnology Holdings, Inc. (East Setauket, NY).

10 Todas las líneas celulares fueron cultivadas de forma rutinaria dos veces por semana en medio RPMI-1640 complementado con dipéptido de L-glutamina 2 mM, HEPES 10 mM y un 10 % de FBS.

15 Las células de las líneas celulares adherentes MDA-MB-231, HT-29, NCI-H460, NCI-H522, GXF-209, HepG2, OVAR-3, PANC-1, DU-145 y LNCAP se sembraron cada una en dos placas de 96 pocillos a 2.500 células por pocillo en un volumen total de 50 ul y se incubaron en una estufa de cultivo celular humidificada a 37 C y un 5 % de CO2 durante la noche. Las líneas celulares en suspensión NCI-H69, HL-60, K-562 y MOLT-4 se sembraron cada una en dos placas de 96 pocillos a 10.000 células por pocillo en un volumen total de 50 ul y se incubaron en una estufa de incubación humidificada a 37 C y un 5 % de CO2 durante la noche.

20 Se elaboraron soluciones madre 20 mM del Compuesto 205 en DMSO. Esto fue seguido por la elaboración de soluciones madre 2X de las concentraciones finales requeridas en medio RPMI-1640. Se añadieron 50 ul de las soluciones madre 2X a los pocillos apropiados, que contenían 50 ul de células y de medio para dar las concentraciones finales indicadas en el Apéndice. Se añadieron 50 ul de medio a los pocillos de medio y de células de control, y se añadieron 50 ul de una falsa solución madre 2X de DMSO a los pocillos de control con vehículo. Al mismo tiempo que se añadieron los fármacos a las células, se usó una de las placas de cada línea celular para el ensayo CellTiter-Glo como se describe a continuación con objeto de obtener los valores del Día 0 para cada línea

celular. Después de un periodo de incubación de 72 h, se llevó a cabo el ensayo CellTiter-Glo en la placa restante.

#### Ensayo CellTiter-Glo

5 El ensayo se llevó a cabo según las instrucciones del fabricante. El resumen, se retiraron las placas de la estufa de incubación y se colocaron en el banco a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las placas no se apilaron. Después de una incubación de 30 min a la temperatura ambiente, se añadieron 100 ul del reactivo CellTiter-Glo a cada pocillo de la placa y se mezcló durante 2 minutos, seguido de 10 minutos adicionales de incubación a la temperatura ambiente. Después se registró la luminiscencia mediante el uso del contador de centelleo y de  
10 luminiscencia PerkinElmer Microbeta (Trilux).

#### Resultados y análisis

15 Estos estudios se llevaron a cabo según se describe en Materiales y métodos, con los datos en bruto y la preparación de las placas descritos en el Apéndice. Los valores de la CI<sub>50</sub> para el compuesto 205 en cada línea celular están recogidos en la Tabla 2. La representación gráfica del efecto de los compuestos sobre cada línea celular, junto con los ajustes de curva asociados, están ilustrados en las Figuras 8 A-N.

20 La mayoría de las líneas celulares ensayadas era sensible al compuesto 205 en el intervalo uM bajo (Tabla 2) frente a las líneas celulares de: cáncer de mama; cáncer de colon; los dos tipos principales de cáncer de pulmón, el adenocarcinoma y el microcítico (el carcinoma macrocítico era el menos sensible); cáncer de estómago; cáncer de hígado (hepatoma); adenocarcinoma de ovario; carcinoma de páncreas, dos tipos de carcinoma de próstata; y tres tipos de leucemia, promielocítica, mielocítica crónica y linfocítica aguda (Tabla 2). El Compuesto 205 era más activo frente al adenocarcinoma de pulmón, el cáncer de estómago, el cáncer de páncreas y el cáncer de mama.

25 Tabla 2. Concentración inhibitoria del Compuesto 205 que da como resultado una inhibición del 50 % en la proliferación de las líneas celulares humanas *in vitro*.

Línea celular de cáncer humano	CI <sub>50</sub> del Compuesto 205 (uM)
MDA-MB-231 de mama	24,8
HT-29 de colon	47,6
NCI-H460 de pulmón macrocítico	>100
NCI-H522 adenoca de pulmón	1,8
NCI-H69 de pulmón microcítico	16,1
GXF-209 de estómago	22
HepG2 hepatoma	53,1
OVCAR-3 adenoca de ovario	18,7
PANC-1 de páncreas	11,9
DU-145 de próstata	50,2
LNCAP de próstata	6,2
HL-60 leucemia promielocítica	60 *
K562 leucemia mielo crónica	58,3
MOLT-4 leucemia linfo aguda	26,3

\* Indica que el valor de la CI<sub>50</sub> fue estimado a partir de los datos, ya que no fue posible un ajuste de la curva.

30

#### Ejemplo 1:

35 Para identificar los nuevos objetivos terapéuticos para el tratamiento del glioblastoma multiforme (GBM), se evaluó la capacidad de los compuestos de la actual invención para inhibir las células de un glioblastoma multiforme *in vitro* e *in vivo*.

Cada uno de los compuestos inhibió el crecimiento de los GBM de una forma dependiente de la dosis *in vivo* según se muestra en las Figuras 1-5 y 16-22. Cada uno de los Compuestos 205 y 206 inhibió el crecimiento del volumen tumoral del xenoinjerto de GBM en ratones SCID según se muestra en la Figura 6.

40

A partir de las representaciones gráficas de la línea celular GBM U373 en función de la exposición a diferentes dosis de fármaco durante 7 días, se midió la proporción relativa al control y se representó gráficamente.

Todos los compuestos eran activos frente a la línea celular U-87, sin embargo, los compuestos 201, 205, 206, 212 y 213 eran los más potentes sobre una base equimolar. Ambos compuestos 205 y 206 muestran una inhibición significativa de los xenoinjertos de GBM y de U87 en comparación con el control (Figura 9).

5 Hemos demostrado que el compuesto 205 es activo frente a la línea celular de meduloblastoma DAOY (Figuras 11-13). También hemos demostrado que el compuesto 205 junto con ATRA es activo frente a la línea celular de meduloblastoma DAOY (Figura 7).

10 El Compuesto 205 muestra actividad frente al crecimiento de los xenoinjertos de SHSY-5Y (Figura 10 y 14) mientras que no inhibe el crecimiento celular normal, como evidencia la alta viabilidad de las células cerebrales de ratón normales en comparación con el control (Figura 15).

15 También hemos demostrado que el compuesto 205 es activo frente a múltiples líneas celulares de cáncer humano a bajas concentraciones micromolares. Estos cánceres incluyen los de mama, de colon, de pulmón (3 tipos), de estómago, de hígado (hepatoma), de ovario, de páncreas y de próstata, y tres tipos de leucemia, promielocítica, mielocítica crónica y linfocítica aguda (Tabla 2, Figs. 8 A-N).

20 También hemos averiguado que el compuesto 205 es activo en un modelo de ratón *in vivo* de glioblastoma multiforme humano (GBM) cuando las células tumorales son implantadas subcutáneamente en ratones SCID. Además, hemos averiguado que en este caso el compuesto 205 es más activo que una dosis equimolar de SAHA.

25 Por lo tanto, basándonos en la actividad antineoplásica de los compuestos de esta invención, también se contempla que, dada la estructura de estos compuestos, sean activos como agentes anti-VIH dirigidos a los grupos funcionales de Zn en dominios retrovíricos en dedo de cinc.

#### Ejemplo 2:

30 Al mercado continúan llegando nuevos antimicóticos, muchos con la promesa de un aumento en la actividad con respecto a los agentes que están disponibles actualmente.

35 Se ensayó un total de 23 cepas clínicas que incluyen 3 *Candida albicans*, 3 *Candida glabrata*, 3 *Cryptococcus neoformans*, 3 *Aspergillus fumigatus*, 3 *Rhizopus oryzae*, 3, *Fusarium solani*, 3 *Pseudallescheria boydii* y 2 *Trichosporon rubrum*. Todas las cepas clínicas eran cepas clínicas y remitidas al Fungus Testing Laboratory para su evaluación. El ensayo de susceptibilidad antifúngica se llevó a cabo según los métodos descritos en el National Committee for Clinical Laboratory Standards, en M-27A2, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard, y en M38-A "Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Conidium-Forming Filamentous Fungi; Approved Standard". Esto incluye el ensayo en RPMI-1640 con glutamina y sin bicarbonato, un tamaño del inóculo de  $0,5-2,5 \times 10^3$  para levaduras, o de  $1-5 \times 10^4$  para mohos, y una incubación a 35 °C durante 24 y 48 horas. La concentración inhibidora mínima (MIC) se definió como la menor concentración que da como resultado una reducción del 50 % en la turbidez en comparación con un tubo de control sin fármaco para la levadura, y una inhibición del 80 % para los mohos. Las concentraciones de fármaco eran de 0,125-64 µg/ml.

45 Se determinaron los criterios de valoración para la mayoría de las especies cuando se ensayaron los compuestos.

#### INTRODUCCIÓN

50 La creciente población de pacientes inmunodeprimidos debido a trasplantes, al VIH/SIDA y al cáncer, principalmente leucemia, ha dado como resultado un aumento en las infecciones. Los hongos recuperados con más frecuencia a partir de las infecciones en estos pacientes son *Aspergillus* spp. y *Candida* spp. Hay terapias eficaces disponibles para el tratamiento de *Candida* spp., pero sigue habiendo preocupaciones relativas al tratamiento de las infecciones causadas por *Aspergillus* spp., que están asociadas con una elevada mortalidad en el hospedador inmunodeprimido. Dichas infecciones son difíciles de eliminar en este grupo de pacientes, por lo que aumenta la necesidad de agentes con una buena actividad frente a estos hongos. Como resultado del cambio de escenario de las infecciones fúngicas y de la ausencia de una cura global para estas infecciones, se proponen los compuestos de esta invención como potenciales agentes antifúngicos.

#### MATERIALES Y MÉTODOS

60 El ensayo se completó con un lote común para cada agente.

65 Se pesó una porción de 10 mg de cada polvo y se añadió a 1 ml de DMSO al 100 % para el compuesto 205. La concentración resultante de 10 µg/ml se diluyó hasta una concentración de trabajo de 6.400 µg/ml para el compuesto 205 en DMSO al 100 %. Todas las diluciones posteriores también se realizaron mediante el uso de los respectivos diluyentes. Las concentraciones finales de ensayo variaban entre 0,125-64 µg/ml.

El NCCLS recomendaba el medio RPMI-1640 (Hardy Diagnostics, Santa Monica, CA) fue utilizado como medio de ensayo.

5 Todas las cepas clínicas de este estudio eran cepas clínicas recibidas en el Fungus Testing Laboratory para un ensayo de susceptibilidad antifúngica estándar y/o de identificación. Las cepas clínicas, que no fueron enviadas para su identificación, fueron confirmadas para asegurar la integridad del ensayo. Se ensayó un total de 23 que incluyen 3 *Candida albicans*, 3 *Candida glabrata*, 3 *Cryptococcus neoformans*, 3 *Aspergillus fumigatus*, 3 *Rhizopus oryzae*, 3, *Fusarium solani*, 3 *Pseudallescheria boydii* y 2 *Trichosporon rubrum*.

10 Se determinaron las concentraciones inhibitoras mínimas (MIC) en el primer intervalo de 24 horas, en el que pudo determinarse el crecimiento en el tubo de control sin fármaco. La MIC de levadura definida era la menor concentración que mostraba una reducción del 50 % en la turbidez en comparación con el control de crecimiento, mientras que para la MIC de los mohos, se determinó cuando se apreció una reducción del 80 %.

## 15 ANÁLISIS

Hemos desarrollado una nueva clase de inhibidores de la desacetilasa de histona. Su novedad reside en el uso de un grupo 2-mercapto-N-benzoilamino unido a un grupo terminal 5-fenil-3-ilcarbamoilo terminal sustituido o no sustituido, o a un grupo 5-piridin-3-ilcarbamoilo separado por entre 5 y 10 grupos metileno. La novedad de estos compuestos reside en el uso del grupo mercaptobenzoilamino para la quelación del cinc. Demostramos que esta clase de inhibidores de la HDAC es activa frente a un amplio espectro de células cancerosas humanas que crecen en cultivo y que crecen en forma de xenoinjertos en ratones inmunodeprimidos. Demostramos además que este grupo de inhibidores de la HDAC inhibe tanto la clase I (histona 3) como la clase II (histona 4) de desacetilasas de histona. Demostramos que los compuestos de este tipo inhiben la HDAC en xenoinjertos que crecen en ratones atímicos, y que inhiben la actividad de la HDAC en el tejido cerebral normal de los ratones cuando se administran por vía sistémica. Por lo tanto, los compuestos de este tipo inhiben su objetivo previsto *in vivo* y alcanzan el tejido cerebral normal a unas dosis de fármaco que no dan como resultado una toxicidad apreciable en ratones y que aún causan una notable inhibición del crecimiento tumoral.

30 Una importante ventaja de este grupo de fármacos es que pueden ser fácilmente derivatizados tanto en la fracción mercaptobenzoilamino como en el extremo opuesto de la molécula, que puede ser cualquiera de las muchas estructuras que incluyen los ejemplos mostrados, que consisten en fracciones piridinilo y fenilo sustituidas y no sustituidas, y una molécula simétrica novedosa con dos fracciones mercaptobenzoilamino (bis-1,6-(mercaptobenzoilamino)hexano (compuesto **204**).

35 Otra ventaja potencial de este grupo de fármacos es que los inhibidores de la HDAC operan mediante un mecanismo distinto al de todos los fármacos antineoplásicos típicos. Es probable que las HDAC puedan combinarse con otros fármacos para conseguir una actividad antineoplásica mejorada sin un aumento en la toxicidad. Proporcionamos un ejemplo que demuestra que la combinación del ácido retinoico todo-trans con el compuesto 205 tiene una actividad mayor que la aditiva en la inhibición del crecimiento de las células de neuroblastoma (Figura 7).

## 40 CONCLUSIÓN

45 Los resultados para los compuestos se muestran en la Tabla 2. Los compuestos de esta invención realmente poseen criterios de valoración. Dependiendo de los niveles alcanzables de estos compuestos en sujetos humanos, los perfiles de seguridad y otros factores relevantes a considerar en el avance hacia el desarrollo, estos compuestos pueden ser unos aspirantes viables como agentes antifúngicos en infecciones en seres humanos y en plantas, ya que hemos demostrado que los miembros de esta clase de inhibidores de la HDAC tienen unas significativas actividades antiproliferativas frente a los hongos patógenos médicamente importantes (que se resume en las Tablas 3 y 4).

50 Además, debido a que los miembros de este grupo de compuestos atraviesan la barrera hematoencefálica e inhiben la actividad de la HDAC en el cerebro normal, y debido a que existen muchos informes sobre que dicha actividad neural tiene efectos beneficiosos en diversos modelos de enfermedades neurodegenerativas, creemos que estos compuestos serán útiles como agentes neuroprotectores, con una potencial utilidad para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas crónicas de origen desconocido, tales como las tauopatías y la lesión cerebral traumática.

60 Adicionalmente, se espera que los compuestos de esta clase sean útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas y potencialmente agudas, incluyendo las relacionadas con la fibrosis, tales como la hipertrofia cardíaca y la artritis reumatoide.

Tabla 3. Actividad antifúngica de los compuestos 201, 204, 205, 206 y 207

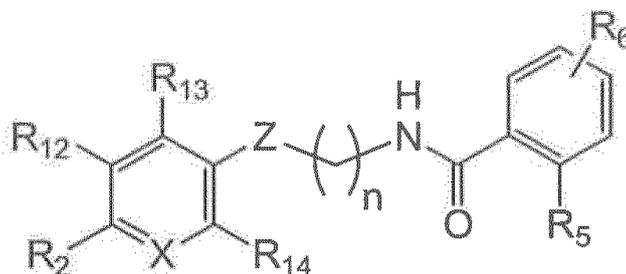
	Compuesto 201 24	Compuesto 201 48	Compuesto 204 24	Compuesto 204 48	Compuesto 206 24	Compuesto 206 48	Compuesto 205 24	Compuesto 205 48	Compuesto 207 24	Compuesto 207 48
CP	8	> 64	8	> 64	8	64	32	32	16	16
07-3006	8	> 64	> 64	> 64	64	> 64	32	64	> 64	> 64
07-3011	4	> 64	> 64	> 64	64	> 64	32	> 64	> 64	> 64
07-3012	4	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	32	64	> 64	> 64
07-2964	2	> 64	> 64	> 64	32	> 64	32	64	> 64	> 64
07-2965	1	> 64	> 64	> 64	32	> 64	32	64	> 64	> 64
07-3013	2	> 64	> 64	> 64	32	> 64	32	64	> 64	> 64
07-2665	2	> 64	4	4	16	32	32	32	16	32
07-2737	2	4	> 64	> 64	16	32	32	32	32	> 64
07-2829	2	2	> 64	> 64	64	64	32	32	> 64	> 64
07-1870	4	4	> 64	> 64	32	64	> 64	> 64	> 64	> 64
07-2044	8	> 64	> 64	> 64	32	64	64	64	> 64	> 64
07-2078	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	64	> 64	> 64	> 64
07-1399	16	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	64	> 64	> 64	> 64
07-1755	16	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
07-1867	16	> 64	> 64	> 64	64	> 64	32	64	> 64	> 64
07-1333	1	1	0,5	1	1	2	8	16	0,5	1
07-1502	2	4	2	2	8	16	32	64	16	32
07-1601	0,25	0,25	< 0,125	0,5	2	2	2	4	4	4
05-388	1	> 64	2	> 64	16	> 64	16	> 64	16	> 64
06-4126	0,5	8	1	> 64	8	64	16	> 64	16	> 64
07-2039	1	> 64	1	> 64	8	> 64	8	> 64	> 64	> 64
07-1743	2	2	1	1	0,25	0,25	16	32	0,25	0,25
07-2055	2	2	1	1	0,25	0,25	8	16	0,25	0,25

Tabla 4. Actividad antifúngica de los compuestos 201, 209, 210 y 211.

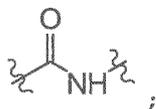
	Compuesto 201 24	Compuesto 201 48	Compuesto 209 24	Compuesto 209 48	Compuesto 210 24	Compuesto 210 48	Compuesto 211 24	Compuesto 211 48
07-3006	4	> 64	2	32	> 64	> 64	> 64	> 64
07-3011	8	> 64	2	32	> 64	> 64	> 64	> 64
07-3012	8	> 64	2	32	> 64	> 64	> 64	> 64
07-2964	4	> 64	2	32	> 64	> 64	> 64	> 64
07-2965	2	> 64	2	32	> 64	> 64	> 64	> 64
07-3013	2	> 64	2	32	> 64	> 64	> 64	> 64
07-2665	2	2	32	32	> 64	> 64	8	16
07-2737	2	4	8	16	> 64	> 64	8	16
07-2829	2	2	16	16	> 64	> 64	8	16
07-1870	16	> 64	2	> 64	4	> 64	4	> 64
07-2044	4	> 64	2	> 64	4	> 64	4	> 64
07-2078	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	8	> 64
07-1399	2	4	> 64	> 64	1	> 64	4	8
07-1755	2	> 64	> 64	> 64	1	> 64	4	8
07-1867	2	> 64	> 64	> 64	2	> 64	2	8
07-1333	2	2	64	> 64	1	> 64	2	4
07-1502	2	2	32	> 64	1	> 64	2	4
07-1601	2	2	8	> 64	1	> 64	2	4
05-388	1	> 64	16	> 64	2	> 64	2	> 64
06-4126	1	> 64	16	> 64	2	> 64	2	> 64
07-2039	1	> 64	32	> 64	2	> 64	2	> 64
07-1743	1	1	8	8	0,25	0,5	< = 0,125	< = 0,125
07-2055	1	1	8	8	0,25	0,5	< = 0,125	< = 0,125

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura

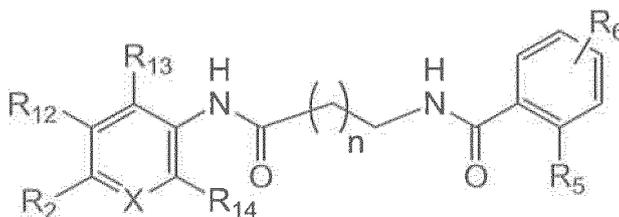


- 5 en la que  
 n es 3-10;  
 X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

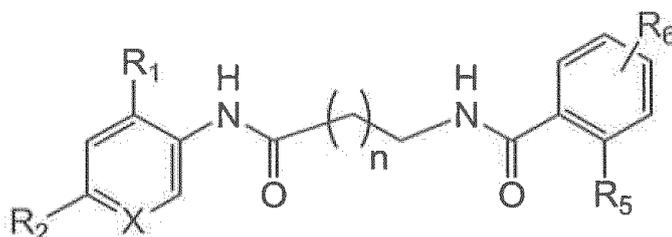


- Z es  
 R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;  
 R<sub>5</sub> es OH o SH;  
 15 R<sub>6</sub> es H, OH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;  
 R<sub>12</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo; y  
 R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que  
 20 R<sub>15</sub> es alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo, o una sal del compuesto.

2. Un compuesto que tiene la estructura



- 25 en la que  
 n es 1-9;  
 X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;  
 30 R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;  
 R<sub>5</sub> es OH o SH; y  
 R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo,  
 35 o que tiene la estructura



en la que

n es 1-8;

X es CH o N;

R<sub>1</sub> es H u OH;

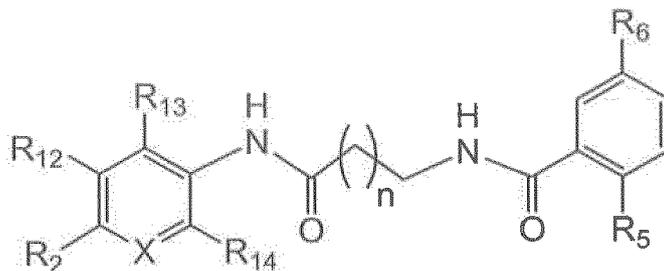
5 R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

R<sub>6</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo, o una sal del compuesto.

10

3. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la estructura



15 en la que

n es 1-9;

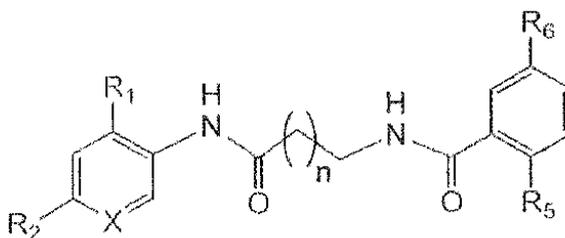
X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

20 R<sub>5</sub> es OH o SH; y

R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo,

preferentemente que tiene la estructura



25

en la que

n es 1-8;

X es CH o N;

30 R<sub>1</sub> es H u OH;

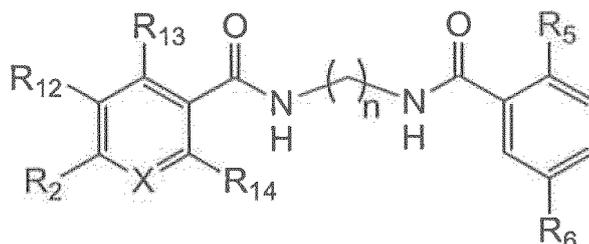
R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH; y

R<sub>6</sub> es H, OH, SH, F, Cl, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alqueniilo, alquinilo o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo, o

35 una sal del compuesto.

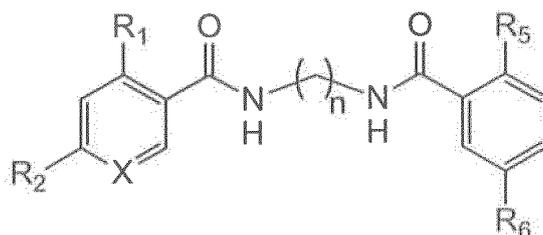
4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura



en la que  
n es 3-8;

- 5 X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;  
R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; y  
R<sub>5</sub> es OH o SH;  
10 R<sub>6</sub> es H, OH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;  
R<sub>12</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi, o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo; y  
R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que  
15 R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo,

preferentemente que tiene la estructura



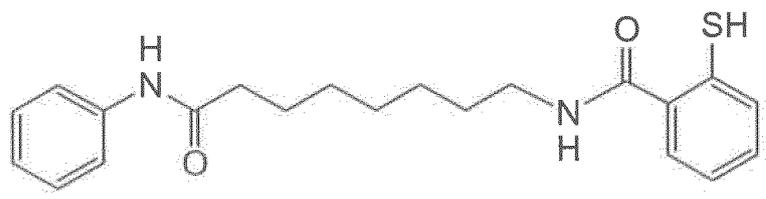
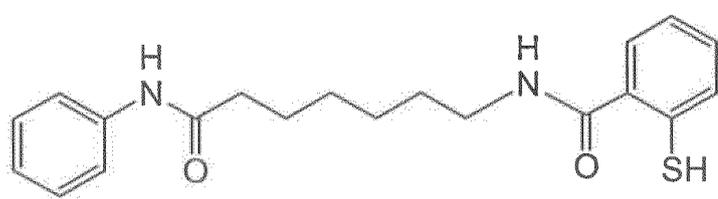
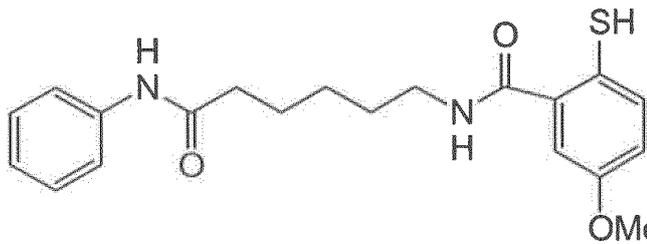
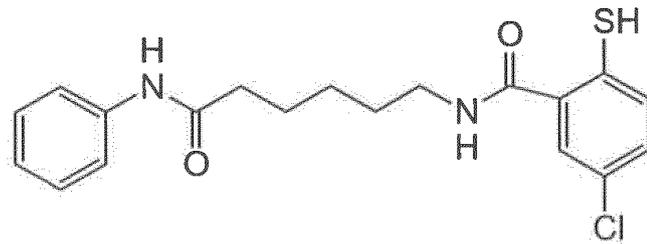
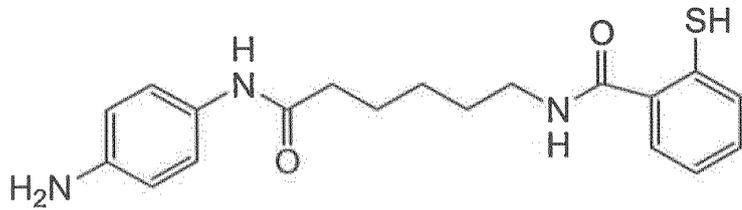
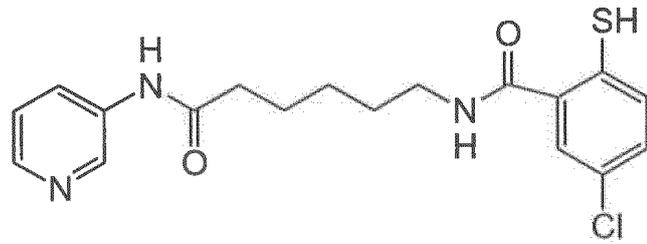
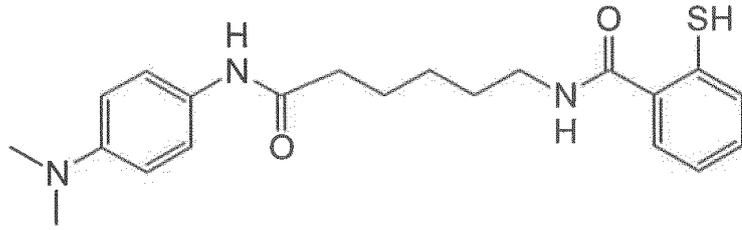
20 en la que  
n es 3-8;

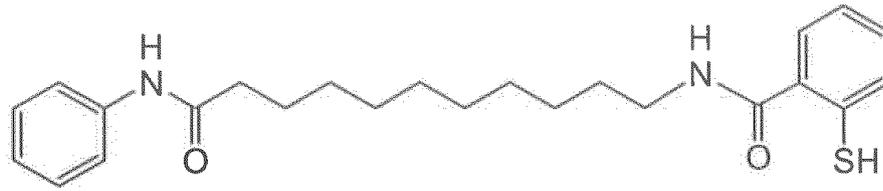
- X es CH o N;  
R<sub>1</sub> es H, OH o SH;  
25 R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; y  
R<sub>5</sub> es OH o SH; y  
R<sub>6</sub> es H, OH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo, o  
una sal del compuesto.

- 30 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H y n es 4;  
o en la que R<sub>1</sub> es OH, R<sub>2</sub> es H, X es CH, R<sub>5</sub> es OH, R<sub>6</sub> es H y n es 6;  
o en la que R<sub>1</sub> es SH, R<sub>2</sub> es H, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H y n es 6;  
o en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es N, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H y n es 4;  
35 o en la que R<sub>1</sub> es H, R<sub>2</sub> es NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno alquilo C<sub>1</sub>, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H y n es 4;  
o en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es N, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es Cl y n es 4.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es N, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H y n es 5;  
40 o en la que R<sub>1</sub> es H, R<sub>2</sub> es NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno H, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H y n es 4;  
o en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es Cl y n es 4;  
o en la que R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es metoxi y n es 4;  
o en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H y n es 5;  
o en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H y n es 6;  
45 o en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, X es CH, R<sub>5</sub> es SH, R<sub>6</sub> es H y n es 9.

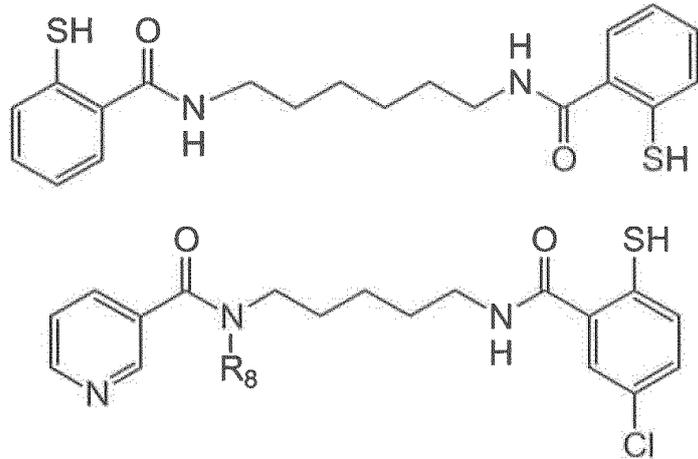
7. El compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3 que tiene la estructura



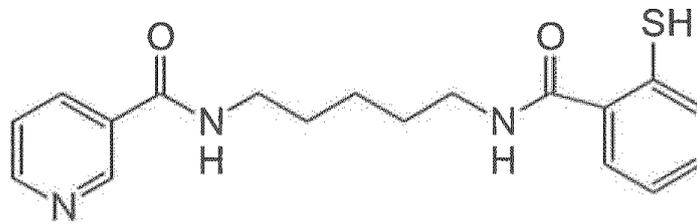


o una sal del mismo.

- 5 8. El compuesto de la reivindicación 1 o 4 que tiene la estructura

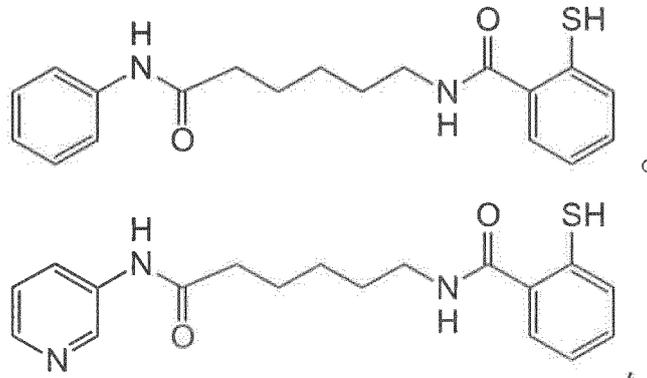


- 10 en la que  
R<sub>8</sub> = H, o



o una sal del mismo.

- 15 9. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura



o una sal del mismo.

- 20 10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

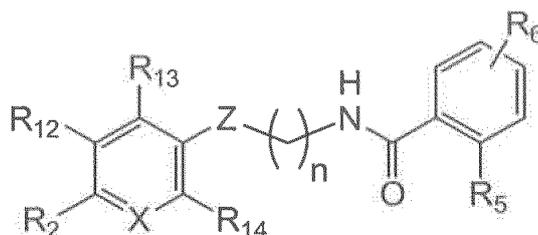
11. Una composición farmacéutica de la reivindicación 10 para su uso en la reducción del tamaño de un tumor que sobreexpresa el correpressor del receptor nuclear (N-CoR); preferentemente en el que el tumor que sobreexpresa el correpressor del receptor nuclear (N-CoR) es un tumor cerebral.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en la inhibición de la actividad de la desacetilasa de histona (HDAC) poniendo en contacto el HDAC con el compuesto; preferentemente en la que la HDAC es la desacetilasa de histona 3 (HDAC3) o en la que la HDAC es la desacetilasa de histona 4 (HDAC4).

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en la inhibición de la replicación del VIH poniendo en contacto una célula infectada por el VIH con el compuesto; o para su uso en la inhibición de la hipertrofia cardiaca mediante la administración al sujeto de una cantidad del compuesto eficaz para inhibir la hipertrofia cardiaca; o para su uso en la inhibición del crecimiento fúngico poniendo en contacto el hongo con el compuesto.

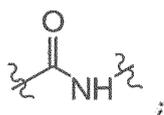
14. Una composición farmacéutica de la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de un sujeto afectado por cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón macrocítico, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de estómago, cáncer de hígado, adenocarcinoma de ovario, carcinoma de páncreas, carcinoma de próstata, leucemia promielocítica, leucemia mielocítica crónica o leucemia linfocítica aguda.

15. Un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la estructura:



en la que  
n es 3-10;

X es C-R<sub>11</sub> o N, en la que R<sub>11</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>7</sub>, en la que R<sub>7</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;



Z es

R<sub>2</sub> es H o NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> es OH o SH;

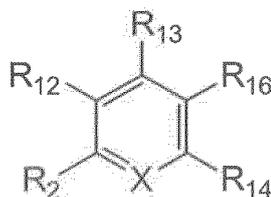
R<sub>6</sub> es H, OH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo;

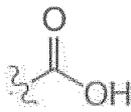
R<sub>12</sub> es H, OH, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo; y

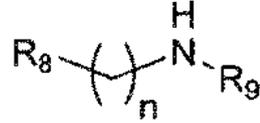
R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son cada uno independientemente H, SH, F, Cl, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, NO<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi o CO-R<sub>15</sub>, en la que R<sub>15</sub> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o arilo,

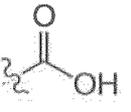
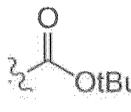
que comprende:

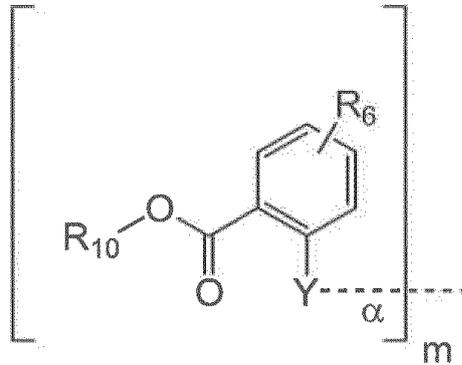
a) poner en contacto un compuesto que tiene la estructura



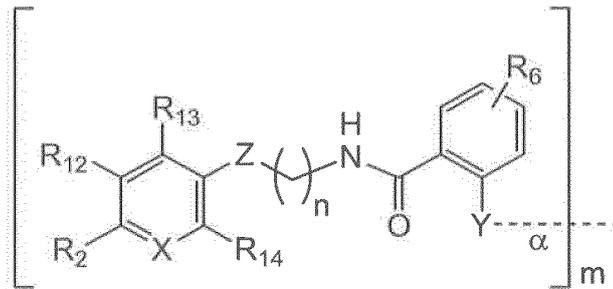
en la que  $R_{16}$  es  o  $NH_2$ , con un compuesto que tiene la estructura

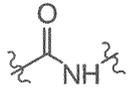


5 en la que  $R_8$  es  o  $NH_2$ ,  $R_9$  es H o , y con un compuesto que tiene la estructura



10 en la que  $R_{10}$  es H o Me,  
 $m$  es 1 o 2, y  
 cuando  $m$  es 1,  $\alpha$  está ausente, Y es OH o SH; o  
 cuando  $m$  es 2,  $\alpha$  está presente, e Y es S, para formar el compuesto que tiene la estructura



15 en la que Z es .

Glioblastoma Multiforme: línea U373

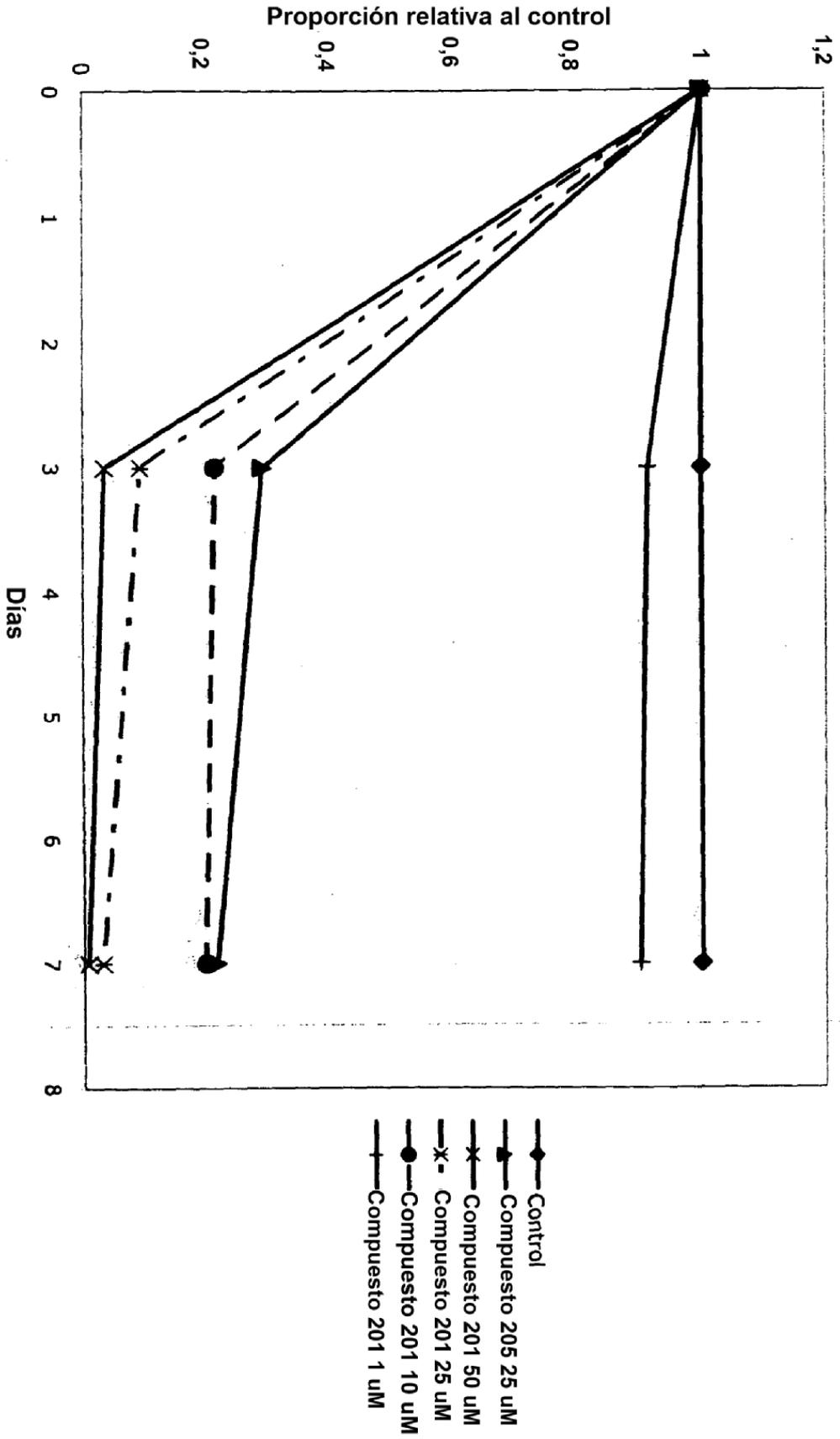


Figura 1

Glioblastoma Multiforme: línea U373

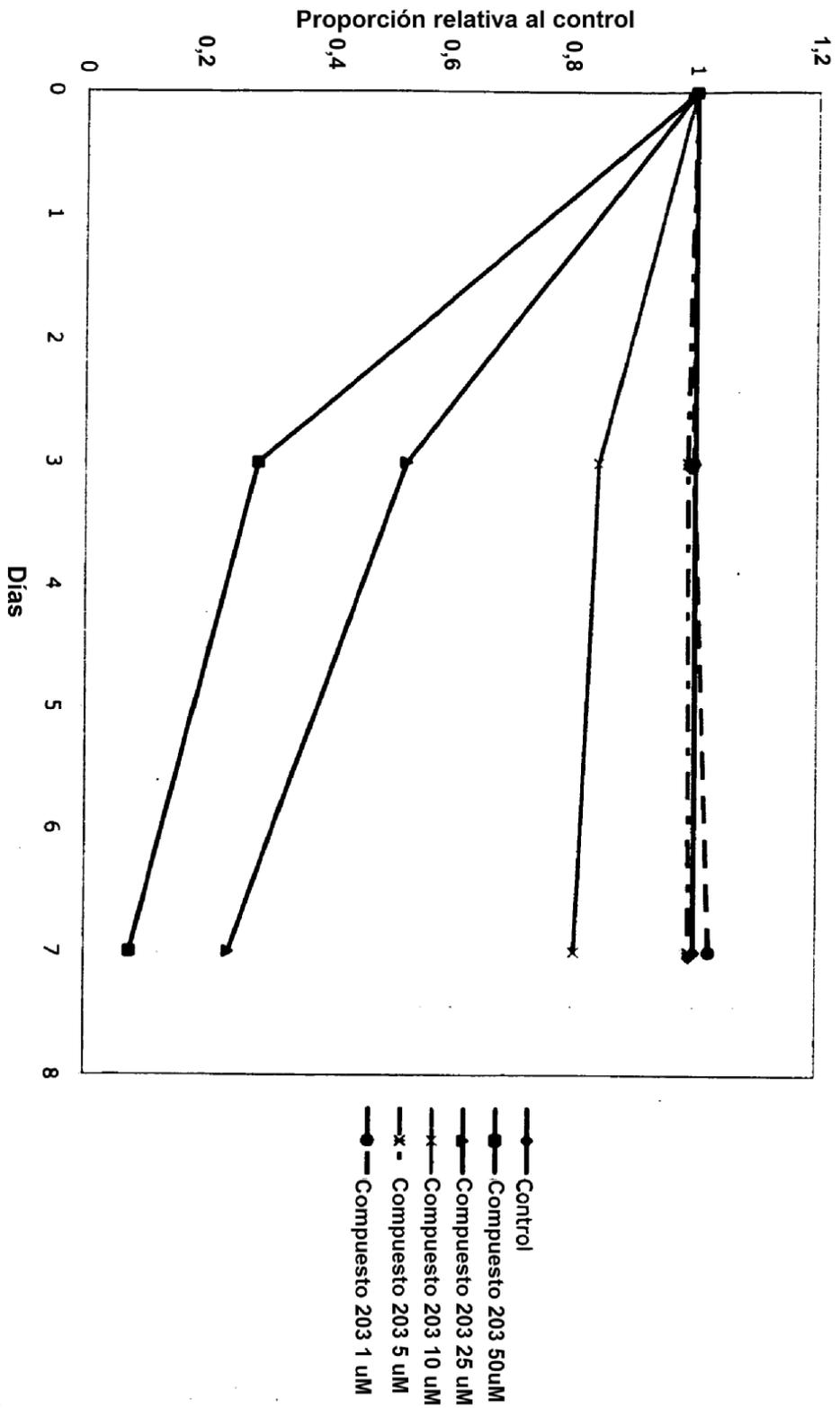


Figura 2

Glioblastoma Multiforme: línea U373

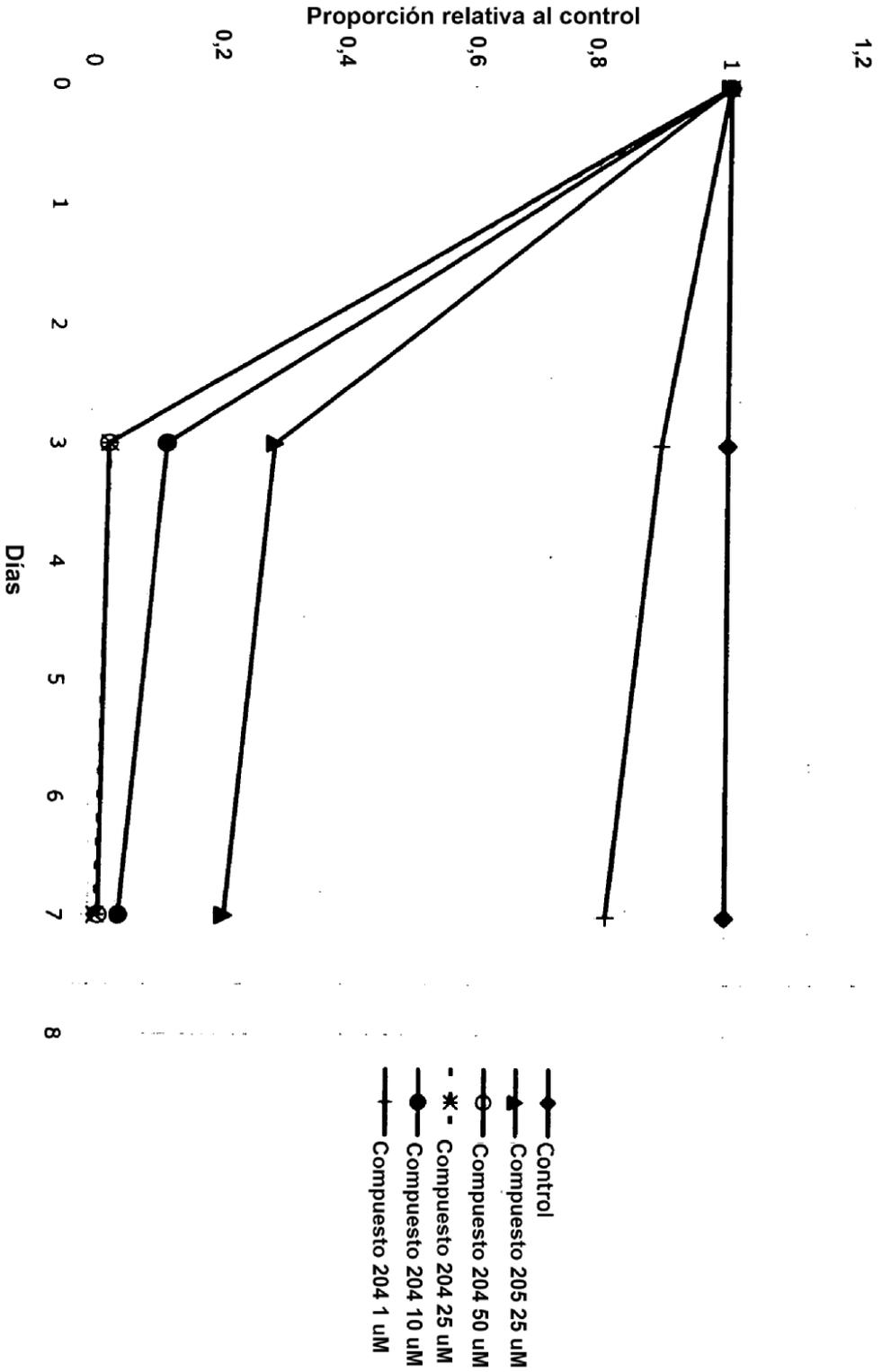


Figura 3

Glioblastoma Multiforme: línea U373

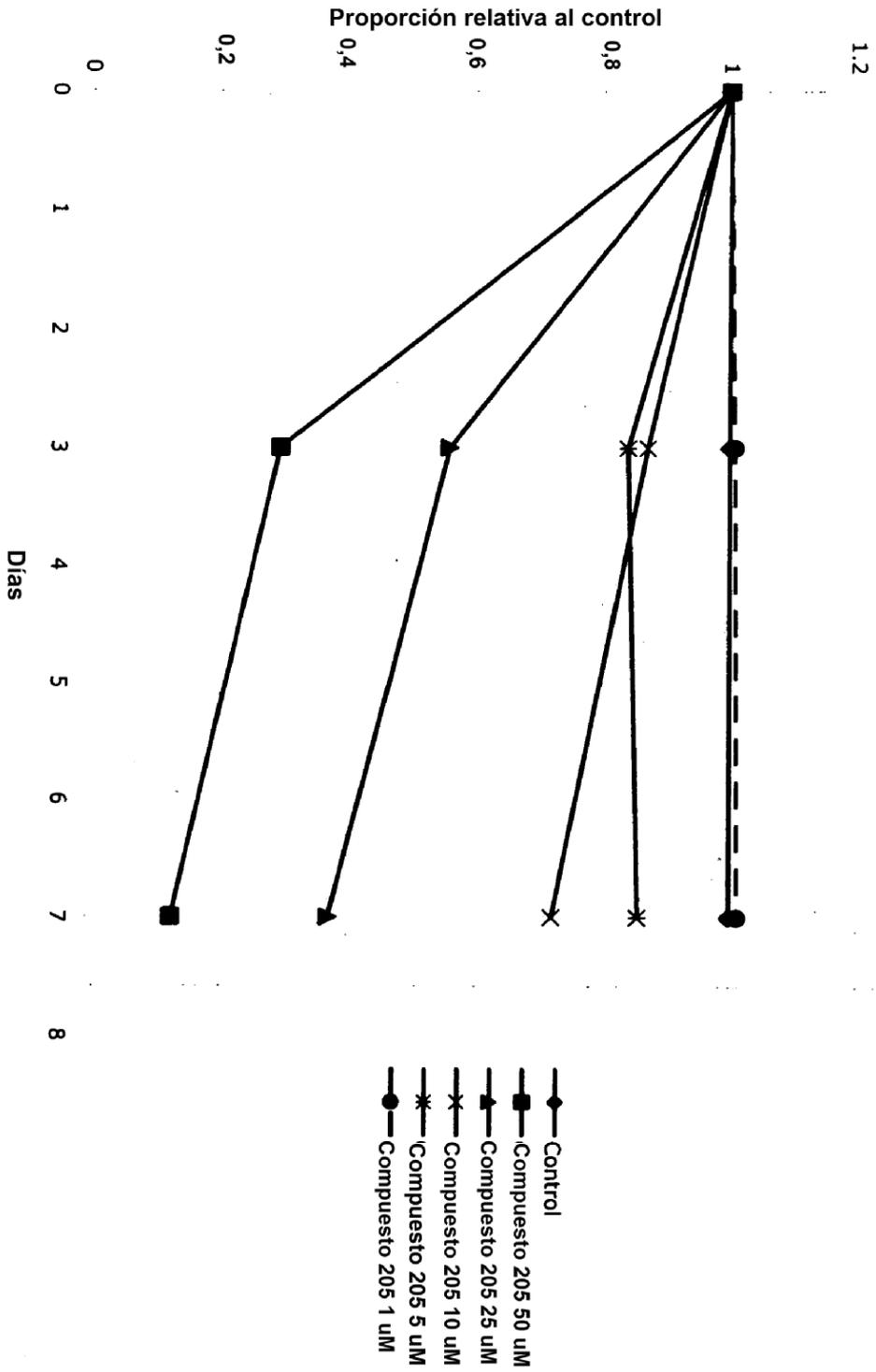


Figura 4

Glioblastoma Multiforme: línea U373

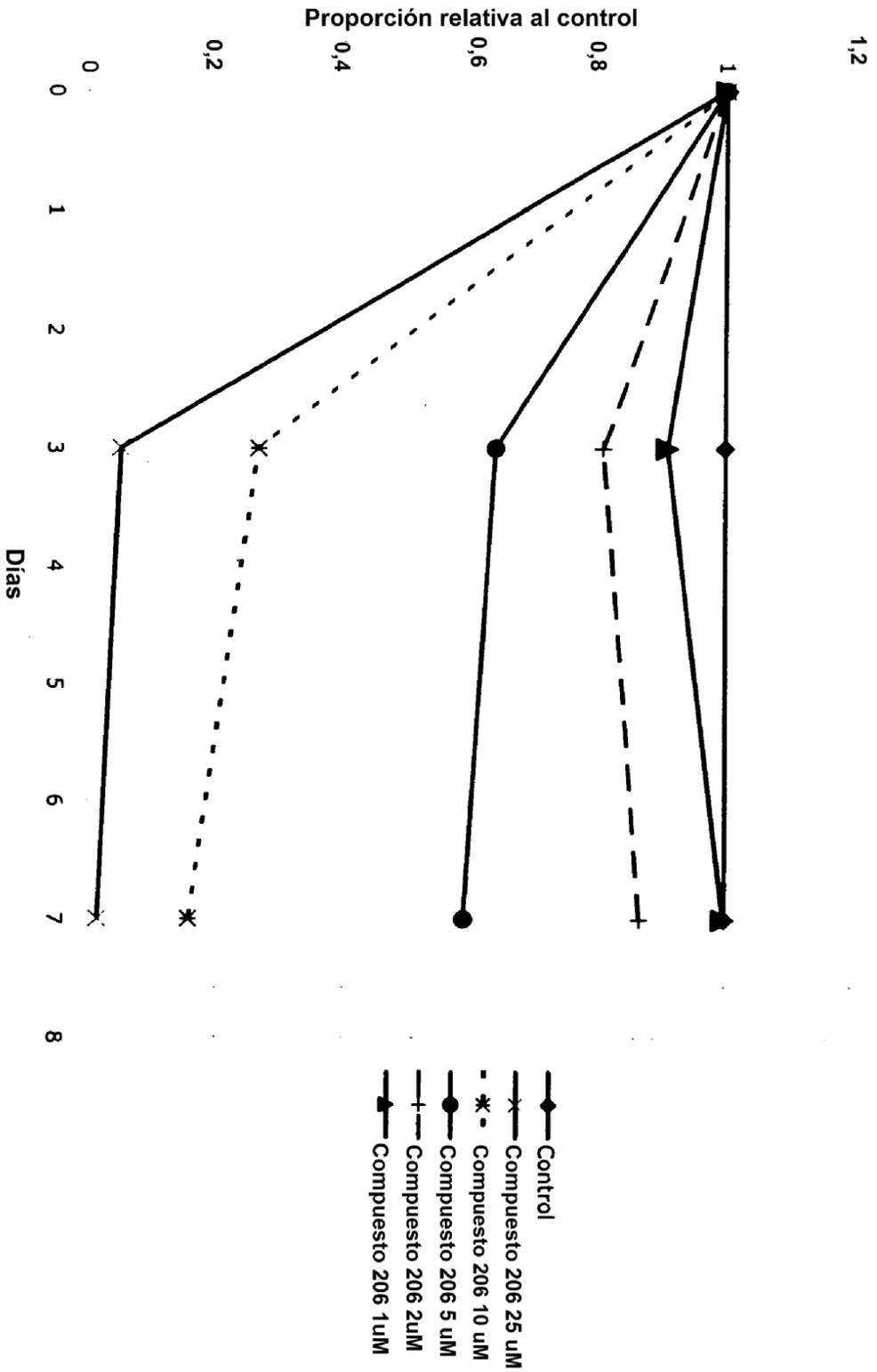


Figura 5

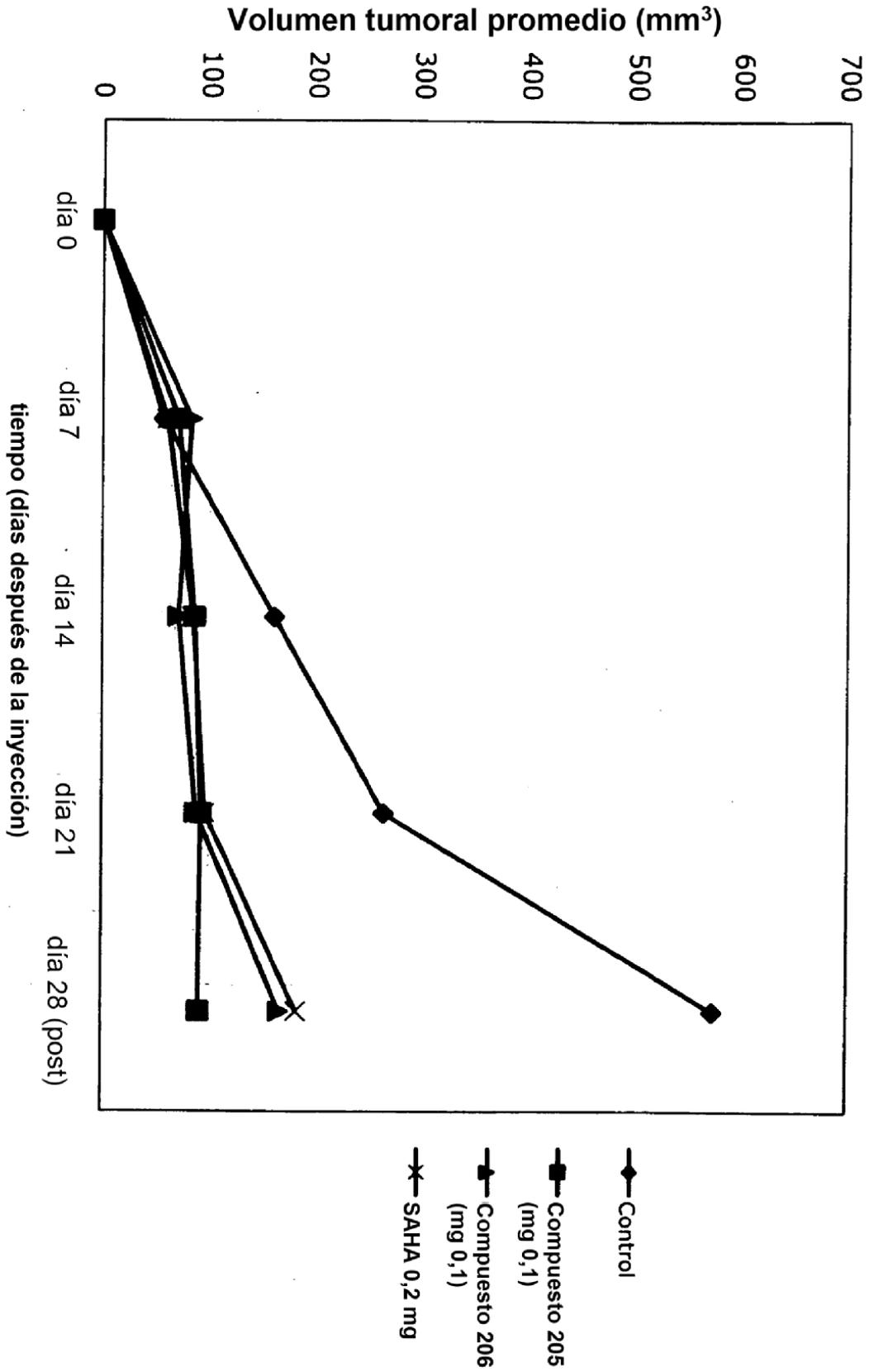


Figura 6

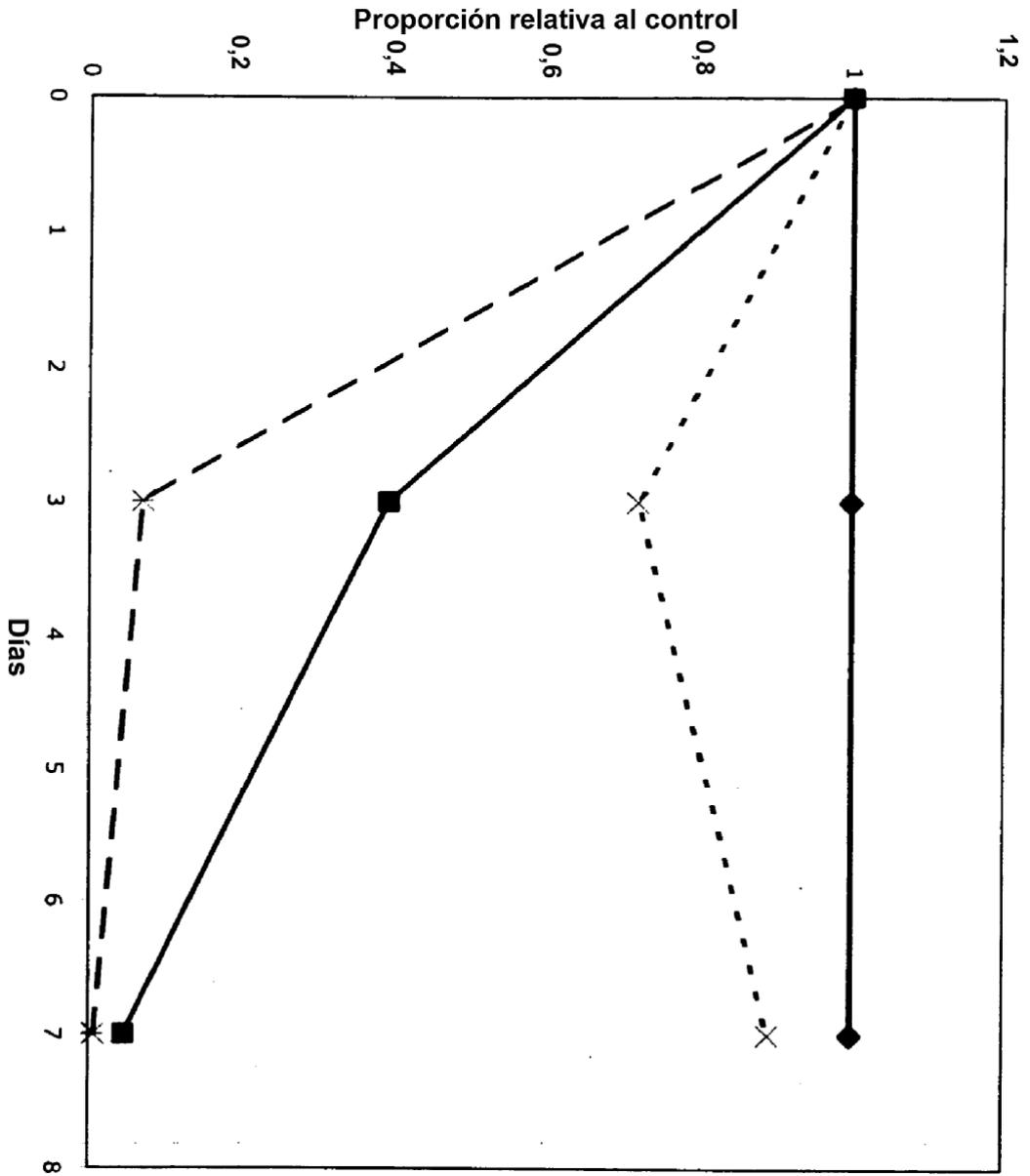
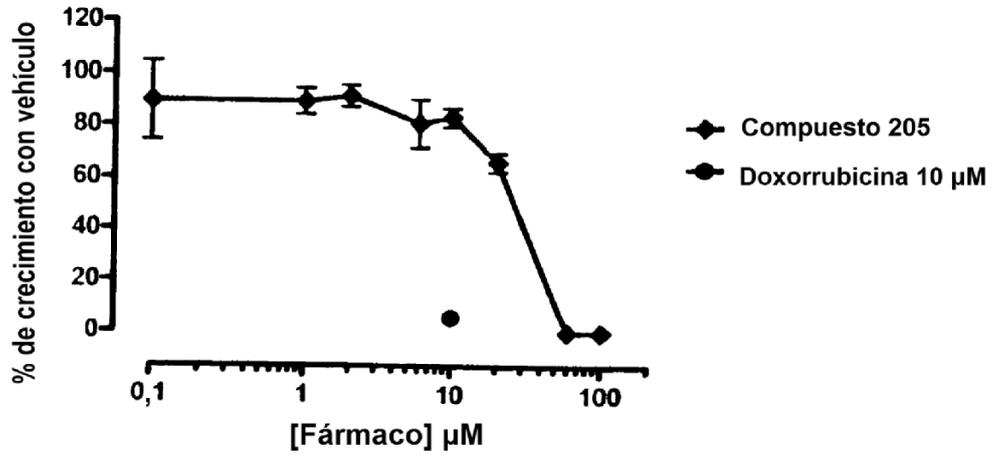


Figura 7

- ◆— Control
- ATRA 50µM
- - - × - - - Compuesto 205 10 µM
- - - × - - - Compuesto 205 + ATRA

FIGURA 8A MDA-M B-231-Mama

A.



B.

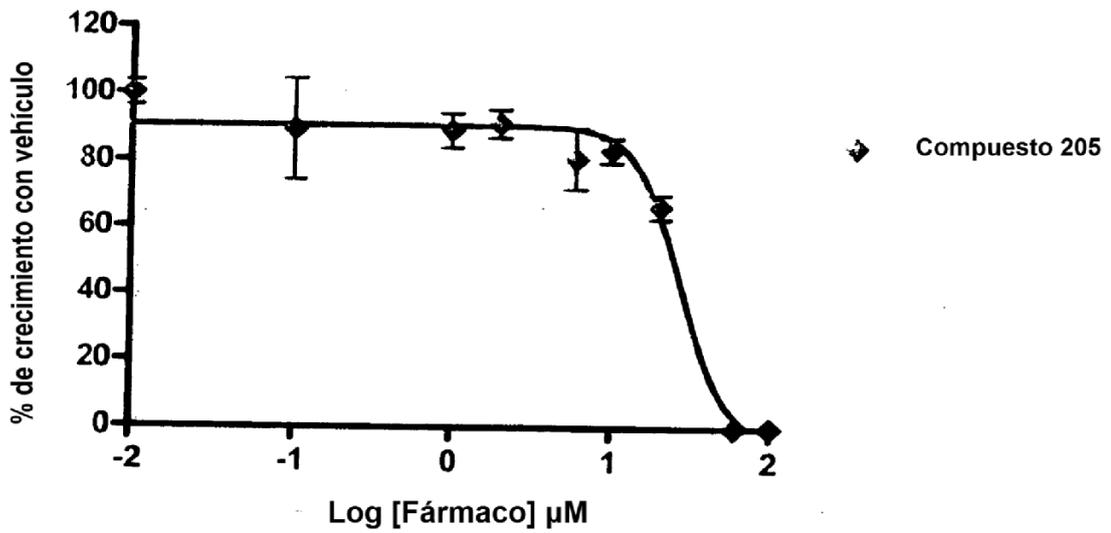
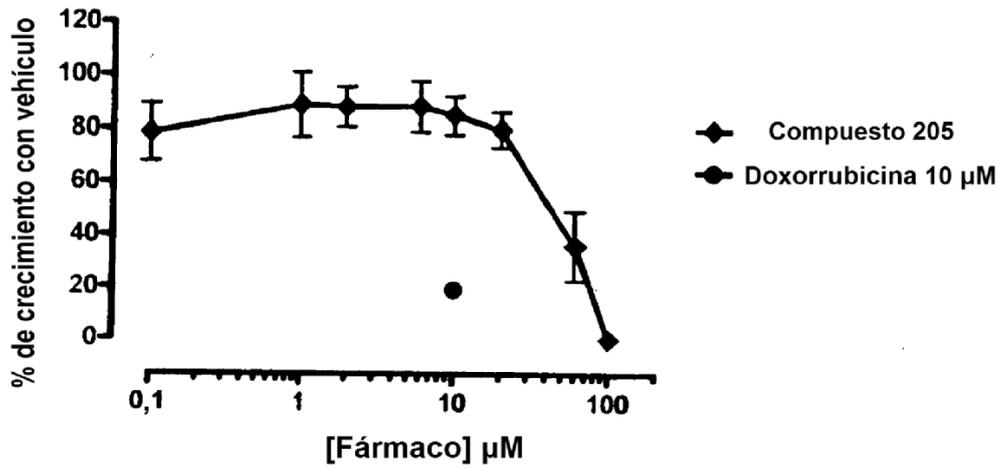


Figura 8B HT-29-Colon

A.



B.

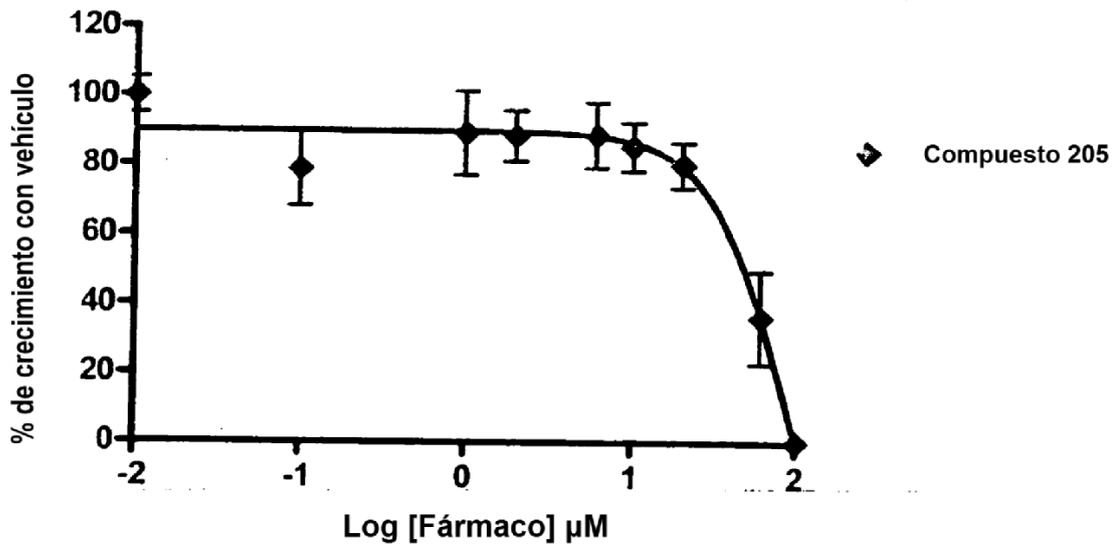
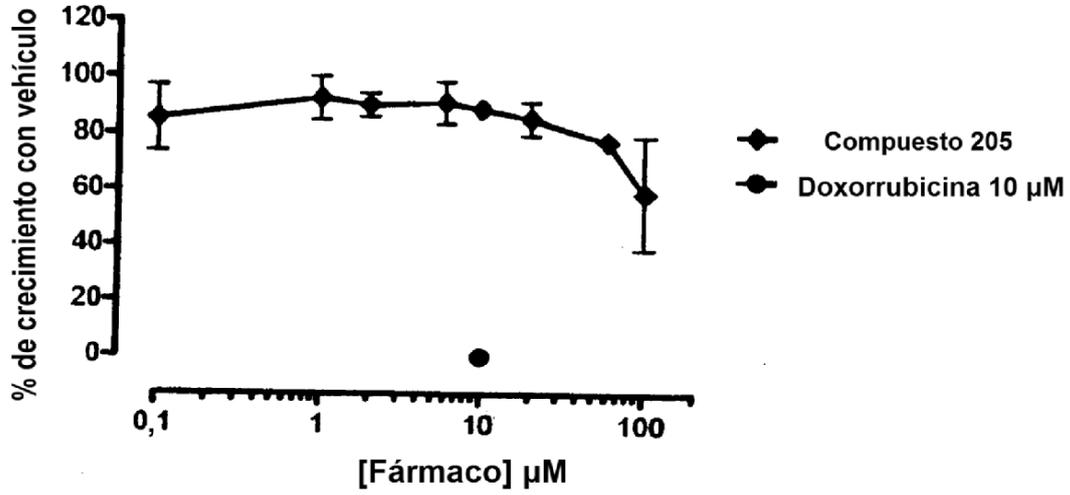


Figura 8C NCI-11460-Pulmón, macrocítico

A.



B.

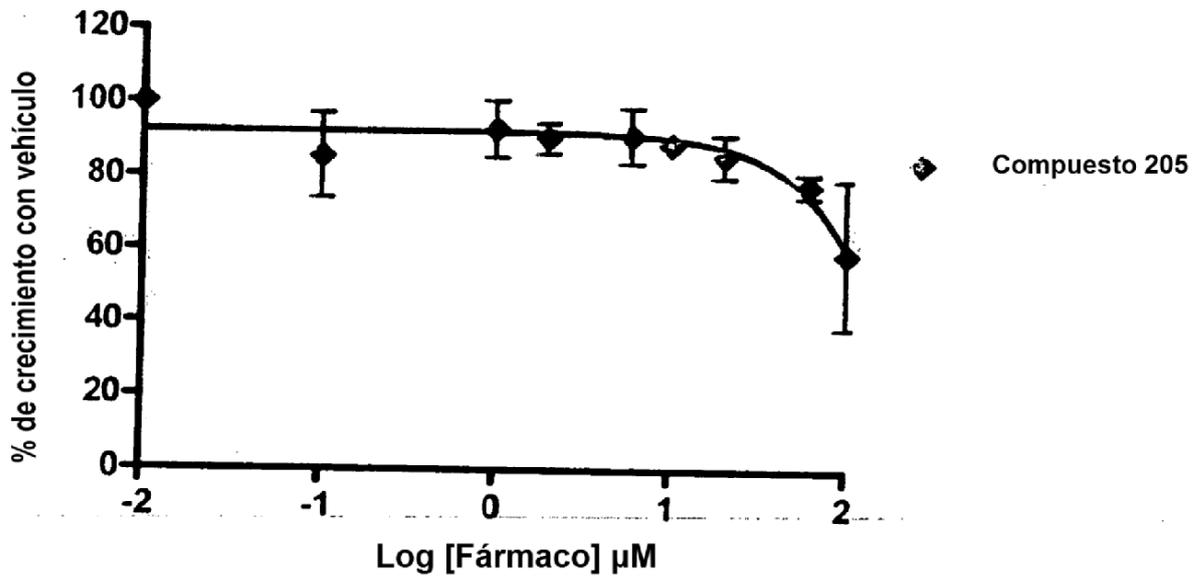
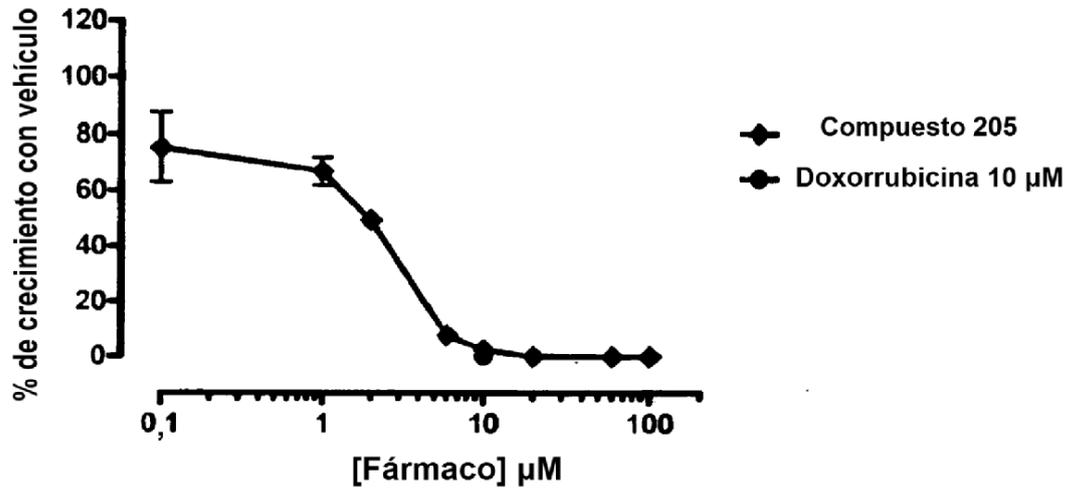


Figura 8D NCI-H522-Pulmón, adenocarcinoma

A.



B.

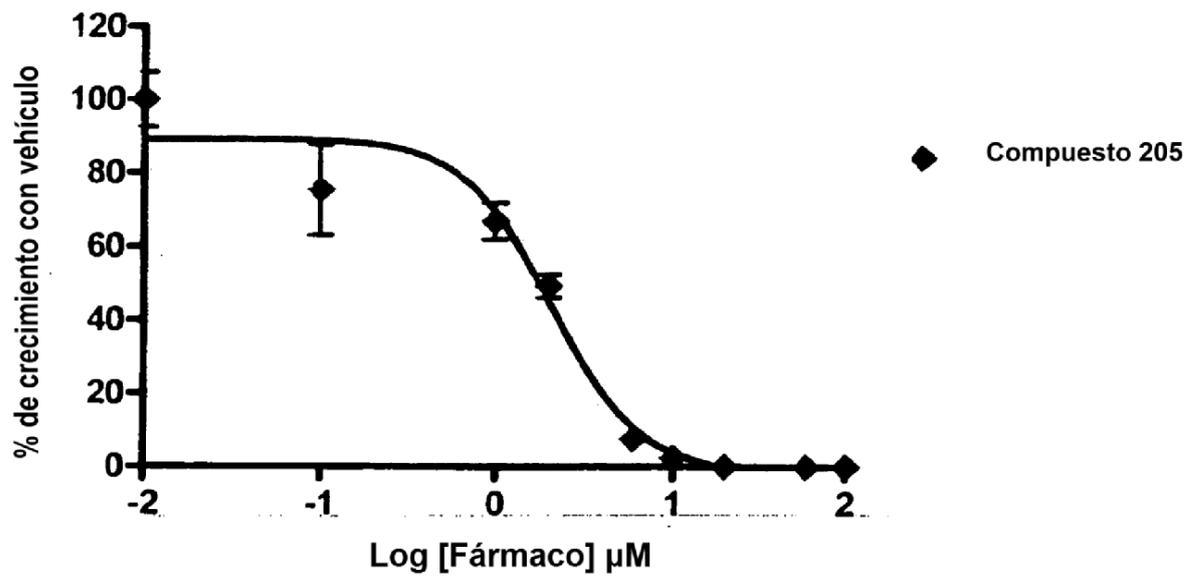
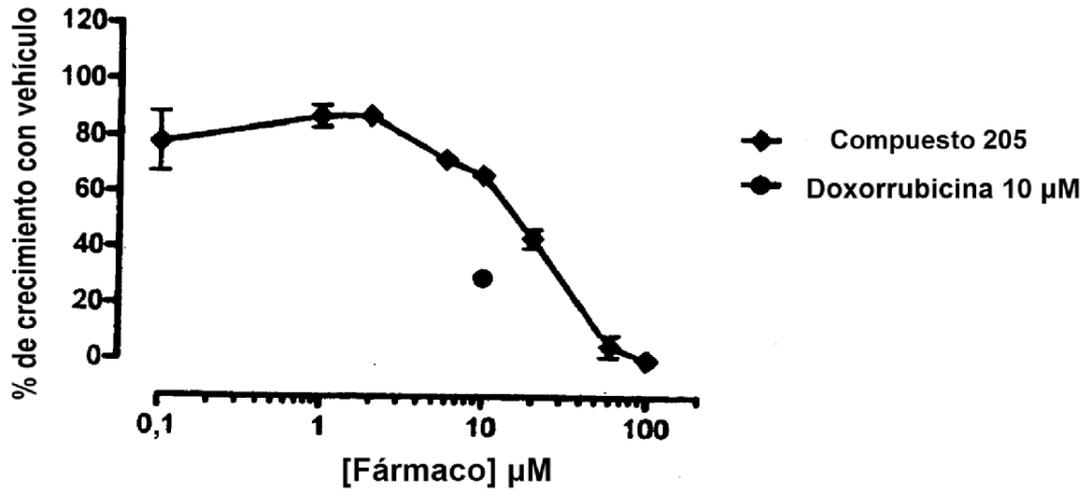


Figura 8E NCI-H69-Pulmón, microcítico

A.



B.

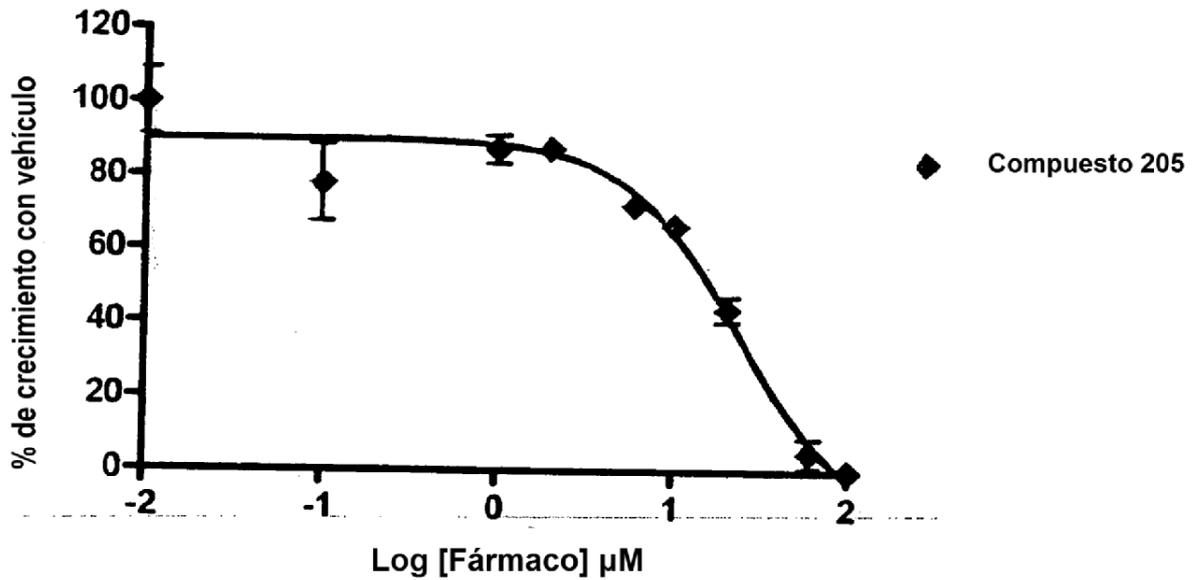
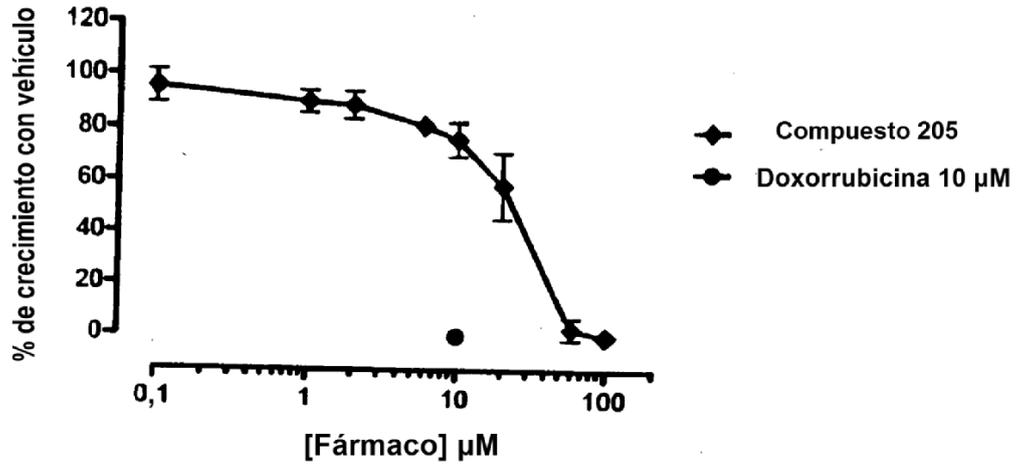


Figura 8F GXF-209-Estómago

A.



B.

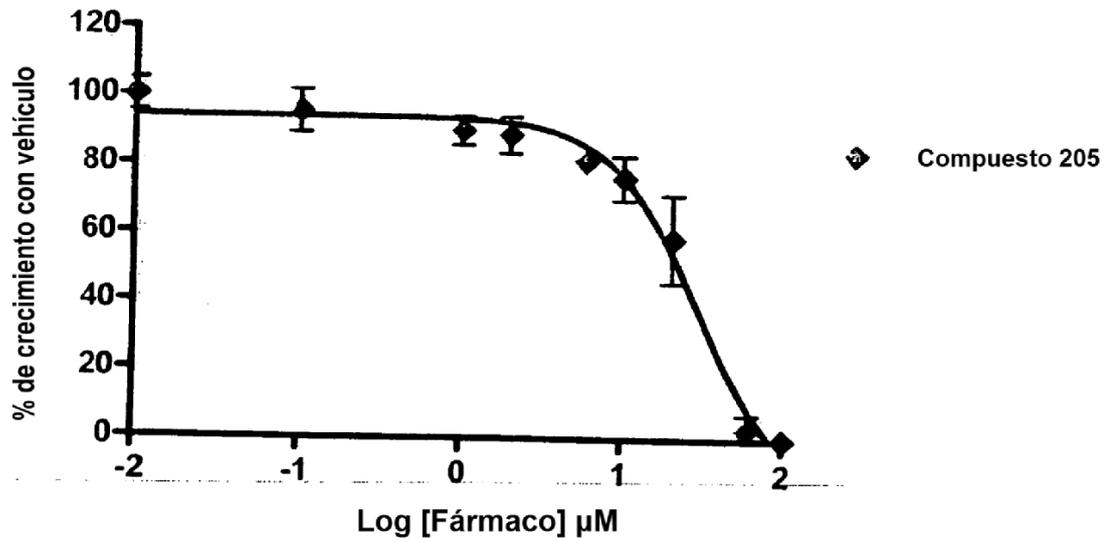
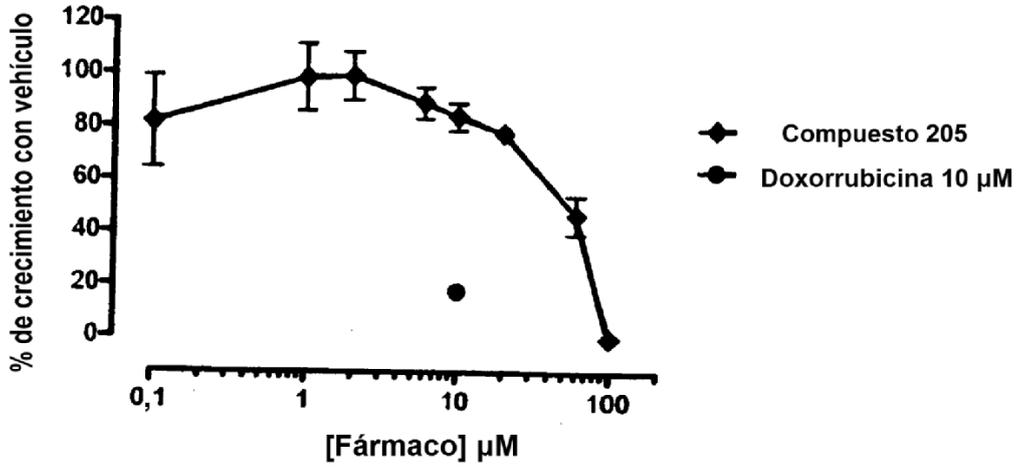


Figura 8G HepG2-Hepatoma

A.



B.

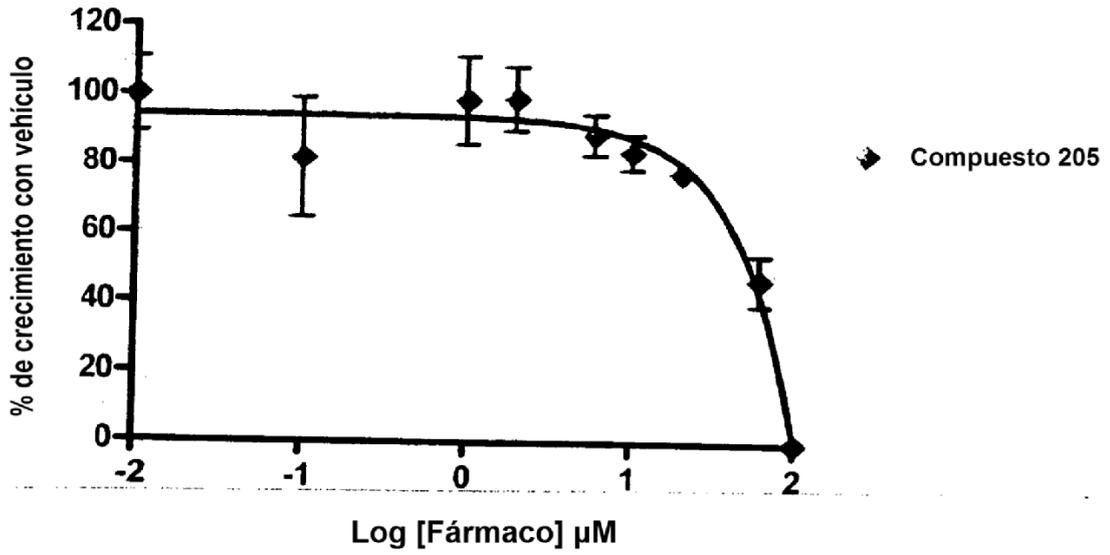
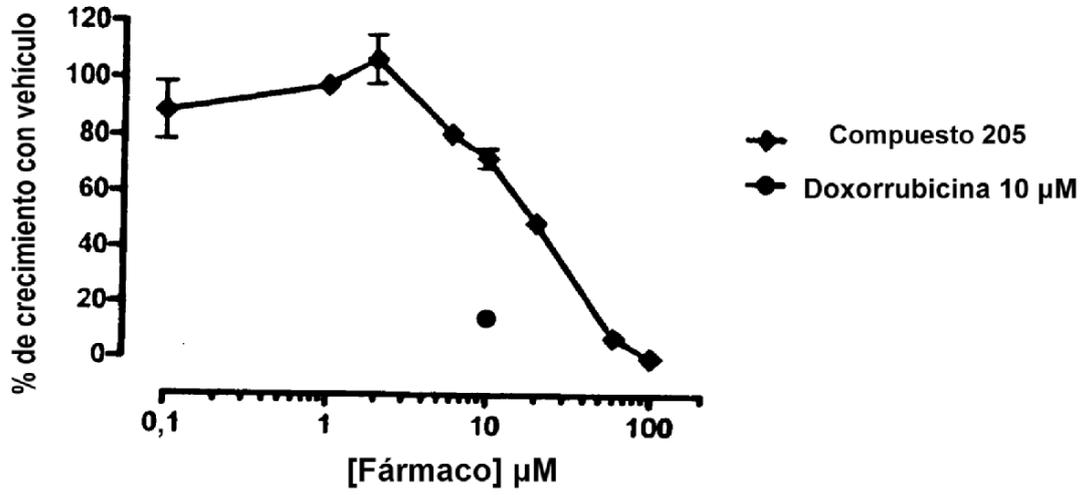


Figura 8H OVCAR-3-Ovario

A.



B.

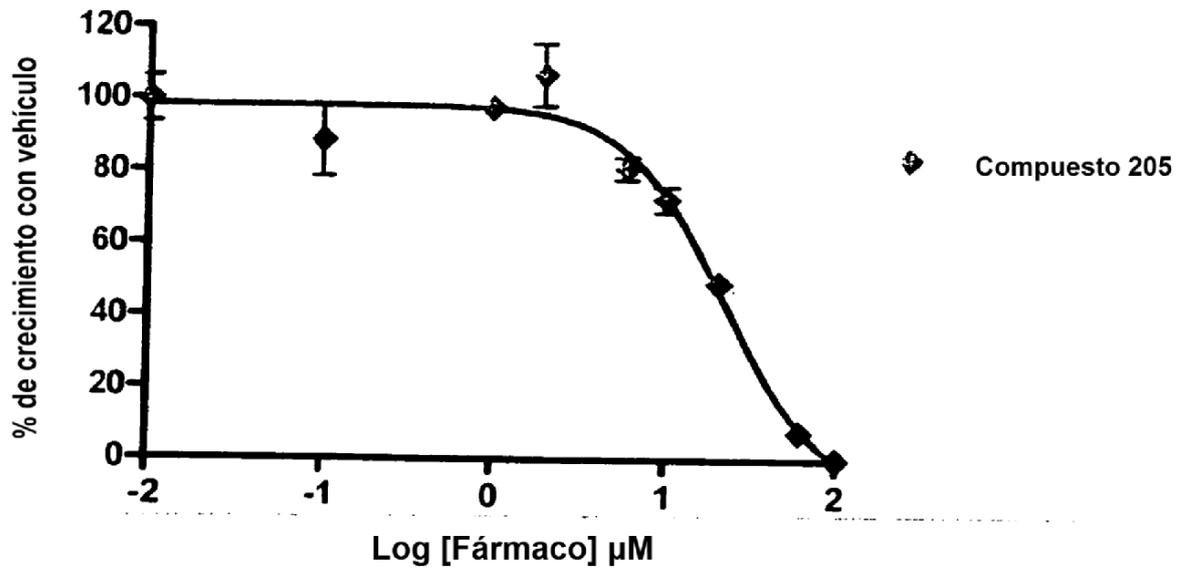
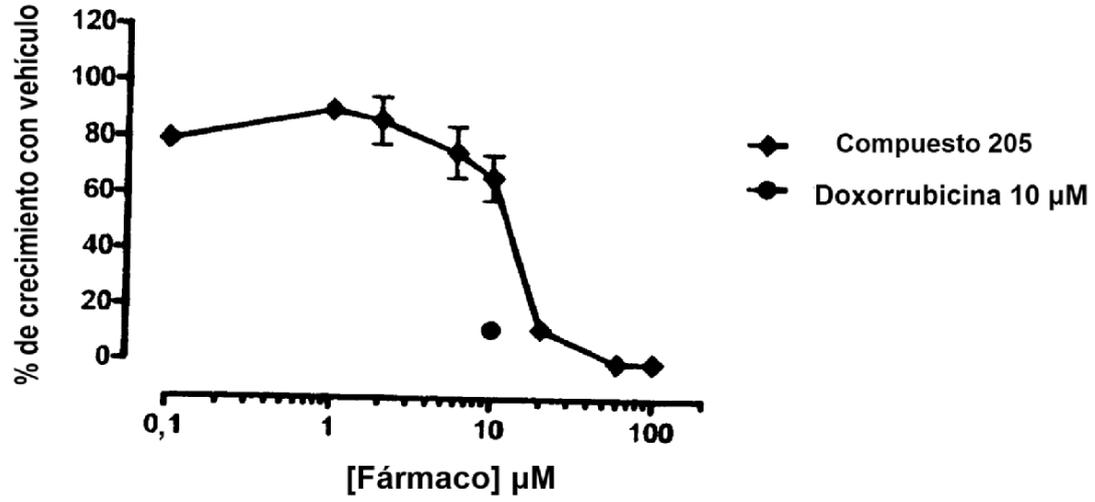


Figura 8I PANC-1-Páncreas

A.



B.

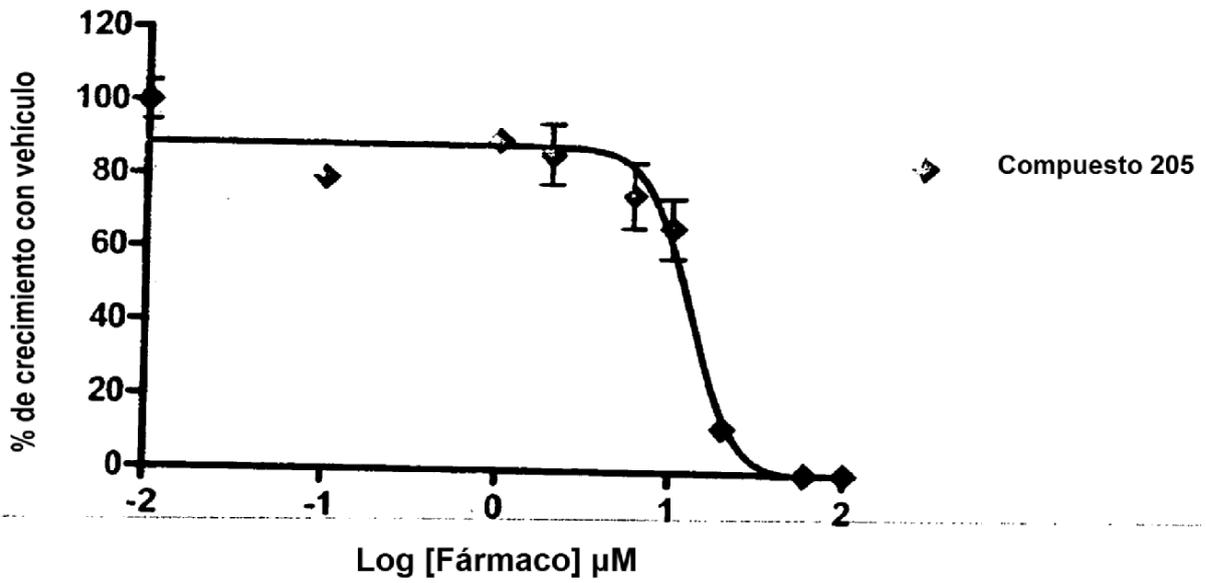
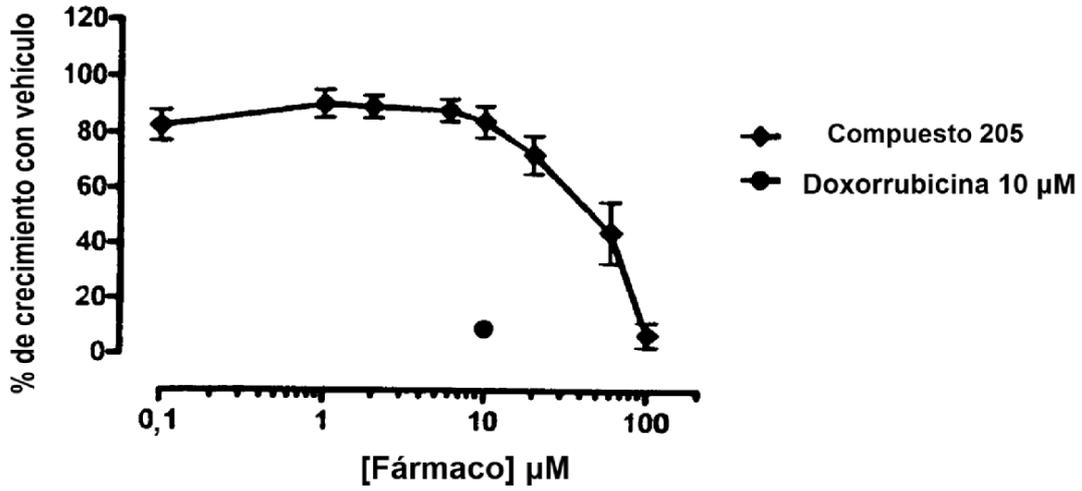


Figura 8J DU-145-Próstata

A.



B.

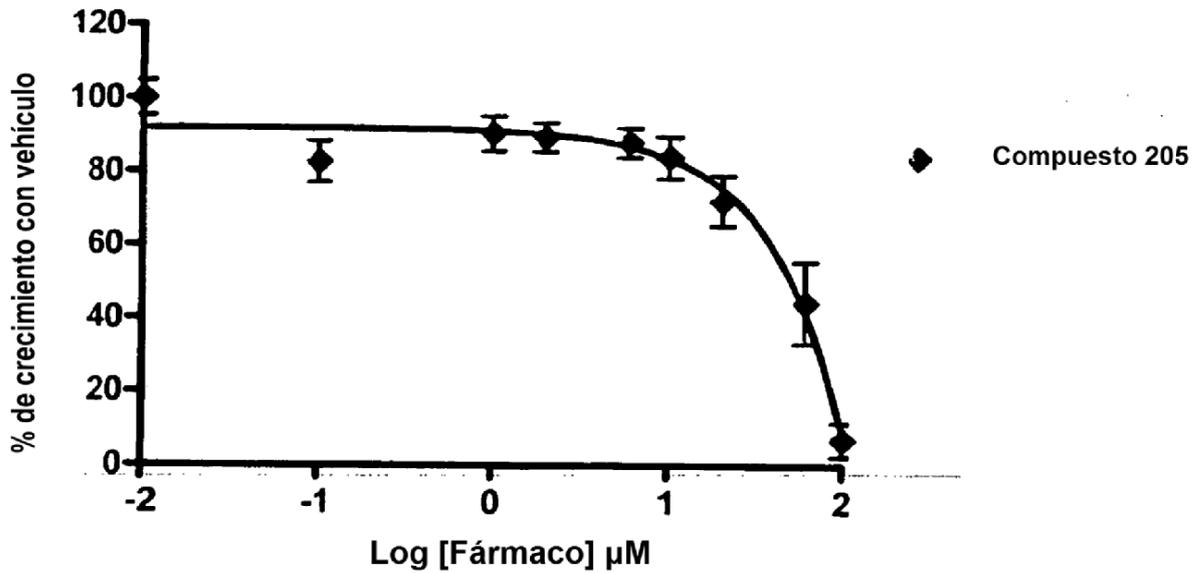


Figura 8K LNCAP-Próstata

A.

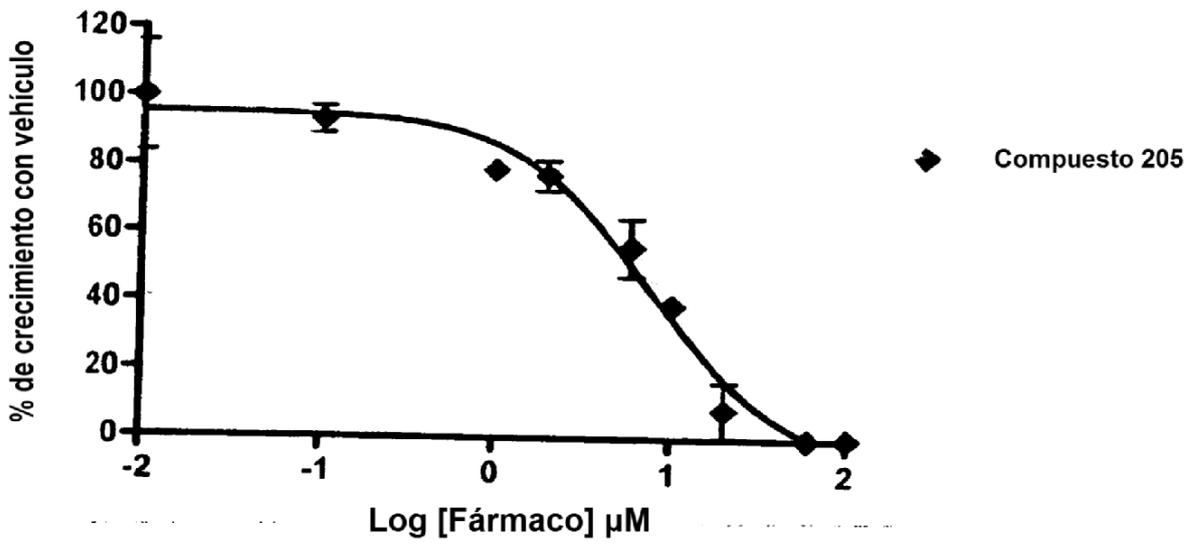
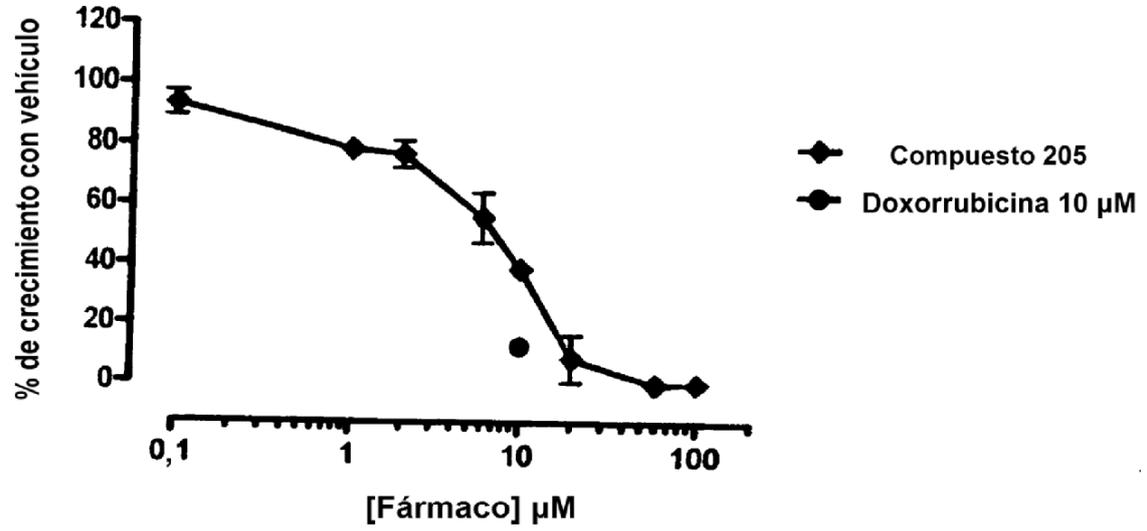
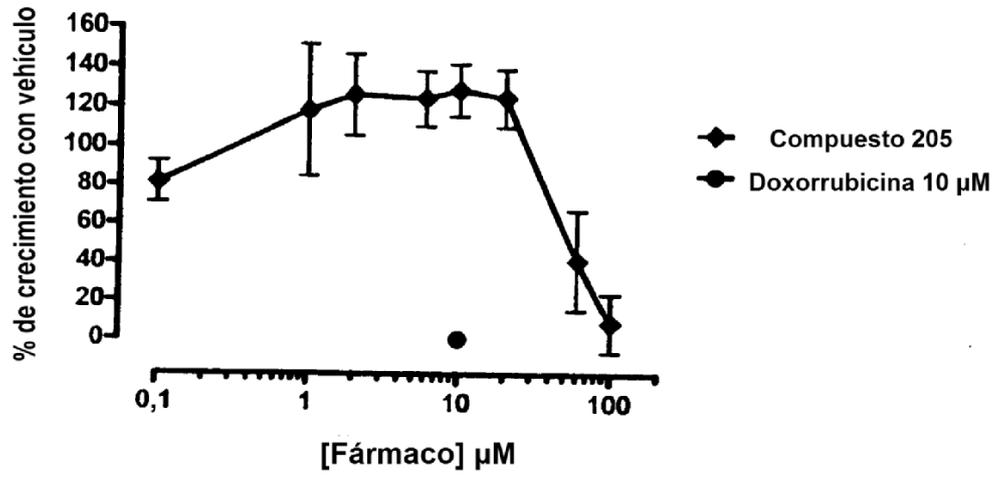


Figura 8L HL-60-Leucemia, promielocítica

A.



B.

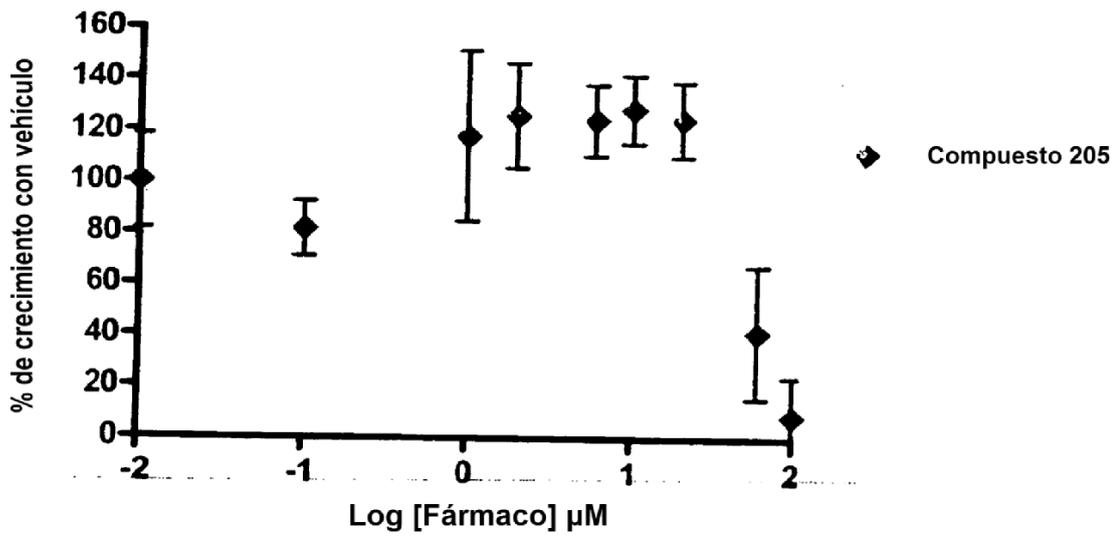
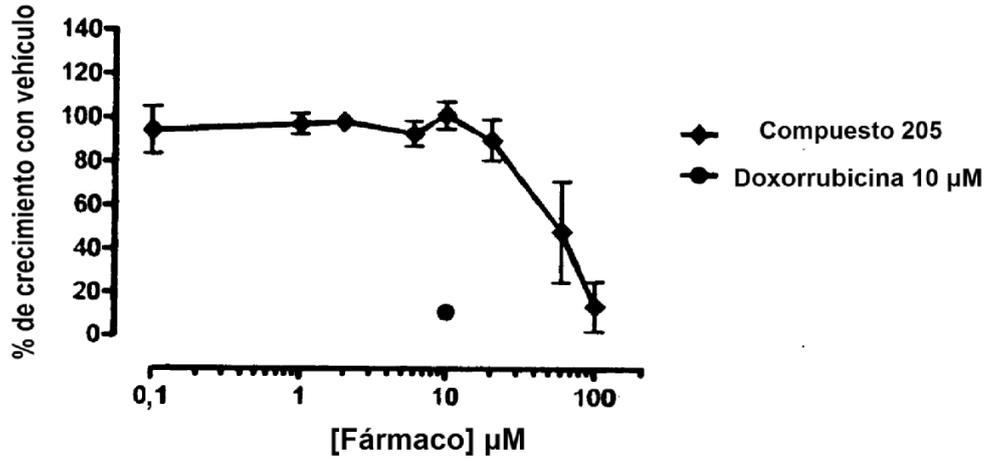


Figura 8M K-562- Leucemia, mielocítica crónica

A.



B.

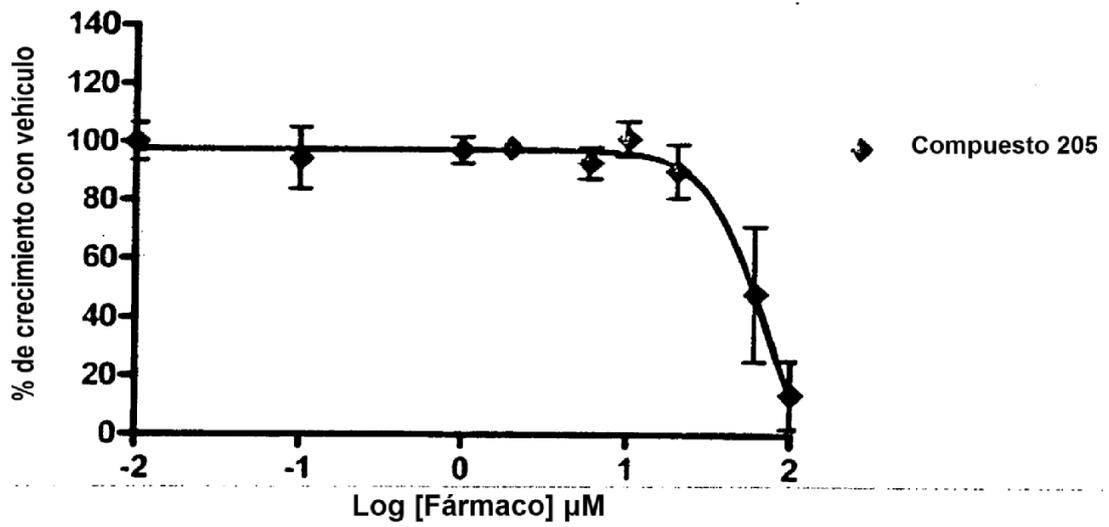
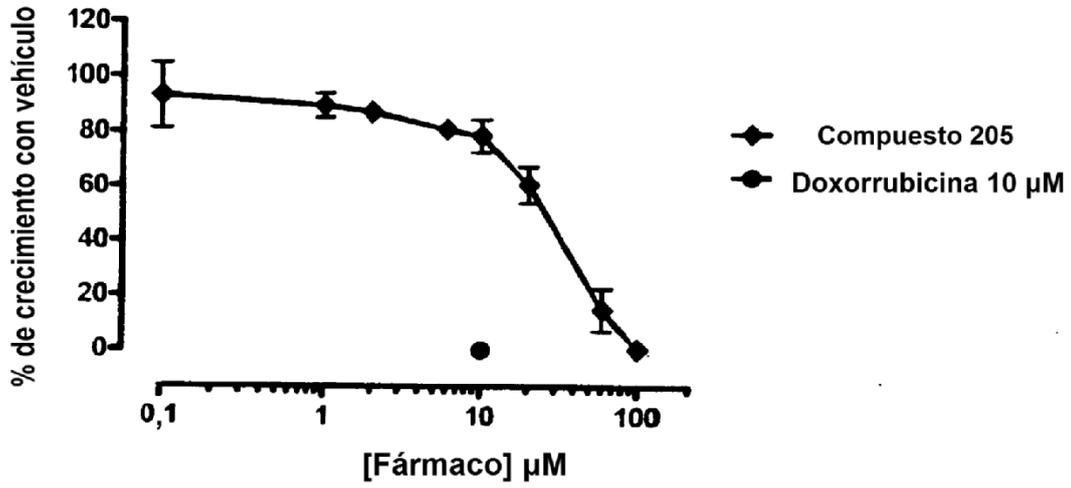
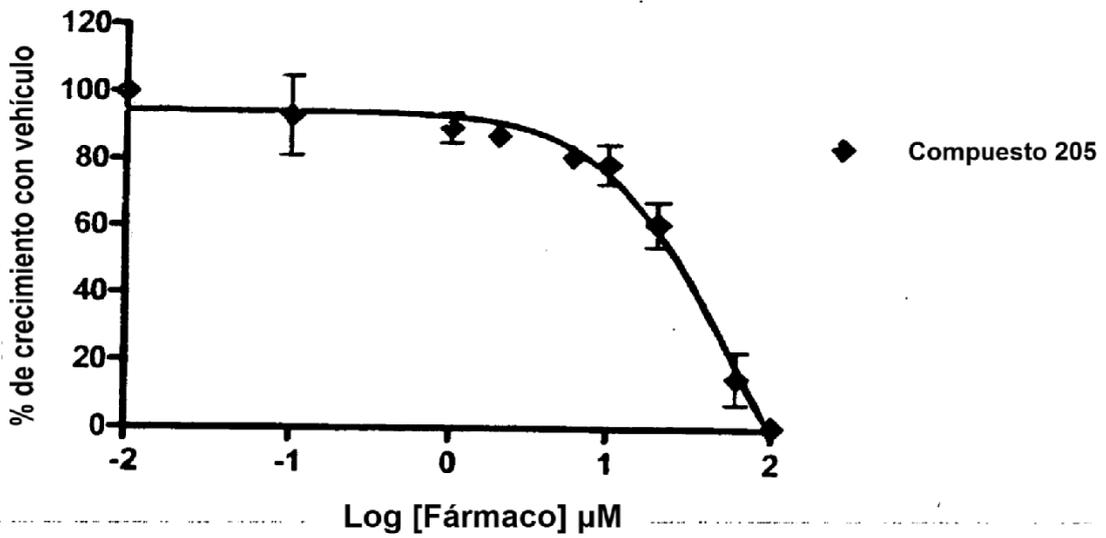


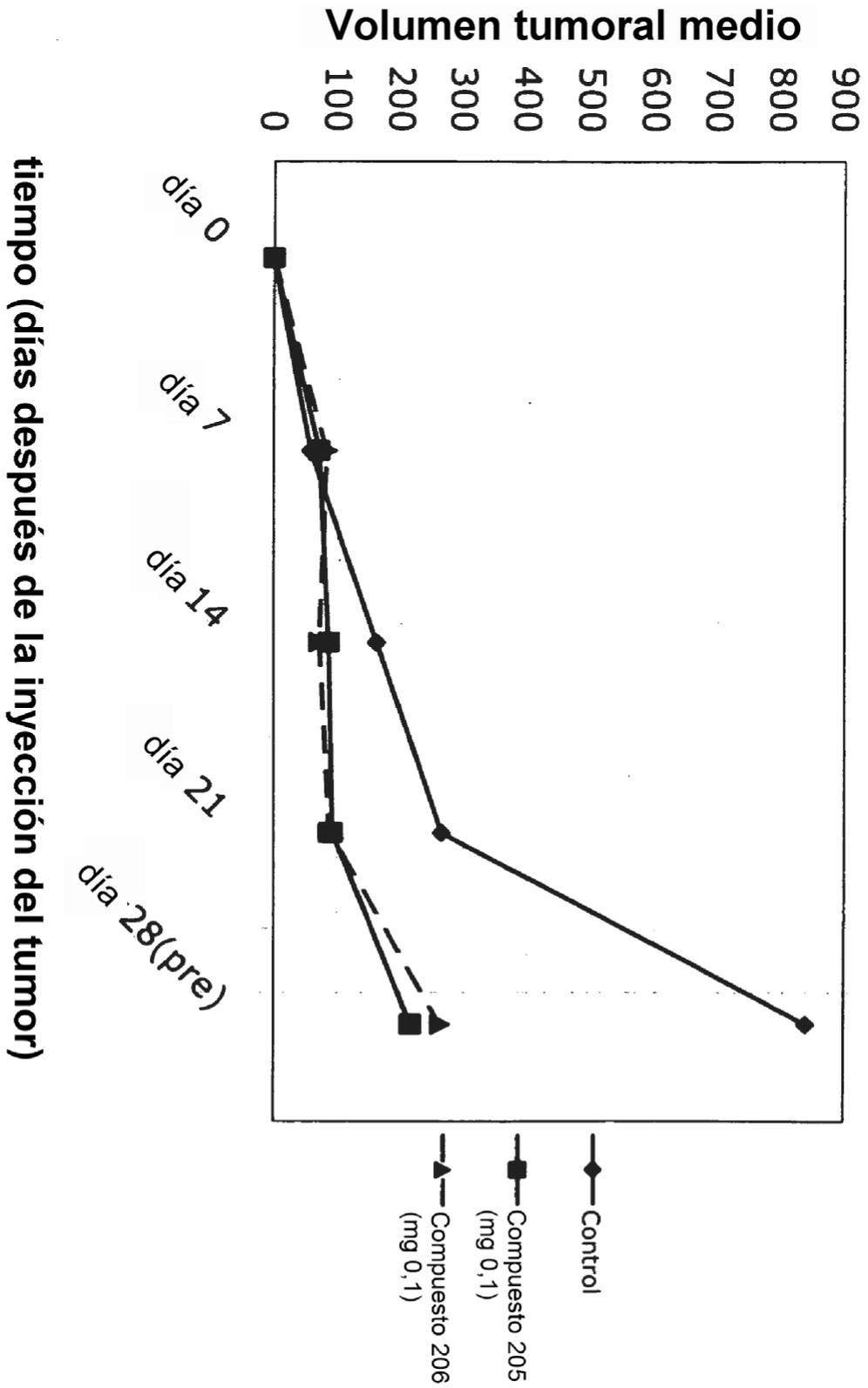
Figura 8N MOLT-4-Leucemia, linfocítica aguda

A.



B.





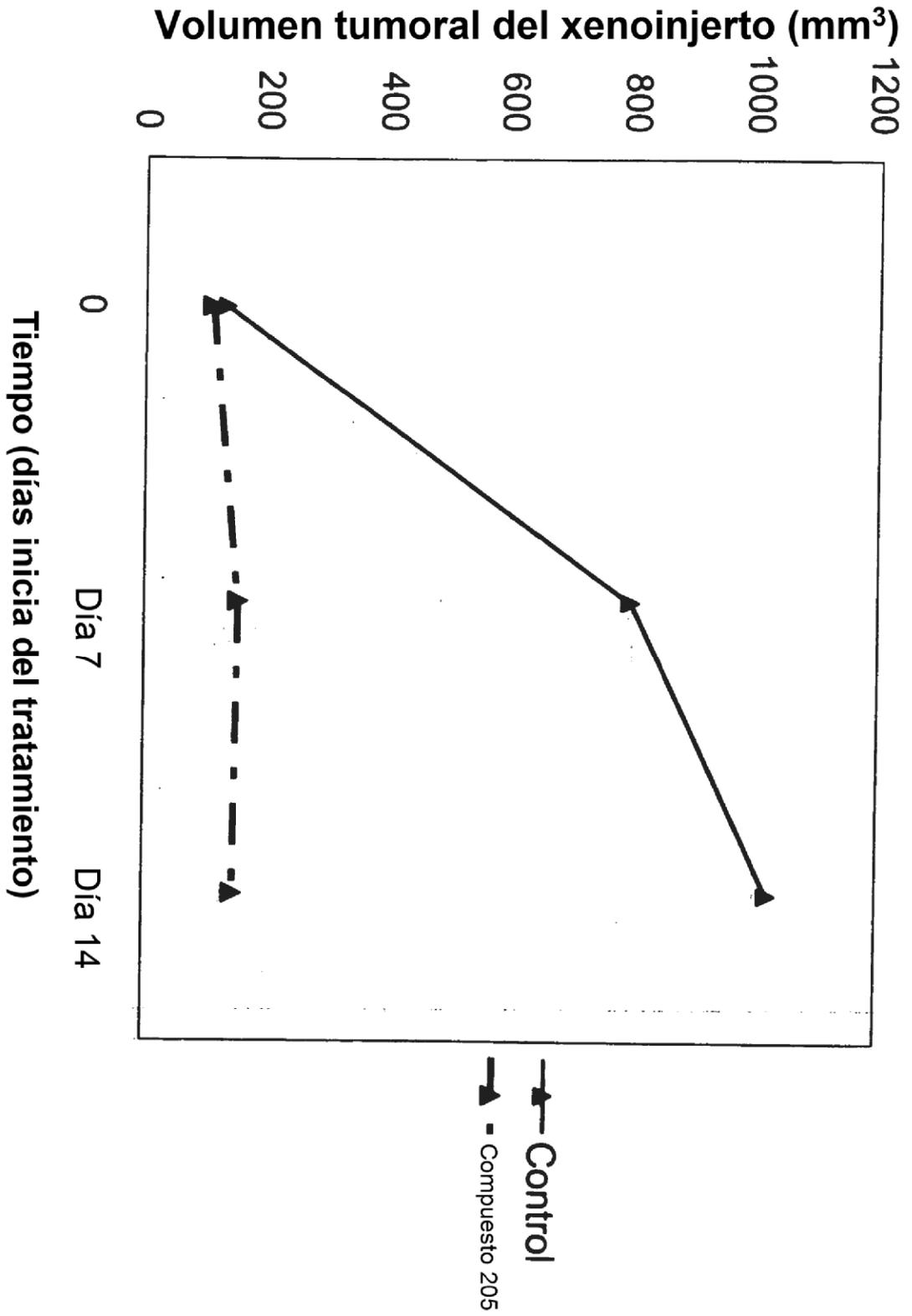
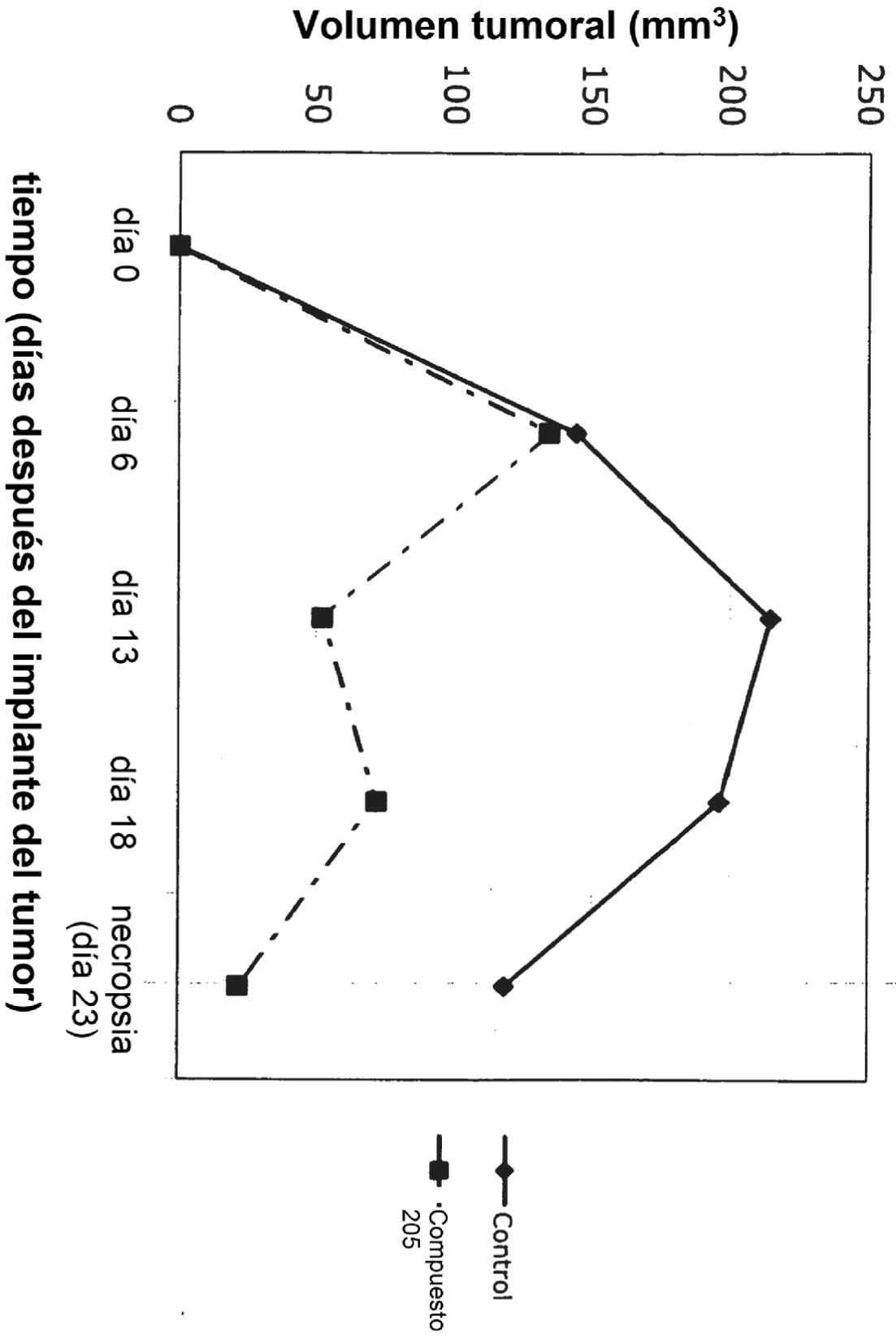


Figura 10



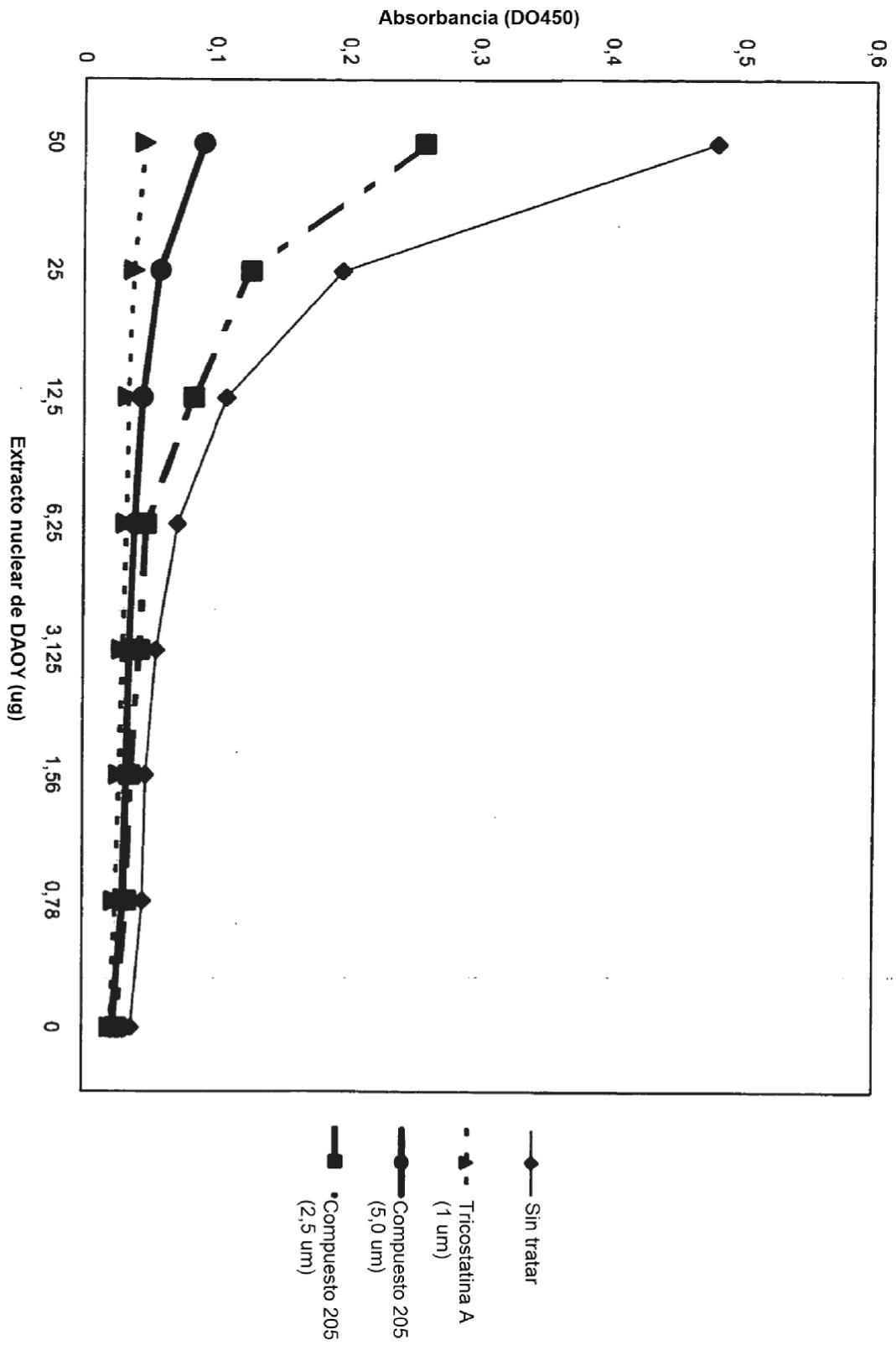
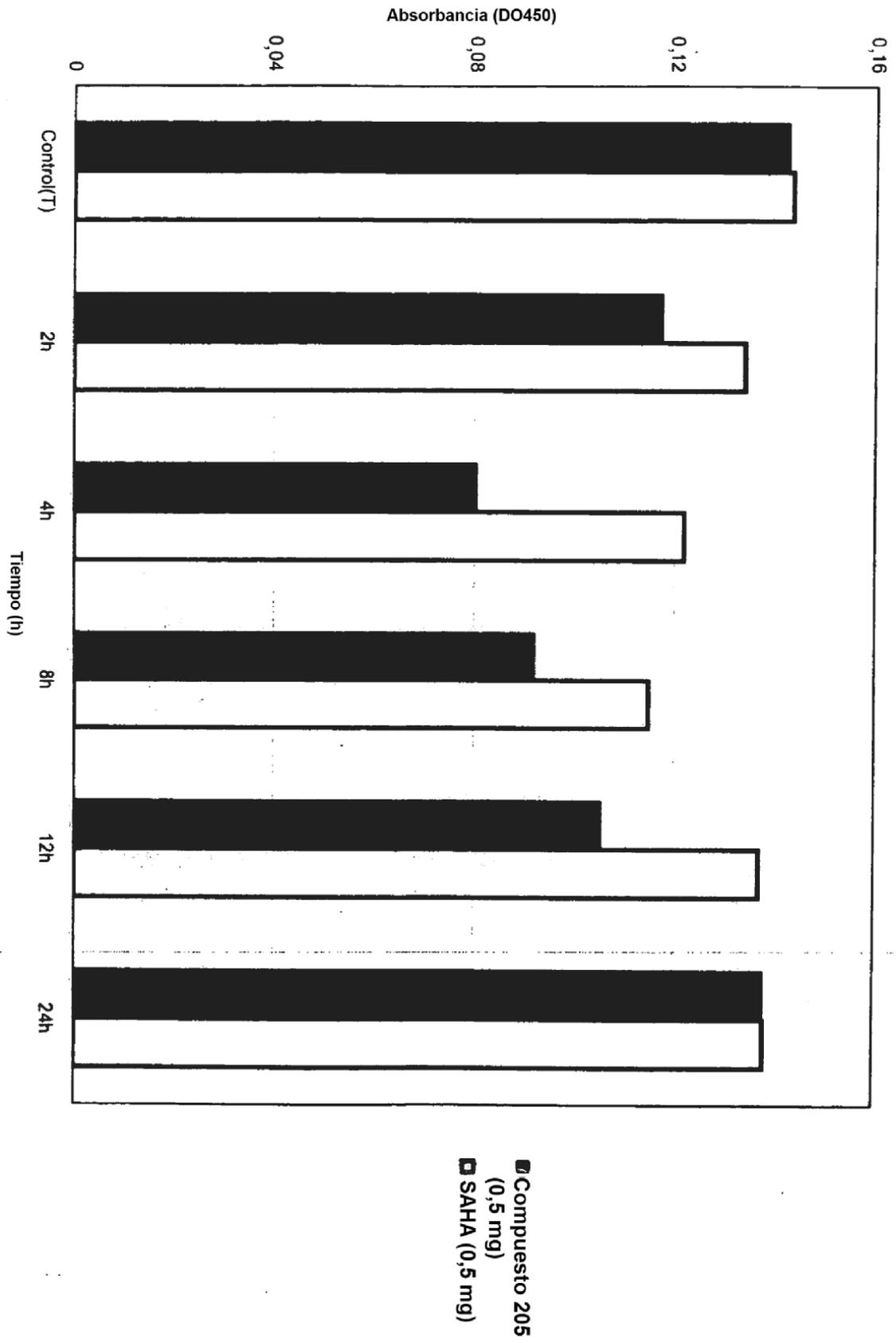
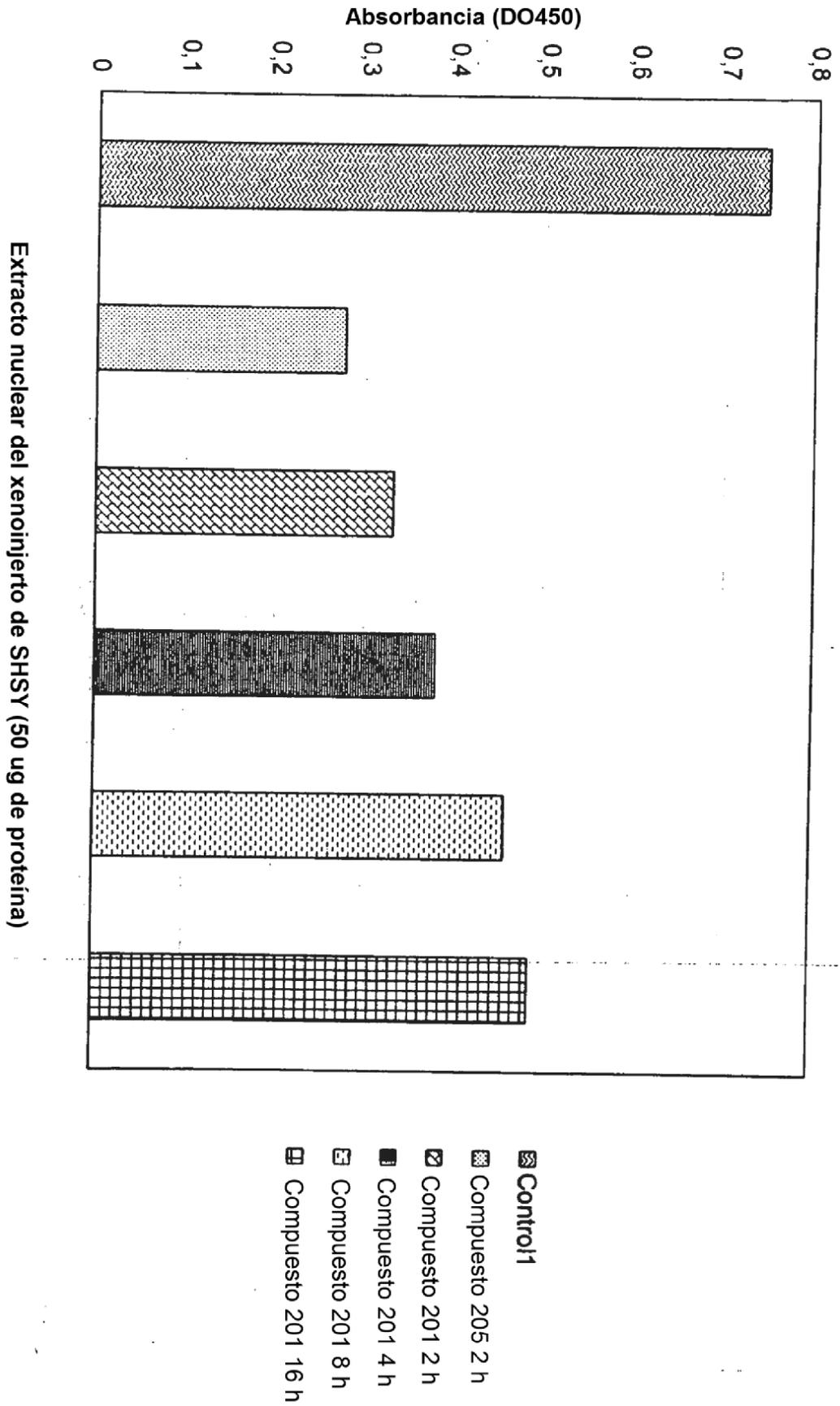
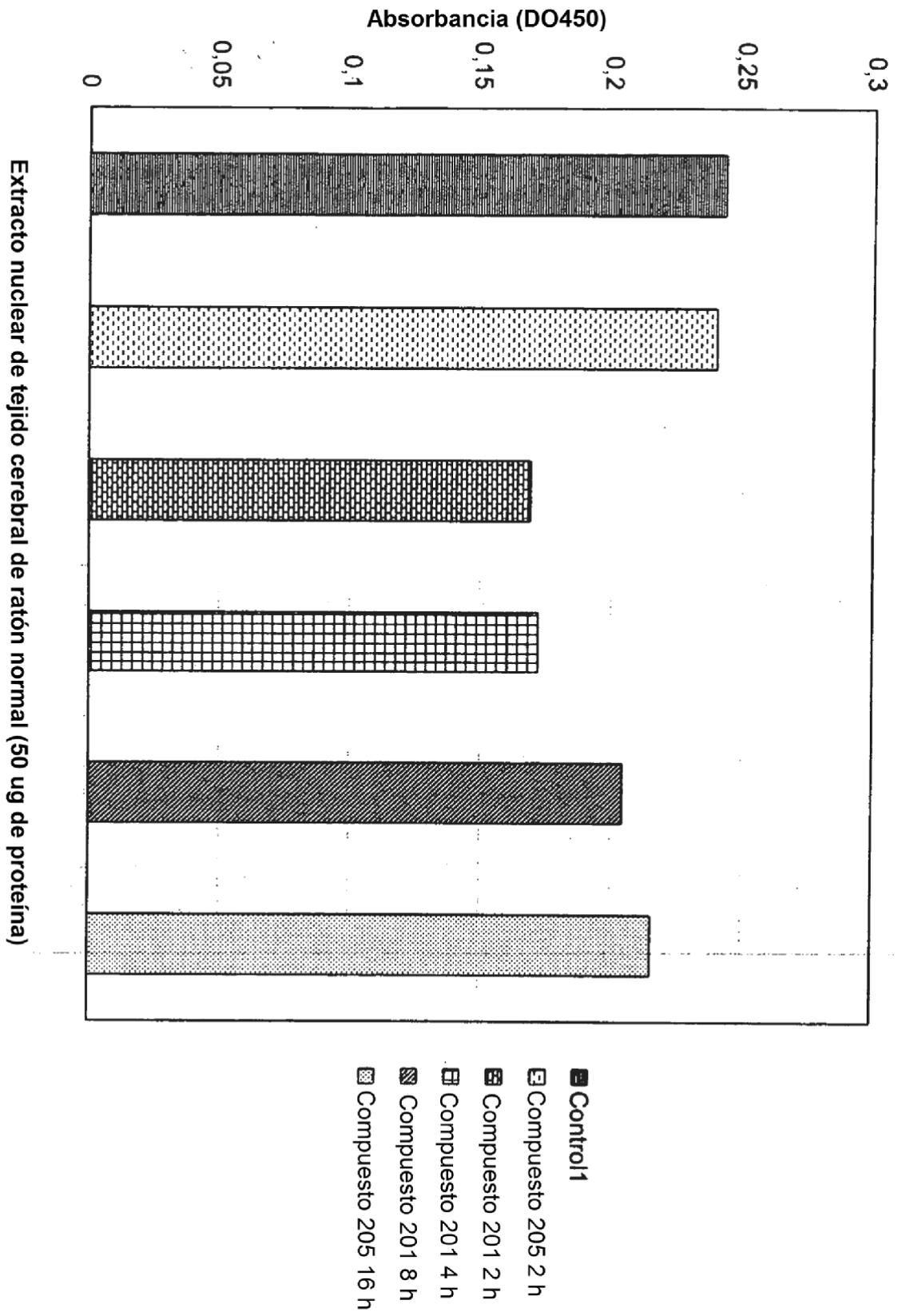
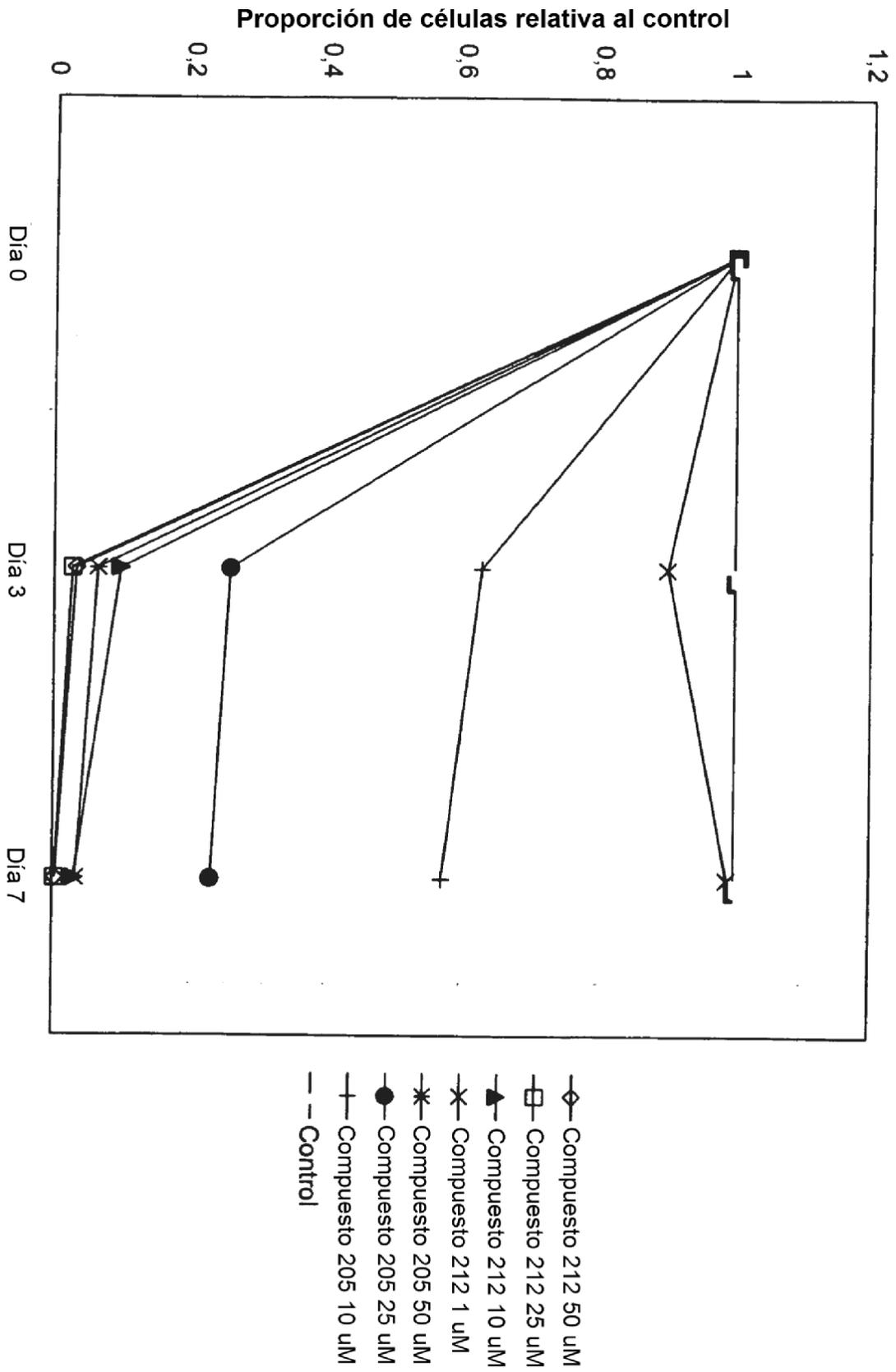


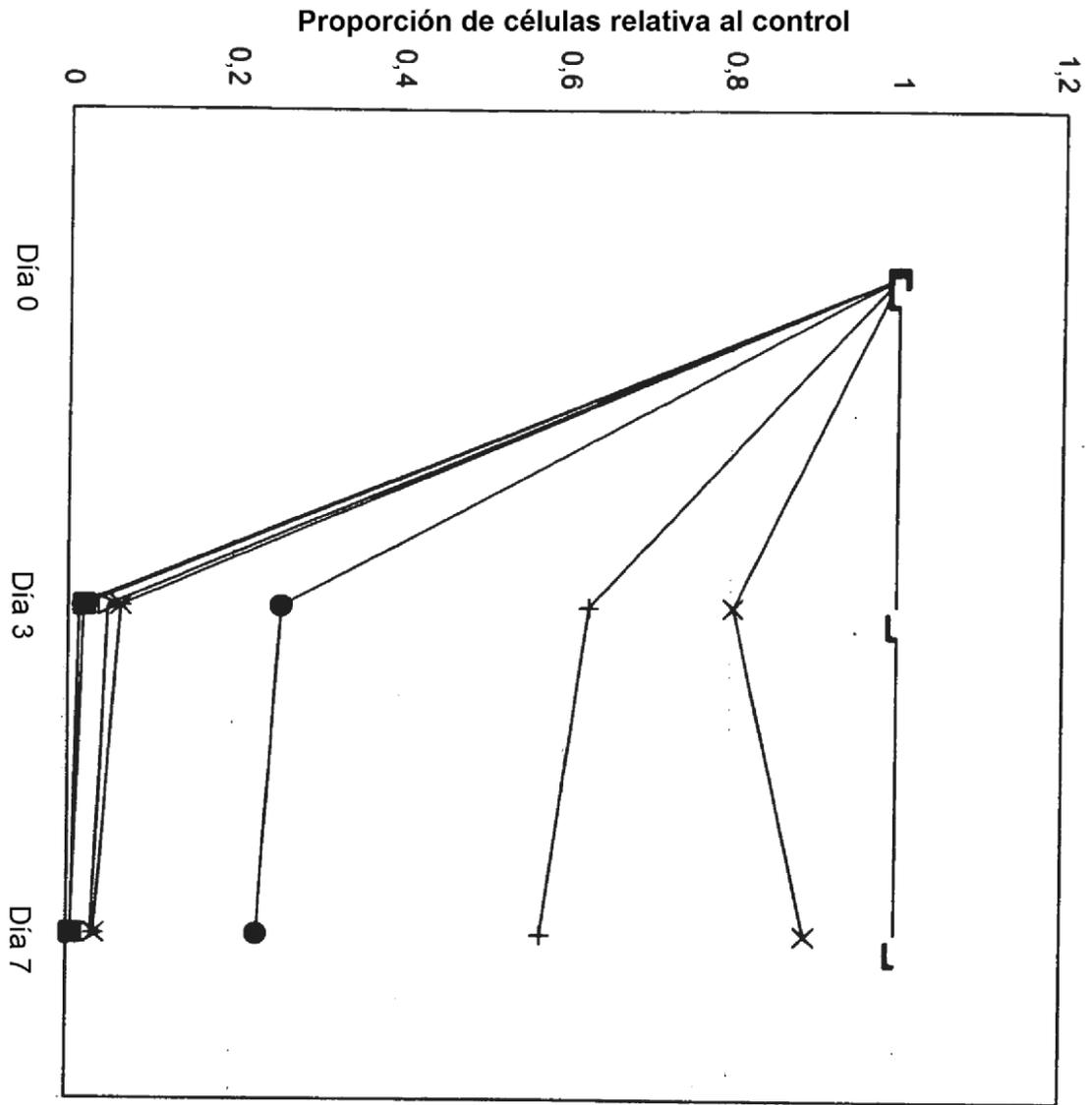
Figura 12



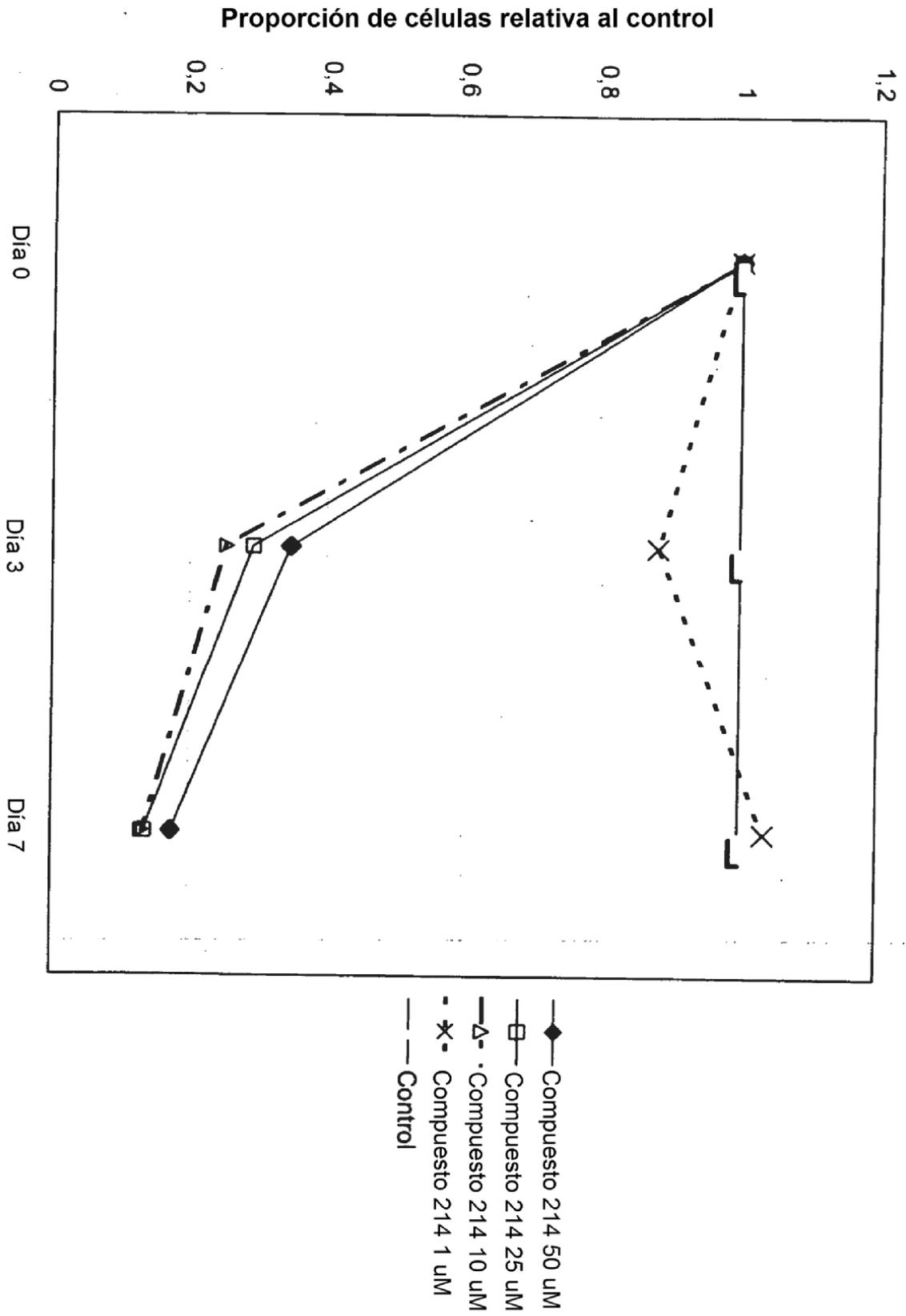


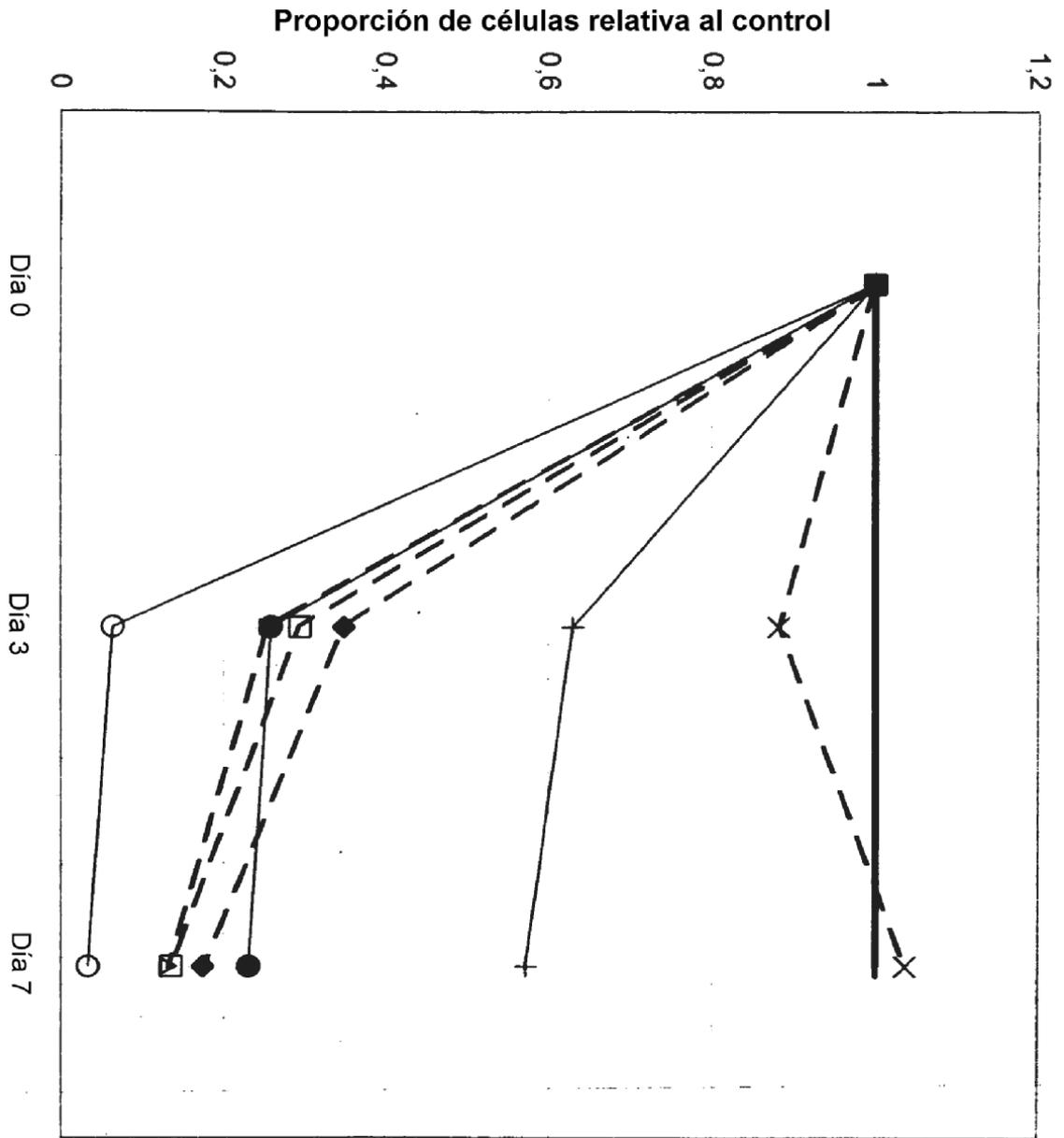






- Compuesto 213 50 uM
- Compuesto 213 25 uM
- △— Compuesto 213 10 uM
- ×— Compuesto 213 1 uM
- \*— Compuesto 205 50 uM
- Compuesto 205 25 uM
- +— Compuesto 205 10 uM
- — Control





- ◆ Compuesto 214 50 uM
- Compuesto 214 25 uM
- △ Compuesto 214 10 uM
- × Compuesto 214 1 uM
- Compuesto 205 50 uM
- Compuesto 205 25 uM
- + Compuesto 205 10 uM
- Control

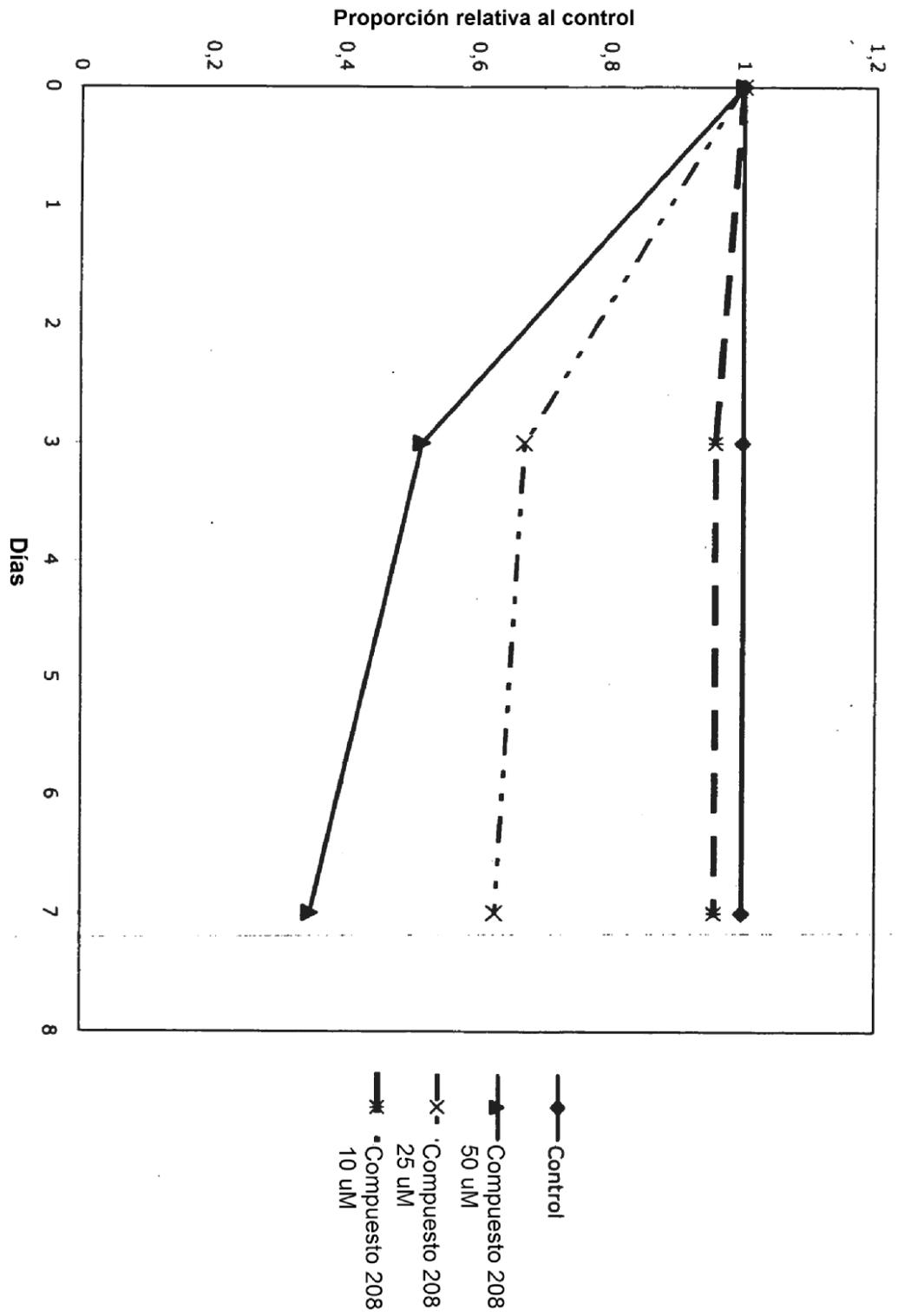
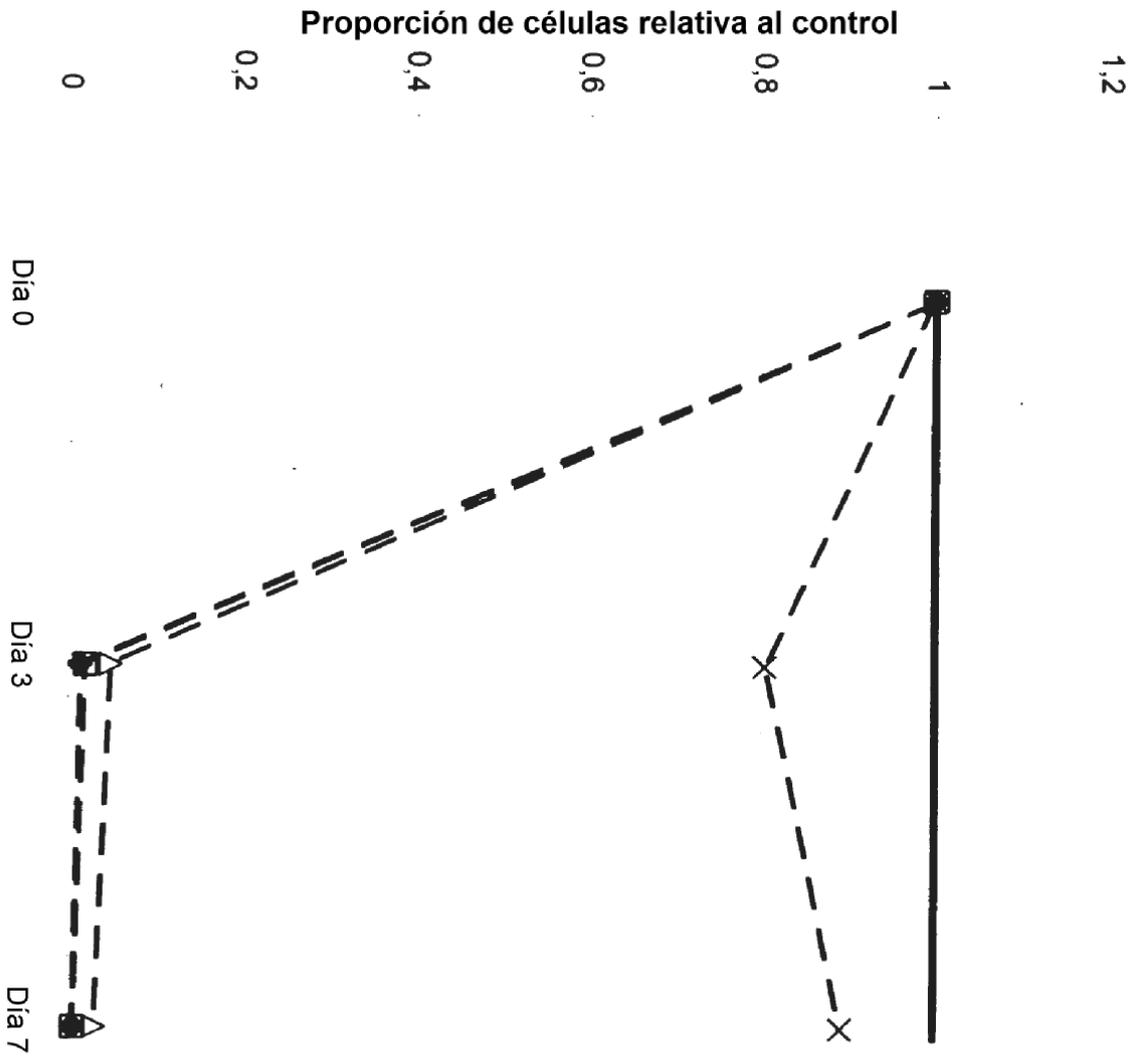


Figura 20



- ◆ Compuesto 213 50 uM
- Compuesto 213 25 uM
- △ Compuesto 213 10 uM
- X Compuesto 213 1 uM
- Control

