(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 734 878**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/12 (2006.01)
C07D 209/20 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2012** **PCT/US2012/023332**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2012** **WO12106343**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2012** **E 12742236 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019** **EP 2670733**

(54) Título: **Derivados de N-hidroxibenzamida como inhibidores de HDAC y métodos terapéuticos que utilizan los mismos**

(30) Prioridad:

17.02.2011 US 201161443960 P
01.02.2011 US 201161438435 P
02.11.2011 US 201161554653 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.12.2019

(73) Titular/es:

THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ILLINOIS (100.0%)
352 Henry Administration Building, 506 South Wright Street
Urbana, IL 61801, US

(72) Inventor/es:

KOZIKOWSKI, ALAN;
KALIN, JAY HANS;
BUTLER, KYLE VINCENT;
BERGMAN, JOEL y
HANCOCK, WAYNE W.

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 734 878 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

Derivados de *N*-hidroxibenzamida como inhibidores de HDAC y métodos terapéuticos que utilizan los mismos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más inhibidores de HDAC, a métodos para aumentar la sensibilidad de células cancerosas a los efectos citotóxicos de la radioterapia y/o la quimioterapia que comprenden poner en contacto la célula con uno o más inhibidores de HDAC, y a métodos terapéuticos para tratar dolencias y enfermedades en las que la inhibición de HDAC proporciona un beneficio, por ejemplo, un cáncer, una inflamación, una enfermedad neurológica, un trastorno neurodegenerativo, ictus, lesión cerebral traumática, rechazo de aloinjerto, enfermedades autoinmunitarias, y malaria, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un presente inhibidor de HDAC a un individuo que lo necesita.

Antecedentes de la invención

Los inhibidores de HDAC modulan la transcripción e inducen la detención del crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis. Los inhibidores de HDAC (HDACI) también potencian los efectos citotóxicos de los agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento del cáncer, entre los que se incluyen la radiación y los fármacos quimioterapéuticos. Además, investigaciones recientes indican que la desregulación transcripcional puede contribuir a la patogénesis molecular de determinados trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Huntington, síndrome de Rett, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) y otras neuropatías periféricas, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, e isquemia. Por ejemplo, se ha comprobado que el ácido suberoilanilida hidroxámico (SAHA) penetra en el cerebro para mejorar de forma importante las alteraciones motoras en un modelo de la enfermedad de Huntington en ratones, validando de esta forma la investigación dirigida a los HDACI en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Adicionalmente, se ha comprobado que inhibidores selectivos de HDAC6 rescatan el fenotipo CMT, restauran la motilidad mitocondrial adecuada, y corrigen defectos en el transporte axonal observados en ratones transgénicos. Los inhibidores selectivos de HDAC6 también inducen la reinervación de los músculos y aumentan el número de uniones neuromusculares observadas en estos mismos modelos (C. d'Ydewalle et al., Nature Medicine 2011).

Una revisión reciente resume evidencias de que una actividad anómala de la histona acetiltransferasa (HAT) y de HDAC puede ser un mecanismo común subyacente que contribuye a la neurodegeneración. Además, a partir de un modelo de la depresión en ratones, se debate el potencial terapéutico de los HDAC para el tratamiento de la depresión. Véase el documento WO 2008/019025, que designa Estados Unidos.

Se han identificado once lisozimas en la familia de enzimas HDAC, que se pueden agrupar en clases según sus relaciones evolutivas. La estructura y la función parecen haberse conservado entre los miembros de varias clases. La familia HDAC se compone de las HDAC de clase I, que incluyen HDAC1, 2, 3, y 8; clase IIa, que incluyen HDAC4, 5, 7, y 9; clase IIb, que incluyen HDAC6 y 10; y una enzima de clase IV, HDAC11 (A. J. de Ruijter et al., The Biochemical Journal 2003, 370(Pt), 737-749).

Las HDAC de clase I se encuentran principalmente en el núcleo y se expresan en todos los tipos de tejidos, salvo la HDAC8 específica de las células musculares. Las HDAC de clase I interactúan con muchos factores de transcripción clave que regulan la expresión génica, entre loa que se incluyen CoREST y NuRD. Las HDAC de clase IIa tienen una expresión específica de tejido, y se encuentran tanto en el núcleo como en el citoplasma. A diferencia de otras isozimas, las HDAC6 de clase IIb no están ampliamente asociadas con factores de transcripción, y actúan como desacetilasas de proteínas no de tipo histona, incluidas α-tubulina, HSP90, cortactina y las peroxirredoxinas (O. Witt et al., Cancer Letters 2008; R. B. Parmigiana et al., PNAS 2008).

Las HDAC son complejos multiproteína con muchas proteínas reguladoras dentro de la célula. Por ejemplo, HDAC4, 5, y 7 carecen realmente de capacidad desacetilasa intrínseca, y obtienen su actividad solamente por interacción con HDAC3. Cada isozima interactúa con una serie específica de proteínas reguladoras y factores de transcripción y tiene un conjunto específico de sustratos y, de esta forma, cada uno regula una serie específica de genes y proteínas (O. Witt et al., Cancer Letters 2008). El diseño de inhibidores selectivos de la isozima HDAC permite la inhibición preferencial de solamente la una o varias isozimas pertinentes para una enfermedad o dolencia en particular, reduciendo de esta forma la probabilidad de efectos perjudiciales y/o adversos derivados de una inhibición no buscada y no deseada de otras isozimas HDAC.

HDAC6 es la isozima histona desacetilasa más abundante en el cuerpo humano y, junto con HDAC7, es la isozima más habitualmente expresada en el cerebro (A. J. de Ruijter et al., The Biochemical Journal 2003, 370(Pt), 737-749). Los rasgos estructuralmente significativos de HDAC6 incluyen dos dominios desacetilasa y un motivo en dedo de cinc. Lo más habitual es que se encuentre en el citoplasma, pero se puede enviar al núcleo mediante su señal de exportación nuclear. Una señal de retención citoplásmica, que secuestra la enzima en el citoplasma, también se ha descubierto (A. Valenzuela-Fernandez et al., Trends en Cell Biology 2008, 18(6), 291-297). Las funciones de HDAC6

son diferentes a las del resto de isozimas HDAC. Muchos sustratos no de histona se desacetilan mediante HDAC6, incluidas α-tubulina, HSP90, cortactina y peroxirredoxinas (O. Witt et al., Cancer Letters 2008; R. B. Parmigiani et al., PNAS USA 2008, 105(28), 9633-9638).

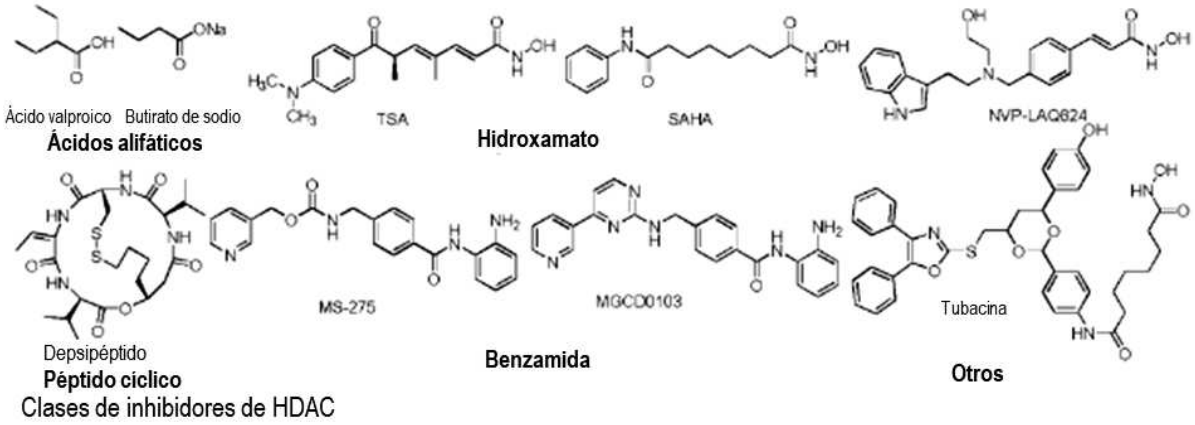
El diseño de los HDACI se centra en los tres dominios principales de la molécula de enzima. Un grupo de unión a cinc (ZBG) del HDACI es de forma típica el ácido hidroxámico, benzamida, o tiol, aunque se han usado otros grupos funcionales. Este resto ZBG del inhibidor quela el cofactor de cinc que aparece en el sitio activo de la enzima. El resto ZBG típicamente se une a un grupo enlazador lipófilo, que ocupa un canal estrecho que va de la superficie del HDAC hasta el sitio activo. Este enlazador, a su vez, está unido al reconocimiento de la superficie, o resto 'protector', que típicamente es un grupo aromático que interactúa con los restos situados en la superficie de la enzima (K. V. Butler et al., Current Pharmaceutical Design 2008, 14(6), 505-528).

La consideración de cada elemento estructural es importante para el diseño de los HDACI (37). La alteración del ZBG tiene efectos importante sobre la potencia del inhibidor. Los inhibidores más potentes frecuentemente presentan un ácido hidroxámico ZBG, a través de otros grupos tales como cetonas, amidas, y tioles que inhiben eficazmente la enzima con menor potencia. Los compuestos de bajo peso molecular que tienen ZGB de ácido carboxílico, tal como el ácido valproico, inhiben los HDAC con potencia micromolar, pero tienen importantes efectos *in vivo* cuando se administran en altas dosis. Los ácidos hidroxámicos quelan el cinc de una forma bidentada y el oxígeno se une a H142 y a H143 (HDAC8), como revelan los datos de la estructura cristalina. Los estudios informáticos han refinado esta descripción de la quelación, lo que demuestra que el carbonilo del ácido hidroxámico se coordina con el cinc más fuertemente que el grupo hidroxilo. Las interacciones energéticamente favorables entre el ácido hidroxámico y el sitio activo proporcionan una inhibición de alta potencia, pero el grupo funcional de ácido hidroxámico tiene algunas propiedades indeseables desde la perspectiva del diseño de fármacos. Los ácidos hidroxámicos son potencialmente mutagénicos, y han dado resultados positivos en el ensayo de Ames. Los ácidos hidroxámicos son también quelantes del cinc promiscuos e inhiben potencialmente muchas metaloproteasas que contienen cinc. La sustitución del ácido hidroxámico por un ZBG distinto potente en un campo activo de la investigación en el diseño y desarrollo de los HDACI.

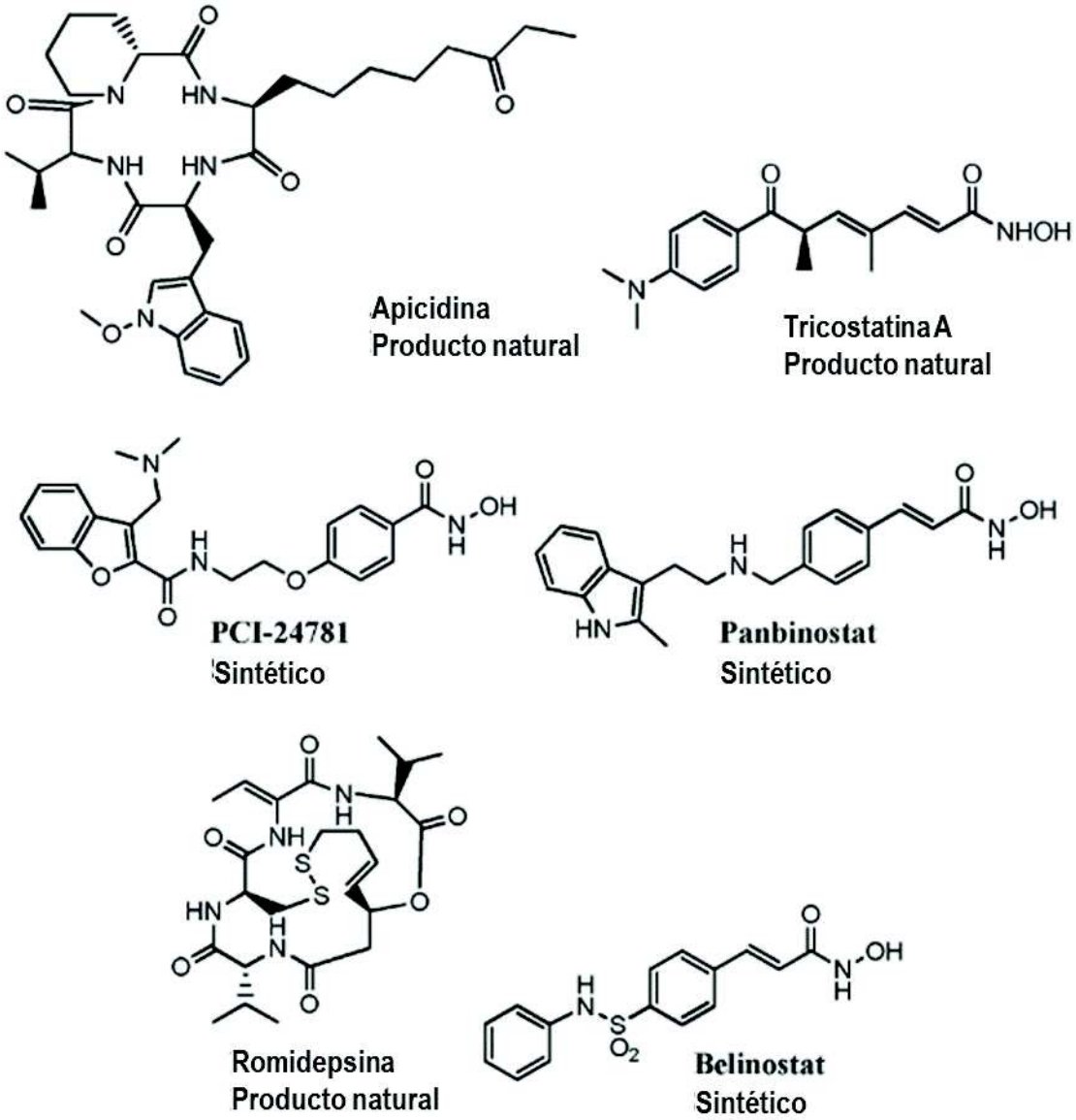
La región enlazadora es típicamente una cadena principal hidrófoba de arilo o alquilo, que ocupa el canal catalítico hidrófobo de HDAC. Los HDACI más notificados, que se incluyen el SAHA, muestran un enlazador de cadena alquílica, que imita la cadena de alquil lisina. Se incluyen frecuentemente grupos aromáticos en la región enlazadora de un HDACI, por ejemplo, en los HDACI panbinostat y belinostat.

La manipulación del grupo protector puede aumentar la potencia en gran medida porque este grupo tiene el potencial de interactuar con múltiples restos en la superficie de la enzima. Los inhibidores más potentes presentan típicamente una cadena principal de arilo en el grupo protector. Las cadenas principales de grupo protector de biarilo y heteroaromáticas se han investigado ampliamente. El motivo de tetrapéptido grande de apicidina transmite elevada potencia, y proporciona elevada potencia a numerosos ZBG diferentes. El motivo del grupo protector tetrapéptido es habitual de los HDACI de origen natural, y se ha diseñado mediante ingeniería genética para producir bibliotecas de los tetrapéptidos de HDACI para su uso en protocolos de cribado.

En la actualidad, al menos once HDACI se encuentran en desarrollo clínico. Estos HDACI se pueden dividir en al menos cinco clases químicas, que se ilustran a continuación, según su estructura y, en la mayoría de los casos, inhiben de forma amplia y no selectiva las HDAC de clase I/II con diferente eficacia. Estas cinco clases químicas son hidroxamatos, tetrapéptidos cíclicos, péptidos cíclicos, ácidos grasos de cadena corta, y benzamidas. Típicamente, los HDACI conocidos no muestran una selectividad de las isozimas de HDAC importante, aspecto que, como se ha indicado anteriormente, puede producir problemas importantes en un escenario clínico, especialmente en el tratamiento de enfermedades y dolencias en las que se necesita una administración prolongada de un fármaco de tipo HDACI. Por ejemplo, se ha descubierto que algunos HDACI potencian la inflamación pulmonar y microglial (TSA y SAHA), así como la inflamación inducida por glucosa. Si este efecto está vinculado a isozimas HDAC específicas, el uso de algunos HDACI estaría contraindicado en varias enfermedades y dolencias, como la diabetes y el asma.



Los HDACI adicionales incluyen



La siguiente tabla resume algunos HDACI que se están actualmente en ensayos clínicos.

Tabla I

inhibidor	Indicaciones
SAHA	Linfoma de linfocitos T (autorizado)
Romidepsina	Linfoma de linfocitos T (autorizado) Mieloma múltiple (Fase III) Linfoma de linfocitos T periféricos (Fase III) Cáncer de células renales resistente a tratamiento (Fase II)
Ácido valproico	Trastorno bipolar (autorizado) Leucemia mieloide aguda (Fase I/II con ácido retinoico todo trans)
PCI-24781	Leucemia (Fase I/II)
ITF-2357	Linfoma de Hodgkin (Fase II) Linfoma folicular (Fase III, con itrio-90-ibritumomab) Artritis juvenil (Fase II) Enfermedades mieloproliferativas (Fase II)
MS-275	Melanoma Linfoma (detenido debido a toxicidades limitantes de la dosis) Leucemias agudas en estado avanzado (Fase 1) Ensayos de combinación con inhibidores de la ADN metiltransferasa y 5-azacitidina en cáncer de pulmón no microcítico (preclínico)
Panbinostat	Linfoma de linfocitos T (Fase II) Cáncer de próstata (Fase I con docetaxel)
Belinostat	Tumores sólidos (Fase I) Mesotelioma (Abandonado)
MGCD0103	Tumores sólidos (Fase II con gemcitabina) Linfoma difuso de linfocitos B grandes (Fase II)
EVP-0334	Enfermedad de Parkinson (Fase I)

La información relativa a los ensayos clínicos relacionados con los HDACI se ha publicado en J. Tan et al., Journal of hematology & oncology. 3:5 (2010) y L. Wang et al., Nat Rev Drug Discov. 8:969-81 (2009).

Los factores regulados por la HDAC se han implicado en el mecanismo de trastornos importantes del sistema nervioso central (SNC). En la enfermedad de Parkinson (EP), α-sinucleína se une a las histonas e inhibe la actividad de HAT, causando neurodegeneración. La aplicación de los HDACI a las neuronas PD bloquea la toxicidad de la α-sinucleína. La desregulación de la acetilación de las histonas, que implica CBP, un factor de transcripción neuroprotector con actividad histona acetiltransferasa, se ha descubierto en la enfermedad de Huntington (EH), la enfermedad de Alzheimer (EA), y el síndrome de Rubinstein-Taybi (T. Abel et al., Curr. Opin. in Pharmacol. 2008, 8(1), 57-64). En un modelo celular de la EA, la muerte celular está acompañada de la pérdida de la función CBP y la desacetilación de histonas. La proteína HD mutante, htt, interactúa con CBP, lo que inhibe la actividad HAT y produce la muerte celular. El tratamiento con un HDACI ayuda a restaurar la acetilación de las histonas, lo que protege contra la neurodegeneración y mejora la capacidad motora en un modelo de la EH en ratones (C. Rouaux et al., Biochem. Pharmacol. 2004, 68(6), 1157-1164).

Varios estudios dirigidos a la aplicación de los HDACI en el contexto de trastornos del SNC han involucrado las HDAC de clase II, particularmente HDAC6, como potenciales dianas terapéuticas. Otras investigaciones revelaron que la inhibición de HDAC6 podría ser beneficiosa como tratamiento de la EH, una enfermedad para la que no está disponible ningún tratamiento farmacológico. La proteína htt mutante descubierta en la EH interrumpe el transporte intracelular del factor nervioso que fomenta la supervivencia y el crecimiento, BDNF, junto con la red de microtúbulos, produciendo toxicidad neuronal. La inhibición de HDAC6 fomenta el transporte de BDNF fomentando la hiperacetilación de la tubulina. Se ha descubierto que TSA (tricoestatina A), un inhibidor no selectivo de HDAC, facilita el transporte y la liberación de las vesículas que contienen BNDF (J. P. Dompierre et al., J Neurosci 2007, 27(13), 3571-3583). Estos resultados proporcionan una base biológica para la identificación y el desarrollo de los HDACI, y especialmente, de los inhibidores selectivos de HDAC6, como tratamiento de la EH y otros trastornos neurodegenerativos.

Los HDACI evitan o retrasan la disfunción y muerte neuronal en modelos *in vitro* e *in vivo*, lo que indica que los HDACI son ampliamente neuroprotectores. Por ejemplo, se ha comprobado que los HDACI muestran eficacia terapéutica en el trastorno de expansión de la poliglutamina en la enfermedad de Huntington. Aunque los mecanismos neuroprotectores de los HDACI en los modelos de roedores aún no se comprenden bien, es evidente que los HDACI inducen la expresión de determinados genes que transmiten neuroprotección. La regulación en exceso de HSP-70 y Bcl-2 a través de la inhibición de la HDAC se ha observado en la corteza cerebral y en el estriado de ratas después de una isquemia cerebral localizada. Se ha descubierto que la expresión de HSP-70 da como resultado una neuroprotección en numerosos modelos de enfermedad entre los que se incluyen la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP) y enfermedad de Huntington (EH). Además, la inhibición de HDAC6 produce la acetilación de la peroxirredoxina y aumenta su actividad antioxidante que puede contribuir a los efectos neuroprotectores de estos compuestos (R. B. Parmigiana et al., PNAS 2008).

Los estudios también proporcionan buenas evidencias de que la expresión de p21cip1/waf1 inducida por HDACI tiene un papel significativo en la neuroprotección mediada por HDACI. Se ha notificado recientemente que la expresión en exceso de p21cip1/waf1 protege las neuronas de la muerte inducida por estrés oxidativo, que p21cip1/waf1 se induce en el cerebro de los roedores mediante la inhibición de HDAC, y que la pérdida homocigótica de p21cip1/waf1 agudiza el daño en un modelo de MCAO/reperfusión del ictus isquémico. En un estudio similar, se comprobó que el inhibidor de HDAC, TSA, aumentaba la expresión de gelsolina en las neuronas, y que la expresión de gelsolina era necesaria para la neuroprotección en un modelo de neurodegeneración por privación de oxígeno/glucosa y en un modelo de MCAO/reperfusión del ictus isquémico.

Como alternativa, sin relación con la acetilación de histonas y la regulación en exceso de genes, las proteínas cono la α-tubulina y HSP90 son dianas para la acetilación y se acetilan cuando las HDAC se inhiben. En células tumorales, se ha comprobado que la acetilación de HSP90 disminuye la capacidad de HSP90 para interactuar con determinadas proteínas cliente y, por tanto, para anular la función de chaperona. Con respecto al ictus y a la lesión cerebral traumática (TBI), así como para otras diversas enfermedades neurodegenerativas, se predice que la inhibición de HSP90 tenga un efecto positivo sobre la supervivencia neuronal. De hecho, el inhibidor de HSP90 farmacológico, Geldanamicina, y sus análogos, han mostrado ser neuroprotectores en numerosos modelos de ictus. La inhibición de HSP90 y la consecuente liberación del factor de choque térmico (HSF) hacia el núcleo puede también explicar, en parte, una regulación en exceso de HSP70 en el cerebro durante la isquemia focal y el tratamiento con HDACI.

Además, los HDACI son útiles para el tratamiento de cánceres. Por ejemplo, la acetilación y desacetilación de histonas tiene papeles importantes en el mantenimiento y el plegado de la cromatina (Kornberg et al., Bjorklund et al., Cell, 1999, 96:759-767; Struhl et al., Cell, 1998, 94:1-4). La cromatina acetilada es más abierta y se ha involucrado en una mayor sensibilidad hacia la radiación observada en algunos tipos de células (Oleinick et al., Int. J. Radiat. Biol. 1994, 66:523-529). Adicionalmente, algunas células de cánceres humanos resistentes a la radiación tratadas con el inhibidor HDACI, TSA, se sensibilizaron contra los daños perjudiciales de la radiación ionizante. De este modo, los HDACI parecen de utilizan como agentes sensibilizadores de la radiación.

El documento WO 2008/055068, que designa Estados Unidos, divulga numerosas enfermedades y dolencias que se pueden tratar mediante los HDACI, entre los que se incluyen fundamentos científicos y de razonamiento que respaldan tales hallazgos.

Por tanto, HDAC6 ha aparecido como una diana atractiva para el desarrollo y la investigación de fármacos. (C.M. Grozinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 1999, 96, 4868-73; y C. Boyault et al., Oncogene 2007, 26, 5468-76). Actualmente, Se cree que la inhibición de HDAC6 ofrecen potencial terapias para la autoinmunidad, cáncer, y muchas dolencias neurodegenerativas. (S. Minucci et al., Nat. Rev. Cancer. 2006, 6, 38-51; L. Wang et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2009, 8, 969-81; J.P. Dompierre et al., J. Neurosci. 2007, 27, 3571-83; y A.G. Kazantsev et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2008, 7, 854-68). La inhibición selectiva de HDAC6 mediante moléculas pequeñas o herramientas genéticas ha demostrado fomentar la supervivencia y el recrecimiento de neuronas después de una lesión, lo que ofrece la posibilidad de una intervención farmacológica tanto en lesiones del SNC como en dolencias neurodegenerativas. (M. A. Rivieccio et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 2009, 106, 19599-604.) A diferencia de otras histona desacetilasas, la inhibición de HDAC6 no parece estar asociada con toxicidad alguna, lo que la convierte en una excelente diana farmacológica. (O. Witt et al., Cancer Lett 2009, 277, 8-21). La tubacina, un inhibidor selectivo de HDAC6, usada en modelo de enfermedades, ha ayudado a validad, en parte, HDAC6 como diana farmacológica, pero su estructura no de fármaco, alta lipofilia (ClogP = 6,36 (KOWWIN)) y aburrida síntesis la hace más útil como herramienta de investigación que como fármaco. (S. Haggarty et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100, 4389-94). Otros compuestos también tiene poca preferencia por inhibir la HDAC6. (S. Schafer et al., ChemMedChem 2009, 4, 283-90; Y. Itoh et al., J. Med. Chem. 2007, 50, 5425-38; y S. Manku et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 1866-70).

En resumen, la amplia evidencia respalda un papel terapéutico de los HDACI en el tratamiento de una variedad de enfermedades y dolencias, tales como cánceres y enfermedades y degeneraciones del SNC. Sin embargo, a pesar de mostrar efectos beneficiosos globales, como efectos beneficiosos neuroprotectores, por ejemplo, los HDACI conocidos hasta la fecha tienen poca especificidad con respecto a la inhibición de HDAC y, por tanto, inhiben todas

las histona desacetiladas dependientes de cinc. Sigue siendo desconocido cuál es (son) la(s) HDAC saliente(s) que media(n) en la neuroprotección cuando se inhibe. La evidencia reciente sugiere que al menos parte de las isozimas de HDAC son totalmente necesarias para el mantenimiento y la supervivencia de las neuronas, por ejemplo, HDAC1. Adicionalmente, se han observado problemas de efectos secundarios con la inhibición no específica de HDAC. De este modo, la eficacia clínica de los actuales HDACI no específicos para el ictus, trastornos neurodegenerativos, enfermedades neurológicas, y otras enfermedades y dolencias, finalmente puede estar limitada. Por tanto, es importante diseñar, sintetizar y analizar compuestos de ensayo que puedan servir como potentes y,, preferentemente, selectivos de isozima, HDACI que pueden mejorar los efectos de las enfermedades neurológicas, trastornos neurodegenerativos, lesión cerebral traumática, cáncer, inflamación, malaria, enfermedades autoinmunitarias, terapia inmunosupresora, y otras dolencias y enfermedades mediadas por los HDAC.

Un importante avance en la técnica sería el descubrimiento de HDACI y, especialmente, de inhibidores selectivos de HDAC6, que sean útiles en el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición de HDAC proporcionaría un beneficio, tales como cánceres, enfermedades neurológicas, lesión cerebral traumática, trastornos neurodegenerativos, y otras neuropatías periféricas, ictus, hipertensión, malaria, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, e inflamaciones. En consecuencia, existe una necesidad significativa en la técnica de compuestos, composiciones y métodos útiles para el tratamiento de dichas enfermedades, solos o junto con otras terapias utilizadas para tratar estas enfermedades y dolencias. La presente invención se refiere a la satisfacción de esta necesidad.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere los HDACI, compuestos farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 1.

En otra realización, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención inhiben HDAC y son herramientas de investigación útiles para el estudio *in vitro* de histona desacetilasas y su papel en procesos biológicos.

Estos y otros aspectos de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 contiene gráficos de barras de las concentraciones de TSA vs. supervivencia (% control) para el ensayo de estrés oxidativo HCA; y
la Figura 2 contiene gráficos de barras de las concentraciones de varios HDACI de la invención vs. supervivencia (% control) para el ensayo de estrés oxidativo HCA.

<u>Descripción detallada de las realizaciones preferidas</u>

La presente invención se refiere a novedosos HDACI y a su uso en los tratamientos terapéuticos de, por ejemplo, cánceres, inflamación, lesiones cerebrales traumáticas, trastornos neurodegenerativos, enfermedades neurológicas, neuropatías periféricas, ictus, hipertensión, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, y malaria. Los presentes HDACI también aumentan la sensibilidad de una célula cancerosa a los efectos citotóxicos de la radioterapia y/o quimioterapia. En algunas realizaciones, los presentes HDACI inhiben selectivamente HDAC6 respecto de otras isozimas HDAC.

La presente invención se describe con respecto a las realizaciones preferidas.

El término "una enfermedad o dolencia en la que la inhibición de HDAC proporciona un beneficio" se refiere a una dolencia en la que DAC y/o la acción de HDAC es importante o necesaria, por ejemplo, para el inicio, progresión, expresión de dicha enfermedad o dolencia, o una enfermedad o una dolencia para la que se sabe que se puede tratar con un inhibidor de HDAC (tal como, por ejemplo, TSA, pivaloliloximetilbutano (AN-9; Pivanex), FK-228 (Depsipéptido), PXD-101, NVP-LAQ824, SAHA, MS-275 y/o MGCD0103). Los ejemplos de dichas dolencias incluyen, aunque no de forma limitativa, cáncer, psoriasis, trastornos filoproliferativos (por ejemplo, fibrosis hepática), trastornos proliferativos del músculo liso (por ejemplo, ateroesclerosis/restenosis), enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración espinocerebelar, síndrome de Rett), neuropatías periféricas (síndrome de Charcot-Marie-Tooth, neuropatía axonal gigante (GAN)), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artrosis, artritis reumatoide, colitis), enfermedades que implican la angiogénesis (por ejemplo, cáncer, artritis reumatoide, psoriasis, retinopatía diabética), trastornos hematopoyéticos (por ejemplo, anemia, anemia de células falciformes, talasemia), infecciones fúngicas, infecciones parasíticas (por ejemplo, malaria, tripanosomiasis, helmintiasis, infecciones por protozoos), infecciones bacterianas, infecciones víricas, y dolencias que se pueden tratar mediante modulación inmunitaria (por ejemplo, esclerosis múltiple, diabetes autoinmunitaria, lupus, dermatitis atópica, alergias,

asma, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria del intestino; y para mejorar injertos o trasplantes). Un experto habitual en la materia puede determinar fácilmente si un compuesto trata una enfermedad o dolencia mediada por HDAC para algún tipo de célula en particular, por ejemplo, mediante ensayos que se pueden utilizar convenientemente para evaluar la actividad de un compuesto en particular.

La expresión "segundo agente terapéutico" se refiere a un agente terapéutico diferente de un HDACI presente y que es conocido por tratar la enfermedad o dolencia de interés. Por ejemplo, cuando un cáncer es la enfermedad o dolencia de interés, el segundo agente terapéutico puede ser un fármaco quimioterapéutico conocido, como taxol, o la radiación, por ejemplo.

El término "HDAC" se refiere a una familia de enzimas que eliminan los grupos acetilo de una proteína, por ejemplo, los grupos ε-amino de los restos de lisina en el extremo N de una histona. El HDAC puede ser una HDAC humana, que incluye, HDACI, HDAC2, HDAC3, HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC8, HDAC9, HDAC10 y HDAC11. El HDAC también se puede derivar de un protozoo o de un hongo.

Los inhibidores de HDAC (HDACI) típicamente contienen tres elementos estructurales que son análogos a la estructura de la acetil lisina. Estos tres elementos estructurales son un grupo de unión a cinc (M), que es responsable de la quelación de cinc en el sitio activo, una región enlazadora (L), que se une al canal hidrófobo que conecta el sitio activo con la superficie exterior de la enzima, y un grupo protector (Cap), que interactúa con los restos situados en la superficie exterior de la enzima.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "que trata", "tratamiento", y similares se refieren a eliminar, reducir, mitigar, revertir y/o mejorar una enfermedad o dolencia y/o los síntomas asociados con la misma. Aunque no se impide, el tratamiento de una enfermedad o dolencia no requiere que la enfermedad, dolencia, o los síntomas asociados con la misma, se eliminen completamente, incluyendo el tratamiento de signos agudos o crónicos, síntomas y/o funcionamientos incorrectos. Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "que trata", "tratamiento", y similares pueden incluir "tratamiento profiláctico", que se refiere a reducir la probabilidad de volver a desarrollar una enfermedad o dolencia, o la recurrencia de una enfermedad o dolencia anteriormente controlada, que un sujeto que no tiene, pero está en riesgo o es susceptible a, volver a desarrollar una enfermedad o dolencia o a la recurrencia de la enfermedad o dolencia, "tratamiento" por tanto también incluye profilaxia de recidiva o profilaxia de fase. El término "tratar" y los sinónimos contemplan administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un individuo que necesita dicho tratamiento. Un tratamiento puede estar orientado sintomáticamente, por ejemplo, para suprimir síntomas. Se puede realizar durante un corto periodo de tiempo, orientarse a medio plazo, o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad del uno o varios principios activos que, cuando se administra, es (son) suficiente(s), para administrar eficazmente el uno o varios principios activos para el tratamiento de una enfermedad o dolencia de interés a un individuo que lo necesita. En el caso de un cáncer u otro trastorno proliferativo, la cantidad terapéuticamente eficaz del agente puede reducir (es decir, retrasar en cierto grado y preferentemente detener) la proliferación celular no deseada; reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, retrasar en alguna extensión y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, retrasar hasta cierto punto y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; reducir la señalización de HDAC en las células diana; y/o aliviar, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida que el compuesto administrado evita el crecimiento y/o destruye las células cancerosas existentes, este puede ser citostático y/o citotóxico.

El término "recipiente" significa cualquier receptáculo y cierre del mismo adecuado para almacenar, enviar, dispensar, y/o manipular un producto farmacéutico.

El término "prospecto" significa la información que acompaña un producto farmacéutico que proporciona una descripción de cómo administrar el producto, junto con los datos de seguridad y eficacia necesarios para permitir al médico, el farmacéutico y el paciente tomar una decisión informada respecto al uso del producto. El prospecto. generalmente se considera como la "etiqueta" de un producto farmacéutico.

"Administración concurrente", "administrado en combinación", "administración simultánea", y expresiones similares significa que dos o más agentes se administran concurrentemente al sujeto que se está tratando. Por "concurrentemente", se entiende que cada agente se administra bien simultánea o secuencialmente. en cualquier orden en diferentes puntos temporales. Sin embargo, si no se administra simultáneamente, se entiende que se administran a un individuo en una secuencia y de forma lo suficientemente cercana en el tiempo como para proporcionar el deseado efecto terapéutico y puede actuar de forma concertada. Por ejemplo, un HDACI presente se puede administrar al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos temporales diferentes como segundo agente terapéutico. Un HDACI presente y el segundo agente terapéutico se pueden administrar por separado, en cualquier forma adecuada y por cualquier vía adecuada. Cuando un HDACI presente y el segundo agente terapéutico no se administran concurrentemente, se entiende que se pueden administrar en cualquier orden

a un sujeto que lo necesita. Por ejemplo, un HDACI presente se puede administrar antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente con o posteriormente a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de una modalidad de un segundo agente terapéutico (por ejemplo, radioterapia), a un individuo que lo necesita. En diversas realizaciones, un HDACI presente y el segundo agente terapéutico se administran con 1 minuto de separación, 10 minutos de separación, 30 minutos de separación, menos de 1 hora de separación, separación de 1 hora, separación de 1 horas a 2 horas, separación de 2 horas a 3 horas, separación de 3 horas a 4 horas, separación de 4 horas a 5 horas, separación de 5 horas a 6 horas, separación de 6 horas a 7 horas, separación de 7 horas a 8 horas, separación de 8 horas a 9 horas, separación de 9 horas a 10 horas, separación de 10 horas a 11 horas, separación de 11 horas a 12 horas, no más de 24 horas de separación o no más de 48 horas de separación. En una realización, los componentes de las terapias de combinación se administran con una separación de entre 1 minuto y 24 horas.

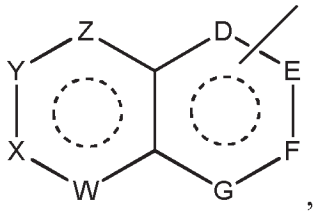
El uso de los términos "un(a)", "uno", "el/la" y referentes similares usados en el contexto para describir la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) debe considerarse inclusivo tanto del plural como del singular, salvo que se indique otra cosa. Se pretende que la enumeración de los intervalos de valores en el presente documento sirva como método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra comprendido en el intervalo, salvo que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpore a la memoria descriptiva como si se hubiera citado individualmente en el presente documento. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o redacción ilustrativa (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento, pretende ilustrar mejor la invención y no supone una limitación en el alcance de la invención salvo que se indique otra cosa. Ninguna redacción de la memoria descriptiva debe tomarse como una indicación de cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la divulgación.

En particular, la presente invención se refiere a los compuestos HDACI de la reivindicación 1, las composiciones que comprenden un HDACI presente de la reivindicación 2, y a los usos terapéuticos de los HDACI de la reivindicación 3 que tienen la siguiente fórmula estructural:

Cap-L-M

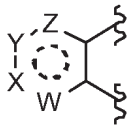
en la que Cap se selecciona del grupo que consiste en

(a)

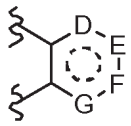


,

en la que el anillo

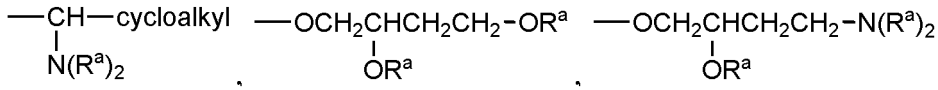


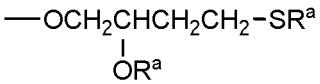
es un anillo alifático o aromático de cinco o seis miembros,
W, X, Y, y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en nada, $C(R^1)_2$, O, S, y NR^1,
anillo



es un anillo alifático o aromático de cinco o seis miembros,
D, E, F, y G se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en nada, $C(R^1)_2$, O, S, y NR^1,
R^1, independientemente, se seleccionada entre el grupo que consiste en nada, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, perfluoroalquilo C_{1-6}, perfluoroalcoxi C_{1-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-10},

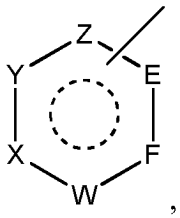
heterocicloalquilo C_3-C_{10}, alquilen C_{1-6} arilo, alquilen C_{1-6} heteroarilo, alquilen C_{1-6} heterocicloalquilo, alquilen C_{1-6} cicloalquilo,





OR^a, halo, $N(R^a)_2$, SR^a, SOR^a, SO_2R^a, CN, $C(=O)R^a$, CF_3, OCF_3, NO_2, $OC(=O)R^a$, $SO_2N(R^a)_2$, OSO_2CF_3, $C(=O)OR^a$, $C(=O)N(R^a)_2$, alquilen $C_{1-6}N(R^a)_2$, alquilen $C_{1-6}C(=O)R^a$, alquilen $C_{1-6}OR^a$, alquilen $C_{1-6}SR^a$, alquilen $C_{1-6}NR^aSO_2R^a$, alquilen $C_{1-6}SOR^a$, alquilen $C_{1-6}CN$, heteroalquilen $C_{1-6}CN$, alquilen $C_{1-6}C(=O)OR^a$, alquilen $C_{1-6}OC(=O)N(R^a)_2$, alquilen $C_{1-6}NR^aC(=O)OR^a$, alquilen $C_{1-6}NR^aC(=O)R^a$, alquilen $C_{1-6}C(=O)N(R^a)_2$, alquilen $C_{1-6}OC$alquilen $_{1-6}C(=O)OR^a$, $C(=O)NR^aSO_2R^a$, $C(=O)$alquilen C_{1-6}arilo, $C(=O)NR^a$alquilen $C_{1-6}OR^a$, alquilen $OC_{1-6}C(=O)OR^a$, alquilen $OC_{1-6}N(R^a)_2$, alquilen $OC_{1-6}OR^a$, Oalquilen $C_{1-6}NR^aC(=O)OR^a$, NR^aalquilen $C_{1-6}N(R^a)_2$, $NR^aC(=O)R^a$, $NR^aC(=O)N(R^a)2$, $N(SO_2$alquilo $C_{1-6})_2$, y $NR^a(SO_2$alquilo $C_{1-6})$, y R^a, independientemente, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, alquilen $C_{1-6}NH_2$, alquilen $C_{1-6}NH$(alquilo C_{1-6}), alquilen $C_{1-6}N$(alquilo $C_{1-6})_2$, alquilen $C_{1-6}NH$(alquil $C_{1-6})_2$, alquilen $C_{1-6}NHC(=O)$(alquilo C_{1-6}), alquilen $C_{1-6}C(=O)NH_2$, alquilen $C_{1-6}OH$, alquilen $C_{1-6}CN$, heteroalquilen $C_{1-6}CN$, alquilen $C_{1-6}O$alquilo C_{1-6}, alquilen $C_{1-6}SH$, alquilen $C_{1-6}S$alquilo C_{1-6}, alquilen $C_{1-6}NH(SO_2$alquilo $C_{1-6})$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo C_{3-10},

(b)

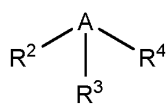


en la que el anillo

es un anillo alifático o aromático de cinco o seis miembros,

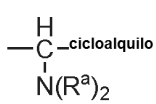
E, F, W, X, Y, Z, R^1 y R^a son como se han definido anteriormente, y

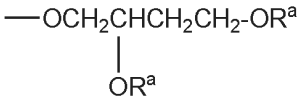
(c)

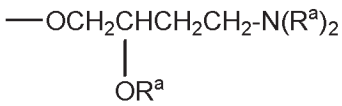


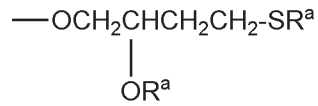
en la que A es C, N, O, S, B, o P, y L está unido a A,

R^2, R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en nada, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, perfluoroalquilo C_{1-6}, perfluoroalcoxi C_{1-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_3-C_8, alquilen C_{1-6} arilo, alquilen C_{1-6} heteroarilo, alquilen C_{1-6} heterocicloalquilo, alquilen C_{1-6} cicloalquilo,







,


,

OR^a, halo, $N(R^a)_2$, SR^a, SOR^a, SO_2R^a, CN, $C(=O)R^a$, $OC(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, alquilen $C_{1-6}N(R^a)_2$, alquilen $C_{1-6}OR^a$, alquilen $C_{1-6}SR^a$, alquilen $C_{1-6}C(=O)OR^a$, $C(=O)N(R^a)_2$, C(=O)NRalquilen $C_{1-6}OR^a$, alquilen $OC_{1-6}C(=O)OR^a$, alquilen $OC_{1-6}N(R^a)_2$, alquilen $OC_{1-6}OR^a$, Oalquilen $C_{1-6}NR^aC(=O)OR^a$, NR^aalquilen $C_{1-6}N(R^a)2$, $NR^aC(=O)R^a$, $NR^aC(=O)N(R^a)_2$, $N(SO_2$alquilo $C_{1-6})_2$, $NR^a(SO_2$alquilo $C_{1-6})$, nitro, y $SO_2N(R^a)^2$, y

R^a se ha definido anteriormente;

L se selecciona entre el grupo que consiste en nada, alquileno C_{1-8}, R^a alquileno C_{1-8} sustituido, NR^a, C(=O), arilo, C(=O)arilo, C(=O)alquileno C_{1-6}, alquilen $C_{1-8}NR^a$, alquilen C_{1-6}arilenalquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, alcdienileno C_{4-8}, alquilen C_{1-6}arileno, alquilen C_{1-6}heteroarileno, R^a sustituido alquilen C_{1-6}heteroarileno, y alquenilen C_{2-6}arilenalquileno C_{1-6}, y R^a se ha definido anteriormente;

M se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(=O)N(R^b)OH$,

$-O(CH_2)_{1-6}C(=O)N(R^b)OR^b$,

$-N(R^b)(CH_2)_{1-6}C(=O)N(R^b)OR^b$,

$-N(R^b)(CH_2)_{1-6}C(=O)N(R^b)OR^b$,

arilC(=O)NHOH,

$-N(OH)C(=O)R^b$,

heteroaril C(=O)NHOH,

-cicloalquil C_{3-6}N-$C(=O)CH_2SH$,

$-B(OR^b)_2$,

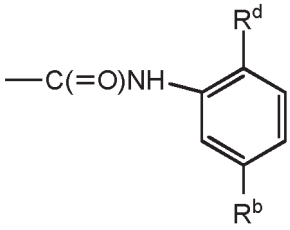
$-SO_2NHR^b$,

$-NHSO_2NHR^b$,

$-NHSO_2$alquilo C_{1-6},

$-SO_2$alquilo C_{1-6},

$-SR^c$,

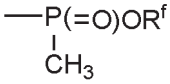


,

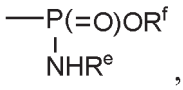
$-C(=O)R^e$,

$-P(=O)(OR^f)2$,

$-NH-P(=O)(OR^f)_2$,



,



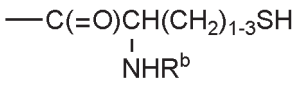
,

-C(=O)(C(R^b)^2)1-6SH,

-C(=O)C(=O)NHR^b,

-C(=O)NHN(R^b)$_2$,

-C(=O)NH(CH_2)$_{1-3}$N(R^b)$_2$,



,

-S-(C=O)alquilo C_{1-6},

heterocicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con oxo (=O), tioxo (=S), o ambos,

arilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C_{1-6}, -C(=O)R^d, -NH_2, y -SH,

heteroarilo opcionalmente sustituido con -NH_2, -SH, o ambos,

-N(H)C(=O)SH,

-NHC(=O)NHR^d,

-NHC(=O)CH_2R^d,

-NHC(=O)(CH_2)$_{1-6}$SH,

-NHC(=O)CH_2Hal,

-NHC(=S)NHR^d,

-NHC(=S)CH_2R^d,

-C(=S)NHR^d,

-C(=S)CH_2R^d,

-NHC(=S)CH_2R^d,

-NHC(=S)CH_2Hal, y

-(C=O)alquilo C_{1-6};

R^b, independientemente, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C=O)CH_3, alquilo C_{1-6}, CF_3, CH_2F, y arilo, o dos grupos R^b se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo cicloalquilo C_{3-8};

R^c se selecciona entre hidrógeno o (C=O)CH_3;

R^d es NH_2 u OH;

R^e se selecciona del grupo que consiste en OH, N(R^b)^2, NH(OCH_3), N(CH_3)OH, alquilo C_{1-6}, CF_3, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8}, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2CF_3$, y haloalquilo C_{1-6};

R^f independientemente es hidrógeno, metilo o etilo; y

Hal es halo,

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención inhiben HDAC y son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades y dolencias. En particular, los presentes HDACI se utilizan en métodos para tratar una enfermedad o dolencia en la que la inhibición de HDAC proporciona un beneficio, por ejemplo, cánceres, enfermedades neurológicas, dolencias neurodegenerativas, neuropatías periféricas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades y dolencias inflamatorias, ictus, hipertensión, lesión cerebral traumática, autismo y malaria. Los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un HDACI presente a un individuo que lo necesita.

Los presentes métodos también abarcan la administración de un segundo agente terapéutico al individuo además de un presente HDACI. El segundo agente terapéutico se selecciona entre agentes, tales como fármacos y adyuvantes, conocidos por su utilidad en el tratamiento de la enfermedad o dolencia que afecta al individuo, por ejemplo, un agente quimioterapéutico y/o radiación conocida por su utilidad en el tratamiento de un cáncer en particular.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo saturado de cadena lineal y ramificada, cuyos ejemplos no limitativos incluyen metilo, etilo, y grupos de cadena lineal y ramificada de propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, y octilo que contiene el número indicado de átomos de carbono. El término C_n significa que el grupo alquilo tiene "n" átomos de carbono.

El término "alquileno" se refiere a un resto bidentado obtenido al retirar dos átomos de hidrógeno de un alcano. Un "alquileno" está situado entre otros dos grupos químicos y sirve para conectarlos. Un ejemplo de un grupo alquileno es $-(CH_2)_n-$. Un grupo alquilo, por ejemplo, metilo, o alquileno, por ejemplo, $-CH_2CH_2-$, puede estar sustituido, independientemente, con uno o más de grupos halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxi, alcoxi, nitro, ciano, alquilamino, y amino, por ejemplo.

El término "alquenilo" se define de forma idéntica a "alquilo", salvo por contener un doble enlace carbono-carbono, por ejemplo, etenilo, propenilo, y butenilo. El término "alquenileno" se define idénticamente a "alquileno" salvo por contener un doble enlace carbono-carbono. El término "alcdienileno" se define idénticamente a "alquenileno" salvo grupo que el grupo contiene dos dobles enlaces carbono-carbono, tanto conjugados como no conjugados.

El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más, y típicamente de uno a tres, heteroátomos en la cadena de carbono del grupo alquilo. Los heteroátomos, independientemente, se seleccionan entre O, S, y NR, en la que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. Un término como "heteroalquil C_{1-6}" significa que el grupo contiene de 1 a 6 átomos de carbono además de los heteroátomos.

El término "perfluoroalquilo" se define como un grupo alquilo en el que todos los átomos se han sustituido por átomos de flúor.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halo" y "Hal" se definen como flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "hidroxi" se define como -OH.

El término "alcoxi" se define como -OR, en la que R es alquilo. El término "perfluoroalcoxi" se define como un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de flúor.

El término "amino" se define como $-NR_2$, en la que cada grupo R, independientemente, es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilen C_{1-3} arilo, heteroarilo, o arilo, o ambos grupos R se toman junto con el N al que están unidos para formar un anillo de 4 a 8 miembros.

El término "nitro" se define como $-NO_2$.

El término "ciano" se define como -CN.

El término "trifluorometilo" se define como $-CF_3$.

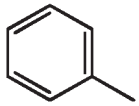
El término "trifluorometoxi" se define como $-OCF_3$.

El término "Ac" se define como $-C(=O)CH_3$.

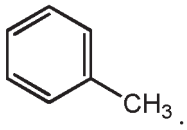
El término "tBu" se define como butilo terciario, es decir $-C(CH_3)_3$.

El término "Boc" se define como *terc*-butoxicarbonilo.

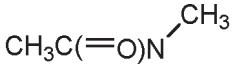
Tal como se usa en el presente documento, los compuestos tales como



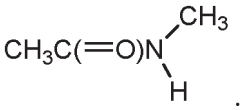
son una abreviatura de



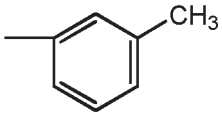
Además, los compuestos tales como



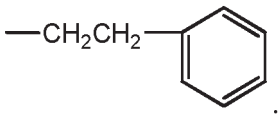
son una abreviatura de



Tal como se usa en el presente documento, los grupos tales como alquilfenilo C_{1-3}significan un grupo alquilo C_{1-3} unido a un anillo de fenilo, por ejemplo,

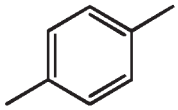


grupos tales como alquilenfenilo C_{1-3} significan un grupo fenilo unido a un grupo alquileno C_{1-3}, por ejemplo,



Tal como se usa en el presente documento, el término"Arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico, por ejemplo, fenilo. Salvo que se indique otra cosa, un grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, y en particular de uno a cinco, grupos seleccionados independientemente entre, por ejemplo, halo, alquilo, alquenilo, $-OCF_3$, $-NO_2$, -CN, -NC, -OH, alcoxi, amino, alquilamino, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo, alquinilo, cicloalquilo, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, sililo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamida, aldehído, heterocicloalquilo, trifluorometilo, arilo y heteroarilo. Los grupos arilo ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, fenilo, clorofenilo, metilfenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, nitrofenilo, 2,4-metoxiclorofenilo, y similares.

El término "arileno" se refiere a un grupo arilo bidentado que se une a otros dos grupos y sirve para conectar dichos grupos, por ejemplo,



El término "alquilen C_{1-4}arilenalquileno C_{1-4}" significa

y sirve para conectar otros dos grupos.

El término "alquilen C_{1-6}arileno" significa

y sirve para conectar otros dos grupos.

El término "alquilen C_{2-6}arilenalquilen C_{1-4}" significa

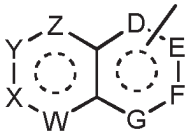
y sirve para conectar otros dos grupos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere un sistema de anillo monocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en un anillo aromático. Salvo que se indique otra cosa, un grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, y en particular de uno a cuatro, sustituyentes seleccionados entre, por ejemplo, halo, alquilo, alquenilo, $-OCF_3$, $-NO_2$, -CN, -NC, -OH, alcoxi, amino, alquilamino, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo, alquinilo, cicloalquilo, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, sililo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamida, aldehído, heterocicloalquilo, trifluorometilo, arilo y heteroarilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, aunque no de forma limitativa, tienilo, furilo, oxazolilo, tiofenilo, triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, oxazolilo, pirrolilo, y triazinilo.

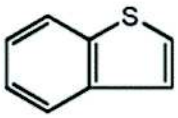
Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo C_{3-8}" significa un anillo monocíclico alifático que contiene de tres a ocho átomos de carbono, tanto saturados como insaturados.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" significa un anillo monocíclico o bicíclico alifático que contiene de 3 a 10 átomos en total, tanto saturados como insaturados, de los que de uno a cinco de los átomos se seleccionan independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el resto de los átomos son carbono.

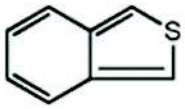
De acuerdo con la presente divulgación, un sistema de anillo bicíclico



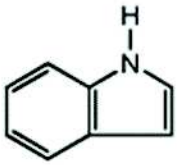
puede ser, por ejemplo, un resto de:



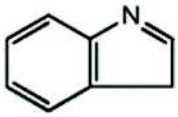
benzo[a]tiofeno
(tionafteno)



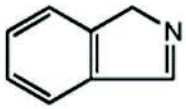
benzo[c]tiofeno
(isotionafteno)



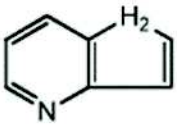
indol



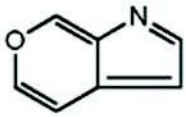
3H-indol
(indolenina)



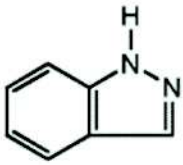
1H-isoindol



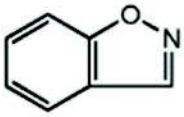
ciclopenta[b]piridina)



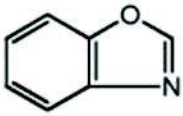
pirano [3,4-b]-pirrol)



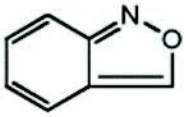
imidazol



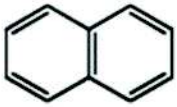
indoxazina
(bencisoxazol)



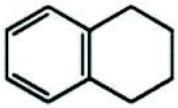
benzoxazol



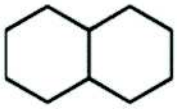
antranilo



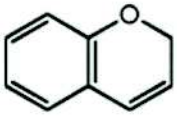
naftaleno



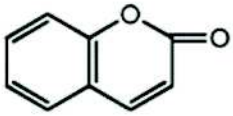
tetralina



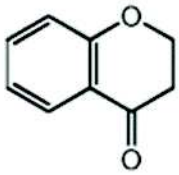
decalina
(biciclo[4,4,0]-decano)



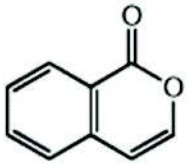
2H-1-benzopirano
(2H-cromeno)



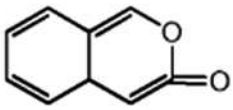
cumarina
(1,2-benzopirona)

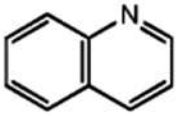


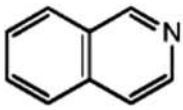
cumarina-4-ona
(1,4-benzopirona)

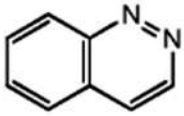


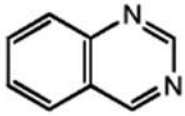
isocromen-1-ona
(isocumarina)

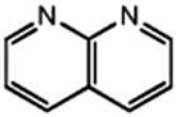

isocrom-3-ona

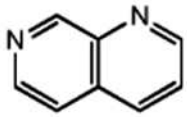

quinolina

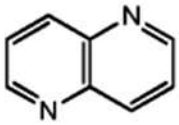

isoquinolina

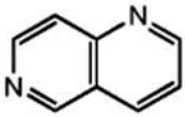

cinolina

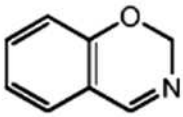

quinazolina

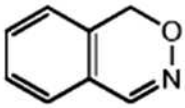

naftiridina

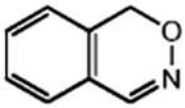

pirido[3,4-b]-piridina

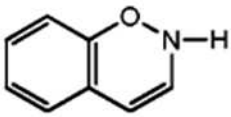

pirido[3,2-b]-piridina

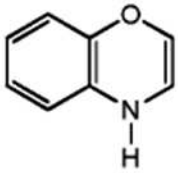

pirido[4,3-b]-piridina

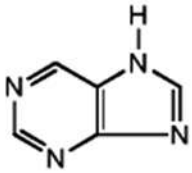

2H-1,3-benzoxazina

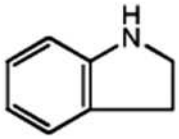

1H-2,3-benzoxazina

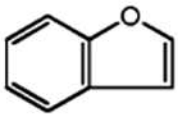

4H-3,1-benzoxazina

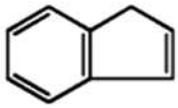

2H-1,2-benzoxazina

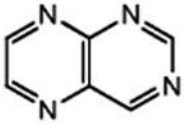

4H-1,4-benzoxazina

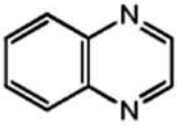

purina

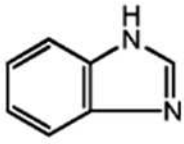

indolina

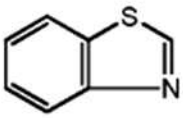

benzo(b)furano


indeno

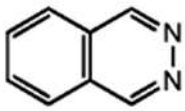

pteridina


quinoxalina


bencimidazol


benzotiazol

y


ftalzina

El enlazador L puede estar unido a cualquier átomo D, E, F, G, W, X, Y, o Z y, en algunas realizaciones preferidas, en enlazador L está unido a un átomo de nitrógeno del sistema de anillo bicíclico.

De acuerdo con la presente divulgación, anillo

es un anillo alifático o aromático de cinco o seis miembros. Por ejemplo, el anillo puede ser

ciclohexilo

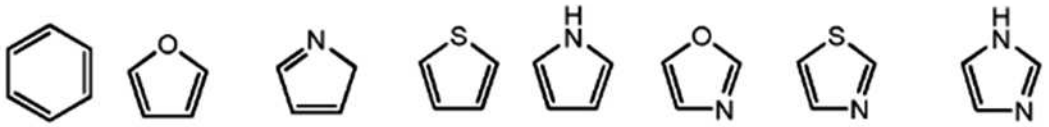
ciclohexenilo

ciclopentilo

ciclopentenilo

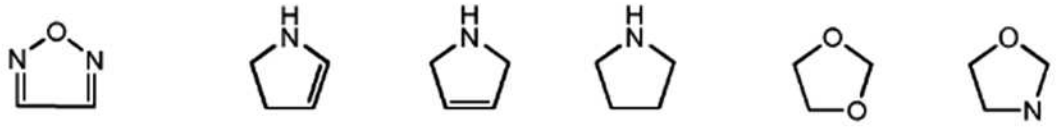
cicloheptilo

cicloheptenilo



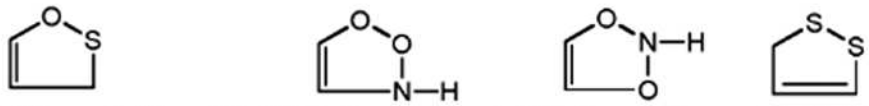
fenilo, furanilo, 2H-pirrolilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo

pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo

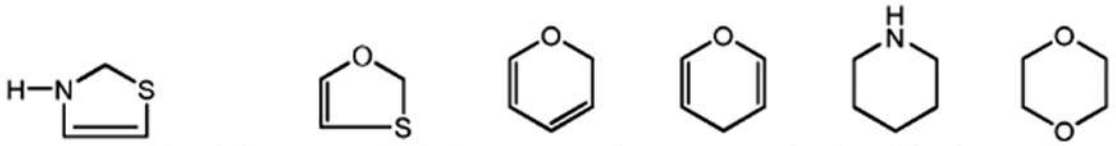


1,2,5-oxadiazolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo

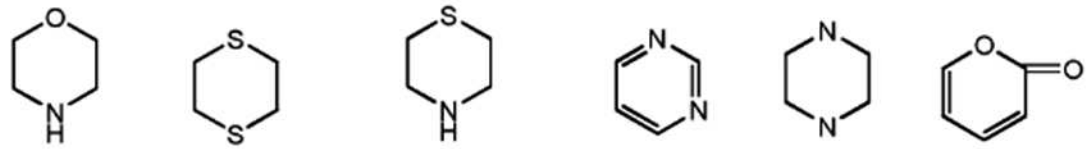
2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, 3H-pirrolilo, 1,3-ditiolilo



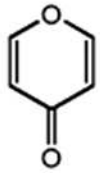
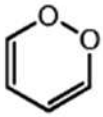
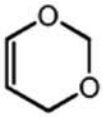
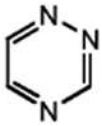
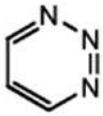
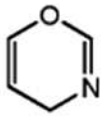
3H-1,2-oxatiolilo, 3H-1,2,3-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, 1,2-ditiolilo

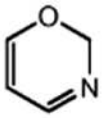
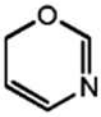
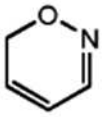
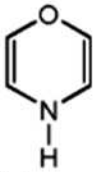
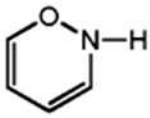


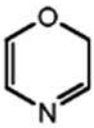
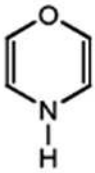
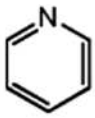
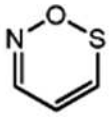
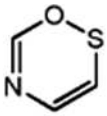
5H-1,2,5-oxatiazolilo, 1,3-oxatiolilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo

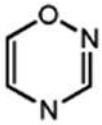
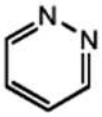
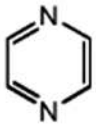
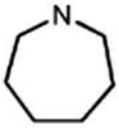
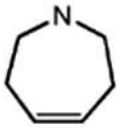


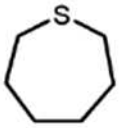
morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, pirimidinilo, piperazinilo, 2-pironilo


4-pironilo,

1,2-dioxinilo,

1,3-dioxinilo,

1,2,4-triazinilo,

1,2,3-triazinilo,

4H-1,3-oxazinilo,


2H-1,3-oxazinilo,

6H-1,3-oxazinilo,

6H-1,2-oxazinilo

4H-1,4-oxazinilo

2H-1,2-oxazinilo,

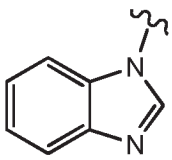
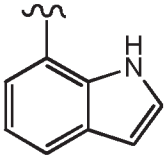
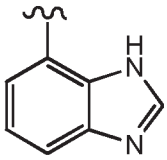
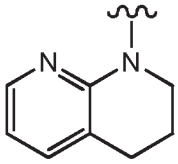
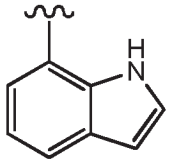
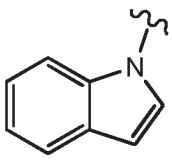

1,4-oxazinilo,

p-isoxazinilo,

piridinilo,

1,2,6-oxatiazinilo,

1,2,5-oxatiazinilo,

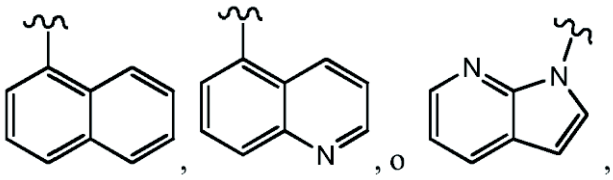

1,4,2-oxadiazinilo,

piridazinilo,

pirazinilo,

azacicloheptilo,

azacicloheptenilo,

oxacicloheptilo y

tiacicloheptilo.

El enlazador L puede estar unido a cualquier átomo U, V, W, X, Y, o Z, y preferentemente está unido a un carbono de nitrógeno o de carbono del anillo.

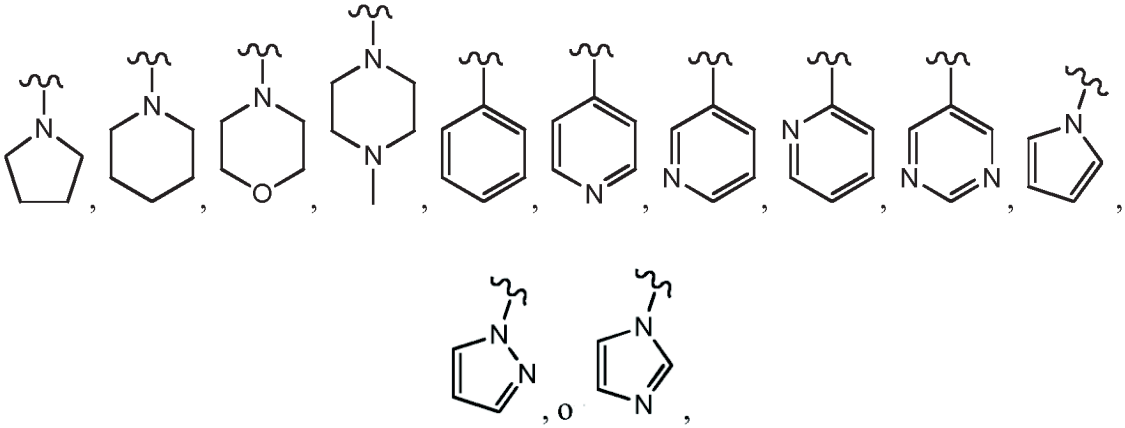
En algunas realizaciones, un grupo protector bicíclico tiene una estructura:


,

,

,

,

,

,



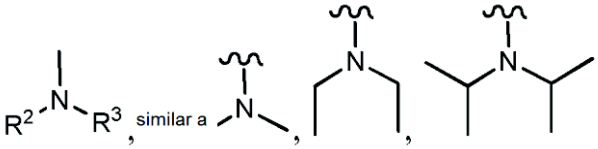
tanto no sustituida como sustituida uno o más R^1.

En algunas realizaciones, un grupo protector monocíclico tiene una estructura:

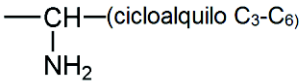


tanto no sustituida como sustituida uno o más grupos R^1.

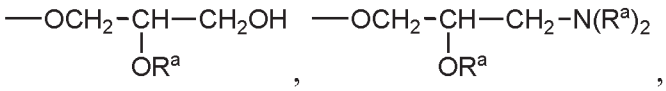
En algunas realizaciones, un grupo protector alicíclico tiene una estructura en la que A es N, por ejemplo,



En algunas realizaciones, los sustituyentes R^1 en el grupo protector, de existir alguno, preferentemente son nada, hidrógeno, OR^a, halo, alquilo C_{1-6}, arilo, heterocicloalquilo, $-(CH_2)C_{1-4}$heterocicloalquilo, $-(CH_2)_{1-4}N(R^a)_2$,



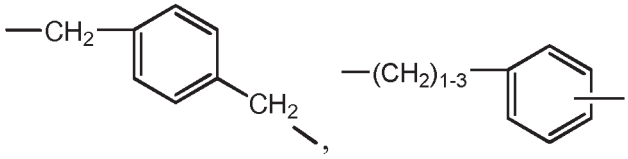
$-O-(CH_2)_{1-4}N(R^a)_2$,



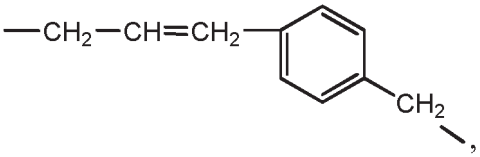
o $-C(=O)N(CH_2)_{1-4}N(R^a)_2$.

En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6} y heteroarilo.

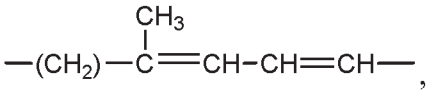
En otras realizaciones preferidas, L está vacío, $-(CH_2)_{1-6}-$,



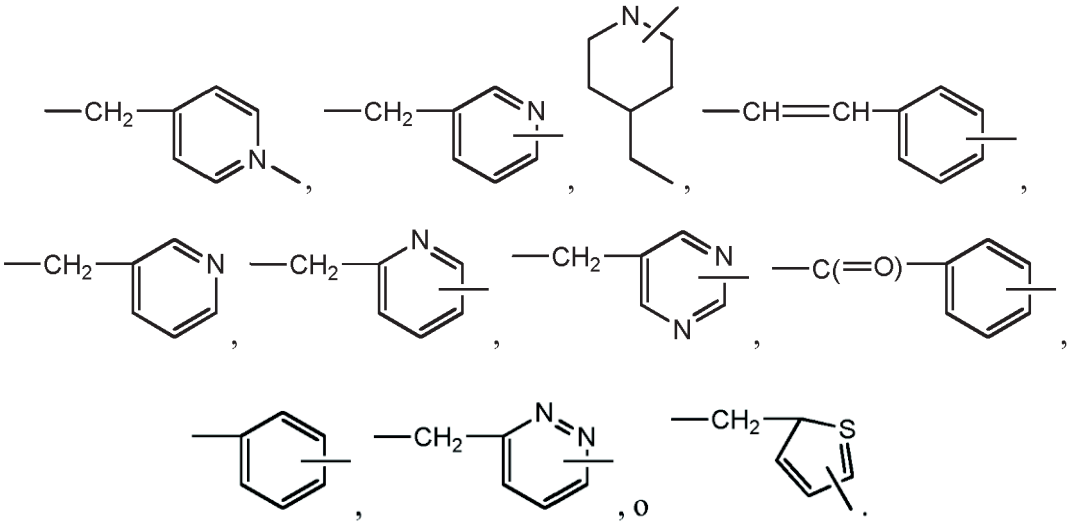
opcionalmente sustituido con halo, CF_3, o CN,



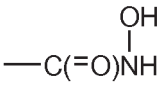
$-CH_2-CH=CH-CH=CH-$,

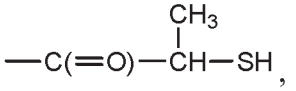


$-(CH_2)_2-CH=CH-CH=CH_2-$, $-(CH_2)_{0-6}-NH-$,

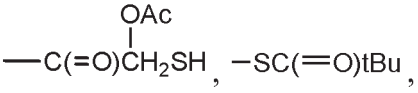


En otras realizaciones preferidas más, M es

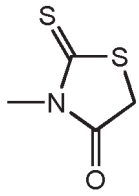
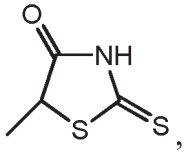


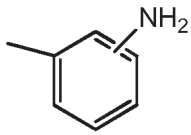
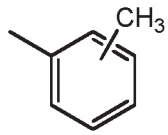


$-C(=O)CH_2SH$ $-CH_2SH$,

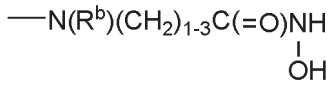


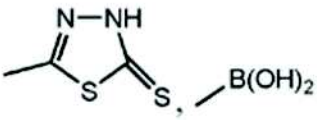
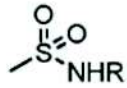
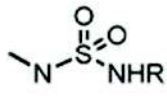
$-SC(=O)CF_3$, $-S(CH_2)_{1-3}C(=O)CF_3$, $-CH_2SAc$,

 ,  ,

 ,  ,

-NH-C(=O)CH_2SH,

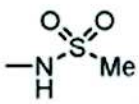
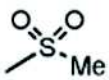
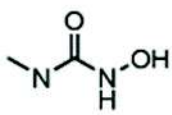
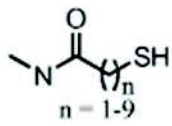
 ,

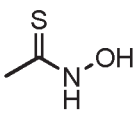
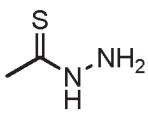
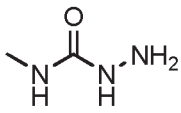
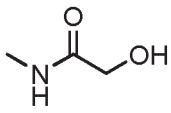
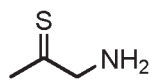
 ,  , R-H o alquilo o -OH,  , R-H o alquilo o -OH, —C(=O)C(=O)NHR R-H o alquilo,

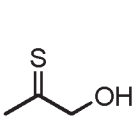
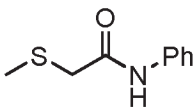
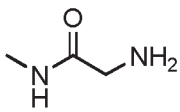
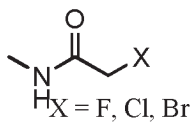
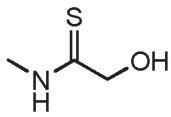
R es arilo

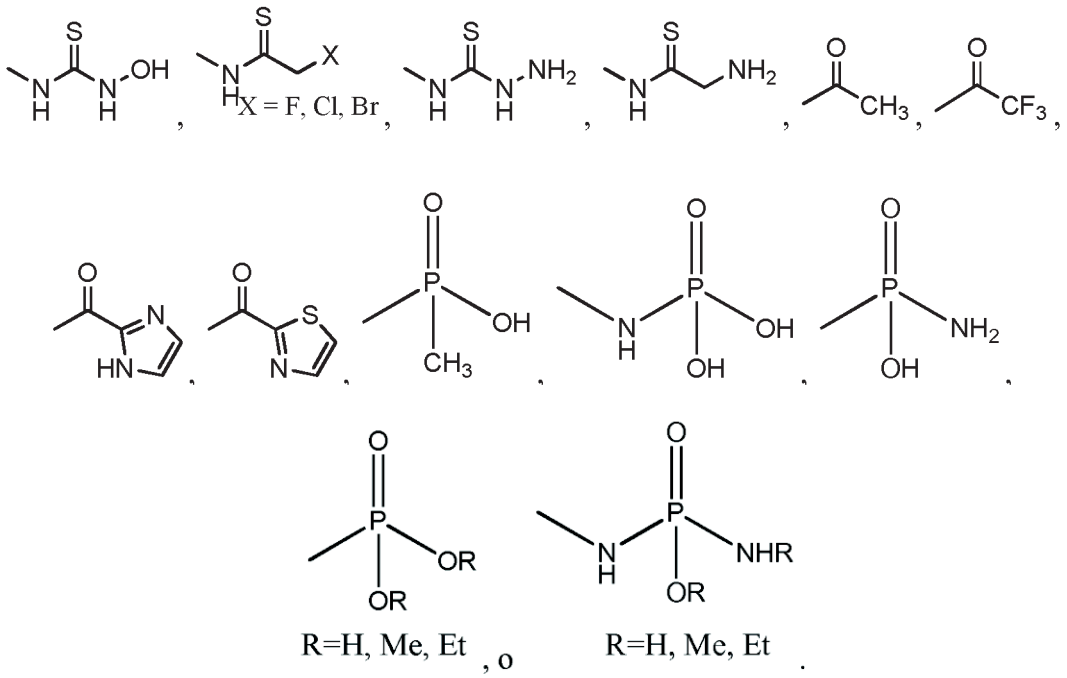
R=OH, NH_2
NHOMe, NMeOH, alquilo C_{1-4}
CF_3, heterociclo,
$NHSO_2CH_3$, $NHSO_2CF_3$,
NH-alquilo, NMe_2, OR^b,
haloalquilo C_{1-4}, arilo, heteroarilo —C(=O)NHNHR
, cicloalquilo C_{3-8}, heterocicloalquilo C_{3-10}, R-H o alquilo,

—O(CH_2)$_{1-3}$C(=O)NH(OH), —C(=O)OR R-H o alquilo, —C(=O)N(CH_2)$_{1-3}$N(R)$_2$ R-H o alquilo, —N(OH)C(=O)R R-H o alquilo,

—NC(=O)CH_2SR R-H o alquilo,  ,  ,  ,  , n = 1-9,

 ,  , —SR R = H, Ac, Me,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  X = F, Cl, Br,  ,



Adicionalmente, sales, profármacos, hidratos, compuestos isotópicamente marcados, marcados para fluorescencia, y cualesquiera otras derivaciones relevantes para la terapia o el diagnóstico de los presentes HDACI también se divulgan en el presente documento y se pueden utilizar en los métodos divulgados en el presente documento. La presente invención incluye además todos los posibles estereoisómeros e isómeros geométricos de los presentes compuestos. La presente invención incluye tanto compuestos racémicos e isómeros ópticamente activos. Cuando un HDACI presente se desea como un enantiómero individual, este se puede obtener bien por resolución del producto final o mediante síntesis estereoespecífica a partir de bien el material de partida isoméricamente puro o el uso de un reactivo quiral auxiliar, por ejemplo, véase Z. Ma et al., Tetrahedron: Asymmetry, 8(6), páginas 883-888 (1997). La resolución del producto final, de un compuesto intermedio o de un material de partida se puede obtener por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Adicionalmente, en situaciones donde son posibles tautómeros de un compuesto presente, la presente invención pretende incluir todas las formas tautómeras de los compuestos.

En el presente documento también se divulgan profármacos de los presentes compuestos. Está bien establecido que un enfoque de profármaco, en el que un compuesto se derivatiza de una forma adecuada para su formulación y/o administración, se libera después como fármaco *in vivo,* se ha utilizado con éxito para alterar transitoriamente (por ejemplo, de forma biorreversible) las propiedades fisicoquímicas del compuesto (véanse, H. Bundgaard, Ed., "Design of Prodrugs", Elsevier, Ámsterdam, (1985); R.B. Silverman, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic Press, San Diego, capítulo 8, (1992); K.M. Hillgren et al., Med. Res. Rev., 15, 83 (1995)). Los profármacos específicos de los HDACI se analizan en el documento WO 2008/055068.

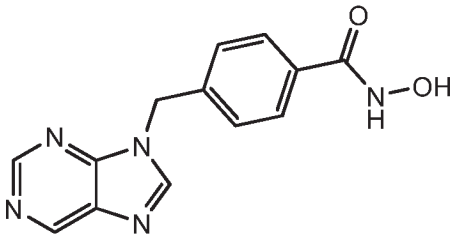
Los compuestos de acuerdo con una realización pueden contener uno o más grupos funcionales. Los grupos funcionales, si se desea o es necesario, se pueden modificar para proporcionar un profármaco. Los profármacos adecuados incluyen, por ejemplo, derivados de ácido, tales como amidas y ésteres. Los expertos en la materia también apreciarán que los N-óxidos se pueden usar como profármaco.

Los compuestos de acuerdo con una realización pueden existir como sales. La sales farmacéuticamente aceptables de los presentes HDACI frecuentemente se prefieren en los métodos de la invención. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de formas de ion híbrido de los presentes compuestos. Las sales de los presentes compuestos se pueden preparar durante el aislamiento y purificación final de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto con un ácido que tanga un catión adecuado. Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos pueden ser sales de adición de ácidos formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos que se pueden utilizar para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como nítrico, bórico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico, tartárico, y cítrico. Los ejemplos no limitantes de sales de compuestos de la invención incluyen, aunque no de forma limitativa, las sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, 2-hidroxietansulfonato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerolfosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, succinato, fumarato, maleato, ascorbato, isetionato, salicilato, metanosulfonato, mesitilenosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilproprionato, picrato, pivalato, propionato, tricloroacetato, trifluoroacetato,

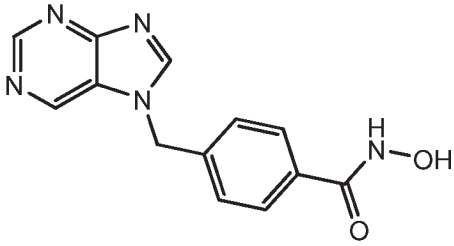
fosfato, glutamato, bicarbonato, paratoluenosulfonato, undecanoato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, etanodisulfonato, bencenosulfonato, y p-toluenosulfonato. Además, los grupos amino presentes en los compuestos de la invención pueden estar cuaternizados con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. A la luz de lo anterior, cualquier referencia a los compuestos de la presente invención que aparezcan en el presente documento pretende incluir tanto los presentes compuestos como las sales, hidratos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los presentes compuestos también se pueden conjugar o enlazar a restos auxiliares que fomentan una propiedad beneficiosa del compuesto en un método de uso terapéutico. Dichos conjugados pueden potenciar la administración de los compuestos a un sitio o región anatómica de interés (por ejemplo, un tumor), permitir concentraciones terapéuticas sostenidas de los compuestos en células diana, alterar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los compuestos, y/o mejorar el índice terapéutico o el perfil de seguridad de los compuestos. Los restos auxiliares adecuados incluyen, por ejemplo, aminoácidos, oligopéptidos o polipéptidos, por ejemplo, anticuerpos, tales como anticuerpos monoclonales, y otros anticuerpos diseñados mediante ingeniería genética; y ligando naturales o sintéticos de los receptores en células o tejidos diana. Otros auxiliares adecuados incluyen restos de ácido graso o de lípidos que fomentan la biodistribución y/o la captación del compuesto por las células diana (véase, por ejemplo, Bradley et al., Clin. Cancer Res. (2001) 7:3229).

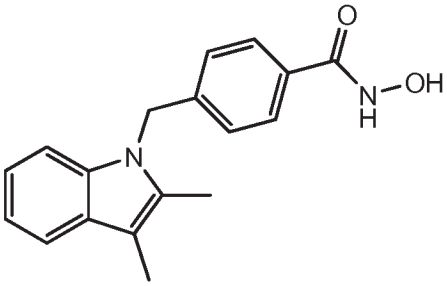
Los compuestos específicos de la presente invención incluyen



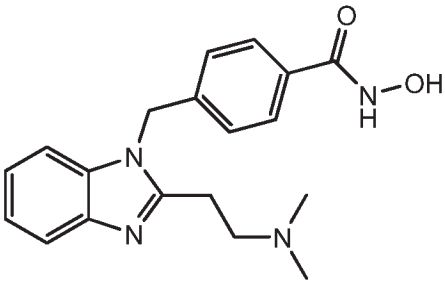
12 ,



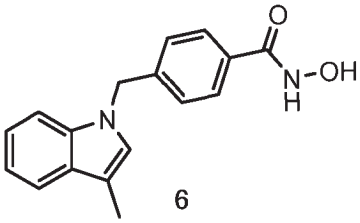
14 ,



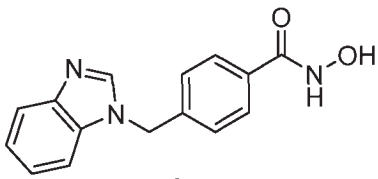
8 ,



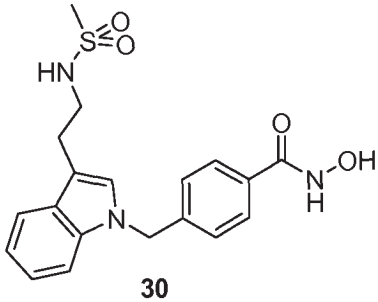
38 ,



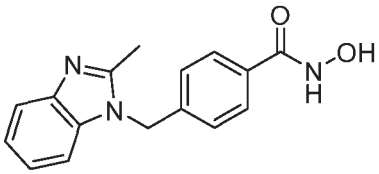
6 ,

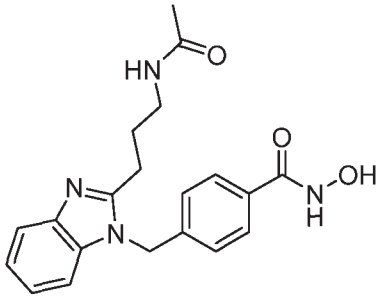


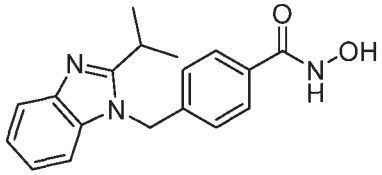
27 ,



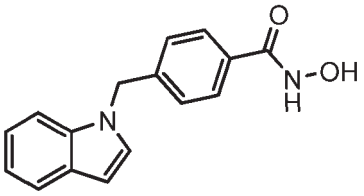
30 ,

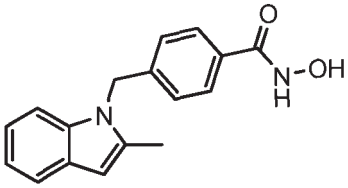


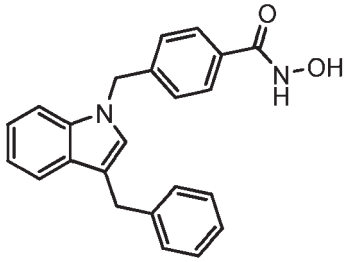
32, 

36, 

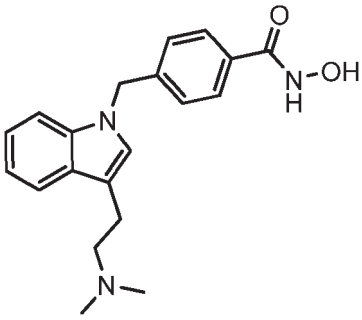
39,



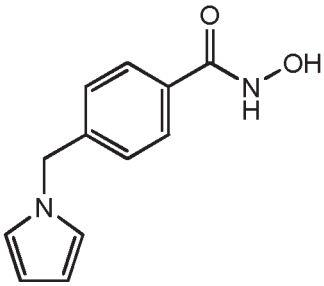
2, 

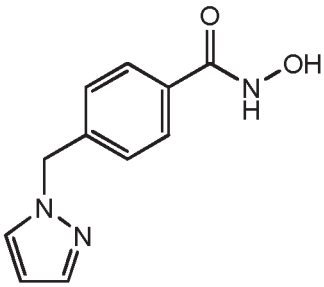
4, 

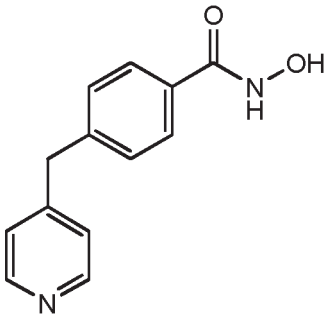
10,



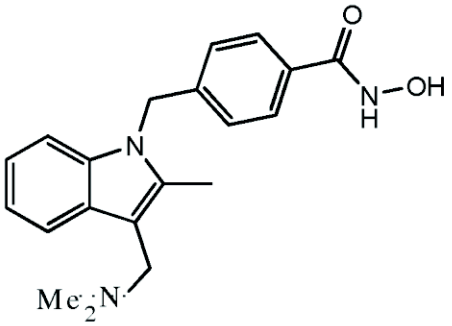
19,



41, 

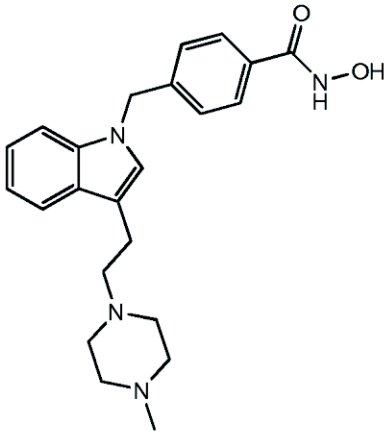
43, 

45,



21

, y



17

.

MÉTODOS SINTÉTICOS

Los siguientes esquemas sintéticos son representativos de las reacciones utilizadas para sintetizar los presentes HDACI. Las modificaciones y los esquemas alternativos para preparar los HDACI de la invención están fácilmente comprendidos en las capacidades de las personas expertas en la materia.

En los métodos sintéticos, los ejemplos, y en la totalidad de la memoria descriptiva, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

DMF	dimetilformamida
min	minutos
TLC	cromatografía en capa fina
CH_2Cl_2	cloruro de metileno
MeOH	metanol
Na_2SO_4	sulfato sódico
AcOH	ácido acético
EM	espectrometría de masas
Na_2CO_3	carbonato de sodio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
H o h	horas
$NaHCO_3$	bicarbonato de sodio
HCl	ácido clorhídrico
g	gramo
mol	mol
mmol	milimoles
ml	mililitro
H_2SO_4	ácido sulfúrico
NaH	hidruro de sodio
TMS	tetrametilsilano
TFA	ácido trifluoroacético
KOH	hidróxido de potasio
NH_4Cl	cloruro de amonio
$NH_2OH{\cdot}HCl$	clorhidrato de hidroxilamina
NaOMe	metóxido de sodio
CD_3OD	metanol deuterado
M	molar
KO^tBu	*terc*-butóxido de potasio
DMSO	Dimetil sulfóxido
KOH	hidróxido de potasio
$NaCNBH_3$	cianoborohidróxido de sodio

(continuación)

N	normal
KI	Yoduro de potasio
$SOCl_2$	cloruro de tionilo
CD_3CN	acetonitrilo deuterado
TA	temperatura ambiente
DME	dimetil éter
$ZnCl_2$	Cloruro de zinc
CuI	yoduro de cobre
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
EtOAc	acetato de etilo
THF	tetrahidrofurano
NaOH	hidróxido de sodio
$PdCl_2(PPh)_3$	dicloro-trifenilfosfino-paladio (II)
Et_3N	trietilamina
$CDCl_3$	cloroformo deuterado
Hz	Hertz

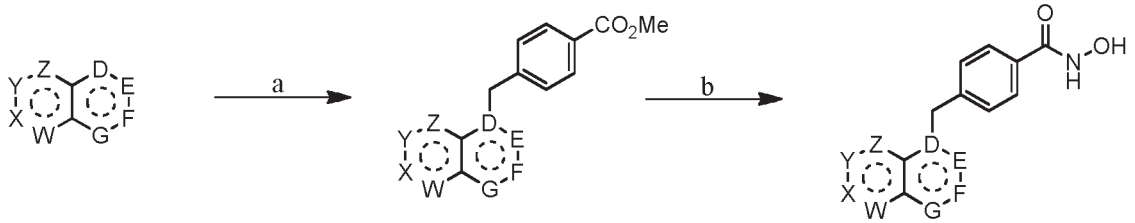
Se deberá entender que los grupos protectores se pueden utilizar de acuerdo con los principios generales de la química sintética orgánica para proporcionar compuestos de la presente invención. Los reactivos formadores de grupos protectores son bien conocidos de las personas expertas en la materia, por ejemplo, véase T.W. Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición", John Wiley and Sons, Inc., NY, N.Y. (1999). Estos grupos protectores se retiran cuando es necesario mediante las condiciones básicas, ácidas o hidrogenolíticas adecuadas conocidas de las personas expertas en la materia. En consecuencia, las personas expertas en la materia pueden preparar compuestos de la presente invención no ejemplificados específicamente en el presente documento.

Métodos y procedimientos sintéticos

Procedimientos

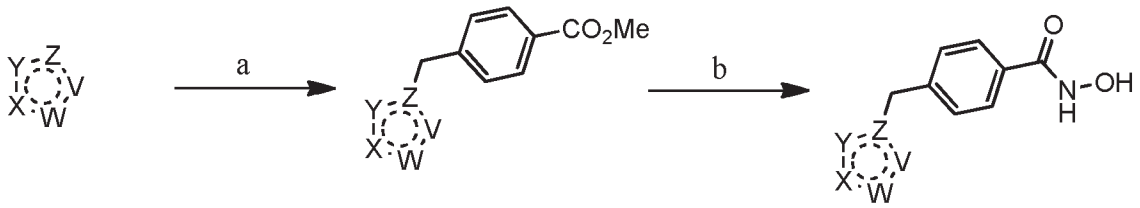
Información general de los procedimientos sintéticos: Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron usando un espectrómetro Bruker con TMS como patrón interno. Se usaron las siguientes abreviaturas normalizadas que indican la multiplicidad: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuartete, quint = quintuplete, m = multiplete, dd = doble doblete, dt = doble triplete y a = amplio. Los experimentos de LRMS se realizaron usando un instrumento Agilent 1100 series LC/MSD con MeCN y H_2O enriquecido con ácido fórmico al 0,1% como fase móvil. Los experimentos HRMS se realizaron usando un instrumento Shimadzu IT-TOF con MeCN y H_2O enriquecido con ácido fórmico al 0,1% como fase móvil. El progreso de la reacción se controló por TLC usando placas de gel de sílice previamente revestidas (gel de sílice Merck 60 F254, 250 µm de espesor). La cromatografía en columna automática realizó usando el aparato CombiFlash Rf disponible de Teledyne ISCO y cartuchos previamente empaquetados (25 o 50 g) cargados con gel de sílice Merck (malla 40-60) junto con las siguientes condiciones: Método 1: 100% hexano, 5 min; EtOAc 0-50 % en hexano, 25 min; EtOAc al 50% en hexano, 5 min. Método 2: 100% DCM, 5 min; MeOH 0-10% en DCM, 20 min, MeOH al 10% en DCM, 5 min. Caudal = 30-40 ml/min (dependiendo del tamaño del cartucho) con un control de longitud de onda a 254 y 280 nm. La HPLC preparativa se realizó con un cromatógrafo de líquidos preparativo Shimadzu con las siguientes especificaciones: Columna: ACE 5 AQ (150 x 21,2 mm) con tamaño de partículas de 5 µm. Método1: MeOH 25-100% en H_2O, 30 min; 100 % de MeOH, 5 min; MeOH 100-25% en H_2O, 4 min; MeOH al 25% en H_2O, 1 min. Método 2: MeOH 8-100% al H_2O, 30 min; 100 % de MeOH, 5 min; MeOH 100-8 % en H_2O, 4 min; MeOH al 8 % en H_2O, 1 min. Caudal = 17 ml/min con un control de longitud de onda a 254 y 280 nm. Ambos disolventes se enriquecieron con TFA al 0,05 %. Cuando sea aplicable (salvo que se especifique otra cosa), se usó bicarbonato unido a resina para neutralizar las sales de ácido trifluoroacético obtenidas durante la purificación mediante HPLC preparativa. La HPLC analítica se realizó usando un instrumento Agilent 1100 series con las siguientes especificaciones: Columna: Luna 5 µ C18(2) 100 A (150 x 4,60 mm) con tamaño de partículas de 5 µm. Caudal = 1,4 ml/min con un control de longitud de onda a 254 nm. Gradiente: MeOH 10-100 % en H_2O, 18 min; 100 % de MeOH, 3 min; MeOH 100-10 % en H_2O, 3 min; MeOH al 10 % en H_2O, 5 min. Ambos disolventes se enriquecieron con TFA al 0,05 %.

A. Esquema sintético general para los compuestos HDACI que contienen un grupo protector bicíclico:



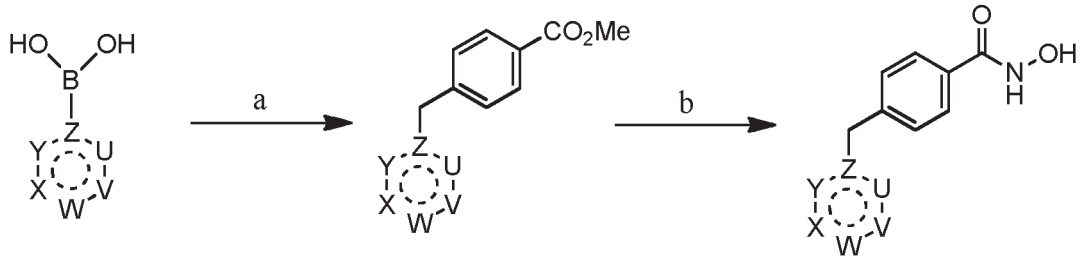
Reactivos y condiciones: a) 4-(bromometil)benzoato de metilo, KO^{t}Bu o NaH, DMF, 80 ºC, 2 h; b) $NH_2OH{\cdot}HCl$, NaOMe, MeOH, 0 °C a ta, 16 h.

B. Esquema sintético general para los compuestos HDACI que contienen un grupo protector monocíclico de cinco miembros:



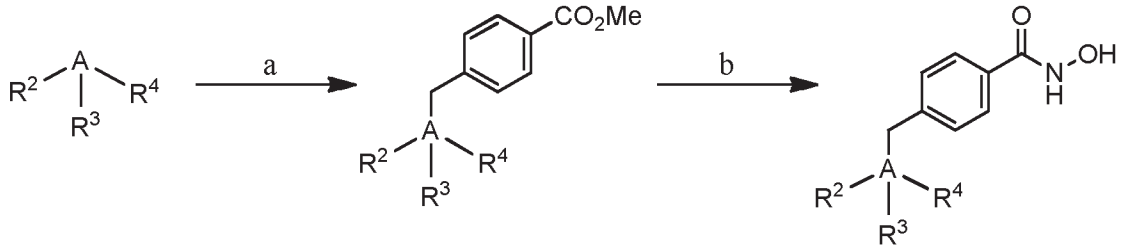
Reactivos y condiciones: a) 4-(bromometil)benzoato de metilo, KO^{t}Bu, DMF, 80 ºC, 2 h; b) $NH_2OH{\cdot}HCl$, NaOMe, MeOH, 0 °C a ta, 16 h.

C. Esquema sintético general para los compuestos HDACI que contienen un grupo protector monocíclico de seis miembros:



Reactivos y condiciones: a) Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), 4-(bromometil)benzoato de metilo, Na_2CO_3, DME o diglima, H_2O, 100 °C, 4 h; b) $NH_2OH{\cdot}HCl$, NaOMe, MeOH, 0 °C a ta, 16 h.

D. Esquema sintético general para los compuestos HDACI que contienen un grupo protector acíclico:



Reactivos y condiciones: a) 4-(bromometil)benzoato de metilo, KO^{t}Bu, DMF, 80 °C, 2 h; b) $NH_2OH{\cdot}HCl$, NaOMe, MeOH, 0 °C a ta, 16 h.

Procedimiento General *A:* Se disolvió NaH (1 mol equiv.) en DMF anhidra (5 ml/mmol) bajo atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C. A esto se añadió el grupo protector bicíclico adecuado (1 mol equiv.) disuelto en DMF anhidra (3 ml/mmol). La reacción se agitó durante 15 min a 0 °C seguido de la adición de 4-(bromometil)benzoato de metilo (1 mol equiv.) en DMF anhidra (2 ml/mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 70 °C y después se inactivó mediante la adición de H_2O (30 ml). Los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc (3 x 30 ml), se lavaron con H_2O (2 x 30 ml) y salmuera (15 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron al vacío.

Procedimiento General B: El éster adecuado se disolvió/suspended en MeOH (3 ml/mmol) y se añadió a una mezcla de $NH_2OH{\cdot}HCl$ (6 mol equiv.) en MeOH (3 ml/mmol) seguido de la adición de NaOMe (8 mol equiv de una

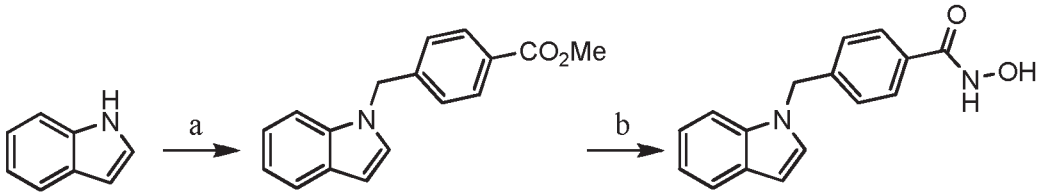
solución al 25 % en MeOH). La mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C seguido de agitación durante 22 h a TA. Cuando la reacción se completó, por evidencia mediante TLC, la reacción se interrumpió mediante la adición de ácido trifluoroacético (5 mol equiv de una solución al 10 % en DMC), se filtró, y la torta de filtro se lavó con más cantidad de MeOH (5-15 ml). El filtrado y el lavado combinados se concentraron después al vacío para producir el producto en bruto que se disolvió en DMF y se purificó por HPLC preparativa.

Procedimiento General C: A un matraz de fondo redondo cargado con 4-(bromometil)benzoato de metilo (1 mol equiv.) en DMF (4 ml/mmol) se añadió el bencimidazol 2-sustituido adecuado (1 mol equiv.) y K_2CO_3 (2 mol equiv.) de forma sucesiva. La mezcla resultante se dejó en agitación a 80 °C durante 2-16 h y la reacción se controló por TLC. Tras completarse, la reacción se interrumpió con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron al vacío.

Procedimiento General D: Se disolvió NaOH sólido (8 mol equiv.) en una solución acuosa al 50 % de NH_2OH (~50 mol equiv.) a 0 °C. A continuación, una solución del éster adecuado (1 mol equiv.) en THF/MeOH (9:9 ml/mmol) se añadió gota a gota a la anteriormente mencionada solución de hidroxilamina intensamente agitada. Tras completarse la adición, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó en agitación 15 min. La reacción se interrumpió con AcOH (10 mol equiv.) y se concentró al vacío para producir el producto en bruto que se disolvió en DMF y se purificó por HPLC preparativa.

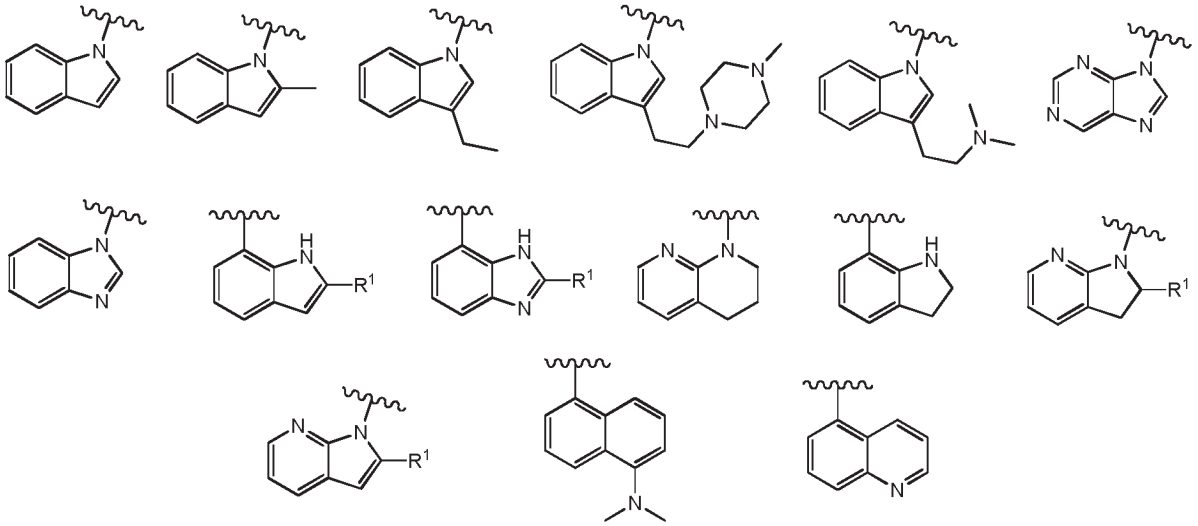
Procedimiento General E: El ácido borónico adecuado (1 mol equiv.), 4-(bromometil)benzoato de metilo (1,2 mol equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)Pd(0) (0,02 mol equiv.), y K_2CO_3 (2,1 mol equiv.) se introdujeron en un tubo seco precintado bajo atmósfera de Ar. Se añadieron diglima (4 ml/mmol) y H_2O (2 ml/mmol) a través del septo de caucho que inmediatamente se sustituyo por el tapón de rosca. La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 4 h. A continuación, la reacción se diluyó con H_2O (20 ml) y los productos orgánicos se extrajeron con DCM (3 x 15 ml), se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron al vacío.

Se preparó un ejemplo de un HDACI presente que tenía un grupo protector bicíclico de la siguiente forma (véase también el Esquema sintético general A):



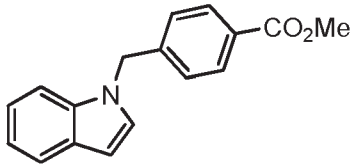
Reactivos y condiciones: a) 4-(bromometil)benzoato de metilo, NaH, DMF, 80 °C, 2 h; b) $NH_2OH{\cdot}HCl$, NaOMe, MeOH, 0 °C a ta, 16 h.

Ejemplos de grupos Cap bicíclicos incluyen, aunque no de forma limitativa:



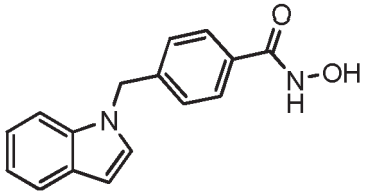
Los HDACI que tienen un grupo protector bicíclico:

4-((1*H*-Indol-1-il)metil)benzoato de metilo (1):



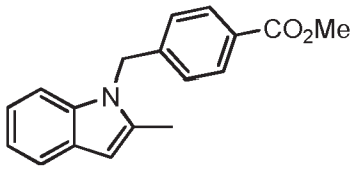
El compuesto del título se preparó a partir de 1H-indol (0,500 g, 4,27 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General A y se purificó usando el método 1 de la cromatografía en columna automatizada. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,860 g, 76 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (d, *J* = 8,23 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,24 (m, 6H), 6,70 (d, *J* = 3,05 (d, *J* = 3,05 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,97 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$: δ 166,7, 142,9, 136,3, 130,1, 129,6, 128,9, 128,4, 126,7, 122,0, 121,2, 119,9, 109,7, 102,2, 52,2, 49,8. ESI-HRMS: calc. para $C_{17}H_{15}NO_2$: $[M+H]^+$ = 266,1176 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 266,1182 *m/z.*

4-((1*H*-Indol-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (2) (de acuerdo con la invención):



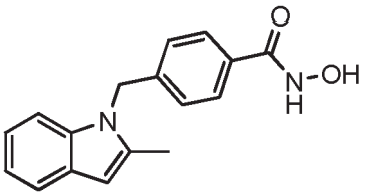
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo **1** (0,840 g, 3,17 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 1) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,443 g, 53%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,14 (s, 1H), 9,01 (a, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 7,77 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 164,4, 141,9, 136,1, 132,3, 129,6, 128,7, 127,6, 127,3, 121,7, 120,9, 119,6, 110,5, 101,6, 49,2. ESI-HRMS: calc. para $C_{16}H_{14}N_2O_2$: $[M+H]^+$ = 267,1128 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 267,1137 *m/z.*

4-((2-Metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (3):



El compuesto del título se preparó a partir de 2-metil-1*H*-indol (2,00 g, 15,3 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General A y se purificó usando el método 1 de la cromatografía en columna automatizada. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (2,87 g, 67 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 166,4, 144,5, 137,2, 137,1, 130,0, 128,9, 128,2, 126,8, 120,9, 119,8, 119,7, 109,9, 100,7, 52,5, 45,9, 12,8.

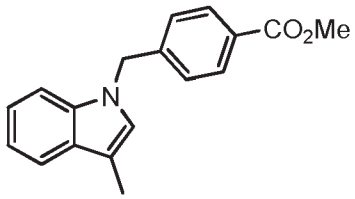
***N*-Hidroxi-4-((2-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzamida (4) (de acuerdo con la invención):**



El compuesto del título se sintetizó a partir de etil 4-((2-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo **3** (0,259 g, 0,937 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 1) y se aisló en forma de un sólido de color pardo claro (86 mg, 33%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,13 (s, 1H), 8,96 (a, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H),

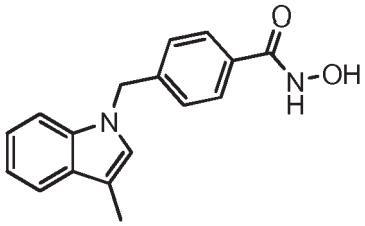
7,46 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (m, 4H), 6,31 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 166,0, 142,5, 136,6, 136,0, 128,9, 127,9, 127,0, 126,1, 120,6, 119,5, 119,4, 108,6, 100,5, 45,7, 12,3. ESI-HRMS: calc. para $C_{17}H_{16}N_2O_2$: $[M+H]^+$ = 281,1285 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 281,1283 *m/z.*

4-((3-Metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (5):



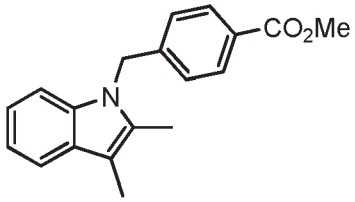
El compuesto del título se preparó a partir de 3-metil-1*H*-indol (0,500 g, 3,81 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General A y se purificó usando el método 1 de la cromatografía en columna automatizada. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,668 g, 63 %). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,24 (m, 5H), 6,94 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$: δ 166,7, 143,1, 136,5, 130,0, 129,4, 129,0, 126,6, 125,7, 1221,8, 119,1, 119,0, 109,3, 71,8, 52,1, 49,5, 9,6. ESI-HRMS: calc. para $C_{18}H_{17}NO_2$: $[M+H]^+$ = 280,1332 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 280,1322 *m/z.*

***N*-Hidroxi-4-((3-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzamida (6) (de acuerdo con la invención):**



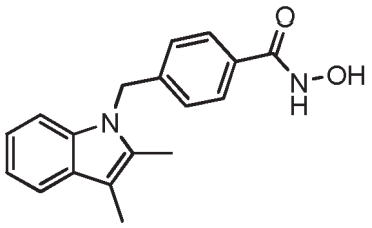
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((3-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo **5** (0,200 g, 0,716 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 1) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,108 g, 54%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,13 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,06 (td, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (td, *J* = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,27 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 166,48, 142,50, 136,57, 131,08, 128,99, 126,97, 126,49, 125,78, 121,15, 118,39, 118,35, 110,36, 109,09, 48,62, 8,25. ESI-HRMS: calc. para $C_{17}H_{16}N_2O_2$: $[M+H]^+$ = 279,1139 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 279,1144 *m/z.*

4-((2,3-Dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (7):



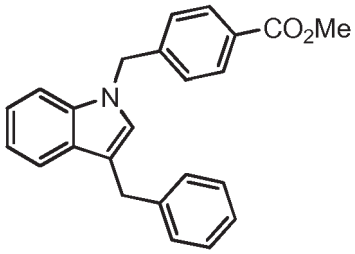
El compuesto del título se preparó a partir de 2,3-dimetil-1*H*-indol (0,500 g, 3,44 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General A y se purificó usando el método 1 de la cromatografía en columna automatizada. El producto se aisló como un aceite viscoso de color amarillo (0,652 g, 65%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (dd, *J* = 3,1 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$: δ 166,8, 143,5, 136,3, 132,2, 130,1, 129,2, 128,7, 126,0, 121,0, 119,1, 118,1, 108,6, 107,4, 52,1, 46,4, 10,1, 8,9. ESI-HRMS: calc. para $C_{19}H_{19}NO_2$: $[M+H]^+$ = 294,1489 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 294,1503 *m/z.*

4-((2,3-Dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (8) (de acuerdo con la invención):



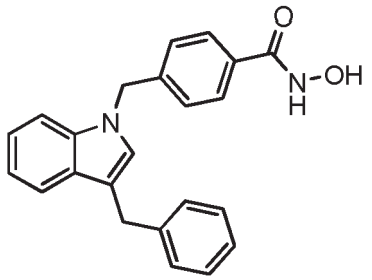
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo **7** (0,632 g, 2,15 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 1) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,487 g, 77%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,13 (s, 1H), 9,00 (a, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,01 (m, 4H), 5,43 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 164,4, 142,4, 136,4, 133,0, 132,1, 128,6, 127,6, 126,5, 120,9, 119,0, 118,1, 109,6, 106,5, 45,9, 10,3, 9,2. ESI-HRMS: calc. para $C_{18}H_{18}N_2O_2$: $[M+H]^+$ = 295,1441 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 295,1453 *m/z*.

4-((3-Bencil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (9):



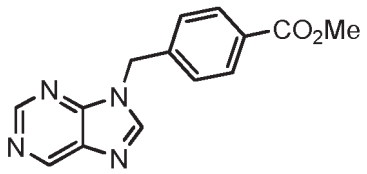
A una solución de 4-((1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo **1** (0,250 g, 0,94 mmol) y benzaldehído (96 µl, 0,94 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió $SiEt_3H$ (0.45 ml, 2,83 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (0,14 ml, 1,88 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación la reacción se ajustó a pH 10 con NaOH 2 N y los productos orgánicos se extrajeron con DCM (3 x 15 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título se aisló usando y se purificó usando el método 1 de la cromatografía en columna automatizada (0,262 g, 78%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 4H), 7,23-7,10 (m, 6H), 6,87 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$: δ 166,8, 143,0, 141,2, 136,8, 130,1, 129,5, 128,7, 128,4, 128,3, 126,6, 126,5, 126,0, 122,1, 119,5, 119,3, 115,4, 109,6, 52,2, 49,7, 31,6.

4-((3-Bencil-1*H*-indol-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (10) (de acuerdo con la invención):



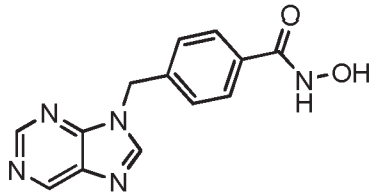
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((3-bencil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo **9** (0,200 g, 0,563 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 1) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 40%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,20 (a, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (m, 6H), 7,15 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,05 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD): δ 164,48, 142,06, 141,91, 136,63, 132,18, 128,83, 128,68, 128,06, 127,57, 127,41, 127,29, 126,17, 121,83, 119,44, 119,19, 114,53, 110,45, 49,01, 31,30. ESI-HRMS: calc. para $C_{23}H_{20}N_2O_2$: $[M+H]^+$ = 357,1598 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 357,1597 *m/z*.

4-((9*H*-Purin-9-il)metil)benzoato de metilo (11):



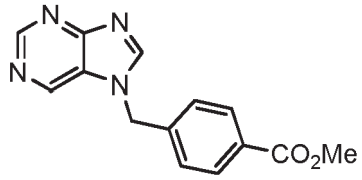
El compuesto del título se preparó a partir de 9H-purina (0,500 g, 3,81 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General A (sustituyendo KO^{t}Bu por NaH) y se purificó usando el método 2 de la cromatografía en columna automatizada. El pH se ajustó a 10 con NaOH 1 N antes de la extracción con EtOAc. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,287 g, 64 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,20 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,62 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165,9, 152,3, 151,2, 148,0, 147,2, 141,7, 133,7, 129,7, 129,2, 127,8, 52,2, 46,1. ESI-HRMS: calc. para $C_{14}H_{12}N_4O_2$: $[M+H]^+$ = 269,1033 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 269,1032 *m/z.*

4-((9H-Purin-9-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (12) (de acuerdo con la invención):



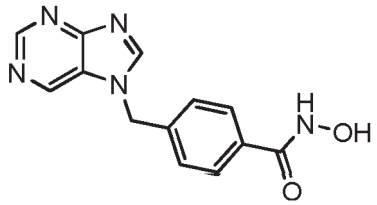
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((9H-purin-9-il)metil)benzoato de metilo **11** (0,287 g, 1,07 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (288 mg, 45%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,18 (a, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,58 (s, 2H), 3,73 (a, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 164,2, 152,6, 151,5, 148,4, 147,5, 139,8, 134,0, 132,9, 128,0, 127,8, 46,5. ESI-HRMS: calc. para $C_{13}H_{11}N_5O_2$: $[M+H]^+$ = 270,0986 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 270,0992 *m/z.*

4-((7*H*-Purin-7-il)metil)benzoato de metilo (13):



El compuesto del título se preparó a partir de 9H-purina (0,500 g, 3,81 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General A (sustituyendo KO^{t}Bu por NaH) y se purificó usando el método 2 de la cromatografía en columna automatizada. El pH se ajustó a 10 con NaOH 1 N antes de la extracción con EtOAc. El producto se aisló como un aceite viscoso de color amarillo (0,108 g, 24 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,16 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,74 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 165,9, 160,4, 152,0, 150,2, 141,2, 140,6, 129,8, 129,5, 128,0, 125,0, 52,2, 48,4. ESI-HRMS: calc. para $C_{14}H_{12}N_4O_2$: $[M+H]^+$ = 269,1033 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 269,1036 *m/z.*

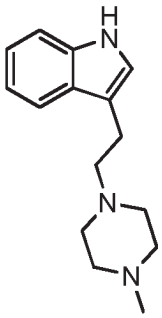
4-((7H-Purin-7-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (14) (de acuerdo con la invención):



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((7H-purin-7-il)metil)benzoato de metilo **13** (0,108 g, 0,40 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 46%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,21 (a, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,75 (a, 1H), 5,68 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 164,1, 160,7,

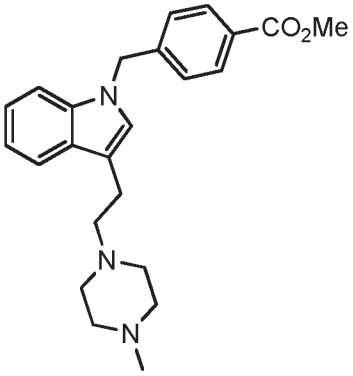
152,5, 150,3, 141,2, 139,3, 133,1, 128,2, 127,9, 125,3, 48,8. ESI-HRMS: calc. para $C_{13}H_{11}N_5O_2$: $[M+H]^+$ = 270,0986 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 270,0984 *m/z.*

3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-1*H*-indol (15).



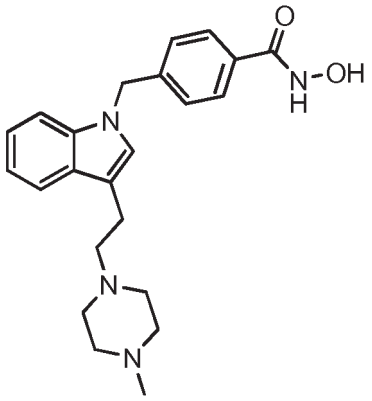
Triptofol (0,500 g, 3,10 mmol) y Et_3N (1 ml) se disolvieron en DCM (2 ml) y a continuación se añadió cloruro de mesilo (0.24 ml, 3,102 mmol) gota a gota a TA. La reacción se agitó durante 3 h, y al continuación los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El mesilato en bruto se recogió en DCM (3 ml) y a este se añadieron 1-metilpiperazina (1,72 ml, 15,5 mmol) y Et_3N (1 ml). La reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante una noche. Tras completarse, la mezcla de reacción se vertió sobre agua fría, el pH se ajustó a 10 con NaOH 1 N y los productos orgánicos se extrajeron con DCM (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. Se usó el método 2 de la cromatografía en columna automatizada para aislar el compuesto del título (0,42 g, 56%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,87 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,38 (a, 8H), 2,17 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$: δ 136,7, 127,4, 121,8, 121,0, 118,3, 118,0, 112,4, 111,0, 58,9, 54,1, 52,2, 44,6, 22,2. ESI-HRMS: calc. para $C_{15}H_{21}N_3$: $[M+H]^+$ = 244,1808 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 244,1797 *m/z.*

Éster metílico del ácido 4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-indol-1-ilmetil}-benzoico (16):



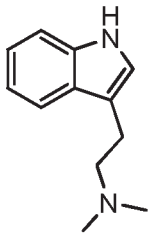
El compuesto del título se preparó a partir de 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1*H*-indol **15** (0,400 g, 1,64 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General A (sustituyendo KO^{t}Bu por NaH). El pH se ajustó a 10 con NaOH 1 N antes de la extracción con EtOAc. El producto se purificó usando el método 2 de la cromatografía en columna automatizada (0,412 g, 64%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,04 (m, 6H), 5,14 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,46 (a, 8H), 2,23 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$: δ 166,2, 143,3, 136,2, 129,1, 128,6, 127,8, 126,1, 125,4, 121,2, 118,4, 118,2, 112,6, 109,1, 58,4, 53,8, 51,9, 50,8, 48,4, 44,3, 21,8. ESI-HRMS: calc. para $C_{24}H_{29}N_3O_2$: $[M+H]^+$ = 392,2333 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 392,2343 *m/z.*

***N,N*-Hidroxi-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-indol-1-ilmetil}-benzamida (17) (de acuerdo con la invención):**



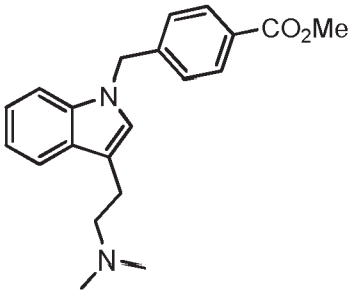
El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido 4-{3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-indol-1-ilmetil}-benzoico **16** (0,412 g, 1,05 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,265 g, 64%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,53 (a, 4H), 3,40 (a, 2H), 3,25 (a, 2H), 2,84 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 163,9, 141,4, 136,1, 131,9, 127,3, 127,2, 127,1, 127,0, 121,8, 119,0, 118,9, 110,3, 109,2, 55,6, 49,6, 48,7, 48,0, 42,2, 19,4. ESI-HRMS: calc. para $C_{23}H_{28}N_4O_2$: $[M+H]^+$ = 393,2285 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 393,2299 *m/z.*

2-(1*H*-Indol-3-il)-*N,N*-dimetiletanamina:



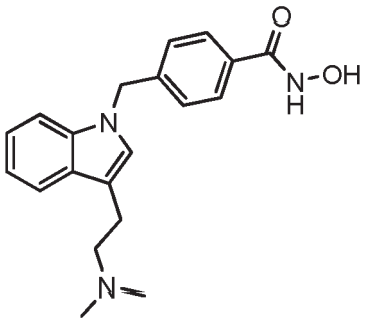
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,68 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,00 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,40 (s, 6H).

4-((3-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (18):



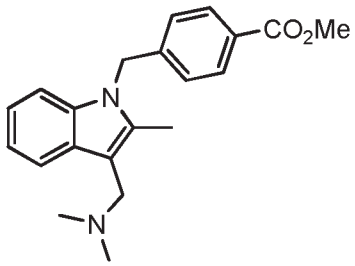
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetiletanamina (0,130 g, 0,69 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General A. El pH se ajustó a 10 con NaOH 1 N antes de la extracción con EtOAc. El producto se purificó usando el método 2 de la cromatografía en columna automatizada (0,174 g, 61 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,04 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,43 (s, 6H).

4-((3-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-indol-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (19) (de acuerdo con la invención):



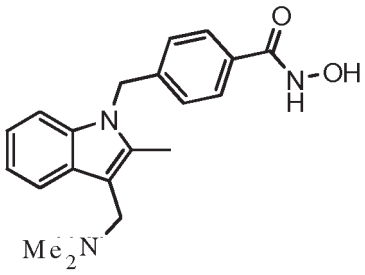
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((3-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo **18** (0,412 g, 1,05 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 11%). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 7,66 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 3,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,24 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,97 (s, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD): δ 166,33, 141,99, 136,78, 131,29, 127,48, 127,05, 126,74, 126,65, 121,88, 119,23, 118,09, 109,73, 109,73, 108,70, 57,65, 48,90, 42,12, 20,35. ESI-HRMS: calc. para $C_{20}H_{23}N_3O_2$: $[M+H]^+$ = 338,1863 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 338,1865 *m/z.*

4-((3-((Dimetilamino)metil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (20):



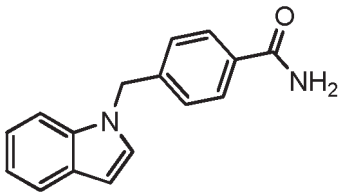
El 4-((2-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo **3** (0,500 g, 1,90 mmol) y cloruro de dimetilformimino (0,200 g, 2,15 mmol) se calentaron a reflujo en una solución de DCM (5 ml) y DMF (2 ml) durante 20 h. Después, la reacción se enfrió a TA y se añadió DCM (50 ml) junto con una solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml). La fracción orgánica se aisló y la solución acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto deseado se purificó usando el método 2 de la cromatografía en columna automatizada (0,221 g, 37%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

4-((3-((Dimetilamino)metil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (21) (de acuerdo con la invención):



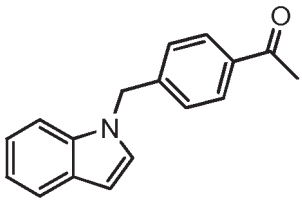
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((3-((dimetilamino)metil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo **20** (0,124 g, 1,78 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,100 g, 80%). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 7,72 (a, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,38 (a, 1H), 7,21 (a, 2H), 7,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,48 (s, 3H).

4-((1*H*-Indol-1-il)metil)benzamida (22):



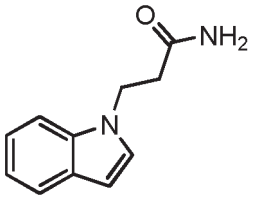
El 4-((1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo **1** se disolvió en MeOH (10 ml) y a este se añadió una solución al 30 % de hidróxido de amonio (5 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 16 h después de que se enfriara a TA y se añadió H_2O (30 ml). Los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc (3 x 15 ml), se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMF y se purificó por el método 1 de HPLC preparativa. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (37 mg, 13%). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 7,79 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD): δ 170,59, 142,41, 136,24, 132,64, 128,93, 128,14, 127,57, 126,36, 121,13, 120,32, 118,99, 109,29, 101,14, 48,93. ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 251,1 *m/z.* ESI-HRMS: calc. para $C_{16}H_{14}N_2O$: $[M+H]^+$ = 251,1179 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 251,1179 *m/z.*

1-(4-((1*H*-Indol-1-il)metil)fenil)etanona (23):



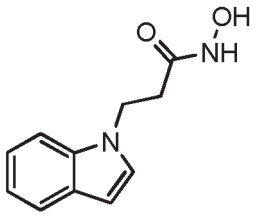
El compuesto del título se preparó a partir de 1H-indol (0,55 g, 4,69 mmol) y 1-(4-(bromometil)fenil)etanona (1,00 g, 4,69 mmol) siguiendo un procedimiento similar al del Procedimiento General A. El compuesto del título se purificó usando el método 1 de la cromatografía en columna automatizada (0,410 g, 35%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (m, 6H), 6,61 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,58 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD): δ 198,58, 143,95, 136,22, 136,04, 128,94, 128,39, 128,17, 126,51, 121,19, 120,37, 119,06, 109,29, 101,24, 48,95, 25,23. ESI-HRMS: calc. para $C_{17}H_{15}NO$: $[M+H]^+$ = 250,1226 m/z, encontrado: $[M+H]^+$ = 250,1232 *m/z.*

3-(1*H*-Indol-1-il)propanamida (24):



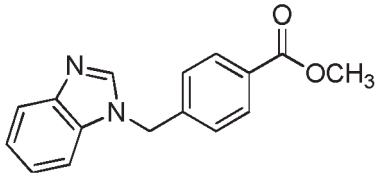
El compuesto del título se preparó a partir de 1H-indol (0,500 g, 4,27 mmol) y 3-bromopropanamida (0,650 g, 4,27 mmol) siguiendo un procedimiento similar al Procedimiento General A. El compuesto del título se purificó por el método 1 de HPLC preparativa y se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,339 g, 42%). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 172,4, 135,9, 129,0, 128,6, 121,4, 120,8, 119,4, 110,2, 101,0, 42,3, 36,2. ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 189,1 m/z. ESI-HRMS: calc. para $C_{11}H_{12}N_2O_1$: $[M+H]^+$ = 189,1022 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 189,1030 m/z.

***N*-Hidroxi-3-(1*H*-indol-1-il)propanamida (25):**



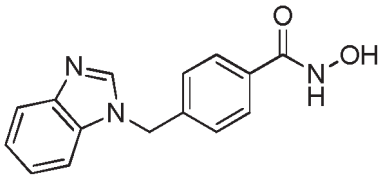
Se disolvió NaH (0,444 g, 11,1 mmol) en DMF anhidra (5 ml) bajo atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C. A esto se añadió 1H-indol (1,00 g, 8,54 mmol) disuelto en DMF anhidra (5 ml). La reacción se agitó durante 15 min a 0 °C seguido de la adición de 3-bromopropanoato de etilo (1.10 ml, 8,54 mmol). Después, la reacción se agitó durante 3 h a 70 °C y después se inactivó mediante la adición de H_2O (30 ml). Los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc (3 x 30 ml), se lavaron con H_2O (2 x 30 ml) y salmuera (15 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando el método 1 de la cromatografía en columna automatizada para producir 3-(1*H*-indol-1-il)propanoato de etilo (0,759 g, 3,49 mmol). El compuesto del título se preparó a continuación a partir de 3-(1*H*-indol-1-il)propanoato de etilo (0,486 g, 5,52 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 1) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,104 g, 23%). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 7,53 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,48 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,56 (t, *J*= 6,6 Hz, 2H). ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 205,1 m/z. ESI-HRMS: calc. para $C_{11}H_{12}N_2O_2$: $[M+H]^+$ = 205,0972 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 205,0971 m/z.

4-((1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo (26):



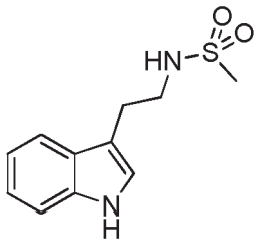
El compuesto del título se preparó a partir de 1H-benzo[*d*]imidazol (236 mg, 2,0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General C y se purificó usando el método 2 de la cromatografía en columna automatizada. El producto se aisló como un sólido cerúleo blanquecino (501 mg, 94%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02-7,98 (m, 3H), 7,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 3H), 5,43 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166,41, 143,95, 143,13, 140,46, 133,72, 130,28, 130,14, 126,81, 123,26, 122,43, 120,54, 109,83, 52,19, 48,45 ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 267 m/z.

4-((1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida TFA (27) (de acuerdo con la invención):



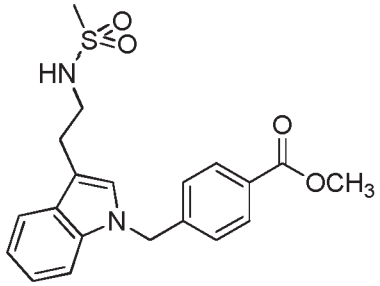
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo **26** (93 mg, 0,349 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General D (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (81 mg, 87%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s a, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,47 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 163,59, 142,78, 138,12, 135,10, 131,65, 127,80, 127,41, 125,03, 116,58, 112,53, 48,64. ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 268 m/z. ESI-HRMS: calc. para $C_{15}H_{13}N_3O_2$: $[M+H]^+$ = 268,1081 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 268,1080 m/z.

***N*-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)metanosulfonamida (28):**



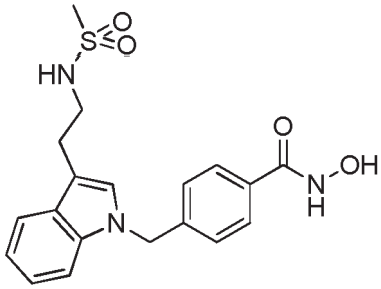
Un matraz de fondo redondo lleno de triptamina (2,0 g, 12,5 mmol) en DCM (20 ml) se cargó con Et_3N (3.5 ml, 25 mmol) en una atmósfera de Ar y se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió cloruro de mesilo (1.5 ml, 18,7 mmol) a la solución y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto deseado se purificó usando el método 2 de la cromatografía en columna automatizada (2,1 g, 70%) y se aisló en forma de un aceite de color pardo. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,01 (td, *J* = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 3,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD) δ 138,28, 128,77, 123,91, 122,54, 119,85, 119,34, 112,93, 112,43, 45,09, 40,02, 27,60.

4-((3-(2-(Metilsulfonamido)etil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo (29):



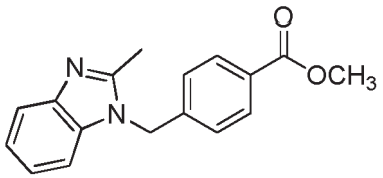
El compuesto del título se preparó a partir de N-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)metanosulfonamida **28** (300 mg, 1,26 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General A (sustituyendo KO^{t}Bu por NaH) y se purificó usando el método 2 de la cromatografía en columna automatizada. El producto se aisló en forma de un sólido cerúleo de color pardo (0,399 g, 82 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (s a, 1 H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,42 (m, 3 H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,74 (s, 3 H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166,69, 141,53, 136,17, 129,95, 129,80, 126,96, 122,14, 122,13, 119,49, 118,40, 112,09, 111,27, 52,13, 51,23, 48,35, 38,90, 24,82. ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 386 m/z.

***N*-Hidroxi-4-((3-(2-(metilsulfonamido)etil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzamida (30) (de acuerdo con la invención):**



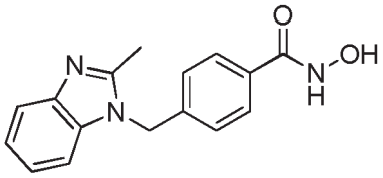
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((3-(2-(metilsulfonamido)etil)-1*H*-indol-1-il)metil)benzoato de metilo **29** (155 mg, 0,401 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General D (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de un sólido de color beige (55 mg, 35%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s a, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,05 (td, *J* = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 6,94 (td, *J* = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 164,00, 140,73, 136,15, 131,99, 128,01, 127,09, 126,84, 122,98, 121,00, 118,32, 118,07, 111,42, 110,70, 50,53, 48,42, 38,02, 24,48. LR-ESI MS (m/z): 388 $[M+H]^+$. ESI-HRMS: calc. para $C_{19}H_{21}N_3O_4S$: $[M+H]^+$ = 388,1326 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 388,1319 m/z.

4-((2-Metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo (31):



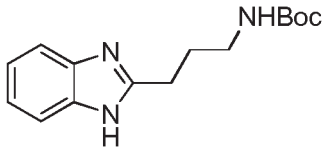
El compuesto del título se preparó a partir de 2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (264 mg, 2,0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General C y se purificó usando el método 2 de la cromatografía en columna automatizada. El producto se aisló como un sólido cerúleo blanquecino (298 mg, 53 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,53 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166,32, 151,60, 142,56, 140,77, 135,18, 130,18, 129,78, 126,04, 122,33, 122,08, 119,14, 109,06, 71,82, 52,06, 46,69, 13,81. ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 281 *m/z.*

***N*-hidroxi-4-((2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzamida (32) (de acuerdo con la invención):**



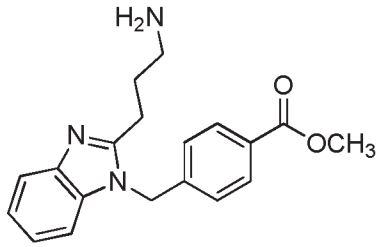
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo **31** (157 mg, 0,560) de acuerdo con el Procedimiento General D (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (55 mg, 35%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s a, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,72 (s, 2H), 2,80 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 164,05, 152,38, 138,48, 133,78, 133,10, 132,92, 127,90, 127,55, 125,24, 125,01, 115,64, 112,54, 47,33, 12,72. LR-ESI MS (m/z): 282 $[M+H]^+$. ESI-HRMS: calc. para $C_{16}H_{15}N_3O_2$: $[M+H]^+$ = 282,1237 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 282,1244 m/z.

(3-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo (33):



A un matraz de fondo redondo cargado con ácido 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoico (0,5 g, 2,46 mmol) en DCM (10 ml) se añadió Et_3N (1,03 ml, 7,36 mmol), EDCI (706 mg, 2,46 mmol), DMAP (30 mg, 0,246 mmol) y se dejó en agitación durante una noche a TA. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se disolvió en AcOH (7 ml) y se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con una solución saturada de bicarbonato (15 ml) y se extrajo con DCM (2 x 15 ml), de nuevo se volvió a elaborar de la forma anterior. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (433 mg, 64 %) y se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 276 m/z.

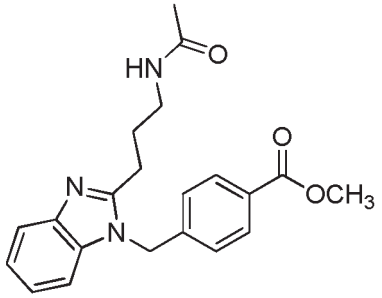
4-((2-(3-Aminopropil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo (34):



El compuesto del título se preparó a partir de (3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo **33** (433 mg, 1,57 mmol) usando el Procedimiento General C. El material en bruto se recogió en acetona (7 ml), se

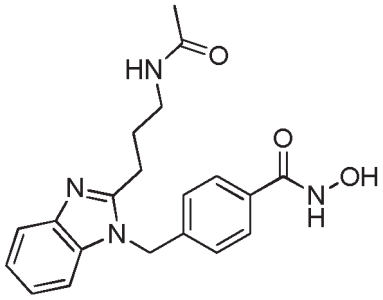
añadió HCl conc. (3 equiv.) y se dejó en agitación a 50 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato y se elaboró de la forma habitual, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color pardo (458 (mg, 90%) usado sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 7,95 (m, 3H), 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 3,86 (m, 3H), 2,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,06 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,98 (m, 2H). ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 324 m/z.

4-((2-(3-Acetamidopropil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo (35):



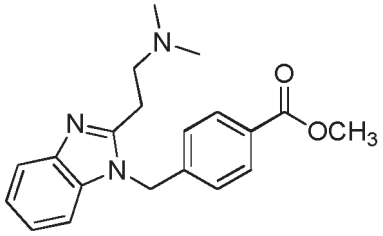
A un matraz de fondo redondo cargado con 4-((2-(3-aminopropil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo **34** (135 mg, 0,417 mmol) en DCM (5 ml) se añadió Et_3N (0,076 ml, 0,543 mmol) y DMAP catalítico (5 mg, 0,042 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y después se añadió Ac_2O (0,051 ml, 0,543 mmol) gota a gota. La solución resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 18 h después de lo cual la reacción se interrumpió con H_2O (10 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando el método 2 de la cromatografía en columna automatizada y se aisló en forma de un sólido cerúleo de color blanco (53 mg, 35%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,73 (s a, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,89 (t, *J* = 7,2 H, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,86 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170,44, 166,32, 154,48, 141,76, 140,60, 134,98, 130,26, 129,91, 126,00122, 81, 122,49, 118,89, 109,42, 52,12, 46,60, 38,91, 26,42, 24,92, 22,97. ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 366 m/z.

4-((2-(3-Acetamidopropil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida TFA (36) (de acuerdo con la invención):



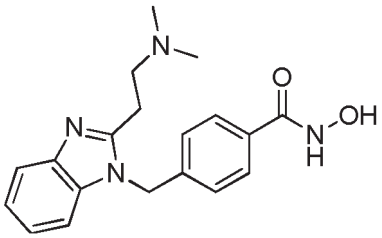
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((2-(3-acetamidopropil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil}benzoato de metilo **35** (53 mg, 0,145 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General D (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (36 mg, 52%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (m, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,78 (s, 2H), 3,18 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,78 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 169,12, 163,16, 157,65, 154,11, 137,32, 132,19, 131,80, 127,09, 126,62, 125,30, 124,98, 114,39, 112,34, 46,74, 37,29, 26,03, 22,62, 22,19. ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 367 m/z. ESI-HRMS: calc. para $C_{20}H_{22}N_4O_3$: $[M+H]^+$ = 367,1765 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 367,1757 *m/z.*

4-((2-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo (37):



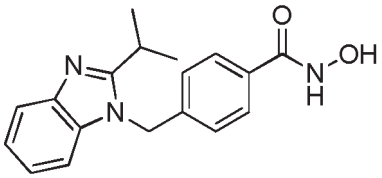
2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (390 mg, 1,70 mmol) se sometió al procedimiento general C para producir el intermedio de éster metílico de 4-((2-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo. El material en bruto se disolvió en acetona (2 ml/mmol éster), Se añadió HCl conc. (3 mol equiv.) y después la reacción se agitó durante 16 h. El precipitado se filtró, se lavó con acetona, se secó, y se usó sin purificación adicional. El intermedio de diclorhidrato (131 mg, 0,343 mmol) se disolvió en MeOH (3 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió AcOH (0,100 µM) seguido de $NaCNBH_3$ (43 mg, 0,686 mmol) en una atmósfera de Ar. Finalmente, una solución de CH_2O (0,1 ml, solución al 37 % en peso) en MeOH (1 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación 4,5 h a TA. La reacción se interrumpió con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa acuosa se basificó con NaOH 2 N y se volvió a extraer con EtOAc (3 x 10 ml). La extracción básica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material se purificó usando el método 2 de la cromatografía en columna automatizada para producir un sólido cerúleo de color blanco (88 mg, 76%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,42 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,26 (s, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166,44, 153,45, 142,61, 140,99, 135,17, 130,26, 129,86, 126,10, 122,58, 122,25, 119,42, 109,27, 57,13, 52,15, 46,68, 45,29, 26,07. ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 338 m/z, [M+Na]+ = 360 m/z.

4-((2-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (38) (de acuerdo con la invención):



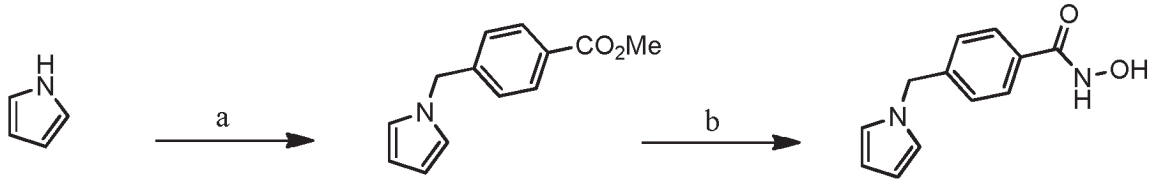
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((2-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo **37** (88 mg, 0,261 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General D (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (53 mg, 60%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 5,55 (s, 2H), 2,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,13 (s, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 163,65, 153,91, 142,34, 139,87, 135,25, 132,50, 127,17, 126,34, 121,77, 121,42, 118,47, 110,10, 56,75, 45,80, 44,98, 25,15. ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 339 m/z. ESI-HRMS: calc. para $C_{19}H_{22}N_4O_2$: $[M+H]^+$ = 339,1816 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 339,1811 m/z.

***N*-Hidroxi-4-((2-isopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzamida (39) (de acuerdo con la invención):**



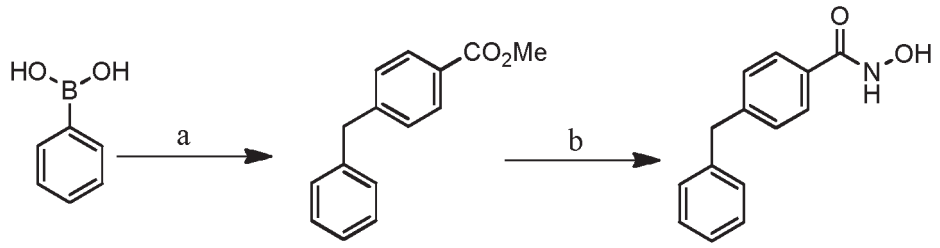
El compuesto del título se sintetizó sometiendo 2-isopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (209 mg, 1,30 mmol) al Procedimiento General C (método 2 de cromatografía en columna automatizada) seguido del Procedimiento General D (HPLC prep, método 2). El producto deseado se aisló en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 25 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,57 (s, 2H), 3,25 (quint, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,24 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 163,84, 159,85, 142,26, 140,43, 135,12, 131,98, 127,32, 126,20, 121,77, 121,44, 118,63, 110,20, 45,54, 25,71, 21,75 ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 310 m/z. ESI-HRMS: calc. para $C_{18}H_{19}N_3O_2$: $[M+H]^+$ = 310,1550 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 310,1563 m/z.

Se prepararon dos ejemplos de los presentes HDACI que tienen un grupo protector monocíclico de la siguiente forma (véanse también los Esquemas sintéticos generales B y C):



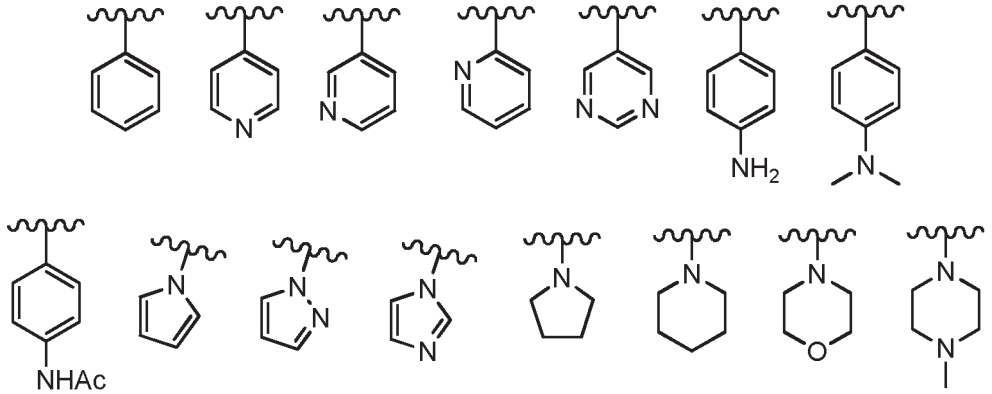
Reactivos y condiciones: a) 4-(bromometil)benzoato de metilo, KO^{t}Bu, DMF, 80 °C, 2 h; b) $NH_2OH{\cdot}HCl$, NaOMe,

MeOH, 0 °C a ta, 16 h; o



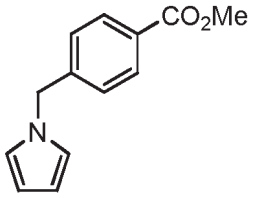
Reactivos y condiciones: a) Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), 4-(bromometil)benzoato de metilo, Na_2CO_3, DME o diglima, H_2O, 100 °C, 4 h; b) $NH_2OH{\cdot}HCl$, NaOMe, MeOH, 0 °C a ta, 16 h.

Ejemplos de grupos Cap monocíclicos incluyen, aunque no de forma limitativa:



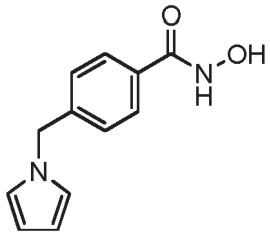
HDACI que tienen un grupo protector monocíclico de cinco miembros o seis miembros:

4-((1*H*-Pirrol-1-il)metil)benzoato de metilo (40):



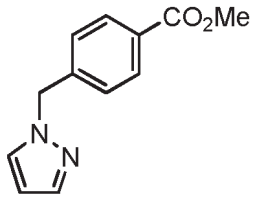
El compuesto del título se preparó a partir de 1H-pirrol (0,150 g, 2,24 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General A (sustituyendo KO^{t}Bu por NaH) y se purificó usando el método 1 de la cromatografía en columna automatizada. El producto se aisló en forma de un aceite viscoso transparente (0,432 g, 90%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,72 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,24 (t, *J* = 2,1 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$: δ 166,7, 143,4, 130,0, 129,5, 126,7, 121,2, 108,9, 53,0, 52,1.

4-((1*H*-Pirrol-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (41) (de acuerdo con la invención):



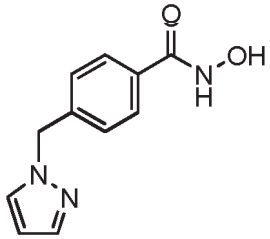
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((1*H*-pirrol-1-il)metil)benzoato de metilo **40** (0,400 g, 1,86 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 1) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,225 g, 56%). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,73 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,11 (t, *J* = 2,1 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD): δ 166,4, 143,0, 131,2, 127,0, 126,6, 120,7, 108,0, 52,0. ESI-HRMS: calc. para $C_{12}H_{12}N_2O_2$: $[M+H]^+$ = 217,0972 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 217,0974 *m/z.*

4-((1*H*-Pirazol-1-il)metil)benzoato de metilo (42):



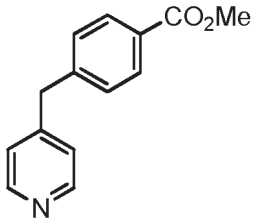
El compuesto del título se preparó a partir de 1H-pirazol (0,150 g, 2,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General A (sustituyendo KO^{t}Bu por NaH) y se purificó usando el método 1 de la cromatografía en columna automatizada. El producto se aisló como un aceite viscoso de color amarillo (0,387 g, 81 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,30 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,88 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$: δ 166,2, 141,5, 139,5, 129,7, 129,4, 129,1, 126,9, 105,9, 55,0, 51,7. ESI-HRMS: calc. para $C_{12}H_{12}N_2O_2$: $[M+H]^+$ = 217,0972 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 217,0969 m/z.

4-((1*H*-Pirazol-1-il)metil)-*N*-hidroxibenzamida (43) (de acuerdo con la invención):



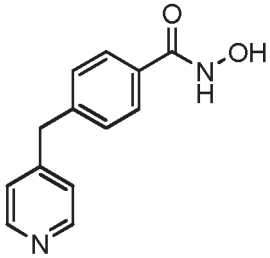
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((1*H*-pirazol-1-il)metil)benzoato de metilo **42** (0,387 g, 1,79 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 1) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,251 g, 65%). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 7,74 (m, 3H), 7,55 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,37 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD): δ 166,3, 140,9, 139,3, 131,7, 130,5, 127,1, 127,0, 105,7, 54,3. ESI-HRMS: calc. para $C_{11}H_{11}N_3O_2$: $[M+H]^+$ = 218,0924 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 218,0917 m/z.

4-(Piridin-4-ilmetil)benzoato de metilo (44):



El compuesto del título se preparó a partir ácido piridin-4-ilborónico (0,123 g, 1,00 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General E y se purificó usando el método 2 de la cromatografía en columna automatizada (20 mg, 9%). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 8,59 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,74 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$: δ 166,7, 162,3, 142,4, 141,2, 129,9, 129,3, 129,1, 127,2, 51,3, 40,8. ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 228 m/z.

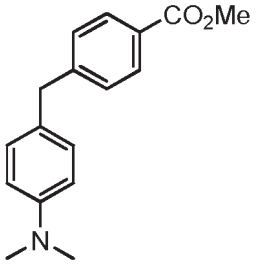
***N*-Hidroxi-4-(piridin-4-ilmetil)benzamida (45) (de acuerdo con la invención):**



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(piridin-4-ilmetil)benzoato de metilo **44** (0,020 g, 0,09 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de un sólido de color blanco

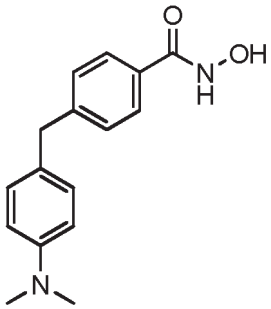
(5 mg, 25%). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 8,74 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD): δ 166,1, 162,4, 141,4, 140,8, 131,3, 129,3, 127,5, 127,1, 40,7. ESI-HRMS: calc. para $C_{13}H_{12}N_2O_2$: $[M+H]^+$ = 229,0972 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 229,0966 m/z.

4-(4-(Dimetilamino)bencil)benzoato de metilo (46):



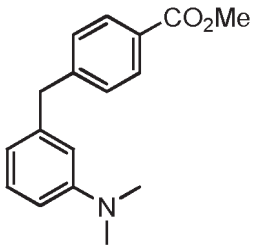
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico (0,165 g, 1,00 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General E y se purificó usando el método 2 de la cromatografía en columna automatizada. El producto se aisló en forma de un aceite de color naranja (0,211 g, 78%). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,28 (s, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$: δ 166,9, 146,0, 142,8, 141,3, 130,6, 129,5, 128,7, 128,1, 120,3, 51,2, 45,6, 40,5. ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 270 *m/z.*

4-(4-(Dimetilamino)bencil)-*N*-hidroxibenzamida (47):



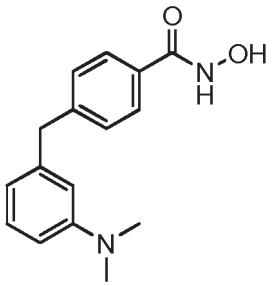
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(4-(dimetilamino)bencil)benzoato de metilo **46** (0,211 g, 0,78 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,140 g, 66%). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,56, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,25 (s, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD): δ 166,6, 144,5, 142,3, 141,7, 130,5, 130,2, 128,8, 127,1, 119,8, 45,3, 40,4. ESI-HRMS: calc. para $C_{16}H_{18}N_2O_2$: $[M+H]^+$ = 271,1441 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 271,1448 *m/z.*

4-(3-(Dimetilamino)bencil)benzoato de metilo (48):



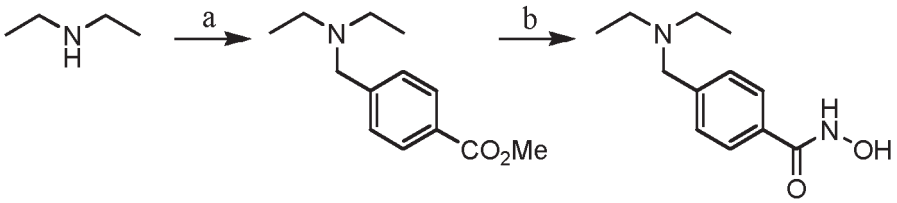
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-(dimetilamino)fenilborónico (0,165 g, 1,00 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General E y se purificó usando el método 2 de la cromatografía en columna automatizada. El producto se aisló en forma de un aceite transparente (0,254 g, 94%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (m, 6H), 4,08 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,15 (s, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$: δ 166,9, 144,9, 144,5, 143,1, 130,6, 130,0, 128,9, 128,8, 128,6, 119,9, 117,5, 52,1, 45,6, 41,6. ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 270 *m/z.*

4-(3-(Dimetilamino)bencil)-*N*-hidroxibenzamida (49):



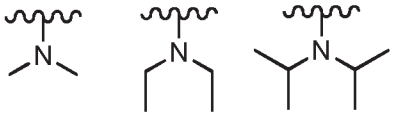
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(3-(dimetilamino)bencil)benzoato de metilo **48** (0,254 g, 0,94 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,117 g, 46%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 4,12 (s, 2H), 3,27 (s, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$: δ 166,6, 144,3, 143,7, 143,6, 130,4, 130,2, 129,7, 128,8, 127,1, 120,2, 117,5, 45,4, 40,7. ESI-HRMS: calc. para $C_{16}H_{18}N_2O_2$: $[M+H]^+$ = 271,1450 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 271,1450 m/z.

Se preparó un ejemplo de un HDACI presente que tenía un grupo protector acíclico de la siguiente forma (véase también el Esquema sintético general D):



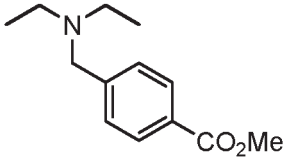
Reactivos y condiciones: a) 4-(bromometil)benzoato de metilo, KO^{t}Bu, DMF, 80 °C, 2 h; b) $NH_2OH{\cdot}HCl$, NaOMe, MeOH, 0 °C a ta, 16 h.

Ejemplos de grupos Cap acíclicos incluyen, aunque no de forma limitativa:



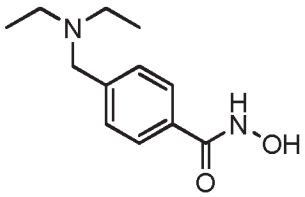
Compuestos HDACI que tienen un grupo protector acíclico:

4-((Dietilamino)metil)benzoato de metilo (50):



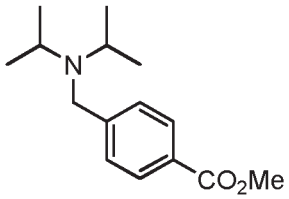
El compuesto del título se preparó a partir de dietilamina (0,350 g, 4,79 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General A (sustituyendo KO^{t}Bu por NaH). El pH se ajustó a 10 con NaOH 2N antes de la extracción con EtOAc. El producto se aisló en forma de un aceite de color amarillo y no necesitó purificación adicional (0,790 g, 75%). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 8,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,25 (m, 4H), 1,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 166,2, 135,9, 131,8, 130,9, 130,0, 54,8, 52,8, 46,6, 8,8. ESI-HRMS: calc. para $C_{13}H_{19}NO_2$: $[M+H]^+$ = 222,1489 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 222,1485 *m/z.*

4-((Dietilamino)metil)-*N*-hidroxibenzamida (51):



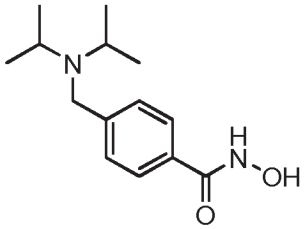
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((dietilamino)metil)benzoato de metilo **50** (0,518 g, 2,34 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de un aceite viscoso de color amarillo (0,448 g, 56 %). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 7,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,55 (c, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,08 (t, *J* = 5,0 Hz, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD): δ 166,3, 139,5, 131,9, 129,7, 127,0, 56,1, 46,4, 9,3. ESI-HRMS: calc. para $C_{12}H_{18}N_2O_2$: $[M+H]^+$ = 223,1441 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 223,1441 m/z.

4-((Diisopropilamino)metil)benzoato de metilo (52):



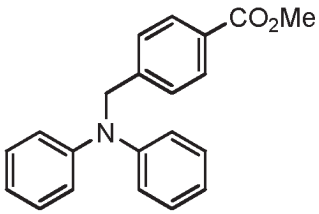
El compuesto del título se preparó a partir de diisopropilamina (0,500 g, 4,94 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General A (sustituyendo KO^{t}Bu por NaH). El pH se ajustó a 10 con NaOH 2N antes de la extracción con EtOAc. El producto se aisló en forma de un aceite de color amarillo y no necesitó purificación adicional (1,10 g, 89 %). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 1,46 (dd, *J* = 6,1 Hz, *J* = 12,5 Hz, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD): δ 165,9, 135,9, 130,6, 130,1, 129,4, 54,8, 51,1, 49,4, 17,2, 16,3. ESI-HRMS: calc. para $C_{15}H_{23}NO_2$: $[M+H]^+$ = 250,1802 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 250,1800 m/z.

4-((Diisopropilamino)metil)-*N*-hidroxibenzamida (53):



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((diisopropilamino)metil)benzoato de metilo **52** (0,750 g, 3,0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro (0,324 g, 42%). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 1,47 (a, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD): δ 165,6, 134,7, 133,2, 130,5, 127,5, 55,1, 49,7, 17,5, 16,8. ESI-HRMS: calc. para $C_{14}H_{22}N_2O_2$: $[M+H]^+$ = 251,1754 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 251,1744 *m/z.*

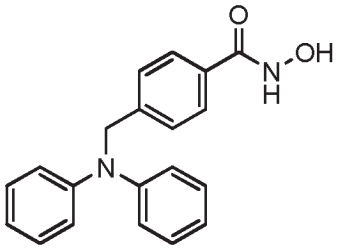
4-((Difenilamino)metil)benzoato de metilo (54):



Se disolvió NaH (0,220 g, 5,54 mmol) en DMF anhidra (2 ml) bajo atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C. A esto se añadió difenilamina (0,750 g, 4,43 mmol) disuelta en DMF anhidra (2 ml). La reacción se agitó durante 15 min a 0 °C seguido de la adición de 4-(bromometil)benzoato de metilo (1,02 g, 4,43 mmol) en DMF anhidra (2 ml). La reacción se agitó durante 2 h a 60 °C y después se inactivó mediante la adición de H_2O (20 ml). Los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc (3 x 30 ml), se lavaron con H_2O (2 x 30 ml) y salmuera (15 ml), se secaron con Na_2SO_4, se

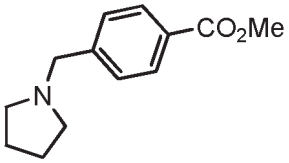
filtraron y concentraron al vacío. El compuesto del título se purificó usando el método 1 de la cromatografía en columna automatizada (0,746 g, 53%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H), 6,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$: δ 166,9, 147,8, 144,8, 130,0, 129,4, 128,9, 126,5, 121,7, 120,7, 56,3, 52,0. ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 318 *m/z.*

4-((Difenilamino)metil)-*N*-hidroxibenzamida (55):



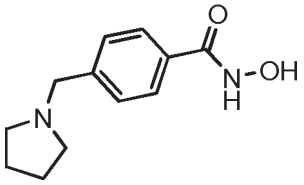
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-((difenilamino)metil)benzoato de metilo **54** (0,200 g, 0,33 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de un sólido de color blanco (27 mg, 13%). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H), 6,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 164,5, 147,8, 143,0, 131,8, 129,8, 127,5, 126,9, 121,7, 120,7, 55,5. ESI-HRMS: calc. para $C_{20}H_{18}N_2O_2$: $[M+H]^+$ = 319,1441 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 319,1447 m/z.

etil 4-(Pirrolidin-1-ilmetil)benzoato de metilo (56):



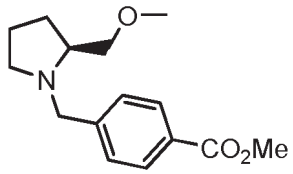
Pirrolidina (0.12 ml, 1,52 mmol), 4-formilbenzoato de metilo (0,250 g, 1,52 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (0,52 g, 2,4 mmol) y tamices moleculares 5 Å se disolvieron en 1,2-dicloroetano (5 ml) bajo atmósfera de Ar y se agitó durante 24 h a TA. A continuación, la reacción se diluyó con NaOH 2 N (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna automatizada (EtOAc 50-100% en hexano, cartucho de 25 g) para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente (0,166 g, 50%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,54 (a, 4H), 1,81 (t, *J* = 3,2 Hz, 4H).

***N*-Hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida-TFA (57):**



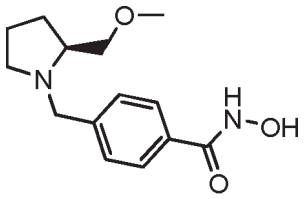
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoato de metilo **56** (0,120 g, 0,55 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de la sal del ácido trifluoroacético (38 mg, 21%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,33 (s, 1H), 10,69 (a, 1H), 9,15 (a, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,22 (a, 4H), 1,94 (a, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz,MeOD): δ 165,61, 134,17, 133,62, 130,29, 127,62, 57,21, 53,60, 22,37. ESI-HRMS: calc. para $C_{12}H_{16}N_2O_2$: $[M+H]^+$ = 221,1285 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 221,1286 m/z.

(S)-4-((2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)benzoato de metilo (58):



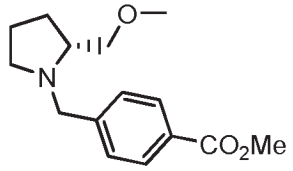
El compuesto del título se sintetizó a partir de (S)-2-(metoximetil)pirrolidina (0,175 g, 1,52 mmol) de acuerdo con un procedimiento similar al utilizado para el compuesto **56**. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,17 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,45 (m, 2 H), 3,35 (m, 4H), 2,92 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,69 (m, 3H).

(S)-*N*-Hidroxi-4-((2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)benzamida-TFA (59):



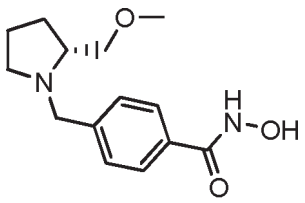
El compuesto del título se sintetizó a partir de (S)-4-((2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)benzoato de metilo **58** (0,120 g, 0,46 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de la sal del ácido trifluoroacético (23 mg, 13%). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,67 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,85 (a, 1H), 3,60 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,42 (a, 4H), 3,32 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD): δ 165,55, 133,74, 130,81, 127,55, 69,86, 67,00, 58,08, 57,75, 54,48, 26,03, 21,81. ESI-HRMS: calc. para $C_{14}H_{20}N_2O_3$: $[M+H]^+$ = 265,1547 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 265,1550 m/z.

(R)-4-((2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)benzoato de metilo (60):



El compuesto del título se sintetizó a partir de (R)-2-(metoximetil)pirrolidina (0,175 g, 1,52 mmol) de acuerdo con un procedimiento similar al utilizado para el compuesto **56**. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,16 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 2,92 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,70 (m, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$: δ 166,7, 144,7, 129,1, 128,4, 128,3, 76,0, 62,8, 58,9, 58,7, 54,2, 51,6, 28,0, 22,4. ESI-LRMS: $[M+H]^+$ = 264 *m/z.*

(R)-*N*-Hidroxi-4-((2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)benzamida-TFA (61):



El compuesto del título se sintetizó a partir de (R)-4-((2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)benzoato de metilo **60** (0,120 g, 0,46 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General B (HPLC prep, método 2) y se aisló en forma de la sal del ácido trifluoroacético (21 mg, 12%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,23 (s, 1H), 9,87 (a, 1H), 9,02 (a, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,45 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,62 (a, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,17 (s, 4H), 3,08 (a, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,736 (m, 1H), 1,63 (m, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 163,85, 134,05, 131,35, 127,68, 70,70, 66,37, 58,91, 57,36, 54,37, 26,59, 22,16. ESI-HRMS: calc. para $C_{14}H_{20}N_2O_3$: $[M+H]^+$ = 265,1547 *m/z,* encontrado: $[M+H]^+$ = 265,1551 m/z.

La efectividad, o potencia, de un HDACI presente HDACI con respecto a la inhibición de la actividad de una HDAC se midió por un valor de la CI_{50}. El valor de la CI_{50} cuantitativo indica la concentración de un compuesto en particular que es necesaria para inhibir la actividad de una enzima en un 50% *in vitro.* Dicho de otra forma, el valor de CI_{50} es la concentración inhibidora semimáxima (50%) de un compuesto sometido a ensayo usando una enzima específica, por ejemplo, HDAC, de interés. Cuanto menor sea el valor de CI_{50}, más potente será la acción inhibidora del compuesto, ya que se necesita una concentración del compuesto más baja para inhibir la actividad enzimática en un 50 %.

En realizaciones preferidas, un HDACI presente inhibe la actividad enzimática de HDAC en aproximadamente al menos un 50 %, preferentemente al menos aproximadamente un 75 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o al menos un 99 %.

Los compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo para determinar los valores de CI_{50} contra tanto HDAC6 como HDACI. En algunas realizaciones, un presente compuesto también se sometió a ensayo contra HDAC1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, y 11. Los compuestos analizados mostraron un intervalo de valores de CI_{50} vs. HDAC6 de aproximadamente 1 nm a más de 30 µm, y un intervalo de valores de CI_{50} vs. HDAC1 de aproximadamente 91 nm a más de 30 µm. Por lo tanto, en algunas realizaciones, un HDACI presente es un inhibidor selectivo de HDAC6 que, debido a su baja afinidad con otras isozimas de HDAC, por ejemplo, HDAC1, producen menos efectos secundarios que los compuestos que son inhibidores no selectivos de HDAC.

En algunas realizaciones, los presentes HDACI interactúan con, y reducen la actividad de, todas las histona desacetilasas de una célula. En algunas realizaciones preferidas, los presentes HDACI interactúan con, y reducen la actividad de menos de todas las histona desacetilasas de una célula. En ciertas realizaciones preferidas, los presentes HDACI interactúan con, y reducen la actividad de una histona desacetilasa (por ejemplo, HDAC-6), pero no interactúan sustancialmente con o reducen las actividades de otras histonas desacetilasas (por ejemplo, HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9, HDAC-10 y HDAC-11).

La presente invención por tanto proporciona HDACI para su uso en el tratamiento de a una variedad de enfermedades y dolencias en las que la inhibición de la HDAC tiene un efecto beneficioso. Preferentemente, un HDACI presente es selectivo para HDAC6 respecto del resto de isozimas HDAC en un factor de al menos 2, al menos 5, al menos 10, al menos 20, al menos 50, al menos 100, al menos 500, al menos 1000, al menos 2000, al menos 3000, y preferentemente de hasta aproximadamente 4000. Por ejemplo, en diversas realizaciones, un HDACI presenta un valor de CI_{50} versus HDAC6 que es de aproximadamente 350 o aproximadamente 1000 veces menos que el valor de CI_{50} vs. HDAC1, es decir, una relación de selectividad (CI_{50} HDAC1/CI_{50} HDAC6) de aproximadamente 350 o aproximadamente 1000.

Otros ensayos también mostraron una selectividad de un HDACI para HDAC6 respecto de HDAC1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, y 11 de aproximadamente 1000.

Los valores de CI_{50} para los compuestos de fórmula estructural (I) vs. HDAC1 y HDAC6 se determinaron de la siguiente forma: Los ensayos de HDAC1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, y 11 usaron proteína recombinante humana aislada; se usó el complejo HDAC3/NcoR2 para el ensayo HDAC3. El sustrato para los ensayos de HDAC1, 2, 3, 6, 10, y 11 es un péptido fluorogénico derivado de los restos 379-382 de p53 (RHKKAc); el sustrato de HDAC8 es un péptido de diacilo fluorogénico basado en los restos 379-382 de p53 ($RHK_{Ac}K_{Ac}$). Se usó el sustrato acetil-Lys(trifluoroacetil)-AMC para los ensayos de HDAC4, 5, 7, y 9. Los compuestos se disolvieron en DMSO y se analizaron para determinar la CI_{50} en modo de 10 dosis con dilución en serie de 3 veces desde 30 µM. El compuesto de control tricostatina A (TSA) se analizó para determinar la CI_{50} en modo de 10 dosis con dilución en serie de 3 veces desde 5 µM. Los valores de CI_{50} se extrajeron mediante ajuste de las pendientes de la curva dosis/respuesta. Los ensayos se realizaron por duplicado, y los valores de CIC_{50} son un promedio de los datos de ambos experimentos.

Materiales

HDAC1 humana (número de registro de GenBank NM_004964): Longitud completa con etiqueta GST en el extremo C, PM= 79,9 kDa, expresada mediante un sistema de expresión en baculovirus en células Sf9. La enzima está en Tris-HCl 50 nM, pH 8,0, NaCl 138 mM, glutatión 20 mM y glicerol al 10 %, y estable durante >6 meses a -80 °C. La pureza es > 10 % según SDS-PAGE. La actividad específica es 20 U/µg, donde un U =1 pmol/min en condiciones de ensayo de Tris/Cl 25 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, $MgCl_2$ 1 mM, 0,1 mg/ml de BSA, 100 µM de sustrato HDAC, y 13,2 ng/µl de HDAC1, incubación durante 30 min a 30 °C.

HDAC6 humana (número de registro de GenBank BC069243): Longitud completa con etiqueta GST en el extremo N, PM= 159 kDa, expresada mediante un sistema de expresión en baculovirus en células Sf9. La enzima está en Tris-HCl 50 nM, pH 8,0, NaCl 138 mM, glutatión 20 mM y glicerol al 10 %, y estable durante >6 meses a -80 °C. La pureza es > 90 % según SDS-PAGE. La actividad específica es 50 U/µg, donde un U =1 pmol/min en condiciones de ensayo de Tris/Cl 25 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, $MgCl_2$ 1 mM, y 0,1 mg/ml de BSA, 30 µM de sustrato HDAC, y 5 ng/µl de HDAC6, incubación durante 60 min a 30 °C.

Sustrato para HDAC1 y HDAC6: Péptido acetilado sustrato para HDAC, basándose en los restos 379-382 de p53 (Arg-His-Lys-Lys(Ac)), un sitio de acetilación reguladora mediante las acetiltransferasas p300 y CBP (lisinas 381, 382)1-6, es lo mejor para HDAC entre un panel de sustratos con motivo relativo a p53, sitios de acetilación 7 en la histona H3 y la histona H4.

Referencias: W. Gu et al., Cell (1997) 90 595; K. Sakaguchi et al., Genes Dev., (1998) 12 2831; L. Liu et al., Mol. Cell. Biol., (1999) 19 1202; A. Ito et al., EMBO J., (2001) 20 1331; N.A. Barlev et al., Mol. Cell, (2001) 8 1243; y A. Ito et al., EMBO J., (2002) 21 6236.

Tampón de reacción: Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, $MgCl_2$ 1 mM, 1 mg/ml de BSA.

Condiciones de ensayo

HDAC1: los sustratos HDAC1 75 nM y HDAC 50 μM están en el tampón de reacción:y DMSO al 1 % final. Incubar durante 2 horas a 30 °C.

HDAC6: los sustratos HDAC6 12,6 nM y HDAC 50 μM están en el tampón de reacción:y DMSO al 1 % final. Incubar durante 2 horas a 30 °C.

Cálculos de CI_{50}

Todos los valores de CI_{50} se calcularon automáticamente usando GraphPad Prism versión 5 y una ecuación de dosis-respuesta sigmoidal (pendiente variable):
Y=Inferior + (Superior-Inferior)/(1 + 10^((LogCE50-X)*Pendiente)), donde X es el logaritmo de la concentración, Y es la respuesta, Y comienza en la parte Inferior y llega hasta la Superior con una forma sigmoidea. En la mayor parte de casos, "Parte inferior" se ajusta a 0 y la "Parte superior" se ajusta a o"menos del 120 %". Esto es idéntico a la "ecuación logística de cuatro parámetros". Las curvas de CI_{50} también se trazaron con el GraphPad Prism, y se proporcionaron los valores de CI_{50} y de las pendientes.

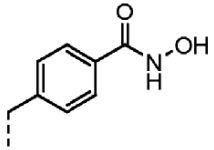
Ensayos de actividad de HDAC: El ensayo de HDAC se realizó usando un sustrato acetilado marcado fluorescentemente, que comprende una cadena lateral de lisina acetilada. Después de incubar con HDAC, la desacetilación del sustrato sensibiliza el sustrato de forma que, en una segunda etapa, el tratamiento con la enzima de detección produce un fluoróforo. Las HDAC 1 y 6 se expresaron como proteínas de fusión de longitud completa. Las proteínas purificadas se incubaron con péptido acetilado con etiqueta fluorescente 50 μM y compuesto de ensayo durante 2 horas a TA en tampón de ensayo HDAC que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, $MgCl_2$ 1 mM, DMSO al 1 %, y BSA al 1 %.

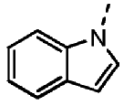
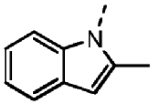
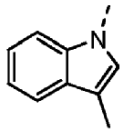
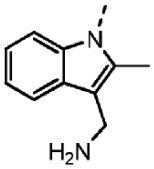
Las reacciones se terminaron mediante la adición del Revelador después de 2 horas, y la aparición de la señal de fluorescencia, que era relativa a la cantidad de péptido desacetilado, se controló por mediciones de evolución temporal en EnVision (PerkinElmer). La actividad de HDAC se estimó a partir de la medición de la pendiente de evolución temporal de la intensidad de fluorescencia. La pendiente del control sin enzima (solo sustrato) sirvió como fondo, y el % de actividad de la enzima se calculó usando la pendiente con fondo restado del control sin inhibidor (DMSO) como el 100 % de la actividad.

Hasta la fecha, los HDACI han demostrado una inhibición relativamente no específica de diversas isozimas de HDAC. La mayoría de los HDACI identificados hasta el momento inhiben principalmente HDAC 1, 2, 3, y 8, produciendo un fenotipo antiproliferativo que es de utilidad en aplicaciones oncológicas, pero no en muchas de las aplicaciones no oncológicas de los HDACI. (K.B. Glaser et al, Biochemical and biophysical research communications 2003, 310, 529-36.) Las potenciales toxicidades asociadas con la inhibición de algunas isozimas de HDAC pueden ocasionar dificultades adicionales para el desarrollo clínico de inhibidores pan-HDAC, es decir, inhibidores de HDAC no selectivos. Puesto que la red de efectos celulares mediados por la acetilación es tan amplia y puesto que algunas isozimas de HDAC pueden producir efectos secundarios indeseables, los inhibidores selectivos de la isozima HDAC suponen una promesa terapéutica mayor a la de sus análogos no selectivos.

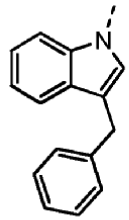
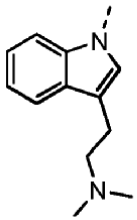
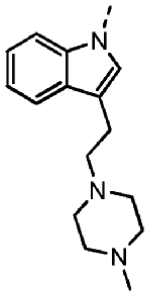
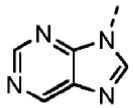
Como se ilustra a continuación, los HDACI de la presente invención así como otros HDACI divulgados en el presente documento presentan una inhibición selectiva de HDAC6 en comparación con otras isozimas de HDAC.

Tabla 1.

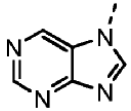
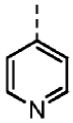
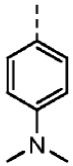
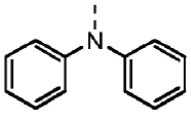
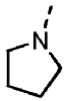


Cap	CI_{50} (μM) de la isoforma de HDAC											Selectividad de HDAC6 (HDAC 1/HDAC6)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
	5,83	9,19				0,00975		0,417	8,16			598
	5,34	8,14				0,00251		0,397	18,3			2127
	6,79	11,9				0,00511		0,911	14,5			1329
	3,09					0,00146						2116

(continuación)

Cap	CI_{50} (μM) de la isoforma de HDAC											Selectividad de HDAC6 (HDAC 1/HDAC6)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
	13,2					0,0293		0,324				451
	5,86					0,0125		0,422				469
	1,23					0,00294		0,174				418
	0,940					0,00348						270

(continuación)

Cap	CI_{50} (μM) de la isoforma de HDAC											Selectividad de HDAC6 (HDAC 1/HDAC6)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
	3,56					0,0142						251
	6,47					0,0358						181
	6,87					0,0119						577
	5,73					0,0313						183
	1,47					0,0109						135
	6,66					4,50		2,38				1,48
	29,0					0,540		1,20				54

(continuación)

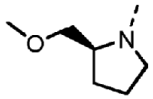
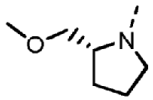
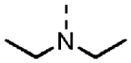
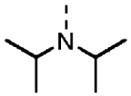
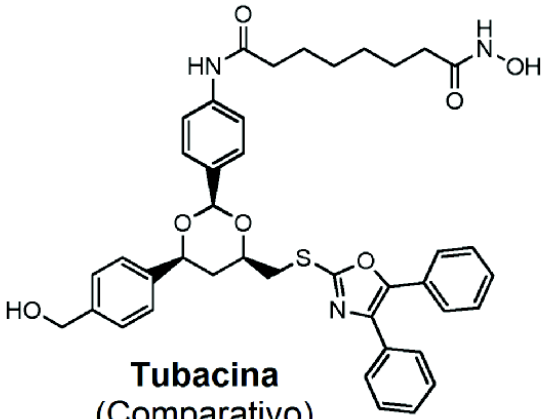
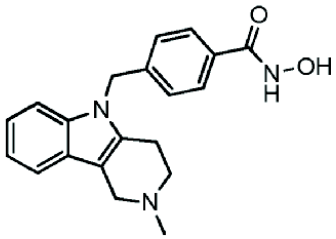
Cap	CI_{50} (μM) de la isoforma de HDAC											Selectividad de HDAC6 (HDAC 1/HDAC6)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
	27,9					0,150		1,82				186
	>30					1,25		5,59				>24
	>30					6,28		9,43				>5
	23,8					0,124		1,92				192

Tabla 2. Datos de inhibición de HDAC para los HDACI de la invención y los inhibidores de HDAC comparativos.



Tubacina
(Comparativo)



Tubastatina A
(Comparativo)

Compuesto	CI_{50} (μM) de la isoforma de HDAC										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Tubastatina A	**16,4**	**>30**	**>30**	**>30**	**>30**	**0,015**	**>30**	**0,854**	**>30**	**>30**	**>30**
Tubacina	**1,40**	**6,27**	**1,27**	**17,3**	**3,35**	**0,004**	**9,70**	**1,27**	**4,31**	**3,71**	**3,79**
Bicíclico											
2	5,83	9,19				0,00975		0,417	8,16		
4	5,34	8,14				0,00251		0,397	18,3		
6	6,79	11,9				0,00511		0,911	14,5		
8	12,2					0,00408					
10	13,2					0,0293		0,324			
12	0,940					0,00348					
14	3,56					0,0142					
17	1,23					0,00294		0,174			
19	5,86					0,0125		0,422			
21	3,09					0,00146					
22	>30					>30					
23	>30					>30					
27	8,54					0,0294					
30	0,623					0,000170					

(continuación)

Bicíclico											
32	8,79					0,0092					
36	14,7					0,0470					
38	52,4					0,126					
39	27,7					0,0470					
Monocíclico											
41	5,73					0,0313					
43	1,47					0,0109					
45	6,47					0,0358					
47	6,87					0,0119					
49	12,2					0,0701					
Acíclico											
51	>30					6,28		9,43			
53	23,8					0,124		1,92			
55	6,66					4,50		2,38			
57	29,0					0,540		1,20			
59	27,9					0,150		1,82			
61	>30					1,25		5,59			

Los valores de ensayo son un promedio de dos experimentos. Previamente se había descubierto que ISOX tenía un valor de CI_{50} picomolar bajo para HDAC6. Cuando se sometió a ensayo ISOX en estos ensayos, se observó un valor de CI_{50} para HDAC6 de 2,4 nM. Después de investigar el origen de esta discrepancia, se descubrió que la falta de un detergente (Triton X100) en el ensayo original produjo la actividad anormalmente elevada.

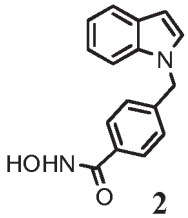
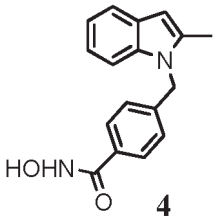
Los presentes HDACI demuestran una excelente potencia y selectividad para HDAC6, presentando frecuentemente un valor de la CI_{50} de 1 a 5 nM para HDAC6 y de 1000 a 2000 veces de selectividad contra HDAC1. Por ejemplo, **4** demostró un valor de la CI_{50} de 2,5 nM para HDAC6 y una selectividad de 2125 veces contra HDAC1.

La eficacia del ligando es una métrica importante para juzgar el valor de fármacos potenciales. La eficacia del ligando se propuso después de descubrir que el peso molecular promedio de los fármacos que tenían éxito era menor que los que tenían en una fase clínica temprana, estableciendo así una asociación entre el peso molecular inferior y una mayor posibilidad de éxito clínico. (C. Abad-Zapatero, et al., Drug discovery today. 10:464-9, 2005; M. C. Wenlock, et al., J Med Chem. 46:1250-6, 2003). Esta observación lleva al uso de los valores de eficacia del ligando como un valor importante para determinar la dirección y la selección de candidatos clínicos. La eficacia del ligando se refiere a ligar la energía libre con el número de átomos no de nitrógeno en la ecuación: $\Delta g = \Delta G/N$, donde N es el número de átomos no de hidrógeno, y Δg es la eficacia del ligando. Un valor muy relacionado utilizado en el análisis de los inhibidores de la desacetilasa es el índice de eficacia de unión, definido como BEI = pIC50/PM, PM (peso molecular) en kDa.

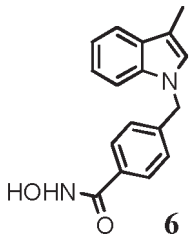
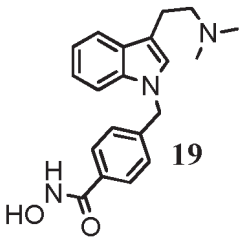
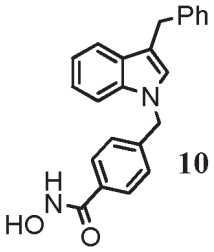
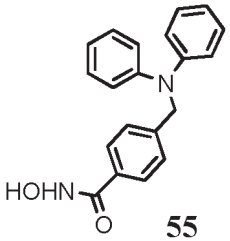
Con el objetivo de mejorar la eficacia del ligando, se redujo el tamaño del grupo protector mantenimiento la potencia y la selectividad. La Tabla 3 muestra que los grupos Cap indol, 2-metilindol y 3-metilindol tienen una potencia en la diana menor de 10 nM, manteniendo a la vez una elevada selectividad por HDAC6. BEI fue mayor para los compuestos protegidos con indol en comparación a tubastatina. La sustitución en la posición 3' del indol con etildimetilamina o bencilo no mejoró la potencia para HDAC6 con respecto a los indoles no sustituidos en la posición 2'. De forma notable, el compuesto sustituido con benzoilo tiene una actividad muy baja para HDAC1, por debajo del valor de corte para el ensayo. La importancia de la rigidez del grupo protector también se investigó a través de la síntesis del compuesto **55**. El grupo protector de difenilamina del compuesto 55 no está bloqueado en una conformación plana. En la Tabla 3, el compuesto 55 protegido con difenilamina fue más potente y selectivo comparado con un compuesto análogo de carbazol.

La Tabla 3 también muestra que la protección con indol y difenilamina redujo la actividad de HDAC8 con respecto a tubastatina. Para que los compuestos sean especialmente útiles como sondas moleculares de la actividad de HDAC6, la actividad de HDAC8 se debería minimizar. El compuesto protegido con difenilamina quedó muy mejorada a este respecto, con una especificidad de más de 500 veces por HDAC6 vs HDAC8. Análogamente, los grupos protectores de 2-metilo y 3-metilindol tuvieron mayor selectividad por HDAC6 respecto de HDAC8 en comparación con tubastatina.

Tabla 3. Inhibidores de HDAC6 que presentan una cadena principal de indol.

	HDAC1 CI_{50} (μM)	HDAC6 CI_{50} (μM)	HDAC8 CI_{50} (μM)	BEI
Tubastatina	16,4 ± 2,6	0,015 ± 0,001	0,854 ± 0,040	23,3
 **2**	5,83 ± 0,70	0,0097 ± 0,0003	0,417 ± 0,040	30,1
 **4**	5,34 ± 0,16	0,0025 ± 0,0004	0,397 ± 0,099	30,7

(continuación)

	HDAC1 CI50 (μM)	HDAC6 CI50 (μM)	HDAC8 CI50 (μM)	BEI
 6	6,79 ± 0,29	0,0051 ± 0,0008	0,911 ± 0,042	29,6
 19	5,86 ± 1,19	0,013 ± 0,002	0,422 ± 0,044	23,4
 10	>30	0,035 ± 0,003	NT	20,9
 55	6,66 ± 0,51	0,0045 ± 0,0004	2,38 ± 0,25	26,3

Los valores de la media de dos experimentos. Los datos se muestran como valores de CI_{50} en μM ± desviación estándar. Los compuestos se analizaron por duplicado para determinar la CI_{50} en modo de 10 dosis con dilución en serie de 3 veces desde 30 μM. Los valores de CI_{50} se extrajeron mediante ajuste de las pendientes de la curva dosis/respuesta. Ensayos realizados por Reaction Biology Corp.

Los presentes documentos se evaluaron para determinar su actividad para HDAC6 y su selectividad para HDAC6 en comparación con HDACI. Se había comprobado anteriormente que los inhibidores selectivos de HDAC6 estaban implicados en una variedad de patologías entre las que se incluyen, aunque no de forma limitativa, artritis, trastornos autoinmunitarios, trastornos inflamatorios, cáncer, enfermedades neurológicas tales como síndrome de Rett, neuropatías periféricas tales como CMT, ictus, hipertensión, y enfermedades en las que el estrés oxidativo es un factor causativo o un resultado del mismo. También se mostró que los inhibidores selectivos de HDAC6, cuando se administran junto con rapamicina, prolongaron la vida de ratones con xenoinjertos de riñón. Este modelo se usó para evaluar las propiedades inmunosupresoras de los presentes compuestos y sirvió como modelo de rechazo de trasplante. Adicionalmente, se había comprobado anteriormente que los inhibidores selectivos de HDAC6 transmiten neuroprotección en modelos del estrés oxidativo en neuronas corticales primarias de rata. Estos estudios identificaron inhibidores selectivos de HDAC6 como agentes neuroprotectores no tóxicos. Los presentes compuestos se comportan de una forma similar porque también son agentes selectivos para HDAC6. Los presentes compuestos demuestran una eficacia del ligando que los convierte en algo más parecido a un fármaco en lo que respecta a sus propiedades fisicoquímicas. Además, los presentes compuestos mantienen la potencia y selectividad observada en anteriores HDACI. Por tanto, los presentes compuestos son candidatos farmacéuticos y herramientas de investigación para identificar las funciones específicas de HDAC6.

Los métodos descritos en el presente documento se refieren al uso de un HDACI presente y de un segundo agente terapéutico opcional útiles en el tratamiento de enfermedades y dolencias en las que la inhibición de HDAC

proporciona un beneficio. Los métodos descrita en el presente documento se pueden llevar a cabo mediante la administración de un HDACI presente como compuesto puro o como una composición farmacéutica. La administración de una composición farmacéutica, o de un HDACI puro de la presente invención, se puede llevar a cabo durante o después del inicio de la enfermedad o dolencia de interés. Típicamente, las composiciones farmacéuticas son estériles y no contienen compuestos tóxicos, carcinógeno o mutagénicos que producirían una reacción adversa cuando se administren.

En muchas realizaciones, un HDACI presente se administra junto con un segundo agente terapéutico útiles en el tratamiento de una enfermedad o dolencia en la que la inhibición de proporciona un beneficio. El segundo agente terapéutico es diferente del presente HDACI. Un HDACI presente y el segundo agente terapéutico se pueden administrar de forma simultánea o secuencial. Además, un HDACI presente y el segundo agente terapéutico se pueden administrar desde una sola composición o en dos composiciones individuales. Un HDACI presente y el segundo agente terapéutico se pueden administrar de forma simultánea o secuencial para conseguir el efecto deseado.

El segundo agente terapéutico se administra en una cantidad para proporcionar su efecto terapéutico deseado. El intervalo de dosis eficaz para cada segundo agente terapéutico es conocido en la materia, y el segundo agente terapéutico se administra a un individuo que lo necesita dentro de dichos intervalos establecidos.

Por tanto, la presente invención se refiere a composiciones en las que la inhibición de HDAC proporciona un beneficio. La presente invención también se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un HDACI presente y de un segundo agente terapéutico opcional útiles en el tratamiento de enfermedades y dolencias en las que la inhibición de HDAC proporciona un beneficio. Se proporcionan además kits que comprenden un presente HDACI y, opcionalmente, un segundo agente terapéutico útiles en el tratamiento de enfermedades y dolencias en las que la inhibición de proporciona un beneficio, envasadas por separado o conjuntamente, y un prospecto que tiene instrucciones para el uso de estos principios activos.

Un HDACI presente y el segundo agente terapéutico se pueden administrar conjuntamente en una dosis unitaria sencilla o por separado como una dosis multiunitaria, en la que el presente HDACI se administra antes del segundo agente terapéutico o viceversa. Se pueden administrar una o más dosis de un presente HDACI y/o una o más dosis del segundo agente terapéutico. Por tanto, los presentes HDACI se pueden usar junto con uno o más segundos agentes terapéuticos, por ejemplo, aunque no de forma limitativa, agentes anticancerosos.

Dentro del significado de la presente invención, el término "enfermedad" o "dolencia" representa perturbaciones y/o anomalías que de forma normal se consideran como dolencias o funciones patológicas, y que se pueden manifestar por sí mismas en forma de signos, síntomas y/o funcionamientos incorrectos en particular. Como se demuestra más adelante, un HDACI presente es un potente inhibidor de HDAC y se puede usar para tratar enfermedades y dolencias en los que la inhibición de HDAC proporciona un beneficio, por ejemplo, cáncer, una enfermedad neurológica, una dolencia neurodegenerativa, lesión cerebral traumática, ictus, una inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, autismo y malaria.

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer, incluidos, aunque no de forma limitativa, la destrucción de una célula cancerosa o una célula neoplásica; inhibir el crecimiento de una célula cancerosa o una célula neoplásica; inhibir la replicación de una célula cancerosa o una célula neoplásica; o mejora de un síntoma de las mismas, comprendiendo dichos métodos administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un presente HDACI.

En una realización, la invención proporciona una composición para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad de un presente HDACI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo suficiente para tratar el cáncer. Un HDACI presente se puede usar como el único agente contra el cáncer, o junto con otro tratamiento contra el cáncer, por ejemplo, radiación, quimioterapia y cirugía.

En otra realización, la invención proporciona un método para aumentar la sensibilidad de una célula cancerosa a los efectos citotóxicos de la radioterapia y/o quimioterapia que comprende poner en contacto la célula con un HDACI presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad suficiente para aumentar la sensibilidad de la célula a los efectos citotóxicos de la radioterapia y/o quimioterapia.

En una realización adicional, la presente invención proporciona una composición para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer que comprende: (a) administrar a un individuo que lo necesita una cantidad del presente compuesto de HDACI; y (b) administrar al individuo una cantidad de radioterapia, quimioterapia o ambos. Cada una de las cantidades administrada es eficaz para tratar el cáncer. En otra realización, las cantidades son conjuntamente eficaces para tratar el cáncer.

En otra realización, la invención proporciona una composición para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer, comprendiendo dicho tratamiento administrar a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica que

comprende una cantidad de un presente HDACI eficaz para tratar el cáncer.

Esta terapia de combinación de la invención se puede usar en consecuencia en una variedad de escenarios para el tratamiento de diversos cánceres. En una realización específica, el individuo que necesita tratamiento se ha sometido anteriormente a un tratamiento contra el cáncer. Dichos tratamientos previos incluyen, aunque no de forma limitativa, anterior quimioterapia, radioterapia, cirugía o inmunoterapia, tales como vacunas para el cáncer.

En otra realización, el cáncer a tratar es un cáncer que ha demostrado sensibilidad a la radioterapia y/o quimioterapia o es conocido por ser sensible a la radioterapia y/o quimioterapia. Dichos cánceres incluyen, aunque no de forma limitativa, linfoma no de Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Ewing, cáncer de testículos, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de laringe, cáncer de cuello de útero, cáncer de la nasofaringe, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer rectal, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, tumores cerebrales, u otras neoplasias del SNC.

En otra realización adicional más, el cáncer a tratar ha demostrado resistencia a la radioterapia y/o quimioterapia o es conocido por ser resistente a la radioterapia y/o quimioterapia. Un cáncer es resistente a la terapia cuando al menos una parte significativa de las células cancerosas no se han destruido o su división celular no se ha detenido en respuesta a la terapia. Dicha determinación se puede realizar tanto *in vivo* o *in vitro* por cualquier método conocido en la materia para estudiar la eficacia del tratamiento sobre las células cancerosas, usando el significado aceptado en la materia de "resistente" en dicho contexto. En una realización específica, un cáncer es resistente cuando el número de células cancerosas no se ha reducido significativamente o bien ha aumentado.

Otros cánceres que se pueden tratar con los compuestos y métodos de la invención incluyen, aunque no de forma limitativa, cánceres y metástasis seleccionados entre el grupo que consiste de tumores sólidos, incluidos, aunque no de forma limitativa: fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer pancreático, cáncer de huesos, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer oral, cáncer nasal, cáncer de garganta, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello de útero, cáncer de útero, cáncer de testículos, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de vejiga, cáncer de pulmón, carcinoma epitelial, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, cáncer de piel, melanoma, neuroblastoma, y retinoblastoma; cánceres transmitidos por la sangre, incluidos, aunque no de forma limitativa: leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, leucemia mielógena aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia aguda no diferenciada, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas y mieloma múltiple; leucemias aguda y crónica: leucemias linfoblásticas, mielógenas linfocíticas, y mielocíticas; linfomas: enfermedad de Hodgkin y enfermedad no de Hodgkin; mieloma múltiple; macroglobulinemia de Waldenstrom; enfermedad de cadena pesada; y policitemia vera.

Los presentes HDACI también se pueden administrar para evitar la progresión a un estado neoplásico o maligno, incluidos, aunque no de forma limitativa, los cánceres anteriormente relacionados. Dicho uso profiláctico está indicado en dolencias para la que existe un conocimiento o sospecha de anterior progresión a neoplasia o cáncer, en particular, donde el crecimiento celular no neoplásico que consiste en hiperplasia, metaplasia, o más particularmente, displasia, se ha producido (para una revisión de dichas condiciones de crecimiento anómalas, véanse Robbins y Angell, 1976, Basic Pathology, 2ª Ed., W.B. Saunders Co., Filadelfia, pp. 68-79). La hiperplasia es una forma de proliferación celular controlada que implica un aumento en el número de células en un tejido u órgano, sin una alteración significativa de la estructura o de la función. Por ejemplo, la hiperplasia endometrial frecuentemente precede al cáncer de endometrio, y los pólipos precancerosos del colon frecuentemente se transforman en lesiones cancerosas. La metaplasia es una forma de crecimiento celular controlado en el que un tipo de célula adulta o completamente diferenciada sustituye otro tipo de célula adulta. La metaplasia se puede producir en células epiteliales o del tejido conectivo. Una metaplasia típica implica algo parecido a un epitelio metaplásico desordenado. La displasia es frecuentemente una antesala del cáncer, y se encuentra principalmente en el epitelio; es la forma más desordenada del crecimiento celular no neoplásico, que implica una pérdida de la uniformidad celular individual y en la orientación arquitectónica de las células. Las células displásicas tienen frecuentemente grandes núcleos intensamente tejidos, y presentan pleomorfismo. La displasia se produce de forma característica cuando existe irritación o inflamación crónica y frecuentemente se produce en el cuello del útero, tractos respiratorios, cavidad oral, y vesícula biliar.

De forma alternativa o adicional a la presencia de crecimiento celular anómalo caracterizado por hiperplasia, metaplasia, o displasia, la presencia de una o más características de un fenotipo transformado, o de un fenotipo

maligno, presentado *in vivo* o presentado *in vitro* por una muestra de células de un sujeto, puede indicar la deseabilidad de la administración profiláctica/terapéutica de la composición de la invención. Dichas características de un fenotipo transformado incluyen, por ejemplo, cambios en la morfología, unión más débil al sustrato, pérdida de la inhibición por contacto, pérdida de la dependencia del anclado, liberación de proteasas, aumento en el transporte de azúcares, disminución de las necesidades de suero, expresión de antígenos fetales, desaparición de la proteína de la superficie celular de 250.000 dalton.

En una realización específica, leucoplaquia, una lesión hiperplásica o displásica de aspecto benigno del epitelio o enfermedad de Bowen, un carcinoma in situ, son lesiones preneoplásicas indicativas de la deseabilidad de la intervención profiláctica.

En otra realización, la enfermedad fibrocística (hiperplasia cística, displasia mamaria, particularmente adenosis (hiperplasia epitelial benigna) es indicativa de la deseabilidad de la intervención profiláctica.

El uso profiláctico de los compuestos y métodos de la presente invención también está indicado en algunas infecciones víricas que pueden producir cáncer. Por ejemplo, el virus del papiloma humano puede producir cáncer de cuello de útero (véase, por ejemplo, Hernandez-Avila et al., Archives of Medical Research (1997) 28:265-271), el virus de Epstein-Barr (VEB) puede producir linfoma (véase, por ejemplo, Herrmann et al., J Pathol (2003) 199(2):140-5), el virus de la hepatitis B o C puede producir carcinoma hepático (véase, por ejemplo, El-Serag, J Clin Gastroenterol (2002) 35(5 Supl 2):S72-8), el virus de la leucemia de linfocitos T humana (VLTH)-I puede producir leucemia de linfocitos T (véase por ejemplo, Mortreux et al., Leukemia (2003) 17(1):26-38), la infección por el virus del herpes humano 8 puede producir sarcoma de Kaposi (véase, por ejemplo, Kadow et al., Curr Opin Investig Drugs (2002) 3(11):1574-9), y la infección por el virus de la deficiencia inmunitaria humana (VIH) contribuye al desarrollo del cáncer como consecuencia de la inmunodeficiencia (véase, por ejemplo, Dal Maso et al., Lancet Oncol (2003) 4(2):110-9).

En otras realizaciones, un sujeto que presenta uno o más de los siguientes factores de predisposición para una neoplasia se puede tratar mediante la administración de los presentes HDACI y los métodos descritos en el presente documento: una translocación cromosómica asociada con una neoplasia (por ejemplo, el cromosoma Philadelphia para la leucemia mielógena crónica, t(14; 18) para el linfoma folicular, etc.), poliposis familiar o síndrome de Gardner (posibles antesalas del cáncer de colon), gammopatía monoclonal benigna (una posible antesala del mieloma múltiple), un parentesco de primer grado con personas que tienen un cáncer o una enfermedad precancerosa que tiene un patrón de transmisión mendeliano (genético) (por ejemplo, poliposis familiar del colon, síndrome de Gardner, exostosis hereditaria, adenomatosis poliendocrina, carcinoma medular de tiroides con producción de amiloides y feocromocitoma, síndrome de Peutz-Jeghers, neurofibromatosis de Von Recklinghausen, retinoblastoma, tumor del cuerpo carotídeo, melanocarcinoma cutáneo, melanocarcinoma intraocular, xeroderma pigmentoso, ataxia telangiectasia, síndrome de Chediak-Higashi, albinismo, anemia aplásica de Fanconi, y síndrome de Bloom; véanse Robbins y Angell, 1976, Basic Pathology, 2ª Ed., W.B. Saunders Co., Filadelfia, pp. 112-113) etc.), y exposición a carcinógenos (por ejemplo, tabaquismo, e inhalación o contacto con determinados productos químicos).

En otra realización específica, los presentes HDACI y métodos descritos en el presente documento se administran a un sujeto humano para evitar la progresión de cáncer de mama, de colon, de ovario o de cuello de útero.

En una realización, la invención proporciona composición para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer que comprende (a) administrar a un individuo que lo necesita una cantidad de un presente HDACI; y (b) administrar al individuo uno o más tratamientos adicionales contra el cáncer, modalidad que incluye, aunque no de forma limitativa, radioterapia, quimioterapia, cirugía o inmunoterapia, tal como una vacuna para el cáncer. En una realización, la administración de la etapa (a) es anterior a la administración de la etapa (b). En otra realización, la administración de la etapa (a) es posterior a la administración de la etapa (b). En otra realización adicional más, la administración de la etapa (a) es concomitante con la administración de la etapa (b).

En una realización, la modalidad de tratamiento contra el cáncer adicional es radioterapia y/o quimioterapia. En otra realización, la modalidad de tratamiento contra el cáncer adicional es cirugía.

En otra realización adicional más, la modalidad de tratamiento contra el cáncer adicional es inmunoterapia, tales como vacunas para el cáncer.

En una realización, un presente HDACI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra de forma auxiliar con la modalidad de tratamiento contra el cáncer adicional.

En una realización preferida, la modalidad de tratamiento contra el cáncer adicional es radioterapia. En los métodos de la presente invención, se puede usar cualquier protocolo de radioterapia dependiendo del cáncer que se va a tratar. Las realizaciones de la presente invención utilizan radiación electromagnética de: radiación gamma (10^{-20} a 10^{-13} m), radiación de rayos X (10^{-12} a 10^{-9} m), luz ultravioleta (10 nm a 400 nm), luz visible (400 nm a 700 nm), radiación infrarroja (700 nm a 1 mm), y radiación de microondas (1 mm a 30 cm).

Por ejemplo, aunque no de forma limitativa, se puede administrar radiación de rayos X; en particular, se pueden usar megatensiones de alta energía (radiación de más de 1 MeV de energía) para los tumores profundos, y se pueden usar haces de electrones y ortotensiones de radiación de rayos X para los cánceres de piel. También se pueden administrar radioisótopos emisores de radiación gamma, tales como isótopos radioactivos de radio, cobalto, y otros elementos. Los protocolos de radioterapia ilustrativos útiles en la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, métodos estereotácticos donde múltiples fuentes de radiación de baja dosis se enfocan simultáneamente en un volumen de tejidos desde múltiples ángulos; "radioterapia interna", tal como la braquiterapia, irradiación intersticial e irradiación intracavidad, que implica la colocación de implantes radioactivos directamente sobre un tumor u otro tejido diana; irradiación intraquirúrgica, en el que una gran cantidad de radiación externa se dirige al tejido diana que se expone durante la cirugía; y radioterapia con haces de partículas, que implica el uso de partículas subatómicas de movimiento rápido para tratar cánceres localizados.

Muchos protocolos de tratamiento del cáncer utilizan en la actualidad radiosensibilizantes activados por la radiación electromagnética, por ejemplo, rayos X. Los ejemplos de radio sensibilizantes activados por rayos X incluyen, aunque no de forma limitativa, metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicitidina, fluorodesoxiuridina (FUdR), hidroxiurea, cis-platino, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

La terapia fotodinámica (PDT) de los cánceres utiliza luz visible como activador de la radiación del agente sensibilizante. Ejemplos de radiosensibilizantes fotodinámicos incluyen los siguientes, aunque no de forma limitativa: derivados de hematoporfirina, PHOTOFRIN®, derivados de benzoporfirina, NPe6, etioporfirina de estaño (SnET2), feoborbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de cinc, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

Los radiosensibilizantes se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos además de un presente HDACI, dichos compuestos incluyen, aunque no de forma limitativa, compuestos que fomentan la incorporación de radiosensibilizantes en las células diana, compuestos que controlan el flujo de sustancias terapéuticas, nutrientes, y/u oxígeno hacia las células diana, agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional, u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que se pueden usar junto con los radiosensibilizantes incluyen, aunque no de forma limitativa, 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina, oxígeno, carbógeno, transfusiones de eritrocitos, perfluorocarbonos (por ejemplo, FLUOSOLW®-DA), 2,3-DPG, BW12C, bloqueantes de los canales de calcio, pentoxifillina, compuestos antiangiogénicos, hidralazina, y L-BSO.

En una realización preferida, un presente HDACI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra antes de la administración de la radioterapia y/o quimioterapia.

En otra realización preferida, un presente HDACI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra de forma auxiliar con la radioterapia y/o quimioterapia.

Un presente HDACI y modalidades de tratamiento adicionales pueden actuar de forma aditiva o sinérgica (es decir, la combinación de un presente HDACI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una modalidad de tratamiento contra el cáncer adicional es más eficaz que sus efectos aditivos cuando cada uno de ellos se administrar individualmente). Una combinación sinérgica permite el uso de dosificaciones menores de un presente HDACI y/l la modalidad de tratamiento adicional y/o una administración menos frecuente de un presente HDACI y/o modalidad de tratamiento adicional a un sujeto con cáncer. La capacidad de utilizar dosificaciones menores de un presente HDACI y/o una modalidad de tratamiento adicional y/o de administrar un compuesto de la invención y la modalidad de tratamiento adicional con menos frecuencia puede reducir la toxicidad asociada con la administración sin reducir la eficacia de un presente HDACI y/o la modalidad de tratamiento adicional en el tratamiento del cáncer. Además, un efecto sinérgico puede dar como resultado una mejora en la eficacia del tratamiento del cáncer y/o la reducción de efectos adversos o no deseados asociadas con la administración de un presente HDACI y/o una modalidad de tratamiento contra el cáncer adicional como monoterapia.

En una realización, los presentes HDACI pueden actuar sinérgicamente con la radioterapia cuando se administra en las dosis habitualmente utilizadas cuando dichos HDACI se utilizan individualmente para el tratamiento del cáncer. En otra realización, los presentes HDACI pueden actuar sinérgicamente con la radioterapia cuando se administra en dosis que son menores que las dosis habitualmente utilizadas cuando dichos HDACI se utilizan como monoterapia para el tratamiento del cáncer.

En una realización, la radioterapia puede actuar sinérgicamente con un presente HDACI cuando se administra en las dosis habitualmente utilizadas cuando la radioterapia se utilizan en monoterapia para el tratamiento del cáncer. En otra realización, la radioterapia puede actuar sinérgicamente con un compuesto de la invención cuando se administra en dosis que son menores que las dosis habitualmente utilizadas cuando la radioterapia se utiliza como monoterapia para el tratamiento del cáncer.

La eficacia de los HDACI como inhibidores de HDAC para sensibilizar las células cancerosas al efecto de la radioterapia se puede determinar mediante la determinación *in vitro* y/o *in vivo* de la supervivencia posterior al tratamiento usando técnicas conocidas en la materia. En una realización, para determinaciones *in vitro*, las células en crecimiento exponencial se pueden exponer a dosis de radiación conocidas, y controlarse la supervivencia de las células. Las células irradiadas se siembran y se cultivan durante de aproximadamente 14 a aproximadamente 21 días, y las colonias se tiñen. La fracción superviviente es el número de colonias dividido por la eficacia de siembra de las células no irradiadas. La representación gráfica de la fracción superviviente a escala logarítmica frente a la dosis absorbida en una escala lineal genera una curva de supervivencia. Las curvas de supervivencia generalmente muestran una disminución exponencial en la fracción de células supervivientes a dosis de radiación más elevadas después de una región de hombro inicial donde la dosis es subletal. Se puede usar un protocolo similar para los agentes químico cuando se utiliza en las terapias de combinación de la invención.

La radiosensibilidad inherente de las células tumorales e influencias ambientales, tales como hipoxia e inmunidad del hospedador, se puede evaluar además por estudios *in vivo*. El retraso en el crecimiento se utiliza habitualmente. Este ensayo mide el intervalo de tiempo necesario para que un tumor expuesto a la radiación vuelva a crecer hasta un volumen especificado. La dosis necesaria para controlar aproximadamente el 50 % de los tumores se determina por un ensayo de TCD_{50}.

Los sistemas de ensayo *in vivo* utilizan típicamente sistemas de tumores sólidos trasplantables en sujetos experimentales. Los parámetros de supervivencia a la radiación para tejidos normales y para tumores se pueden analizar usando métodos *in vivo* conocidos en la técnica.

La presente invención proporciona métodos para tratar cánceres que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un presente HDACI junto con métodos reconocidos de cirugía, radioterapia y quimioterapias, que incluye, por ejemplo, imitaciones de la radioterapia de tipo químico con las que se consigue una mejora en la eficacia de la terapia reconocida. La eficacia de un tratamiento se puede medir en estudios clínicos o en sistemas de modelos, tales como un modelo de tumor en ratones o ensayos de sensibilidad en cultivos celulares.

La presente invención proporciona terapias de combinación que dan como resultado una mejora en la eficacia y/o una reducción en la toxicidad. En consecuencia, en un aspecto, la invención se refieren al uso de los presentes HDACI como radiosensibilizantes junto con radioterapia.

Cuando la terapia de combinación de la invención comprende administrar un presente HDACI con uno o más agentes antineoplásicos adicionales, el presente HDACI y los agentes antineoplásicos adicionales se pueden administrar de forma simultánea o secuencial a un individuo. Los agentes también se pueden administrar de forma cíclica. La terapia cíclica implica la administración de uno o más agentes antineoplásicos durante un periodo de tiempo, seguido de la administración de uno o más agentes antineoplásicos diferentes durante un periodo de tiempo y repetir esta administración secuencial, es decir, el ciclo, para reducir el desarrollo de resistencia a uno o más de los agentes antineoplásicos que se administran, para evitar o reducir los efectos secundarios de uno o más de los agentes antineoplásicos que se administran, y/o para mejorar la eficacia del tratamiento.

Se puede administrar un agente antineoplásico adicional durante una serie de sesiones; se puede administrar uno cualquiera o una combinación de agentes antineoplásicos adicionales.

En el presente documento se divulgan métodos para tratar el cáncer que comprenden administrar a un individuo que lo necesita un presente HDACI y uno o más agentes antineoplásicos adicionales o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un presente HDACI y el agente antineoplásico adicional se puede administrar de forma simultánea o secuencial a un individuo. Los agentes antineoplásicos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, gemcitabina, capecitabina, metotrexato, taxol, taxotere, mercaptopurina, tioguanina, hidroxiurea, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, mitomicina, dacarbazina, procarbazina, etopósido, tenipósido, campateínas, bleomicina, doxorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, L-asparaginasa, doxorrubicina, epirrubicina, 5-fluorouracilo (5-FU), taxanos (tales como docetaxel y paclitaxel), leucovorina, levamisol, irinotecán, estramustina, etopósido, mostazas nitrogenadas, BCNU, nitrosoureas (tales como carmustina y lomustina), complejos de platino (tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino), imatinib mesilato, hexametilmelamina, topotecán, inhibidores de la tirosina quinasa, tirfostinas herbimicina A, genisteína, erbstatina, y lavendustina A.

En una realización, el agente antineoplásico puede ser, aunque no de forma limitativa, un fármaco seleccionada entre el grupo que consiste de agentes alquilantes, mostazas nitrogenadas, ciclofosfamida, trofosamida, clorambucilo, nitrosoureas, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), alquilsulfonatos, busulfán, treosulfán, triazenos, alcaloides vegetales, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina), taxoides, inhibidoras de la topoisomerasa del ADN, epipodofilinas, 9-aminocamptotecina, camptotecina, crisnatol, mitomicinas, mitomicina C, antimetabolitos, antifolatos, inhibidores de DHFR, trimetrexato, inhibidores de IMP deshidrogenasa, ácido micofenólico, tiazofurina, ribavirina, EICAR, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, hidroxiurea, deferoxamina, análogos de pirimidina, análogos de uracilo, floxuridina, doxifluridina, ratitrexed, análogos de citosina, citarabina (ara-C), arabinósido de citosina, fludarabina, análogos de purina, mercaptopurina, tioguanina, antimetabolitos del ADN, 3-

HP, 2'-desoxi-5-fluorouridina, 5-HP, alfa-TGDR, glicinato de afidicolina, ara-C, 5-aza-2'-desoxicitidina, beta-TGDR, ciclocitidina, guanazol (inosina glicodialdehído), macebecina II, pirazoloimidazol, terapias con hormonas, antagonistas del receptor, antiestrógenos, tamoxifeno, raloxifeno, megestrol, agonistas de LHRH, goserelina, acetato de leuprolida, antiandrógenos, flutamida, bicalutamida, retinoides/deltoides, ácido cis-retinoico, derivado de vitamina A, ácido retinoico todo trans (ATRA-IV), análogos de la vitamina D3, EI) 1089, CB 1093, ICH 1060, terapias fotodinámicas, vertoporfina, BPD-MA, ftalocianina, fotosensibilizador Pc4, demetoxi-hipocrelina A (2BA-2-DMHA), citocinas, interferón-a, interferón-I3, interferón-y, factor de necrosis tumoral, inhibidores de angiogénesis, angiostatina (fragmento del plasminógeno), antitrombina antiangiogénica UI, angiozima, ABT-627, Bay 12-9566, benefina, bevacizumab, BMS-275291, inhibidor derivado del cartílago (CDI), CAI, fragmento del complemento CD59, CEP-7055, Col 3, combretastatina A-4, endostatina (fragmento XVIII del colágeno), fragmento de fibronectina, Gro-beta, halofuginona, heparinasas, fragmento del hexasacárido de heparina, HMV833, gonadotropina coriónica humana (hCG), IM-862, proteína inducible por interferón (IP-10), interleuquina-12, kringle 5 (fragmento de plasminógeno), marimastat, inhibidores de la metaloproteinasa (UMP), 2-metoxiestradiol, MMI 270 (CGS 27023A), MoAb IMC-I C11, neovastat, NM-3, panzem, P1-88, inhibidor de la ribonucleasa placentaria, inhibidor del activador del plasminógeno, factor plaquetario-4 (PF4), prinomastat, prolactina 161(fragmento D, proteína relacionada con proliferina (PRP), PTK 787/ZK 222594, retinoides, solimastat, escualamina, SS 3304, SU 5416, SU 6668, SU 11248, tetrahidrocortisol-S, tetratiomolibdato, talidomida, trombospondina-1 (TSP-1), TNP-470, factor de crecimiento beta transformante (TGF-11), vasculostatina, vasoestatina (fragmento de calreticulina), ZD 6126, ZD 6474, inhibidores de farnesil transferasa (FTI), bisfosfonatos, agentes antimitóticos, alocolchicina, halicondrina B, colchicina, derivado de colchicina, dolstatina 10, maitansina, rizoxina, tiocolchicina, tritil cisteína, inhibidores de la isoprenilación, neurotoxinas dopaminérgicas, ion 1-metil-4-fenilpiridinio, inhibidores del ciclo celular, estaurosporina, actinomicinas, actinomicina D, dactinomicina, bleomicinas, bleomicina A2, bleomicina B2, peplomicina, antraciclina, adriamicina, epirrubicina, pirambicina, zorrubicina, mitoxantrona, inhibidores de MDR, verapamilo, inhibidores de la Ca^2 ATPasa, y tapsigargina.

Otros agentes antineoplásicos que se pueden usar en la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelcsin; sulfato de bleomicina; sodio brequinar; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexorrnaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflomitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato de sodio; etanidazol; etopósido fosfato; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fludarabina fosfato; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleuquina II (incluyendo interleuquina II recombinante, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-nl; interferón alfa-n3; interferón beta-Ia; interferón gamma-Ib; iproplatino; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreótido; letrozol; acetato de leuprólido; clorhidrato de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de meccloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato de sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitusper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; peplomicina sulfato; perfosfamida; pipobromano; piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsornicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan de sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucoronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozolc; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina.

Otros fármacos antineoplásicos que se pueden usar en la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa: 17-AAG; 20-epi-1,25-dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; todos los antagonistas de TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos de sentido contrario; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara CDP DL PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de la bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR-ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida;

bisantreno; bisaziridinilsperinina; bisnafide; bistrateno A; bizelesina; bortezomib; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; IL-2 de la viruela del canario; carboxamida amino triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor del derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa; castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatama; cipemicina; citarabina ocfosfato; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshdrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemnin B; didox; dietilnorespermina; dihidro 5 azacitidina; dihidrotaxol, 9; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; etopósido fosfato; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastima; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fltidarabinae; clorhidrato de fluorodaunorunieina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirin; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; inhibidores del glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibrandónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 de tipo insulina; agonistas del interferón; interferones; interleuquinas; iobenguano; yododoxorubieina; ipomeanol, 4; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplaquinolida; kahalalida F; N triacetato de lamelarina; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprólido+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; complejos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteinasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelin; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario emparejado de manera incorrecta; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina del factor de crecimiento del fibroblasto-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+sk de la pared celular de myobacterium; mopidamol; inhibidor del gen de la resistencia a múltiples fármacos; tratamiento basado en el supresor 1 de múltiples tumores; agente anticanceroso de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular micobacteriana; miriaporona; N acetildinalina; benzamidas N sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavin; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nitróxido; nitrulina; 06 bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor oral de citoquina; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizosina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactino; pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de la fosfatasa; picibanilo; pilocarpina clorhidrato; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; complejos de platino; complejo de platino triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; acridonas; prostaglandina J2; inhibidores del proteosoma; inmunomodulador basado en proteína A; inhibidor C de la proteína quinasa; inhibidores C de la proteína quinasa, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloaeridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada polioxietilenada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de la farnesil proteína transferasa de ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras; retelliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; retinamida RH; rogletimida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona BI; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos de sentido directo; inhibidores de la transducción de la señal; moduladores de la transducción de la señal; proteínas de unión al antígeno monocatenario; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor de citoblastos; inhibidor de las divisiones de los citoblastos; estipiamida; inhibidores de la estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; tamoxifén metyoduro; tauromustina; tazaroteno; tecogalan de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimuladora del tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; titanoceno bicloruro; topsentina; toremifeno; factor citoblástico totipotente; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento del seno urogenital; antagonistas del receptor de la uroquinasa; vapreotida; variolina B; sistema de vectores, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalamer.

Es un aspecto adicional de la invención que los presentes HDACI se pueden administrar junto con agentes químicos que se entiende que imitan los efectos de la radioterapia y/o que funcionan por contacto directo con el ADN. Los agentes preferidos para su uso junto con los presentes HDACI para tratar el cáncer incluyen, aunque no de forma limitativa, cis-diaminadicloro platino (II) (cisplatino), doxorrubicina, 5-fluorouracilo, taxol, e inhibidores de la

topoisomerasa tales como etopósido, tenipósido, irinotecano y topotecano.

Adicionalmente, en el presente documento se divulgan métodos para el tratamiento del cáncer usando los presentes HDACI como una alternativa para la quimioterapia individual o la radioterapia individual donde la quimioterapia o la radioterapia ha demostrado ser o se puede demostrar ser demasiado tóxico, por ejemplo, da como resultado efectos secundarios inaceptables o insoportables, para el sujeto que se está tratando. El individuo que se está tratando puede, opcionalmente, tratarse con otra modalidad de tratamiento contra el cáncer como la quimioterapia, cirugía o inmunoterapia, dependiendo de qué tratamiento se considera aceptable o soportable.

Los presentes HDACI también se pueden usar *in vitro* o *ex vivo*, tal como en el tratamiento de determinados cánceres, que incluye, aunque no de forma limitativa leucemias y linfomas, dicho tratamiento implica trasplantes de citoblastos autólogos. Esto puede implicar un procedimiento multietapa en el que citoblastos hematopoyéticos autólogos del sujeto se recogen y limpian de todas las células cancerosas, el sujeto recibe a continuación una cantidad del presente HDACI eficaz para erradicar la población del sujeto de células de la médula ósea remanentes, a continuación, el injerto de citoblastos se devuelve al sujeto. A continuación se proporcionan cuidados paliativos a la vez que se restaura la función de la médula ósea y se recupera el sujeto.

La presente composición para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer puede comprender además la administración de un presente HDACI y un agente terapéutico adicional o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos. En una realización, una composición que comprende un presente HDACI se administra concurrentemente con la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, que pueden formar parte de la misma composición o de una composición diferente a la que comprende el presente HDACI. En otra realización, un presente HDACI se administra antes o después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En la presente composición para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer, el otro agente terapéutico puede ser un agente antiemético. Los agentes antieméticos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxizina, acetil-leucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, dfenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipemdilo, pipamazina, escopolamina, sulpiride, tetrahidrocannabinoles, tietilperazina, tioproperazina, y tropisetron.

En una realización preferida, el agente antiemético es granisetron u ondansetron. En otra realización, el otro agente terapéutico puede ser un factor estimulante de colonias hematopoyéticas. Los factores estimulantes de colonias hematopoyéticas incluyen, aunque no de forma limitativa, filgrastima, sargramostim, molgramostim, y epoetina alfa.

En otra realización adicional más, el otro agente terapéutico puede ser un agente analgésico opioideo o no opioideo. Los agentes analgésicos opioideos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, morfina, heroina, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, oxicodona, metopon, apomorfina, normorfina, etorfina, buprenorfina, meperidina, lopermida, anileridina, etoheptazina, piminidina, betaprodina, difenoxilato, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo, levofranol, dextrometorfano, fenazocina, pentazocina, ciclazocina, metadona, isometadona y propoxifeno. Los agentes analgésicos no opioideos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, aspirina, celecoxib, rofecoxib, diclofinac, diflusinal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, indometacina, cetorolac, meclofenamato, ácido mefanámico, nabumetona, naproxeno, piroxicam, y sulindaco.

En otra realización adicional más, el otro agente terapéutico puede ser un agente ansiolítico. Los agentes ansiolíticos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, buspireno, y benzodiazepinas tales como diazepam, lorazepam, oxazapam, clorazepato, clonazepam, clordiazepóxido y alprazolam.

Además de tratar los cánceres y sensibilizar una célula cancerosa a los efectos citotóxicos de la radioterapia y quimioterapia, los presentes HDACI se utilizan en métodos para el tratamiento de enfermedades, dolencias y lesiones al sistema nervioso central, tales como enfermedades neurológicas, trastornos neurodegenerativos, y lesiones cerebrales traumáticas (TBI). En realizaciones preferidas, un presente HDACI es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica para inhibir la HDAC en el cerebro del individuo.

Se ha comprobado que la inhibición de HDAC6 protege de la degeneración neuronal y estimulan el recrecimiento de neuritas en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, indicando por tanto métodos de tratamiento de enfermedades del SNC. En consecuencia, los presentes compuestos de HDACI se examinaron en un modelo de estrés oxidativo inducido por ácido homocisteico (HCA). Este modelo lleva al agotamiento de glutatión, el principal antioxidante intracelular. La inhibición de HDAC6 rescata la muerte neuronal en este modelo, posiblemente produciendo la hiperacetilación de las peroxirredoxinas. Trabajos anteriores notificaron que los HDACI no selectivos de ácido hidroxámicos presentaron una toxicidad considerable para las neuronas corticales primarias. (A. P. Kozikowski et al., J. Med. Chem. 2007, 50, 3054-61).

En ensayos de neurodegeneración inducidos por HCA, TSA fue moderadamente neuroprotector a 0,5 μM, aunque la

protección disminuyó a concentraciones mayores debido a la neurotoxicidad dependiente de la dosis (Fig. 1). Los compuestos de la presente invención presentaron protección dependiente de la dosis contra la muerte de las células neuronales inducida por HCA inicialmente a 10 μM con una protección casi completa a 10 μM (Figura 2). Esto se compara bien con los resultados publicados muestran que tubacina induce la acetilación de la α-tubulina a 5 μM y protege las células de cáncer de próstata (LNCaP) de la muerte celular inducida por peróxido de hidrógeno a 8 μM mediante acetilación de la peroxirredoxina. (R.B. Parmigiani et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 2008, 105, 9633-8.) Cabe destacar que, cuando se sometieron a ensayo todas las concentraciones mostradas, los presentes compuestos de HDACI no presentaron toxicidad, lo que indica que la neurotoxicidad es probablemente un producto de inhibición de HDAC de clase I, y no una propiedad inherente a los ácidos hidroxámicos. Estos resultados demuestran que la inhibición de HDAC6 proporciona un método para tratar dolencias neurodegenerativas.

Las Figuras 1 y 2 contienen gráficos de barras de neuroprotección del ensayo de estrés oxidativo de HCA. Las neuronas se trataron con TSA (Fig. 1) o un presente compuesto de HDACI (Fig. 2), solo o con la adición de HCA (ácido homocisteico).

Los datos resumidos en las Figs. 1 y 2 se obtuvieron de acuerdo con el siguiente ensayo neuroprotector. Se obtuvieron cultivos de neuronas corticales de la corteza cerebral de fetos de ratas Sprague-Dawley (día embriónico 17). Todos los experimentos se iniciaron 24 horas después de la siembra en placa. En estas condiciones, las células no son susceptible a excitotoxicidad mediada por glutamato. Para los estudios de citotoxicidad, las células se aclararon con PBS caliente, después se colocaron en medio esencial mínimo (Invitrogen) que contenía 5,5 g/litro de glucosa, suero de feto de ternera al 10 %, L-glutamina 2 mM y cistina 100 μM. El estrés oxidativo se indujo mediante la adición del homocisteato del análogo de glutamato (HCA; 5 mM) al medio. HCA se diluyó a partir de soluciones concentradas 100 veces que se ajustaron a pH 7,5. En combinación con HCA, las neuronas se trataron bien con TSA o un compuesto de HDACI presente a las concentraciones indicadas. La viabilidad se evaluó a las 24 horas con el método de ensayo MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio).

Los presentes compuestos de HDACI también proporcionan un beneficio terapéutico en modelos de neuropatías periféricas, tales como CMT. Se ha descubierto que los inhibidores de HDAC6 cruzan la barrera hemática de los nervios y rescatan el fenotipo observado en ratones transgénicos que presentan síntomas de neuropatía motora hereditaria distal. La administración de inhibidores de HDAC6 a ratones sintomáticos aumentaron los niveles de α-tubulina acetilada, restauraron la motilidad mitocondrial y el transporte axonal correcto, y un aumento de la reinervación muscular. Otras neuropatías periféricas incluyen, aunque no de forma limitativa, neuropatía axonal gigante, y varias formas de mononeuropatías, polineuropatías, neuropatías autónomas, y neuritis.

Los presentes compuestos de HDACI también mejoran la pérdida de memoria asociativa que sigue a la elevación de Aβ. En este ensayo, los ratones se infundieron con Aβ42 mediante cánulas implantadas en el hipocampo dorsal 15 minutos antes del entrenamiento. Los compuestos de ensayo se dosificaron ip (25 mg/kg) 2 horas antes del entrenamiento. El aprendizaje del miedo se evaluó 24 horas después.

El condicionamiento del miedo contextual realizado 24 horas después del entrenamiento muestra una reducción de la inmovilización en ratones infundidos con Aβ en comparación con los ratones infundidos con vehículo. El tratamiento con un compuesto presente mejora el déficit en las respuestas de la inmovilización en ratones infundidos con Aβ, y no tuvo efecto en ratones infundidos con vehículo. Un compuesto de ensayo en solitario no afecta al comportamiento de memoria de los ratones. Además, el tratamiento no tuvo efectos sobre las habilidades motoras, sensoriales o motivacionales evaluadas usando el ensayo de la plataforma visible en el que los compuestos se inyectaron dos veces al día durante dos días. Durante estos experimentos, no se observó toxicidad excesiva, incluidos cambios en la ingesta de alimentos y líquidos, pérdida de peso, o cambios en el comportamiento de locomoción y de exploración.

Estos resultados demuestran que los HDACI de la presente invención son beneficiosos contra el deterioro de la memoria asociativa tras la elevación de Aβ.

Por tanto, los presentes HDACI son útiles para el tratamiento de una enfermedad neurológica mediante la administración de cantidades de un presente HDACI eficaz para tratar la enfermedad neurológica o mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende cantidades de un presente HDACI eficaz para tratar la enfermedad neurológica. Las enfermedades neurológicas que se pueden tratar incluyen, aunque no de forma limitativa, enfermedad de Huntington, lupus, esquizofrenia, esclerosis múltiple, distrofia muscular, atrofia dentatorubralpalidoluisiana (DRRLA), atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA), y ataxias espinocerebelares finas (SCA1, SCA2, SCA3/MJD (enfermedad de Machado-Joseph), SCA6, y SCA7), trastornos del movimiento inducidos por fármacos, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Pick, enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal, distonía, mioclonías, síndrome de Tourette, temblor, corea, síndrome de piernas inquietas, enfermedad de Parkinson, síndromes parkinsonianos, ansiedad, depresión, psicosis, depresión maníaca, ataxia de Friedreich, síndrome de X frágil, distrofia muscular espinal, síndrome de Rett, síndrome de Rubinstein-Taybi, enfermedad de Wilson, estado de infarto múltiple, CMT, GAN y otras neuropatías periféricas.

En una realización preferida, la enfermedad neurológica tratada es la enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, atrofia muscular espinal, lupus, o esquizofrenia.

Un presente HDACI también se puede usar con un segundo agente terapéutico en métodos para tratar dolencias, enfermedades, y lesiones en el SNC. Dichos segundos agentes terapéuticos son fármacos conocidos en la técnica para tratar una dolencia, enfermedad o lesión en particular, por ejemplo, aunque no de forma limitativa, litio en el tratamiento de trastorno del estado de ánimo, estradiol benzoato, y nicotinamida en el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

Los presentes HDACI también son de utilidad en el tratamiento de TBI. La lesión cerebral traumática (TBI) es una lesión grave y compleja que se produce en aproximadamente 1,4 millones de personas cada año en Estados Unidos. La TBI está asociada con un amplio espectro de síntomas y discapacidades, incluidos un factor de riesgo para desarrollar trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer.

La TBI produce numerosas patologías entre las que se incluyen lesiones axonales, muerte celular, contusiones, e inflamación. La cascada inflamatoria se caracteriza por citoquinas proinflamatorias y la activación de la microglía que puede agudizar otras patologías. Aunque el papel de la inflamación en la TBI está bien establecido, en la actualidad no están disponibles terapias antiinflamatorias disponibles para el tratamiento de TBI.

Algunos inhibidores de HDAC conocidos han resultado ser protectores en diferentes modelos celulares y animales de lesión y enfermedad neurodegenerativa aguda y crónica, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular isquémico, esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Huntington (HD), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia muscular espinal (AME), y atrofia muscular espinal y bulbar (AMEB). Un estudio reciente en la TBI pediátrica experimental notificó una disminución en la acetilación de la histona H3 del hipocampo CA3 que dura de horas a días después de la lesión. Estos cambios se atribuyeron a cascadas documentadas excitotóxica anteriores y de estrés asociadas a la TBI. También se ha notificado que los HDACI tienen acciones antiinflamatorias que actúan a través de la acetilación de proteínas no de histona. El inhibidor selectivo de HDAC6, 4-dimetilamino-*N*-[5-(2-mercaptoacetilamino)pentil]benzamida (DMA-PB), se encontró que era capaz de aumentar la acetilación de la histona H3 y de reducir la respuesta inflamatoria de la microglía después la lesión cerebral traumática en ratas, lo que demuestra la utilidad de los HDACI como compuesto terapéutico para inhibir la neuroinflamación asociada con la TBI.

Por tanto, los presentes HDACI también son útiles en el tratamiento de la inflamación y del ictus, así como en el tratamiento del autismo y trastornos del espectro autista. Además, los presentes HDACI se pueden usar para tratar infecciones parasíticas, (por ejemplo, malaria, toxoplasmosis, tripanosomiasis, helmintiasis, infecciones por protozoos (véase Andrews et al. Int. J. Parasitol. 2000, 30(6), 761-768).

En determinadas realizaciones, el compuesto de la invención se puede usar para tratar la malaria. Un presente HDACI se puede administrar simultáneamente con un compuesto antipalúdico seleccionado entre el grupo que consiste de arilaminoalcoholes, alcaloides de la cincona, 4-aminoquinolinas, inhibidores de la síntesis de folato de tipo 1 o de tipo 2, 8-aminoquinolinas, antibióticos, peróxidos, naftoquinonas, y agentes quelantes del hierro. El compuesto antipalúdico puede ser, aunque no de forma limitativa, quinina, quinidina, mefloquina, halfantrina, cloroquina, amodiaquina, proguanilo, cloroproquanilo, pirimetamina, primaquina, succinato de 8-[(4-amino-1-metilbutil)amino]-2,6-dimetoxi-4-metil-5-[(3-trifluorometil)fenoxi]quinolina (WR238.605), tetraciclina, doxiciclina, clindamicina, azitromicina, fluoroquinolonas, artemether, areether, artesunato, ácido artelínico, atovaquona, y deferrioxamina. En una realización preferida, el compuesto antipalúdico es cloroquina.

Los presentes HDACI también se pueden usar como agentes de formación de imágenes. En particular, mediante la provisión de un HDACI radiomarcado, isotópicamente marcados, o marcado de forma fluorescente, el compuesto marcado puede obtener imágenes de los HDACI, de los tejidos que expresan HDACI, y de tumores. Los HDACI marcados de la presente invención también pueden obtener imágenes de pacientes que padecen cáncer, u otras enfermedades mediadas por HDAC, por ejemplo, ictus, mediante la administración de una cantidad eficaz del compuesto marcado o una composición que contiene el compuesto marcado. En realizaciones preferidas, el HDACI marcado isotópicamente es capaz de emitir radiación de positrones y es adecuado para su uso en tomografía de emisión de positrones (PET). Típicamente, un HDACI marcado de la presente invención se usa para identificar áreas de tejidos o dianas que expresan elevadas concentraciones de HDAC. La extensión de la acumulación de HDACI marcado se puede cuantificar utilizando métodos conocidos para cuantificar emisiones radiactivas. Además, el HDACI marcado puede contener un fluoróforo o indicador similar capaz de rastrear el movimiento de isoformas de HDAC concretas o de orgánulos *in vitro.*

Los presentes HDACI útiles en métodos de obtención de imágenes contienen uno o más radioisótopos capaces de emitir una o más formas de radiación adecuada para la detección mediante cualquier equipo radiológico convencional, como PET, SPECT, cámaras gamma, IRM, y aparatos similares. Los isótopos preferidos incluyen tritio (^{3}H) y carbono (^{11}C). Los HDACI de la presente invención también pueden contener isótopos de flúor (^{18}F) y yodo (^{123}I) para métodos de obtención de imágenes. Típicamente, un HDACI marcado de la presente invención contiene un grupo alquilo que tiene una etiqueta ^{11}C, es decir, un grupo ^{11}C-metilo, o un grupo alquilo sustituido con ^{18}F, ^{123}I,

^{125}I, ^{131}I, o una combinación de los mismos.

Los HDACI marcados de forma fluorescente de la presente invención también pueden ser útiles en el método de obtención de imágenes de la presente invención. Dichos compuestos tienen un resto FITC, carbociamina u otro fluoróforo que permita la visualización de las proteínas HDAC *in vitro.*

Los HDACI marcados y los métodos de uso pueden ser *in vivo,* y especialmente en seres humanos, y para aplicaciones *in vitro*, tales como aplicaciones en diagnóstico e investigación, usando fluidos corporales y muestras de células. Los métodos de obtención de imágenes que utilizan un HDACI marcado de la presente invención se describen en el documento WO 03/060523, que designa Estados Unidos. De forma típica, el método comprende poner en contacto células o tejidos con un compuesto de la invención radiomarcado, isotópicamente marcado, marcado de forma fluorescente, o etiquetado (tal como una etiqueta de biotina) y realizar una imagen radiográfica, fluorescente o de tipo similar dependiendo del método de visualización utilizado, es decir, en lo que respecta a las imágenes radiográficas, una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mCi del compuesto radiomarcado.

Los métodos de obtención de imágenes preferidos incluyen el uso de HDACI marcados de la presente invención que son capaces de generar al menos una relación 2:1 entre la diana y el fondo de intensidad de radiación, o más preferiblemente de aproximadamente a 5:1, de aproximadamente 10:1, o de aproximadamente 15:1 de relación entre las intensidades de radiación de la diana y el fondo.

En métodos preferidos, los HDACI marcados de la presente invención se excretan desde los tejidos del organismo rápidamente para evitar una exposición prolongada a la radiación del compuesto radiomarcado administrado al individuo. Típicamente, los HDACI marcados de la presente invención se eliminan del organismo en menos de aproximadamente 24 horas. Más preferentemente, los HDACI marcados se eliminan del organismo en menos de aproximadamente 16 horas, 12 horas, 8 horas, 6 horas, 4 horas, 2 horas, 90 minutos, o 60 minutos. Típicamente, los HDACI marcados preferidos se eliminan en de aproximadamente 60 a aproximadamente 120 minutos.

Además de los derivados marcados isotópicamente y marcados de forma fluorescente, la presente invención también realiza el uso de derivados que contienen etiquetas (tales como biotina) para la identificación de biomoléculas asociadas con las isoformas de HDAC de interés para el diagnóstico, con fines terapéuticos o de investigación.

Los presentes HDACI también son de utilidad en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamaciones. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para superar rechazos de injertos y trasplantes y para tratar formas de artritis.

A pesar de los éxitos de los modernos programas de trasplante, la nefrotoxicidad, enfermedad cardiovascular, diabetes, e hiperlipidemia asociados con los regímenes terapéuticos actuales, junto con la incidencia de las neoplasias posteriores al trasplante y la pérdida de injertos debido al rechazo crónico, impulsan los esfuerzos hacia alcanzar una función del aloinjerto con inmunosupresión mínima. Análogamente, la incidencia de la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), incluidas enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, está aumentando. Los estudios con animales han mostrado que los linfocitos T reguladores (Tregs) que expresan el miembro de la familia de transcripción *forkhead*, Foxp3, son clave para limitar la inmunidad autorreactiva y alorreactiva. Además, después de su inducción mediante bloqueo por coestimulación, inmunosupresión u otras estrategias, los Tregs se pueden transferir adoptivamente a hospedadores no expuestos hasta conseguir efectos terapéuticos beneficiosos. Sin embargo, los intentos para desarrollar suficientes Tregs que mantengan sus funciones supresoras después de la transferencia en ensayos clínicos han fracasado. Los estudios en murinos muestran que los HDACI limitan las respuestas inmunitarias, al menos en parte significativa, aumentando las funciones supresoras de los Treg, (R. Tao et al., Nat Med, 13, 1299-1307, (2007)), y que el direccionamiento selectivo de HDAC6 es especialmente eficaz a este respecto.

En el trasplante de órganos, el rechazo comienza a desarrollarse en los días inmediatamente posteriores al trasplante, de forma que la prevención, y no el tratamiento del rechazo, es una consideración fundamental. Lo contrario se aplica en la autoinmunidad, en la que el paciente presenta una enfermedad que ya está causando problemas. En consecuencia, ratones HDAC6-/- tratados durante 14 días con RPM (rapamicina) en baja dosis se evaluaron para determinar signos de mostrar inducción de tolerancia y resistencia al desarrollo del rechazo crónico, una pérdida importante continuada de la función a largo plazo del injerto en la población con trasplante clínico. La tolerancia se evalúa estudiando si ratones con aloinjertos de supervivencia prolongada rechazan un injerto cardiaco posterior de un tercero y aceptan aloinjertos de donantes adicionales sin ninguna inmunosupresión, como puede suceder usando un HDACI no selectivo junto con RPM. Estos estudios *in vivo* se acompañan por la evaluación de las actividades ELISPOT y MLR usando linfocitos receptores estimulados con células donantes. La protección contra el rechazo crónico se evalúa mediante el análisis de las respuestas humorales del hospedador dirigidas contra el donante y el análisis de la arteriosclerosis del trasplante de injerto y fibrosis intersticial en receptores de aloinjerto de supervivencia prolongada.

La importancia del direccionamiento de HDAC6 se evaluó en modelos de trasplante adicionales que buscan lecturas de significancia bioquímica, tal cono se realiza el seguimiento clínico. De este modo, se evaluaron los efectos de HDAC6 sobre el direccionamiento en receptores de trasplante renal (que realizan seguimiento de BUN, proteinuria) y aloinjertos de islotes (que realizan seguimiento de niveles de glucosa en sangre). Los trasplantes renales son los trasplantes de órganos más habituales realizados, y el riñón realiza múltiples funciones, por ejemplo, regulación del metabolismo ácido/base, tensión arterial, producción de eritrocitos, de tal forma que la eficacia en este modelo indica la utilidad del direccionamiento de HDAC6. Análogamente, el trasplante de islotes es una necesidad importante no satisfecha dado que los aloinjertos clínicos de islotes se pierden típicamente en los primeros uno o dos años después del trasplante. Tener un medio seguro y no tóxico para extender la supervivencia de los islotes sin una terapia de mantenimiento de CNI sería un avance importante. Los estudios de trasplantes también quedan reforzados por el uso de ratones con HDAC6 *floxed*. Usando ratones Foxp3-Cre existentes, por ejemplo, se sometieron a ensayo los efectos de la deleción de HDAC6 solo en los Treg. Este enfoque se puede extender al direccionamiento de DAC6 en linfocitos T (CD4-Cre) y células dendríticas (CD11c-Cre), por ejemplo. Usando Cre reguladas por tamoxifeno, la importancia de HDAC6 en la inducción vs. mantenimiento de trasplantes (con implicaciones a corto plazo vs. terapia de HDAC6I de mantenimiento) se evaluó mediante la administración de tamoxifeno e inducción de la detección de HDAC6 en diferentes periodos posteriores al trasplante.

También se realizaron estudios de autoinmunidad. En este caso, la interrupción de la enfermedad existente es especialmente importante y el direccionamiento de HDAC6 puede ser eficaz sin ninguna necesidad de terapia adicional (a diferencia de la necesidad de una dosis baja de RPM de corta duración en los modelos de trasplante muy agresivos con emparejamientos totalmente incorrectos para MHC). Los estudios en ratones con colitis indicaron que los Treg HDAC6-/- fueron más eficaces que los Treg WT para regular la enfermedad, y que la tubacina fue capaz de rescatar ratones si el tratamiento comenzaba tras el desarrollo de la colitis. Estos estudios se extendieron mediante la evaluación de si la deleción de HDAC6 en Treg (Foxp3/Cre) vs. linfocitos T (CD4=Cre) vs. DC (CD11c-Cre) alteraba diferencialmente el desarrollo y la gravedad de la colitis. De forma similar, el control de la colitis se evaluó induciendo la deleción de HDAC6 en intervalos variables tras el inicio de la colitis con Cre regulada por tamoxifeno.

Se pretende que los presentes compuestos demuestren eficacia antiartítica en un modelo de artritis inducida por colágeno en ratones DBA1/J. En este ensayo, se usaron ratones DBA1/J (machos 7-8 semanas), con 8 animales en cada grupo. La artritis sistémica se indujo con colágeno bovino de tipo II y CFA, junto con una inyección de refuerzo con IF A el día 21. Un HDACI presente se dosificó a 50 mg/kg y 100 mg/kg el día 28 durante 2 semanas consecutivas, y los efectos se determinaron según datos de la puntuación artrítica promedio Score vs. días de tratamiento.

A pesar de los esfuerzos para evitar el rechazo de injerto a través del emparejamiento en el tipo de tejido entre el hospedador y el donante, en la mayoría de los procedimientos de trasplante, la terapia inmunosupresora es fundamental para la viabilidad del órgano donado en el hospedador. Se ha utilizado una diversidad de agentes inmunosupresores en los procedimientos de trasplante, incluida azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, FK-506, rapamicina, y corticoesteroides.

Los presentes HDACI son potentes agentes inmunosupresores que suprimen la inmunidad humoral y las reacciones inmunitarias mediadas por células, tales como el rechazo de aloinjerto, hipersensibilidad retardada, encefalomielitis alérgica experimental, artritis por adyuvante de Freund y enfermedad de injerto frente a hospedador. Los HDACI de la presente invención son útiles para la profilaxia del rechazo del órgano posterior al trasplante de órgano, para el tratamiento de la artritis reumatoide, para el tratamiento de psoriasis, y para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunitarias, tales como diabetes mellitus de tipo I, enfermedad de Crohn, y lupus.

Se puede usar una cantidad terapéuticamente eficaz de un HDACI presente para la inmunosupresión entre lo que se incluye, por ejemplo, para prevenir rechazo del órgano o la enfermedad de injerto contra hospedador, y para tratar enfermedades y dolencias, en particular, enfermedades y dolencias autoinmunitarias e inflamatorias. Los ejemplos de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias incluyen, aunque no de forma limitativa, tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, psoriasis, diabetes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, dermatomiositis, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Reiter, artritis (artritis reumatoide, artritis crónica progrediente, y artritis deformante) y enfermedades reumáticas, trastornos hematológicos inmunitarios (anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de eritrocitos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, psoriasis, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria del intestino autoinmunitaria (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil (diabetes mellitus tipo I), uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica y glomerulonefritis.

Un HDACI presente se puede usar solo o junto con segundo agente terapéutico conocido por ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, inflamación, trasplantes e injertos, tales como ciclosporina, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, corticoesteroides, y agentes similares conocidos de los

expertos en la materia.

Enfermedades y dolencias adicionales mediadas por las HDAC y, particularmente HDAC6, incluyen, aunque no de forma limitativa, asma, hipertrofia cardiaca, neuropatía axonal gigante, mononeuropatía, mononeuritis, polineuropatía, neuropatía autónoma, neuritis en general, y neuropatía en general. Estas enfermedades y dolencias también se pueden tratar por un método de la presente invención.

En el presente método, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de HDACI de la presente invención, formulados de forma típica de acuerdo con la práctica farmacéutica, se administra a un ser humano que lo necesita. que esté tratamiento esté indicado depende del caso individual y es sujeto de valoración clínica (diagnóstico) que tiene en cuenta signos, síntomas, y/o funcionamientos incorrectos que estén presentes, los riesgos de desarrollar en particular signos, síntomas y/o funcionamientos incorrectos, y otros factores.

Un presente HDACI se puede administrar por cualquier ruta adecuada, por ejemplo mediante administración oral, bucal, inhalación, tópica, sublingual, rectal, vaginal, intracisternal o intratecal a través de una punción lumbar, transuretral, nasal, percutánea, es decir, transdérmica o parenteral (incluida la inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracoronaria, intradérmica, intramamaria, intraperitoneal, intraarticular, intratecal, retrolobular, intrapulmonar y/o implante quirúrgico en un sitio en particular. La administración parenteral puede realizarse mediante una aguja y jeringuilla o usando una técnica de alta presión.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas en las que un presente HDACI está presente en una cantidad suficiente para administrarse en una cantidad eficaz para conseguir su fin previsto. La formulación exacta, vía de administración y dosificación se determinarán por el médico individual en vista de la dolencia o enfermedad diagnosticada. La cantidad de dosificación y su intervalo se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles de un presente HDACI que sean suficientes para mantener los efectos terapéuticos.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos de HDACI presentes se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, determinando los valores de la DL_{50} (la dosis letal para el 50 % de la población) y los valores de DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, que se expresa como el cociente entre DL_{50} y DE_{50}. Se prefieren los compuestos que presentan elevados índices terapéuticos. Los datos obtenidos de dichos procedimientos se pueden utilizar para formular un intervalo de dosificación para seres humanos. La dosificación preferentemente se encuentra dentro de un intervalo de concentraciones del compuesto en circulación que incluyen el valor de la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar en este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la ruta de administración utilizada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está comprendida en las capacidades de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada que se proporciona en el presente documento.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un presente HDACI necesaria para su uso en terapia varía con la naturaleza de la dolencia que se está tratando, la duración del periodo temporal en que se desea la actividad, y la edad y estado de salud del paciente, y finalmente es el médico a cargo del paciente quien la determina. Las cantidades y los intervalos de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del HDACI que sean suficientes para mantener los efectos terapéuticos deseados. La dosis deseada se puede administrar cómodamente en una sola dosis o en dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo en una, dos, tres, cuatro o más subdosis al día. Frecuentemente se desean o se necesitan múltiples dosis. Por ejemplo, un presente HDACI se puede administrar con una frecuencia de: cuatro dosis administradas como una dosis al día en intervalos de cuatro días (q4d x 4); cuatro dosis administradas como una dosis al día en intervalos de tres días (q3d x 4); una dosis administrada al día en intervalos de cinco días (qd x 5); una dosis a la semana durante tres semanas (qwk3); cinco dosis diarias, con dos días de descanso, y otras cinco dosis diarias (5/2/5); o, cualquier régimen terapéutico determinado como adecuado según las circunstancias.

La dosificación de una composición que contiene un presente HDACI, o de una composición que contiene el mismo, puede ser de aproximadamente 1 ng/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal. La dosificación de una composición puede ser en cualuquier dosificación que incluye, aunque no de forma limitativa, aproximadamente 1 µg/kg, 10 µg/kg, 25 µg/kg, 50 µg/kg, 75 µg/kg, 100 µg/kg, 125 µg/kg, 150 µg/kg, 175 µg/kg, 200 µg/kg, 225 µg/kg, 250 µg/kg, 275 µg/kg, 300 µg/kg, 325 µg/kg, 350 µg/kg, 375 µg/kg, 400 µg/kg, 425 µg/kg, 450 µg/kg, 475 µg/kg, 500 µg/kg, 525 µg/kg, 550 µg/kg, 575 µg/kg, 600 µg/kg, 625 µg/kg, 650 µg/kg, 675 µg/kg, 700 µg/kg, 725 µg/kg, 750 µg/kg, 775 µg/kg, 800 µg/kg, 825 µg/kg, 850 µg/kg, 875 µg/kg, 900 µg/kg, 925 µg/kg, 950 µg/kg, 975 µg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg, o 200 mg/kg. Las dosificaciones anteriores son ilustrativas del caso medio, pero pueden aparecer casos individuales en los que se necesiten dosificaciones superiores o inferiores, y esto está dentro del alcance de esta invención. En la práctica, el médico determina el régimen de dosificación real que sea más adecuado para un paciente individual, que puede variar con la edad, el peso y la respuesta del paciente individual.

Un presente HDACI utilizado en un método de la presente invención se administra típicamente en una cantidad de aproximadamente 0.005 a aproximadamente 500 miligramos por dosis, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 250 miligramos por dosis, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 miligramos por dosis. Por ejemplo, un presente HDACI se puede administrar, por dosis, en una cantidad de aproximadamente 0,005, 0,05, 0,5, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, o 500 miligramos, incluidas todas las dosis entre 0,005 y 500 miligramos.

Los HDACI de la presente invención se administran típicamente en premezcla con un transportador farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la ruta de administración prevista y la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención se formulan de manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y sustancias auxiliares que facilitan el procesamiento de los presentes HDACI.

El término "transportador" se refiere a un diluyente, adyuvante o excipiente, con el que se administra un presente HDACI. Dichos transportadores farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluidos aquellos de origen en el petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los portadores pueden ser suero salino, goma de acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son estériles. El agua es un transportador preferido cuando está presente un HDACI que se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también se pueden emplear como transportadores líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los transportadores farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes, tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponantes del pH.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden fabricar, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, emulsionado, encapsulación, atrapamiento o liofilización. La formulación adecuada depende de la ruta de administración escogida. Cuando una cantidad terapéuticamente eficaz de un presente HDACI se administra por vía oral, la composición típicamente está en la forma de un comprimido, cápsula, polvo, solución o elixir. Cuando se administra en forma de comprimido, la composición adicionalmente puede incluir un transportador sólido, tal como gelatina o un adyuvante. El comprimido, cápsula y polvo contiene de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 95%, y preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, de un presente HDACI. Cuando se administra en forma líquida, un transportador líquido, tal como agua, vaselina, o aceites de origen animal o vegetal, se puede añadir. La forma líquida de la composición puede contener además solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacáridos o glicoles tales como etilenglicol. Cuando se administra en forma líquida, la composición contiene de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 90%, y preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, en peso, de un presente compuesto.

Cuando una cantidad terapéuticamente eficaz de un presente HDACI se administra mediante una inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, la composición está en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable exenta de pirógenos. La preparación de dichas soluciones parenteralmente aceptables, que son correctas respecto al pH, isotonicidad, estabilidad y similares, está dentro de las capacidades de la técnica. Una composición preferida para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea típicamente contiene un vehículo isotónico. Un presente HDACI se puede infundir con otros fluidos durante un lapso de 10-30 minutos o durante varias horas.

Los presentes HDACI se pueden combinar fácilmente con transportadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten que los principios activos se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente que se va a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mediante la adición de un presente HDACI a un excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, cargas y preparaciones de celulosa. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes.

Un presente HDACI se puede formular para su administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar como forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con adición de un conservante. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las composiciones farmacéuticas para su administración parenteral incluyen soluciones acuosas del principio activos en una forma hidrosoluble. Adicionalmente, las suspensiones de un presente HDACI se pueden preparar como suspensiones oleosas adecuadas para inyección. Los disolvente o vehículos lipófilos adecuados incluyen

aceites grasos o ésteres de ácidos grasos sintéticos. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos y permiten la preparación de soluciones muy concentradas. Como alternativa, una presente composición puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso.

Un presente HDACI también se puede formular en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales. Además de las formulaciones descritas previamente, un presente HDACI también se puede formular como preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante un implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, un presente HDACI se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos (por ejemplo, en forma de emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico.

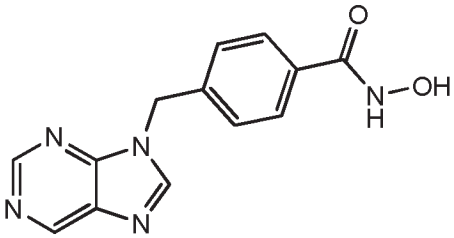
En particular, un presente HDACI se puede administrar por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos que contienen excipientes, tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, tanto en solitario como en premezcla con excipientes, o en la forma de elixires o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes suspensores. Los presentes HDACI también se pueden inyectar por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía subcutánea o por vía intracoronaria. Para su administración parenteral, los presentes HDACI se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o monosacáridos, tales como manitol o glucosa, para hacer la solución isotónica con la sangre.

Como realización adicional, la presente invención incluye kits que comprenden uno o más compuestos o composiciones envasadas de una forma que facilita su uso en métodos prácticos de la invención. En una realización sencilla, el kit incluye un compuesto o composición descritos en el presente documento de utilidad para llevar a la práctica un método (por ejemplo, una composición que comprende un presente HDACI y un segundo agente terapéutico opcional), envasados en un recipiente, tal como un frasco o recipiente precintado, con una etiqueta fijada al recipiente o incluida en el kit que describe el uso del compuesto o composición para llevar a la práctica el método de la invención. Preferentemente, el compuesto o composición se envasa en una forma de dosis unitaria. El kit puede incluir además un dispositivo adecuado para administrar la composición de acuerdo con la vía de administración adecuada, por ejemplo, una jeringa, bolsa de goteo, o parche. En otra realización, la presente invención es un liofilato. En este caso, el kit puede comprender además un recipiente adicional que contiene una solución útil para la reconstrucción del liofilato.

Los HDACI tienen propiedades que impiden su desarrollo como agentes terapéuticos. De acuerdo con un rasgo importante de la presente invención, los presentes HDACI se sintetizaron y se evaluaron como inhibidores de HDAC. Los presentes compuestos demuestran una mayor potencia de HDAC6 y selectividad frente a HDAC1 y HDAC8 con mejoras en la BEI con respecto a los compuestos anteriores. Las propiedades mejoradas de los presentes compuestos, particularmente el aumento en la BEI y una potencia reducida para HDAC8, indican que los presentes compuestos son útiles para aplicaciones tales como, aunque no de forma limitativa, agentes inmunosupresores y neuroprotectores. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención tienen de forma típica una afinidad de unión (CI_{50}) a HDAC6 de menos de 100 μM, menos de 25 μM, menos de 10 μM, menos de 1 μM, menos de 0,5 μM, y menos de 0,2 μM.

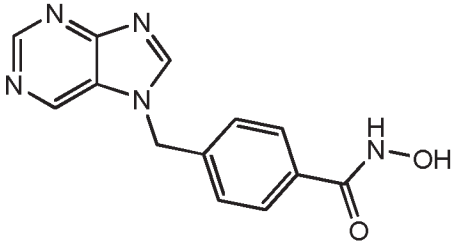
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



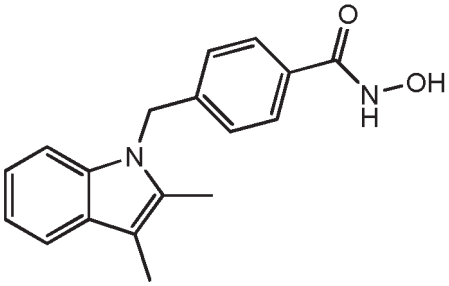
12

,



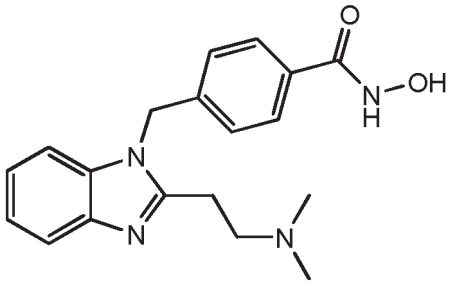
14

,



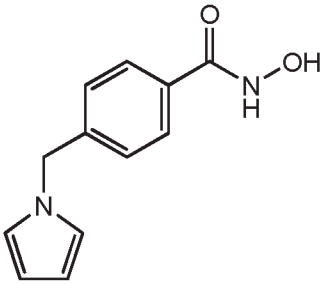
8

,



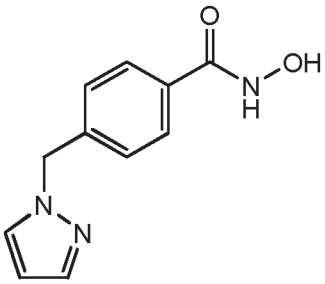
38

,



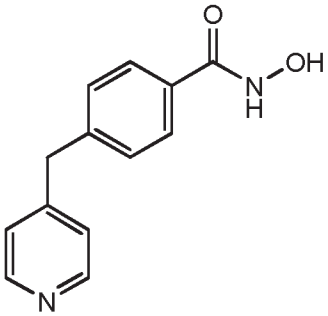
41

,



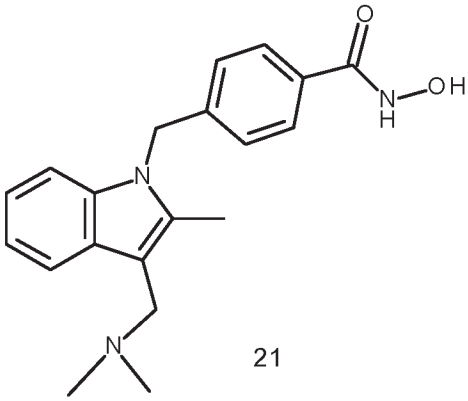
43

,



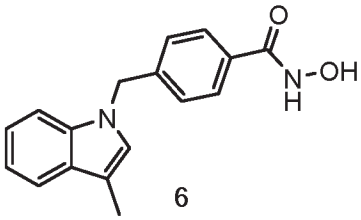
45

, ,



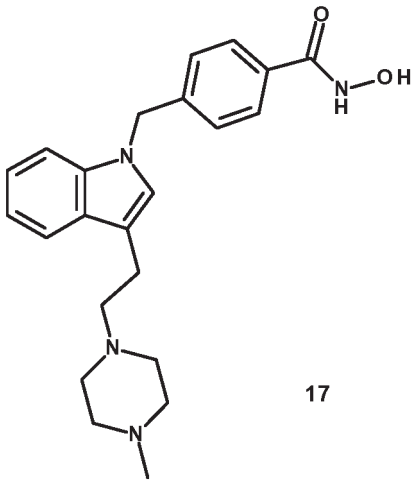
21

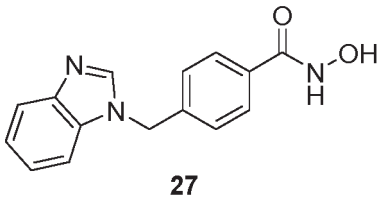
,

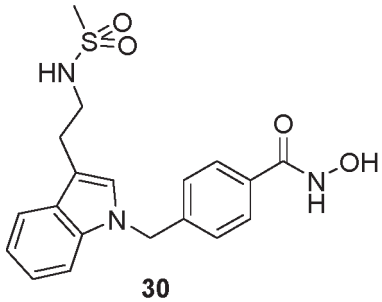


6

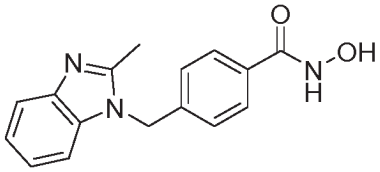
,

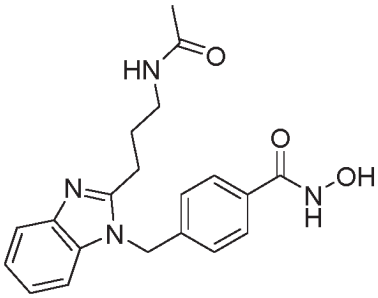


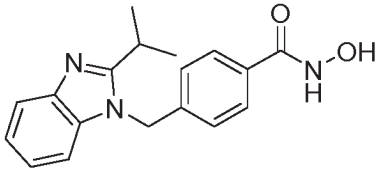
17, 

27, 

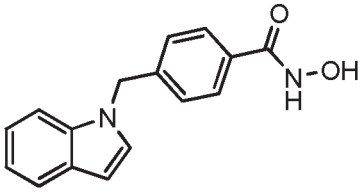
30,

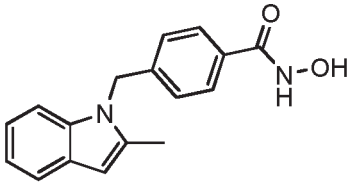


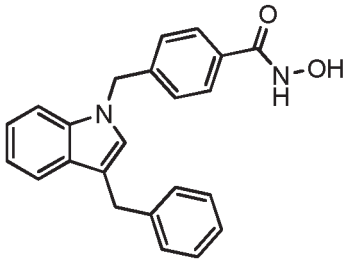
32, 

36, 

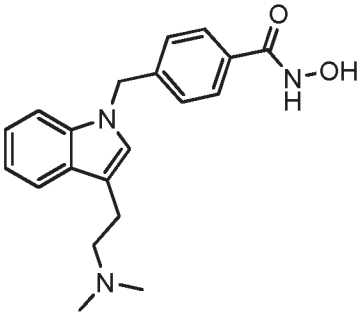
39,



2, 

4, 

10, y



19,

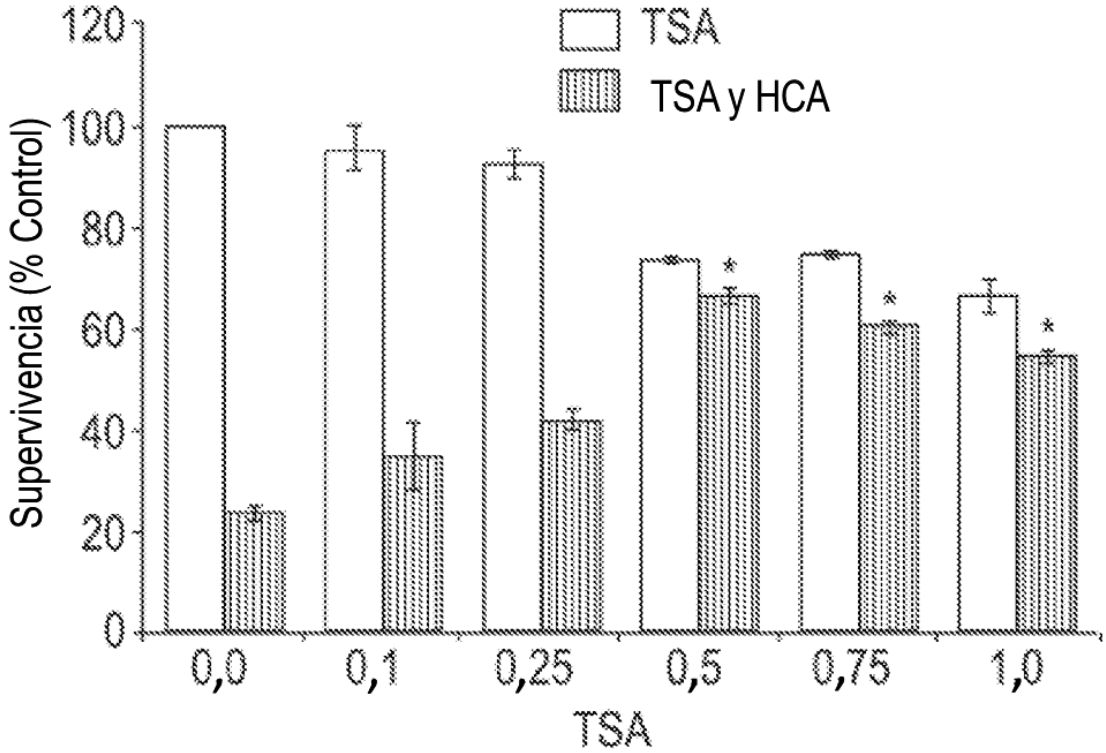
o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del cáncer, psoriasis, trastornos filoproliferativos (por ejemplo, fibrosis hepática), trastornos proliferativos del músculo liso (por ejemplo, ateroesclerosis/restenosis), enfermedades neurodegenerativas, enfermedad del Alzheimer, enfermedad de Parkinson, degeneración

espinocerebelar, síndrome de Rett, neuropatías periféricas, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, neuropatía axonal gigante (GAN)), enfermedades inflamatorias, artrosis, artritis reumatoide, colitis, enfermedades que implican angiogénesis, retinopatía diabética, trastornos hematopoyéticos, anemia, anemia de células falciformes, talasemia, infecciones fúngicas, infecciones parasíticas, malaria, tripanosomiasis, helmintiasis, infecciones de protozoos, infecciones bacterianas, infecciones víricas, dolencias que se pueden tratar mediante modulación inmunomodulación, diabetes autoinmunitaria, lupus, dermatitis atópica, alergias, asma, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria del intestino, para mejorar injertos de trasplantes, artritis, esquizofrenia, distrofia muscular, atrofia dentatorubralpalidoluisiana (DRRLA), atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA), ataxias espinocerebelares finas (SCA1, SCA2, SCA3/MJD (enfermedad de Machado-Joseph), SCA6, y SCA7), trastornos del movimiento inducidos por fármacos, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Pick, demencia por cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal, distonía, mioclonías, síndrome de Tourette, temblor, corea, síndrome de piernas inquietas, síndromes parkinsonianos, ansiedad, depresión, psicosis, depresión maníaca, ataxia de Friedreich, síndrome de X frágil, distrofia muscular espinal, síndrome de Rubinstein-Taybi, enfermedad de Wilson, estado de infarto múltiple, ictus, hipertensión, enfermedades en las que el estrés oxidativo es un factor causativo, pérdida de memoria asociativa después de elevación de Aβ, lesiones en el SNC, lesión cerebral traumática (TBI), lesión neurodegenerativa aguda y crónica, accidente cerebrovascular isquémico, esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Huntington (HD), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia muscular espinal (SMA), neuroinflamación asociada con TBI, autismo y trastornos del espectro autista, toxoplasmosis, y opcionalmente junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente terapéutico de utilidad para el tratamiento de la enfermedad o dolencia.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 en el que la enfermedad es un cáncer y el segundo agente terapéutico es uno o más de un agente quimioterapéutico, radiación y una inmunoterapia.



*P<0,01 ANOVA bilateral
Seguido por prueba posterior de Bonferroni

FIG. 1
(TÉCNICA ANTERIOR)

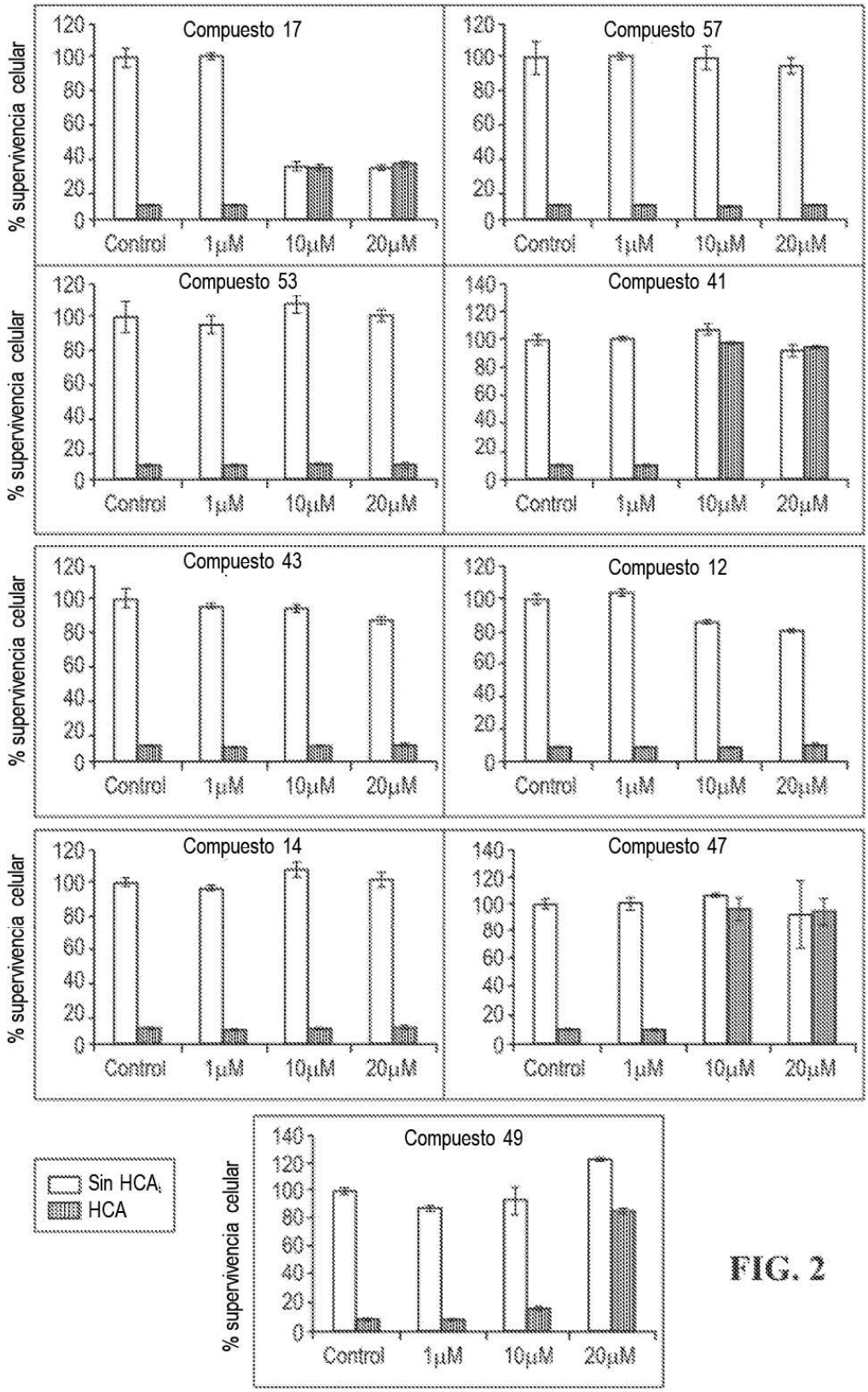

Compuesto 17
Compuesto 57
Compuesto 53
Compuesto 41
Compuesto 43
Compuesto 12
Compuesto 14
Compuesto 47
Compuesto 49
% supervivencia celular
Control
1μM
10μM
20μM
Sin HCA
HCA

FIG. 2