

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 200**

51 Int. Cl.:

C07D 209/82 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2010 PCT/US2010/040879**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.01.2011 WO11011186**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2010 E 10802643 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2456757**

54 Título: **Inhibidores de HDAC y métodos terapéuticos que utilizan los mismos**

30 Prioridad:

22.07.2009 US 227516 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.12.2019

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;
BUTLER, KYLE, B. y
KALIN, JAY, HANS**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 736 200 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de HDAC y métodos terapéuticos que utilizan los mismos

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Núm. 61/227.516, presentada el 22 de julio de 2009.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los inhibidores de HDAC, a compuestos para su uso en el aumento de la sensibilidad de las células cancerosas a los efectos citotóxicos de la radioterapia y/o quimioterapia que comprende poner en contacto la célula con uno o más de los inhibidores de HDAC, y a compuestos para su uso en el tratamiento de afecciones y enfermedades en donde la inhibición de HDAC proporciona un beneficio, por ejemplo, un cáncer, una inflamación, una enfermedad neurológica, un trastorno neurodegenerativo, accidente cerebrovascular, 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 necesite.

20 **Antecedentes de la invención**

Los inhibidores de las HDAC modulan la transcripción e inducen la detención del crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis. Los inhibidores de HDAC (HDACI, por sus siglas en inglés) también aumentan los efectos citotóxicos de los agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento del cáncer, incluyendo la radiación y los fármacos quimioterapéuticos. Además, investigaciones recientes indican que la desregulación transcripcional puede contribuir a la patogénesis molecular de ciertos trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Huntington, la atrofia muscular espinal, la esclerosis lateral amiotrófica y la isquemia. Por ejemplo, se ha demostrado que el ácido suberoilanolidohidroxámico (SAHA) penetra en el cerebro para mejorar drásticamente la alteración motora en un modelo de ratón de la enfermedad de Huntington, validando así la investigación dirigida a HDACI en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Una revisión reciente resumió la evidencia de que la actividad aberrante de la histona acetiltransferasa (HAT) y de HDAC puede ser un mecanismo subyacente común que contribuye a la neurodegeneración. Además, a partir de un modelo de depresión de ratón, se comenta el potencial terapéutico de las HDAC para tratar la depresión. Véase el documento WO 2008/019025, que designa EE.UU.

Se han identificado once isozimas en la familia de enzimas HDAC, que se pueden agrupar en clases por sus relaciones evolutivas. La estructura y la función parecen conservarse entre los miembros de las diversas clases. La familia HDAC está formada por HDAC de clase I, incluidas HDAC1, 2, 3 y 8; clase IIa, incluidas HDAC4, 5, 7 y 9; clase IIb, incluidas 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, excepto la HDAC8 específica de las células musculares. Las HDAC de clase I interactúan con muchos factores de transcripción clave que regulan la expresión génica, incluidos CoREST y NuRD. Las HDAC de clase IIa tienen expresión específica de tejido y se encuentran tanto en el núcleo como en el citoplasma. A diferencia de las otras isozimas, la clase IIb HDAC6 no se asocia ampliamente con los factores de transcripción, y actúa como una desacetilasa sobre proteínas no histónicas, incluyendo α -tubulina y HSP90 (O. Witt et al., Cancer Letters 2008).

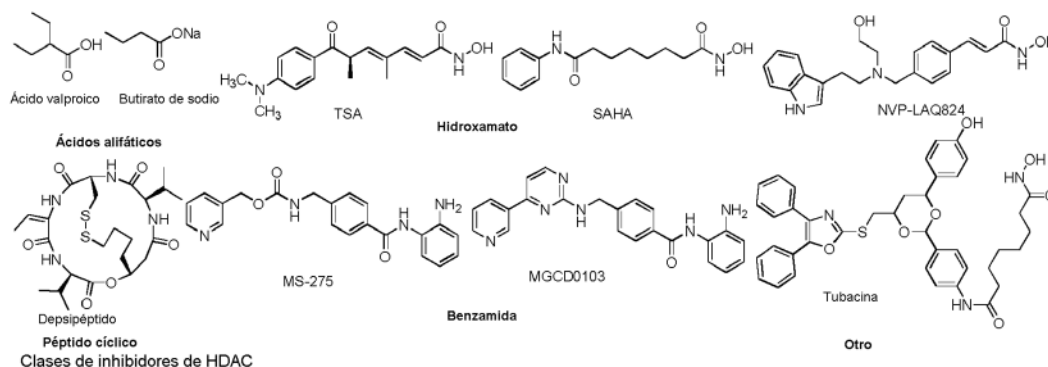
Las HDAC forman complejos multiproteicos con muchas proteínas reguladoras dentro de la célula. Por ejemplo, HDAC4, 5 y 7 en realidad carecen de la capacidad desacetilasa intrínseca y ganan actividad sólo al interactuar con HDAC3. Cada isozima interactúa con una serie específica de proteínas reguladoras y factores de transcripción y tiene un conjunto específico de sustratos y, por lo tanto, regula una serie específica de genes y proteínas (O. Witt et al., Cancer Letters 2008). El diseño de los inhibidores selectivos de la isozima HDAC permite la inhibición preferente de solo la isozima o isozimas relevantes para una enfermedad o afección concreta, reduciendo así la probabilidad de efectos contraproducentes y/o adversos resultantes de una inhibición no deseada y no buscada de otras isozimas HDAC.

La HDAC6 es la isozima histona desacetilasa más abundante en el cuerpo humano, y junto con la HDAC7, es la isozima más comúnmente expresada en el cerebro (A. J. de Ruijter et al., The Biochemical Journal 2003, 370 (Pt), 737-749). La HDAC6 es única ya que no forma complejos multiproteicos. Las características estructuralmente significativas de la HDAC6 incluyen dos dominios desacetilasa y un motivo de dedo de zinc. Se encuentra muy comúnmente en el citoplasma, pero se puede transportar al núcleo a través de su señal de exportación nuclear.

También se encontró una señal de retención citoplásmica, que secuestra la enzima en el citoplasma (A. Valenzuela-Fernández et al., Trends in Cell Biology 2008, 18(6), 291-297). Las funciones de la HDAC6 son diferentes de las de cualquiera de las otras isozimas HDAC. Muchos sustratos no histónicos son desacetilados por la HDAC6, incluyendo 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 zinc (ZBG) del HDACI es típicamente un ácido hidroxámico, benzamida o tiol, aunque se han utilizado otros grupos funcionales. Este radical ZBG del inhibidor quela el cofactor de zinc encontrado en el sitio activo de la enzima. El radical ZBG se une típicamente a un grupo enlazador lipófilo, que ocupa un canal estrecho que va desde la superficie de HDAC al sitio activo. Este enlazador, a su vez, está unido a un radical de reconocimiento de superficie, o "cap", que normalmente es un grupo aromático que interactúa con los residuos en la superficie de la enzima (K. V. Butler et al., Current Pharmaceutical Design 2008, 14 (6), 505-528).

Actualmente, están en desarrollo clínico al menos once HDACI. 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 manera amplia y no selectiva las HDAC de clase I/II con eficacia variable. Estas cinco clases químicas son los hidroxamatos, los tetrapéptidos cíclicos, los péptidos cíclicos, los ácidos grasos de cadena corta y las benzamidas. Típicamente, los HDACI conocidos no muestran una selectividad de isoenzimas HDAC prominente, que como se indicó anteriormente puede causar problemas graves en un entorno clínico, especialmente en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que se requiere una administración prolongada de un HDACI. Por ejemplo, se ha encontrado que algunos HDACI mejoran la inflamación de los pulmones y microglial (TSA y SAHA), así como la alta inflamación inducida por glucosa. Si este efecto está vinculado a isoenzimas HDAC específicas, el uso de ciertos HDACI estaría contraindicado en diversas enfermedades y afecciones, tales como la diabetes y el asma.



Los factores regulados por HDAC han sido implicados en los mecanismos de los principales trastornos del sistema nervioso central (SNC). En la enfermedad de Parkinson (EP), la α -sinucleína se une a las histonas e inhibe la actividad de HAT, lo que provoca neurodegeneración. La aplicación de los HDACI a las neuronas PD bloquea la toxicidad de la sinucleína α . Se ha encontrado desregulación de la acetilación de histonas, que implica a PCB, un factor de transcripción neuroprotector con actividad de histona acetiltransferasa, en la enfermedad de Huntington (EH), la enfermedad de Alzheimer (EA) y el síndrome de Rubinstein-Taybi (T. Abel et al., Curr. Opin. en Pharmacol. 2008, 8(1), 57-64). En un modelo celular de EA, la muerte celular estuvo acompañada por la pérdida de la función de CBP y la desacetilación de histonas. La proteína EH mutante, htt, interactúa con CBP, inhibiendo la actividad HAT y causando la muerte celular. El tratamiento con un HDACI ayuda a restaurar la acetilación de histonas, protegiendo contra la neurodegeneración y mejorando el rendimiento motor en un modelo de ratón de EH (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 implicado a las HDAC de clase II, particularmente HDAC6, como posibles dianas terapéuticas. Una investigación reveló que la inhibición de HDAC6 podría ser beneficiosa como tratamiento para la EH, una enfermedad para la cual no se dispone de tratamiento farmacológico. La proteína htt mutante encontrada en la EH interrumpe el transporte intracelular del factor nervioso pro-supervivencia y pro-crecimiento, BDNF, a lo largo de la red de microtúbulos, causando toxicidad neuronal. La inhibición de HDAC6 promueve el transporte de BDNF al promover la hiperacetilación de la tubulina. Se encontró que la TSA (tricostatina A), un inhibidor no selectivo de HDAC, facilita el transporte y la liberación de vesículas que contienen BDNF (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 en particular los inhibidores selectivos de HDAC6, como tratamiento para la EH y otros trastornos neurodegenerativos.

Los HDACI previenen o retrasan la disfunción neuronal y la muerte en modelos *in vitro* e *in vivo* lo que indica que los HDACI son ampliamente neuroprotectores. Por ejemplo, los HDACI han demostrado eficacia terapéutica en el

trastorno de expansión de poliglutamina de la enfermedad de Huntington. Si bien aún no se conocen los mecanismos neuroprotectores de los HDACI en modelos de roedores, está claro que los HDACI inducen la expresión de ciertos genes que confieren neuroprotección. La regulación por incremento de HSP-70 y Bcl-2 a través de la inhibición de HDAC se ha observado en la corteza y el cuerpo estriado de ratas después de isquemia cerebral focal. Se ha encontrado que la expresión de HSP-70 da como resultado la neuroprotección en varios modelos de enfermedad que incluyen la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) y la enfermedad de Huntington (HD).

Los estudios también proporcionan una buena evidencia de que la expresión de p21cip1/waf1 inducida por HDACI puede desempeñar un papel importante en la neuroprotección mediada por HDACI. Recientemente se informó 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 roedor por inhibición de HDAC, y que la pérdida homocigótica de p21cip1/waf1 exacerba el daño en un modelo de accidente cerebrovascular isquémico por MCAO/reperfusión de ratón. En un estudio similar, se demostró que el inhibidor de HDAC TSA aumenta la expresión de gelsolina en las neuronas, y que la expresión de gelsolina es necesaria para la neuroprotección en un modelo de neurodegeneración por privación de oxígeno/glucosa y un modelo de accidente cerebrovascular isquémico por MCAO/reperfusión.

Alternativamente, sin relación con la acetilación de histonas y la regulación por incremento del gen, proteínas tales como la alfa-tubulina y la HSP90 son dianas para la acetilación y se acetilan cuando se inhiben las HDAC. En las células tumorales, se ha demostrado que la acetilación de HSP90 disminuye la capacidad de la HSP90 para interactuar con ciertas proteínas cliente y, por lo tanto, anular la función de la chaperona. Con respecto al accidente cerebrovascular y la lesión cerebral traumática (TBI), así como a varias otras enfermedades neurodegenerativas, se pronostica que la inhibición de la HSP90 tendrá un efecto positivo en la supervivencia neuronal. De hecho, se ha demostrado que el inhibidor farmacológico de la HSP90, la Geldanamicina, y sus análogos son neuroprotectores en varios modelos de accidente cerebrovascular. La inhibición de la HSP90 y la consiguiente liberación del factor de choque térmico (HSF) al núcleo también pueden, en parte, explicar una regulación por incremento de la HSP70 en el cerebro durante la isquemia focal y el tratamiento con HDACI.

Además, los HDACI son útiles en el tratamiento de cánceres. Por ejemplo, la acetilación y la desacetilación de histonas juegan un papel importante en el plegamiento y mantenimiento 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 relacionado con el aumento de las sensibilidades a la radiación observadas en algunos tipos de células (Oleinick et al., Int. J. Radiat. Biol. 1994, 66:523-529). Además, ciertas células cancerosas humanas resistentes a la radiación tratadas con el inhibidor de HDACI TSA se sensibilizaron a los efectos dañinos de la radiación ionizante. Por lo tanto, los HDACI parecen útiles como agentes sensibilizadores de la radiación.

El documento WO 2008/055068, que designa EE.UU., revela numerosas enfermedades y afecciones que pueden tratarse con los HDACI, incluida la ciencia subyacente y el razonamiento que respalda estos tratamientos.

Por lo tanto, el HDAC6 se ha convertido en una diana atractivo para el desarrollo y la investigación de fármacos. (CM. Grozinger et al., Proc. Natl Acad Sci. USA 1999, 96, 4868-73.; y C. Boyault et al., Oncogene 2007, 26, 5468-76.) Actualmente, se cree que la inhibición de HDAC6 ofrece terapias potenciales para la autoinmunidad, el cáncer y muchas afecciones neurodegenerativas. (S. Minucci et al., Nat. Rev. Cáncer. 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). Se ha demostrado que la inhibición selectiva de HDAC6 por parte de moléculas pequeñas o herramientas genéticas promueve la supervivencia y el recrecimiento de las neuronas después de una lesión, lo que ofrece la posibilidad de intervención farmacológica tanto en la lesión del SNC como en las afecciones neurodegenerativas. (M. A. Riveccio 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 ninguna toxicidad, 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 la HDAC6, y utilizada en modelos de enfermedad, ha ayudado a validar, en parte, la HDAC6 como una diana farmacológica, pero su estructura no similar a la de los fármacos, alto carácter lipófilo (ClogP = 6,36 (KOWWIN)), y la tediosa síntesis la hacen 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 tienen una modesta preferencia por inhibir 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).

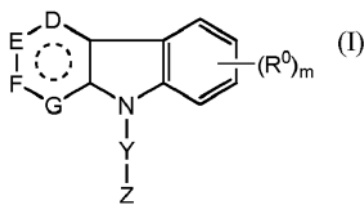
En resumen, la amplia evidencia apoya el papel terapéutico de los HDACI en el tratamiento de una variedad de afecciones y enfermedades, tales como los cánceres y las enfermedades y degeneraciones del SNC. Sin embargo, a pesar de exhibir efectos beneficiosos generales, tales como efectos neuroprotectores beneficiosos, por ejemplo, los HDACI conocidos hasta la fecha tienen poca especificidad con respecto a la inhibición de HDAC, y por lo tanto inhiben todas las histona desacetilasas dependientes de zinc. Todavía se desconoce cuál es el HDACI o los HDACI salientes que median la neuroprotección cuando se inhiben. La evidencia emergente sugiere que al menos algunas de las isozimas HDAC son absolutamente necesarias para el mantenimiento y la supervivencia de las neuronas, por

ejemplo, HDAC1. Además, se han observado problemas de efectos secundarios adversos con la inhibición no específica de HDAC. Por lo tanto, la eficacia clínica de los HDACI inespecíficos actuales para el accidente cerebrovascular, los trastornos neurodegenerativos, las enfermedades neurológicas y otras enfermedades y afecciones puede ser limitada en última instancia. Por lo tanto, es importante diseñar, sintetizar y probar compuestos capaces de actuar como HDACI potentes y, preferiblemente, selectivos de isozimas, capaces de mejorar los efectos de enfermedades neurológicas, trastornos neurodegenerativos, lesiones cerebrales traumáticas, cáncer, inflamación, malaria, enfermedades autoinmunitarias, terapia inmunosupresora y otras afecciones y enfermedades mediadas por las HDAC.

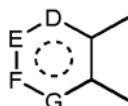
Un avance importante en la técnica sería el descubrimiento de los HDACI, y particularmente los inhibidores selectivos de HDAC6, que son útiles en el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición de HDAC proporciona un beneficio, tales como cánceres, enfermedades neurológicas, lesión cerebral traumática, trastornos neurodegenerativos, accidentes cerebrovasculares, malaria, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide e inflamaciones. Por consiguiente, existe una necesidad significativa en la técnica de compuestos, composiciones y métodos eficaces útiles en el tratamiento de tales enfermedades, solas o junto con otras terapias utilizadas para tratar estas enfermedades y afecciones. La presente invención está dirigida a satisfacer esta necesidad. Los inhibidores de HDAC también se describen en el documento WO2007021682 y en J. Med. Chem. 2003, 46, 4609-4624.

Compendio de la invención

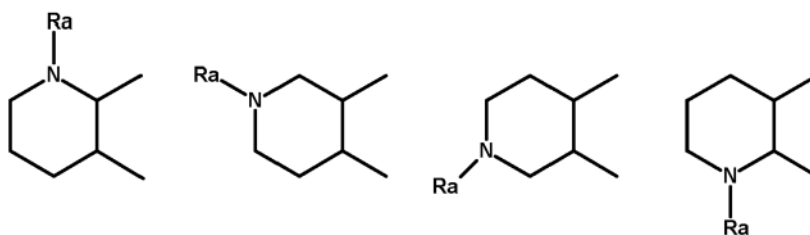
La presente invención se refiere a los HDACI según las reivindicaciones adjuntas. Más concretamente, la presente invención se refiere a HDACI que tienen una fórmula estructural (I):



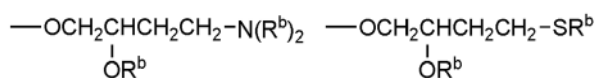
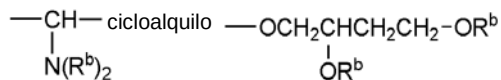
en donde anillo



se selecciona del grupo que consiste en



R^0 , independientemente, se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C6, heteroalquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, perfluoroalquilo C1-C6, perfluoroalcoxi C1-C6, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C3-C10, heterocicloalquilo C3-C8, alquilen(C1-C6)arilo, alquilen(C1-C6)heteroarilo, alquilen(C1-C6)heterocicloalquilo, alquilen(C1-C6)cicloalquilo,



OR^b , halo, $\text{N(R}^b\text{)}_2$, SR^b , SOR^b , SO_2R^b , CN, C(=O)R^b , OC(=O)R^b , C(=O)OR^b , alquilen(C1-C6) $\text{N(R}^b\text{)}_2$, alquilen(C1-C6) OR^b , alquilen(C1-C6) SR^b , alquilen(C1-C6) C(=O)OR^b , $\text{C(=O)N(R}^b\text{)}_2$, C(=O)NR^b alquilen(C1-C6) OR^b , Oalquilen(C1-C6) C(=O)OR^b , Oalquilen(C1-C6) $\text{N(R}^b\text{)}_2$, Oalquilen(C1-C6) OR^b , Oalquilen(C1-

$C6NR^bC(=O)OR^b$, $NR^balquilen(C1-C6)N(R^b)_2$, $NR^bC(=O)R^b$, $NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $N(SO_2alquilo C1-C6)_2$, $NR^b(SO_2alquilo C1-C6)$, nitro, y $SO_2N(R^b)_2$;

m es un número entero de 0, 1, 2, 3, o 4;

R^a , independientemente, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, heteroalquilo C1-C6, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo C3-C10, alquilen(C1-C6)arilo, alquilen(C1-C6)heteroarilo, alquilen(C1-C6) $C(=O)OR^b$, alquilen(C1-C6) $C(=O)R^b$, alquilen(C1-C6) $C(=O)N(R^b)_2$, $C(=O)R^b$, $C(=O)N(R^b)_2$, $C(=O)OR^b$, CN, OR^b , halo, $N(R^b)_2$, SR^b , SOR^b , SO_2R^b , CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $OC(=O)R^b$, $Oalquilen(C1-C6)C(=O)OR^b$, alquilen(C1-C6) $Oalquilen(C1-C6)C(=O)OR^b$, $C(=O)NR^bSO_2R^b$, $C(=O)alquilen(C1-C6)arilo$, alquilen(C1-C6) $N(R^b)_2$, alquilen(C1-C6) OR^b , alquilen(C1-C6) SR^b , $C(=O)NR^balquilen(C1-C6)OR^b$, $Oalquilen(C1-C6)N(R^b)_2$, $Oalquilen(C2-C6)OR^b$, $Oalquilen(C2-C6)NR^bC(=O)OR^b$, $NR^balquilen(C1-C6)N(R^b)_2$, $NR^bC(=O)R^b$, $NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $N(SO_2alquilo C1-C6)_2$, $NR^b(SO_2alquilo C1-C6)$, $SO_2N(R^b)_2$, y OSO_2CF_3 ;

R^b , independientemente, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C6, heteroalquilo C1-C6, alquilen(C1-C6) NH_2 , alquilen(C1-C6) $NH(alquilo C1-C6)$, alquilen(C1-C6) $N(alquilo C1-C6)_2$, alquilen(C1-C6) $NH(alquilo C1-C6)_2$, alquilen(C1-C6)OH, alquilen(C1-C6)OH, alquilen(C1-C6) $Oalquilo C1-C6$, alquilen(C1-C6)SH, alquilen(C1-C6)Salquilo C1-C6, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C10;

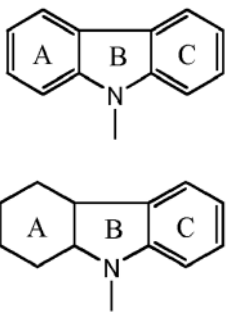
Y se selecciona del grupo que consiste en $C(=O)arilo$, y alquilen(C1-C6)arileno, Z se selecciona del grupo que consiste en $-C(=O)N(R^c)OH$,

R^c , hidrógeno

o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un HDACI de fórmula estructural (I) a un individuo que lo necesite. La enfermedad o afección de interés se puede tratar mediante la inhibición de la HDAC, por ejemplo, un cáncer, un trastorno neurodegenerativo, una lesión cerebral traumática, una enfermedad neurológica, una inflamación, un accidente cerebrovascular, una enfermedad autoinmunitaria, un rechazo de aloinjerto y malaria.

Los presentes HDACI contienen un quelato bidentado como ZBG. Preferiblemente, un presente HDACI contiene un grupo enlazador relativamente corto entre el ZBG y el grupo de reconocimiento de la superficie aromática, por ejemplo, contiene una cadena de 0 a 5 átomos de carbono. El grupo de reconocimiento de la superficie aromática es un radical tricíclico, tal como carbazol, es decir,



en donde el anillo A puede ser alifático o aromático, carbocíclico o heterocíclico, y de 5, 6 o 7 miembros. Cualquiera o ambos anillos A y C pueden estar sustituidos, independientemente, con uno a cuatro sustituyentes.

Se ha encontrado que se puede lograr un grado de selectividad de isoformas para un HDACI mediante la manipulación del grupo de reconocimiento de superficie en concierto con el ZBG. En particular, una combinación de propiedades estéricas y electrónicas del grupo de reconocimiento de superficie modula la capacidad de los compuestos para atacar diferentes isoformas mediante interacciones con una superficie de HDAC. Tales consideraciones llevaron a que los HDACI actuales tuvieran un grupo de reconocimiento de superficie de tipo carbazol que exhibe selectividad en la inhibición de HDAC6.

Otra realización de la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de un cáncer que comprende administrar a un individuo que lo necesite, tal como un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un HDACI de fórmula estructural (I). El HDACI de fórmula estructural (I) se puede administrar como la única terapia contra el cáncer, o junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente contra el cáncer, tal como la radiación y/o la quimioterapia.

Otra realización de la presente invención proporciona compuestos para su uso en el aumento de la sensibilidad de una célula cancerosa a los efectos citotóxicos de la radioterapia y/o quimioterapia que comprenden poner en

contacto la célula con una cantidad eficaz de un HDACI de fórmula estructural (I). En ciertas realizaciones, la célula es una célula *in vivo*.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurológica que comprende administrar a un individuo que lo necesite, tal como un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un HDACI de fórmula estructural (I). La presente invención también se refiere a un método para tratar trastornos neurodegenerativos y lesiones cerebrales traumáticas que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un HDACI de la fórmula estructural (I) a un individuo que lo necesite. En cada realización, un presente HDACI puede ser el único agente terapéutico o puede administrarse con agentes terapéuticos adicionales conocidos para tratar la enfermedad o afección de interés.

La presente invención también proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de la malaria y otras infecciones parasitarias que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un HDACI de fórmula estructural (I) a un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, el individuo es un ser humano. En ciertas realizaciones, dicho método comprende adicionalmente administrar conjuntamente un segundo compuesto antipalúdico (p. ej., cloroquina).

En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos para su uso en la inducción de inmunosupresión en un individuo que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un HDACI de fórmula estructural (I) a un individuo que lo necesite, por ejemplo, un individuo que recibe un trasplante. Este método comprende adicionalmente administrar conjuntamente de manera opcional un segundo inmunosupresor (p. ej., ciclosporina).

En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones inflamatorias, por ejemplo, artritis y enfermedades reumáticas, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un HDACI de fórmula estructural (I) a un individuo que lo necesite. El método contempla adicionalmente la administración conjunta opcional de un segundo fármaco antiinflamatorio.

En otra realización, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un HDACI de fórmula estructural (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Otra realización de la presente invención es utilizar un HDACI que comprende un compuesto de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéuticamente activo opcional como compuestos para su uso en el tratamiento de un individuo para una enfermedad o afección en la que la inhibición de HDAC proporciona un beneficio.

En una realización adicional, la invención proporciona el uso de una composición que comprende un HDACI de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéutico opcional para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección de interés, por ejemplo, un cáncer.

Otra realización más de la presente invención es proporcionar un kit para uso farmacéutico en seres humanos que comprende (a) un recipiente, (b1) una composición envasada que comprende un HDACI de fórmula estructural (I) y, opcionalmente, (b2) una composición envasada que comprende un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de una enfermedad o afección de interés, y (c) un prospecto que contiene instrucciones para el uso de la composición o composiciones, administradas simultánea o secuencialmente, en el tratamiento de la enfermedad o afección de interés.

El HDACI de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico se pueden administrar juntos como una dosis unitaria o por separado como dosis de múltiples unidades, en donde el HDACI de fórmula estructural (I) se administra antes del segundo agente terapéutico, o viceversa. Se prevé que se pueden administrar una o más dosis de un HDACI de fórmula estructural (I) y/o una o más dosis de un segundo agente terapéutico.

En una realización, un HDACI de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéutico se administran simultáneamente. En realizaciones relacionadas, un HDACI de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéutico se administran desde una única composición o desde composiciones separadas. En una realización adicional, un HDACI de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéutico se administran secuencialmente. Se puede administrar un HDACI de fórmula estructural (I) 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.

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

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

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1A y 1B contienen gráficos de barras de concentraciones de TSA (Fig. 1A) o compuesto 6 (Fig. 1B) frente a la supervivencia (% de control) para el ensayo de estrés oxidativo por HCA;
 La Figura 2 contiene diagramas de barras del % de respuesta de congelación para ratones tratados con A β 42, compuesto 6 o A β 42 y compuesto 6 frente a un control; y
 La Figura 3 contiene gráficos de la Puntuación Artrítica Promedio frente al Día de Tratamiento para ratones tratados con vehículo, ENBREL® 10 mg/kg, compuesto 6 (50 mg/kg) o compuesto 6 (100 mg/kg).

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La presente invención se refiere a nuevos HDACI y su uso en tratamientos terapéuticos de, por ejemplo, cánceres, inflamaciones, lesiones cerebrales traumáticas, trastornos neurodegenerativos, enfermedades neurológicas, accidentes cerebrovasculares, 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 la quimioterapia. En algunas realizaciones, los presentes HDACI inhiben selectivamente la HDAC6 sobre otras isozimas HDAC.

La presente invención se describe con relación a realizaciones preferidas. Sin embargo, debe apreciarse que la invención no está limitada a las realizaciones descritas. Se entiende que, dada la descripción de las realizaciones de la invención en el presente documento, un experto en la técnica puede realizar diversas modificaciones. Tales modificaciones están abarcadas por las siguientes reivindicaciones.

El término "una enfermedad o afección en la que la inhibición de la HDAC proporciona un beneficio" se refiere a una afección en la que la HDAC y/o la acción de la HDAC es importante o necesaria, p. ej., para el inicio, el progreso, la expresión de esa enfermedad o afección, o una enfermedad o afección que se sabe que se trata con un inhibidor de HDAC (tal como, p. ej., TSA, pivaloliloximetilbutano (AN-9; Pivanex), FK-228 (Depsipeptido), PXD-101, NVP-LAQ824, SAHA, MS-275, y o MGCD0103). Los ejemplos de tales afecciones incluyen, pero no se limitan a, cáncer, psoriasis, trastornos fibroproliferativos (p. ej., fibrosis hepática), trastornos proliferativos del músculo liso (p. ej., aterosclerosis, reestenosis), enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, Alzheimer, Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración espino-cerebelosa), enfermedades inflamatorias (p. ej., osteoartritis, artritis reumatoide), enfermedades que afectan a la angiogénesis (p. ej., cáncer, artritis reumatoide, psoriasis, retinopatía diabética), trastornos hematopoyéticos (p. ej., anemia, anemia de células falciformes, talasosis), infecciones por hongos, infecciones parasitarias (p. ej., malaria, tripanosomiasis, helmintiasis, infecciones por protozoos), infecciones bacterianas, infecciones virales y afecciones tratables mediante modulación inmunitaria (p. ej., esclerosis múltiple, diabetes autoinmunitaria, lupus, dermatitis atópica, alergias, asma, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria intestinal y para mejorar el injerto de trasplantes). Un experto con un conocimiento práctico normal de la técnica puede determinar fácilmente si un compuesto trata una enfermedad o afección mediada por HDAC para cualquier tipo de célula concreto, por ejemplo, mediante ensayos que se pueden utilizar convenientemente para evaluar la actividad de compuestos concretos.

El término "segundo agente terapéutico" se refiere a un agente terapéutico diferente de un HDACI de fórmula estructural (I) y que se sabe que trata la enfermedad o afección de interés. Por ejemplo, cuando un cáncer es la enfermedad o afección de interés, el segundo agente terapéutico puede ser un fármaco quimioterapéutico conocido, como el 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 residuos de lisina en el extremo N de una histona. El HDAC es un HDAC humano, que incluye HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC8, HDAC9, HDAC10 y HDAC11. El HDAC también se puede obtener a partir de una fuente de protozoos o hongos.

Como se emplea en la presente memoria, los términos "tratar", "tratando", "tratamiento" y similares se refieren a eliminar, reducir, aliviar, revertir y/o mejorar una enfermedad o afección y/o sus síntomas asociados. Aunque no está excluido, el tratamiento de una enfermedad o afección no requiere que la enfermedad, afección o sus síntomas asociados se eliminen por completo, incluido el tratamiento de los signos, síntomas y/o disfunciones agudos o crónicos. Como se emplea en la presente memoria, los términos "tratar", "tratando", "tratamiento" y similares pueden incluir "tratamiento profiláctico", que se refiere a reducir la probabilidad de desarrollar una enfermedad o afección, o de una recurrencia de una enfermedad o afección previamente controlada, en un sujeto que no tiene, pero está en riesgo o es susceptible de desarrollar una enfermedad o afección o una recurrencia de la enfermedad o afección, el "tratamiento" también incluye la profilaxis de recaída o la profilaxis de fase. El término "tratar" y los sinónimos contemplan la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un individuo que necesita tal tratamiento. Un tratamiento se puede orientar sintomáticamente, por ejemplo, para suprimir los síntomas. Se puede efectuar durante un período breve, orientarse a medio plazo o puede ser un tratamiento a

largo plazo, por ejemplo, en el contexto de una terapia de mantenimiento.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis eficaz", como se emplea en la presente memoria, se refiere a una cantidad de ingrediente o ingredientes activos que, cuando se administra, es suficiente para suministrar eficazmente el ingrediente o los ingredientes activos para el tratamiento de la afección o enfermedad de interés a un individuo que lo necesite. En el caso de un cáncer u otro trastorno de proliferación, la cantidad terapéuticamente eficaz del agente puede reducir (es decir, retardar en cierta medida y preferiblemente detener) la proliferación celular no deseada; reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, retardar en cierta medida y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas a órganos periféricos; inhibir (es decir, retardar en cierta medida y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento del tumor; reducir la señalización HDAC en las células diana; y/o aliviar, en cierta medida, uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el compuesto o la composición administrados previenen el crecimiento y/o eliminan las células cancerosas existentes, pueden ser citostáticos y/o citotóxicos.

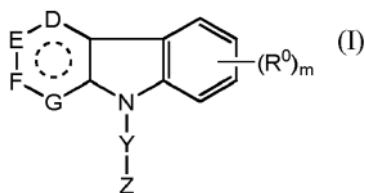
El término "recipiente" significa cualquier receptáculo y cierre para el mismo adecuado para almacenar, enviar, dispensar y/o manipular un producto farmacéutico.

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

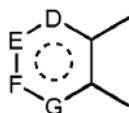
"Administración simultánea", "administración combinada", "administración simultánea" y frases similares significan que dos o más agentes se administran concurrentemente al sujeto que está siendo tratado. Por "concurrentemente", se entiende que cada agente se administra de forma simultánea o secuencial en cualquier orden en diferentes momentos. Sin embargo, si no se administran simultáneamente, significa que se administran a un individuo en una secuencia y lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado y pueden actuar en concierto. Por ejemplo, un HDACI de fórmula estructural (I) se puede administrar al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes momentos como segundo agente terapéutico. Un presente HDACI y el segundo agente terapéutico se pueden administrar por separado, en cualquier forma apropiada 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 necesite. Por ejemplo, un presente HDACI 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, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente con (o p. ej., 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 segunda modalidad de tratamiento con el agente terapéutico (p. ej., radioterapia), a un individuo que lo necesite. En varias realizaciones, un HDACI de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico se administran con 1 minuto de diferencia, con 10 minutos de diferencia, con 30 minutos de diferencia, con menos de 1 hora de diferencia, con 1 hora de diferencia, con 1 hora a 2 horas de diferencia, 2 horas a 3 horas de diferencia, 3 horas a 4 horas de diferencia, 4 horas a 5 horas de diferencia, 5 horas a 6 horas de diferencia, 6 horas a 7 horas de diferencia, 7 horas a 8 horas de diferencia, 8 horas a 9 horas de diferencia, 9 horas a 10 horas de diferencia, 10 horas a 11 horas de diferencia, 11 horas a 12 horas de diferencia, no más de 24 horas de diferencia o no más de 48 horas de diferencia. En una realización, los componentes de las terapias combinadas se administran con 1 minuto a 24 horas de diferencia.

El uso de los términos "un", "uno", "una", "el" y "la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) debe interpretarse de modo que cubra tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera. La recitación de los rangos de valores en la presente memoria simplemente sirve como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra dentro del rango, a menos que se indique lo contrario en este documento, y cada valor y subintervalo separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se hubiera recitado individualmente en la presente memoria. Se pretende que el uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (p. ej., "tal como" y "similar") proporcionado en la presente memoria, ilustre mejor la invención y no sea una limitación del alcance de la invención a menos que se indique lo contrario. No se debe considerar que ningún lenguaje en la memoria descriptiva indica que cualquier elemento no reivindicado es esencial para la práctica de la invención.

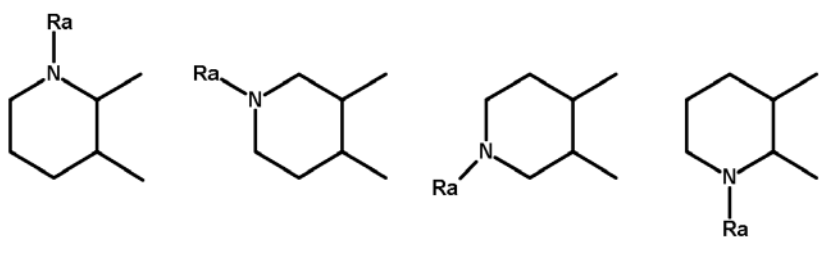
En particular, la presente invención se refiere a los HDACI de fórmula estructural (I), composiciones que comprenden un compuesto de fórmula estructural (I) y usos terapéuticos de compuestos de fórmula estructural (I):



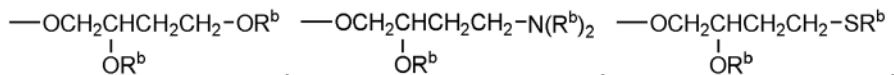
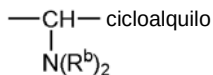
en donde anillo



se selecciona del grupo que consiste en



R^0 , independientemente, se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C6, heteroalquilo C1-C6, alqueno C2-C6, perfluoroalquilo C1-C6, perfluoroalcoxi C1-C6, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C3-C10, heterocicloalquilo C3-C8, alquilen(C1-C6)arilo, alquilen(C1-C6)heteroarilo, alquilen(C1-C6)heterocicloalquilo, alquilen(C1-C6)cicloalquilo,



OR^b , halo, $N(R^b)_2$, SR^b , SOR^b , SO_2R^b , CN, $C(=O)R^b$, $OC(=O)R^b$, $C(=O)OR^b$, alquilen(C1-C6) $N(R^b)_2$, alquilen(C1-C6) OR^b , alquilen(C1-C6) SR^b , alquilen(C1-C6) $C(=O)OR^b$, $C(=O)N(R^b)_2$, $C(=O)NR^b$ alquilen(C1-C6) OR^b , OC_{1-6} alkylene $C(=O)OR^b$, Oalquilen(C1-C6) $N(R^b)_2$, Oalquilen(C1-C6) OR^b , Oalquilen(C1-C6) $NR^bC(=O)OR^b$, NR^b alquilen(C1-C6) $N(R^b)_2$, $NR^bC(=O)R^b$, $NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $N(SO_2$ alquilo C1-C6) $_2$, $NR^b(SO_2$ alquilo C1-C6), nitro, y $SO_2N(R^b)_2$;

m es un número entero de 0, 1, 2, 3, o 4;
 R^a , independientemente, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, heteroalquilo C1-C6, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo C3-C10, alquilen(C1-C6)arilo, alquilen(C1-C6)heteroarilo, alquilen(C1-C6) $C(=O)OR^b$, alquilen(C1-C6) $C(=O)R^b$, alquilen(C1-C6) $C(=O)N(R^b)_2$, $C(=O)R^b$, $C(=O)N(R^b)_2$, $C(=O)OR^b$, CN, OR^b , halo, $N(R^b)_2$, SR^b , SOR^b , SO_2R^b , CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $OC(=O)R^b$, Oalquilen(C1-C6) $C(=O)OR^b$, alquilen(C1-C6)Oalquilen(C1-C6) $C(=O)OR^b$, $C(=O)NR^bSO_2R^b$, $C(=O)$ alquilen(C1-C6)arilo, alquilen(C1-C6) $N(R^b)_2$, alquilen(C1-C6) OR^b , alquilen(C1-C6) SR^b , $C(=O)NR^b$ alquilen(C1-C6) OR^b , Oalquilen(C1-C6) $N(R^b)_2$, Oalquilen(C2-C6) OR^b , Oalquilen(C2-C6) $NR^bC(=O)OR^b$, NR^b alquilen(C1-C6) $N(R^b)_2$, $NR^bC(=O)R^b$, $NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $N(SO_2$ alquilo C1-C6) $_2$, $NR^b(SO_2$ alquilo C1-C6), $SO_2N(R^b)_2$, y OSO_2CF_3 ;

R^b , independientemente, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C6, heteroalquilo C1-C6, alquilen(C1-C6) NH_2 , alquilen(C1-C6) NH (alquilo C1-C6), alquilen(C1-C6) N (alquilo C1-C6) $_2$, alquilen(C1-C6) NH (alquilo C1-C6) $_2$, alquilen(C1-C6)OH, alquilen(C1-C6)Oalquilo C1-C6, alquilen(C1-C6)SH, alquilen(C1-C6)Salquilo C1-C6, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C10;

Y se selecciona del grupo que consiste en $C(=O)$ arilo y alquilen(C1-C6)arileno,

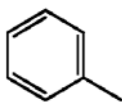
Z es $C(=O)N(R^c)OH$,

R^c es hidrógeno

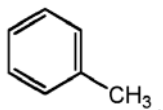
o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos

- Los compuestos de fórmula estructural (I) inhiben la HDAC y son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades y afecciones. En particular, los HDACI de fórmula estructural (I) se utilizan en métodos para tratar una enfermedad o afección en donde la inhibición de la HDAC proporciona un beneficio, por ejemplo, cánceres, enfermedades neurológicas, afecciones neurodegenerativas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades y afecciones inflamatorias, apoplejía, lesión cerebral traumática, autismo y malaria. Los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un HDACI de fórmula estructural (I) a un individuo que lo necesite.
- Los presentes métodos también abarcan la administración de un segundo agente terapéutico al individuo además de un HDACI de fórmula estructural (I). El segundo agente terapéutico se selecciona entre agentes, tales como fármacos y coadyuvantes, conocidos por ser útiles en el tratamiento de la enfermedad o afección que afecta al individuo, p. ej., un agente quimioterapéutico y/o radiación conocidos por ser útiles en el tratamiento de un cáncer concreto.
- Como se emplea en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada, cuyos ejemplos no limitantes incluyen grupos metilo, etilo y propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo de cadena lineal y ramificada que contienen el número indicado de átomos de carbono. El término C_n significa que el grupo alquilo tiene "n" átomos de carbono.
- El término "alquilenilo" se refiere a un radical bidentado obtenido eliminando dos átomos de hidrógeno de un alcano. Un "alquilenilo" se coloca entre otros dos grupos químicos y sirve para conectarlos. Un ejemplo de un grupo alquilenilo es $-(CH_2)_n-$. Un alquilo, p. ej., metilo o alquilenilo, p. ej., $-CH_2CH_2-$, el grupo puede estar sustituido, independientemente, con uno o más de los grupos halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, nitro, ciano, alquilamino y amino, por ejemplo.
- El término "alquenilo" se define de manera idéntica a "alquilo", excepto porque contiene un doble enlace carbono-carbono, p. ej., etenilo, propenilo y butenilo. El término "alquenilenilo" se define de manera idéntica a "alquilenilo", excepto porque contiene un doble enlace carbono-carbono. El término "alquidienilenilo" se define de manera idéntica a "alquenilenilo", excepto que el grupo contiene dos dobles enlaces carbono-carbono, ya sean conjugados o no conjugados.
- El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más, y típicamente uno a tres, heteroátomos en la cadena de carbono del grupo alquilo. Los heteroátomos, independientemente, se seleccionan entre O, S y NR, en donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. Un término como "heteroalquilo C1-C6" 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 donde todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de flúor.
- Como se emplea en la presente memoria, el término "halo" y "Hal" se definen como flúor, cloro, bromo y yodo.
- El término "hidroxilo" se define como -OH.
- El término "alcoxi" se define como -OR, en donde R es alquilo. El término "perfluoroalcoxi" se define como un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor.
- El término "amino" se define como $-NR_2$, en donde cada grupo R, independientemente, es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilenilo(C1-C3)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.

Como se emplea en este documento, compuestos tales como

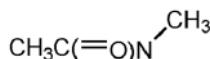


5 es una abreviatura de

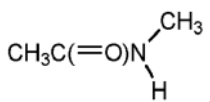


Además, compuestos tales como

10



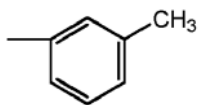
es una abreviatura de



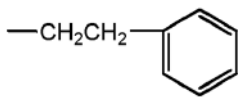
15

Como se emplea en la presente memoria, grupos tales como alquil(C1-C3)fenilo significa un grupo alquilo C1-C3 unido a un anillo fenilo, p. ej.,

20



Grupos tales como alquilen(C1-C3)fenilo significa un grupo fenilo unido a un grupo alquilen C1-C3, p. ej.,



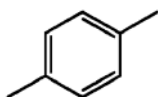
25

Como se emplea en la presente memoria, el término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico, p. ej., fenilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, y en particular uno a cinco, grupos seleccionados independientemente de, p. ej., halo, alquilo, alqueno, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, alcoxi, amino, alquilamino, -CO₂H, --CO₂alquilo, alquinilo, cicloalquilo, nitro, sulfhidrido, imino, amido, fosfonato, fosfinato, sililo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamida, aldehído, heterocicloalquilo, trifluorometilo, arilo y heteroarilo. Los grupos arilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, clorofenilo, metilfenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, nitrofenilo, 2,4-metoxiclorofenilo y similares.

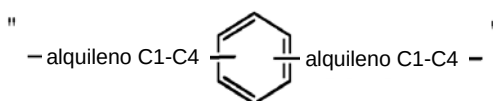
30

El término "arileno" se refiere a un grupo arilo bidentado que se une a otros dos grupos y sirve para conectar estos grupos, p. ej.,

35

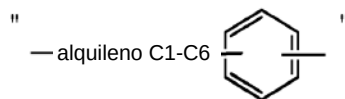


40 El termino "alquilen(C1-C4)arilenalquilen C1-C4" significa



y sirve para conectar otros dos grupos.

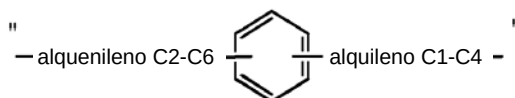
El termino "alquilenileno C1-C6" significa



y sirve para conectar otros dos grupos.

5

El termino "alquenilen(C2-C6)arilenalquilenileno C1-C4" significa



10 y sirve para conectar otros dos grupos.

Como se emplea en la presente memoria, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular monocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en un anillo aromático. A menos que se indique lo contrario, un grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, y en particular uno a cuatro, sustituyentes seleccionados entre, p. ej., halo, alquilo, alquenilo, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, alcoxi, amino, alquilamino, -CO₂H, -CO₂alquilo, alquinilo, cicloalquilo, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, sililo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamida, aldehído, heterocicloalquilo, trifluorometilo, arilo y heteroarilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, tienilo, furilo, oxazolilo, tiofenilo, triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, oxazolilo, pirrolilo, y triazinilo.

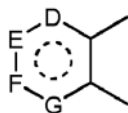
20

Como se emplea en la presente memoria, el término "cicloalquilo C3-C8" significa un anillo alifático monocíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono, ya sea saturado o insaturado.

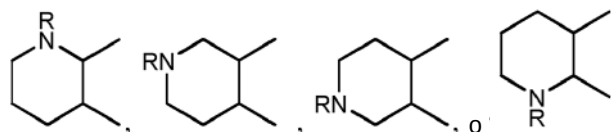
25 Como se emplea en la presente memoria, el término "heterocicloalquilo" significa un anillo alifático monocíclico o bicíclico que contiene de 3 a 10 átomos totales, saturados o insaturados, de los cuales de uno a cinco de los átomos se seleccionan independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y los átomos restantes son carbono.

De acuerdo con la presente invención, el anillo

30

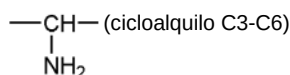


se puede unir al anillo central (B) de la estructura tricíclica y se selecciona del grupo que consiste en:



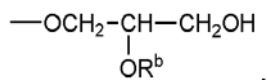
35

En algunas realizaciones, los sustituyentes R⁰ en el anillo de fenilo, si están presentes, son preferiblemente OR^b, halo, alquilo C1-C6, arilo, heterocicloalquilo, -(CH₂)₁₋₄heterocicloalquilo, -(CH₂)₁₋₄N(R^b)₂,

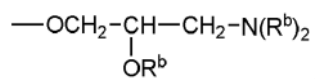


40

-O-(CH₂)₁₋₄N(R^b)₂,

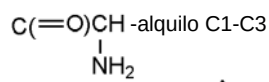


45



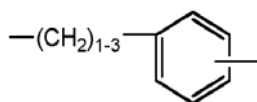
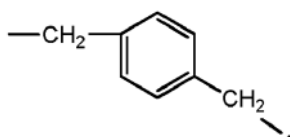
o -C(=O)N(CH₂)₁₋₄N(R^b)₂. El número entero "m" es típicamente 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, R^a y R^b, independientemente, son alquilo C1-C6, halo, alquilen(C1-C3)arilo, alquilen(C1-C3)heteroarilo, alquilen(C1-C3)dicicloalquilo, C(=O)alquilo C1-C3, alquenilo C2-C6, BOC, alquilen(C1-C3)C(=O)NH₂,

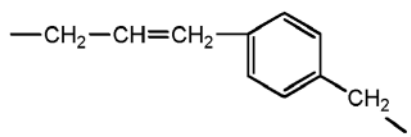


y alquilenos(C1-C3)C(=O)OH.

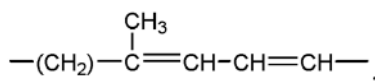
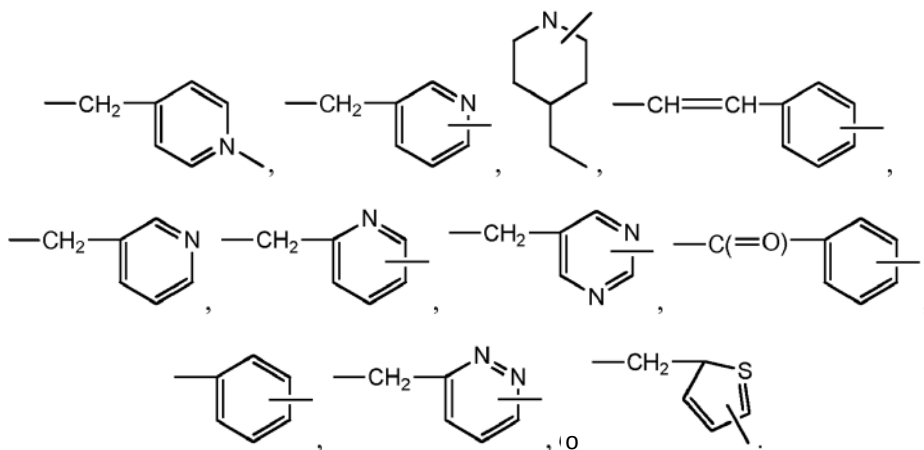
10 En otras realizaciones preferidas, Y es $-(\text{CH}_2)_{1-6}-$,



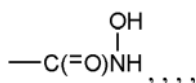
opcionalmente sustituido con halo, CF₃ o CN,



20 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,


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


En otras realizaciones preferidas adicionales, Z es



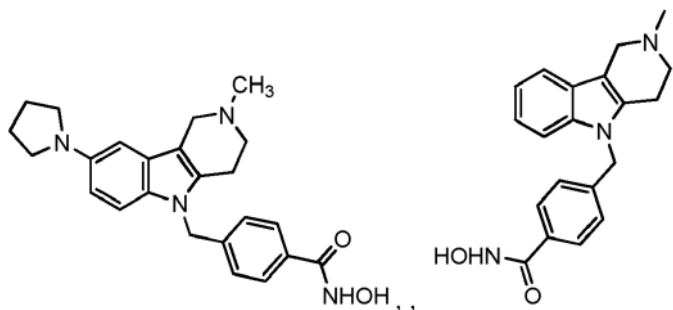
Además, las sales e hidratos de los presentes HDACI también se incluyen en la presente invención y se pueden usar en los métodos descritos en la presente memoria. La presente invención incluye adicionalmente todos los

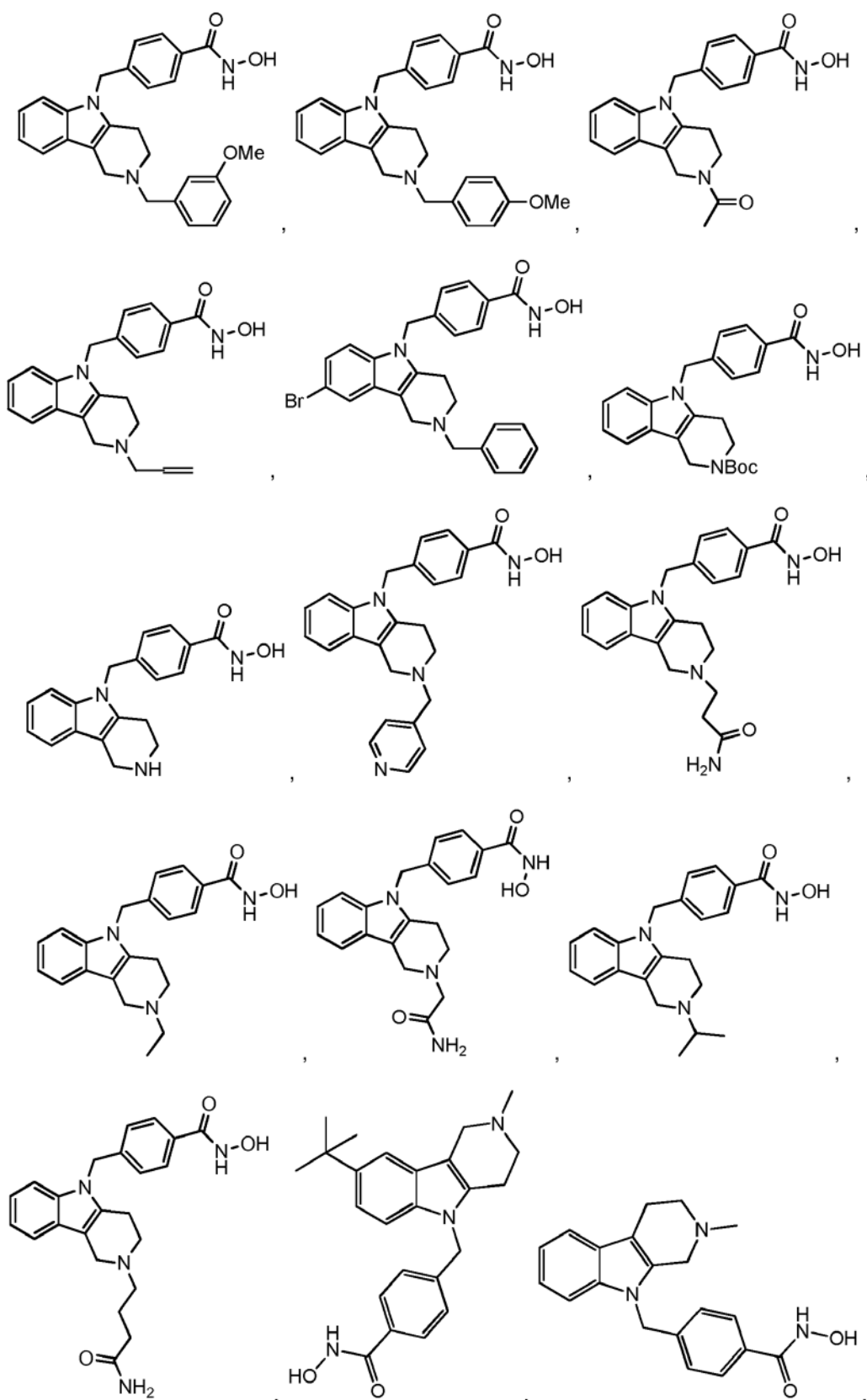
posibles estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de fórmula estructural (I). La presente invención incluye tanto compuestos racémicos como isómeros ópticamente activos. Cuando se desea un HDACI de fórmula estructural (I) como único enantiómero, se puede obtener por resolución del producto final o por síntesis estereoespecífica a partir de material de partida isoméricamente puro o mediante el uso de un reactivo auxiliar quiral, por ejemplo, véase Z. Ma et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), páginas 883-888 (1997). La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida se puede lograr mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Además, en situaciones donde los tautómeros de los compuestos de fórmula estructural (I) son posibles, se pretende que la presente invención incluya todas las formas tautoméricas de los compuestos.

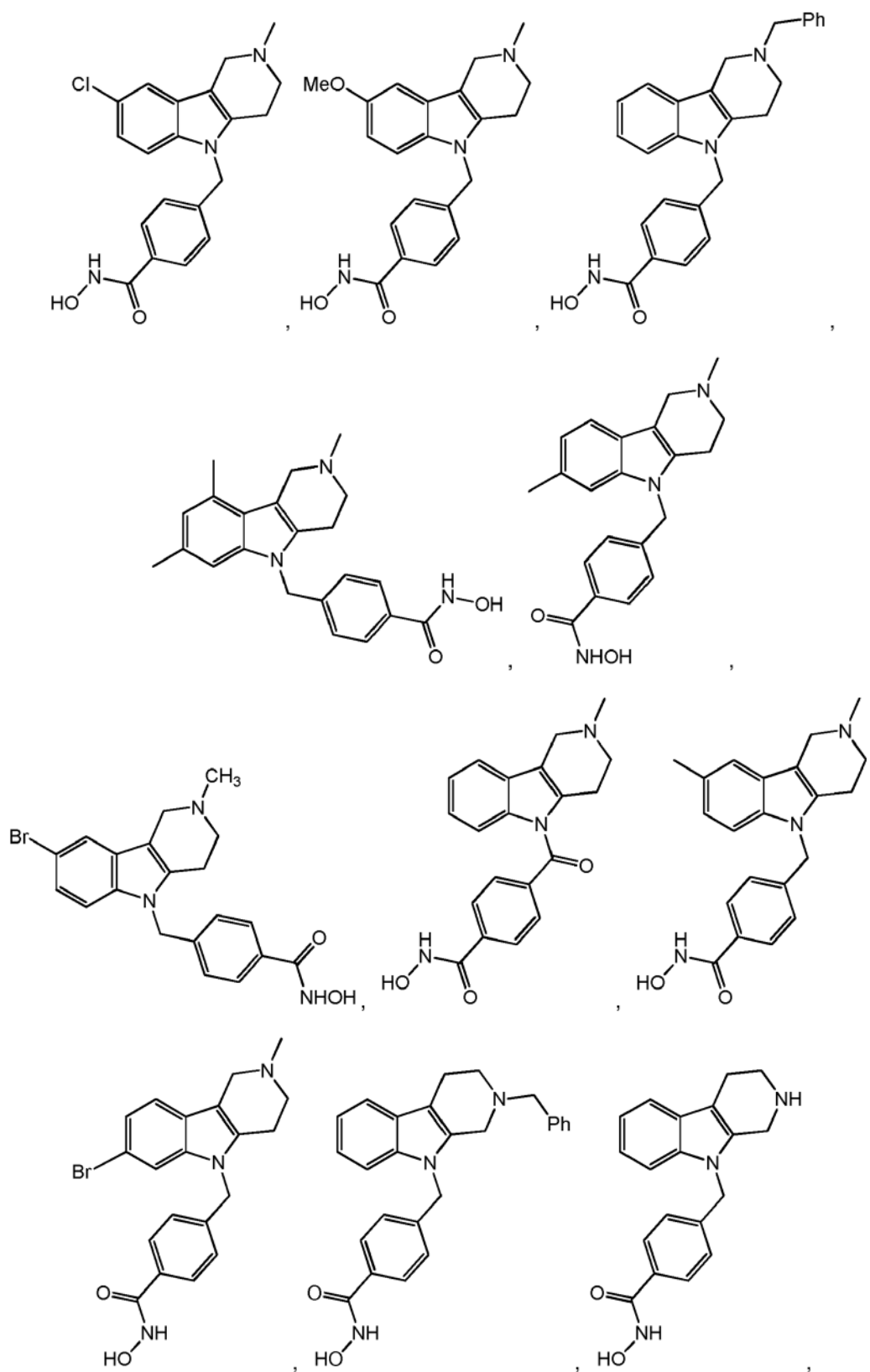
Los compuestos de la invención pueden existir como sales. Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes HDACI son a menudo preferidas en los métodos de la invención. Como se emplea en la presente memoria, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de fórmula estructural (I). Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto con un ácido que tiene un catión adecuado. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula estructural (I) pueden ser sales de adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácidos 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 los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, sales hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, 2-hidroxietanosulfonato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerolfosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, succinato, fumarato, maleato, ascorbato, isetionato, salicilato, metanosulfonato, mesitilensulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, paratoluenosulfonato, undecanoato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, y p-toluenosulfonato. Además, los grupos amino disponibles presentes en los compuestos de la invención pueden cuaternizarse 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, se pretende que cualquier referencia a los compuestos de la presente invención que aparecen en la presente memoria incluya los compuestos de fórmula estructural (I) así como sales, hidratos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

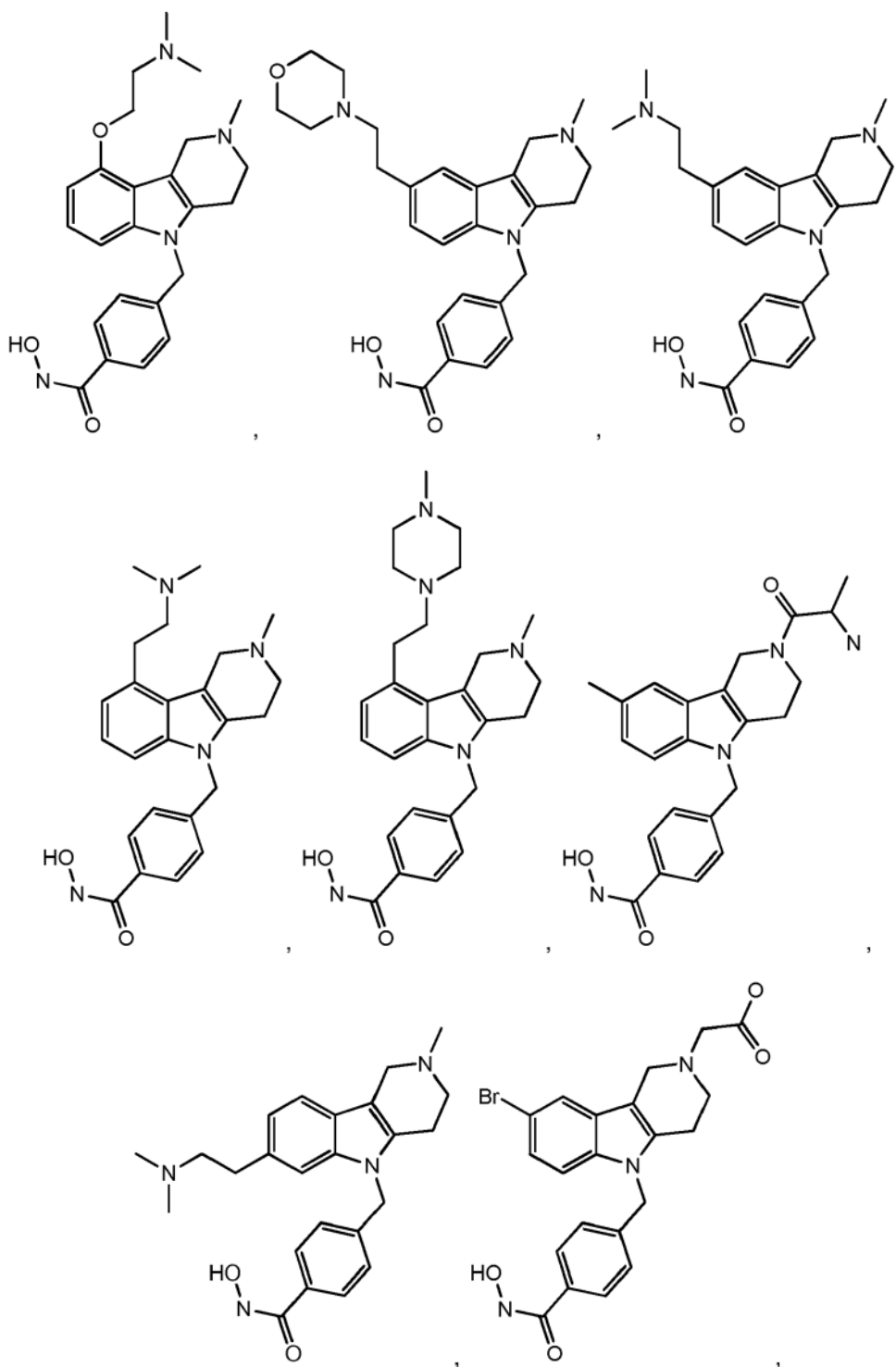
Los compuestos de fórmula estructural (I) también pueden conjugarse o unirse a radicales auxiliares que promueven una propiedad beneficiosa del compuesto en un método de uso terapéutico. Tales productos conjugados pueden mejorar el suministro de los compuestos a un sitio o región anatómica de interés particular (p. ej., 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 perfil de seguridad de los compuestos. Los radicales auxiliares adecuados incluyen, p. ej., aminoácidos, oligopéptidos o polipéptidos, p. ej., anticuerpos, tales como anticuerpos monoclonales y otros anticuerpos diseñados por ingeniería genética; y ligandos naturales o sintéticos de receptores en células o tejidos diana. Otros auxiliares adecuados incluyen radicales de ácidos grasos o lípidos que promueven la biodistribución y/o la captación del compuesto por las células diana (véase, p. ej., Bradley et al., *Clin. Cancer Res.* (2001) 7:3229).

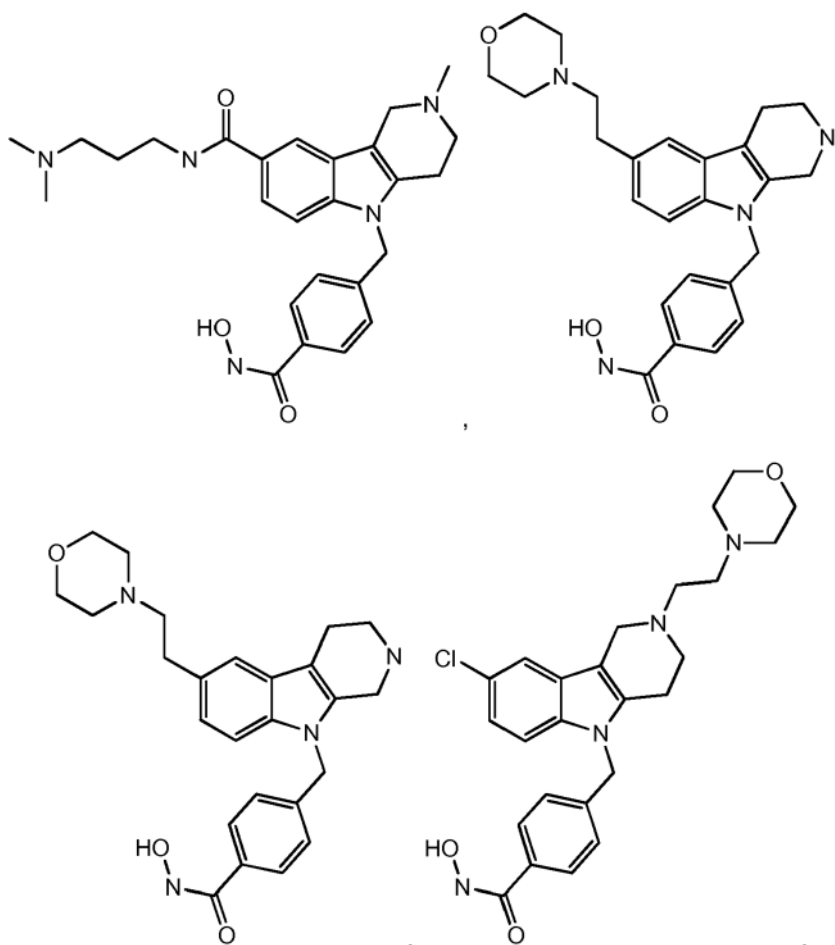
1. Los compuestos específicos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a,
- 2.



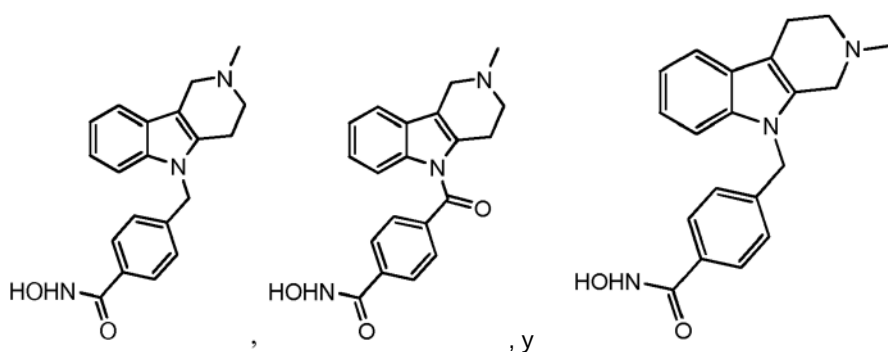








5 Tres estructuras preferidas de la invención son



10 Los siguientes esquemas sintéticos son representativos de las reacciones utilizadas para sintetizar los compuestos de fórmula estructural (I). Las modificaciones y esquemas alternativos para preparar los HDACI de la invención están fácilmente dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

Métodos de síntesis

15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por medio de cualquier método adecuado conocido en la técnica, o por medio de los siguientes procedimientos que forman parte de la presente invención. En particular, los compuestos de fórmula estructural (I) se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de síntesis.

20 En los métodos de síntesis, los ejemplos, y en toda la memoria descriptiva, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

DMF	dimetilformamida
min	minutos
TLC	cromatografía de capa fina
CH ₂ Cl ₂	cloruro de metileno
MeOH	metanol
N/A ₂ SO ₄	sulfato de sodio
AcOH	ácido acético
SRA	espectrometría de masas
N/A ₂ CO ₃	carbonato de sodio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
h	horas
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
HCl	ácido clorhídrico
sol	gramo
mol	moles
mmol	milimoles
mL	mililitro
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
NaH	hidruro de sodio
TMS	tetrametilsilano
TFA	ácido trifluoroacético
KOH	hidróxido de potasio
NH ₄ Cl	cloruro amónico
NH ₂ OHCl	hidrocloruro de hidroxilamina
NaOMe	metóxido de sodio
CD ₃ OD	metanol deuterado
M	molar
KOtBu	terc-butóxido de potasio
DMSO	dimetilsulfóxido
KOH	hidróxido de potasio
NaCNBH ₃	cianoborohidróxido de sodio
n	normal
KI	yoduro de potasio
SOCl ₂	cloruro de tionilo
CD ₃ CN	acetonitrilo deuterado
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
$\text{PdCl}_2(\text{PPh})_3$	dicloro-trifenilfosfino-paladio (II)
Red_3	triethylamina
CDCl_3	cloroformo deuterado
Hz	Hercios

Se debe entender que los grupos protectores se pueden utilizar de acuerdo con los principios generales de la química orgánica sintética para proporcionar compuestos de fórmula estructural (I). Los reactivos que forman grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la técnica, 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 eliminan cuando es necesario mediante condiciones alcalinas, ácidas o hidrogenolíticas adecuadas conocidas por los expertos en la técnica.

Por consiguiente, los expertos en la técnica pueden preparar compuestos de fórmula estructural (I) no ilustrados específicamente en la presente memoria.

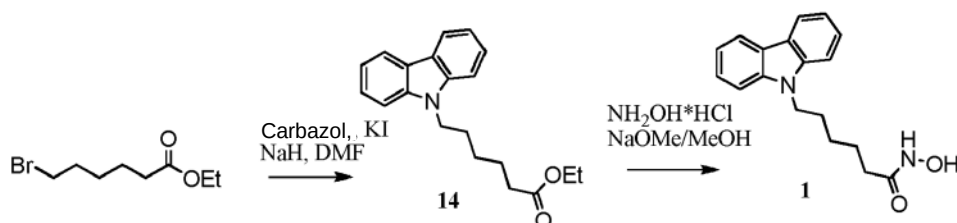
Métodos y procedimientos de síntesis

Información General para los Métodos Sintéticos. Los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C se registraron en un espectrómetro Bruker con TMS como patrón interno. La abreviatura convencionales que indica multiplicidad se utilizó de la siguiente manera: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, m = multiplete y br = ancho. experimentos APT ^{13}C : arriba - C, CH_2 ; abajo - CH, CH_3 . Los experimentos de MS se realizaron en una máquina Hewlett Packard de la Serie 1100MSD utilizando ionización por electronebulización. El experimento HRMS se realizó en Q-TOF-2TM (Micromass). El progreso de todas las reacciones se controló mediante TLC en placas de *gel de sílice* (*Gel de sílice* 60 F254 de Merck). La cromatografía en columna se realizó utilizando *gel de sílice* (malla 40-60) de Merck. La cromatografía en columna se realizó utilizando *gel de sílice*, a menos que se indique lo contrario. La cromatografía en columna automatizada a media presión (MPCC) se realizó en una máquina Combiflash Rf. Los disolventes y reactivos se obtuvieron de fuentes comerciales. Los disolventes fueron anhidros a menos que se indique lo contrario. La Tubacina fue proporcionada por la Universidad de Harvard.

Métodos de HPLC. Disolventes: TFA al 0,05% en agua (disolvente A); TFA al 0,05% en una mezcla 1:1 de agua y MeOH (disolvente B); y TFA al 0,05% en MeOH (disolvente C). Método A: Columna: Synergi 4 μm (150 $\times$ 4,6 mm), caudal de 1,4 mL/min. Máquina: Agilent 1100. Gradiente: t = 0 min, 100% A; t = 5 min, 100% B; t = 12 min, 100% C; t = 16 min, 100% C; t = 20 min, 40% A, 60% B; t = 25 min, 40% A, 60% B. Método B: Columna: Synergi 4 μm (150 $\times$ 4,6 mm), caudal de 1,4 mL/min. Máquina: Agilent 1100. Gradiente: t = 0 min, 100% A; t = 8 min, 100% B; t = 18 min, 100% C; t = 21 min, 100% C; t = 24 min, 80% A, 20% B; t = 29 min, 80% A, 20% B.

Procedimientos

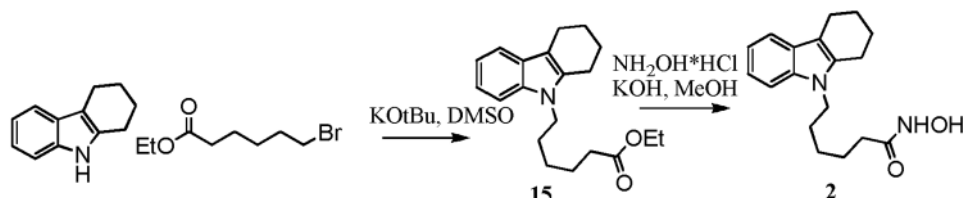
Procedimiento general A: A KOH (4,8 g) agitado en metanol (20 mL) a 0°C se le añadió hidrócloruro de hidroxilamina (5,2 g) y se dejó agitando a esa temperatura durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el producto filtrado se transfirió a un matraz de fondo redondo. Se añadió una solución del éster material de partida en una cantidad mínima de metanol al matraz y se dejó agitando durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado y el volumen se redujo mediante evaporación rotativa para eliminar el metanol. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación con acetato de etilo (50 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró.



Éster etílico de ácido 6-carbazol-9-il-hexanoico (14) (no forma parte de la invención): El carbazol (2,0 g, 12,0 mmol) e hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 0,29 g, 12,0 mmol) se colocaron bajo argón y se disolvieron en DMF (5 mL). Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron a la reacción éster etílico de ácido 6-bromohexanoico (2,0 mL, 12,0 mmoles) y yoduro de potasio (10 mg). La reacción se calentó a 80°C durante 2 h. A continuación, la reacción se detuvo con agua (30 mL), seguido de la adición de acetato de etilo (30 mL). La capa

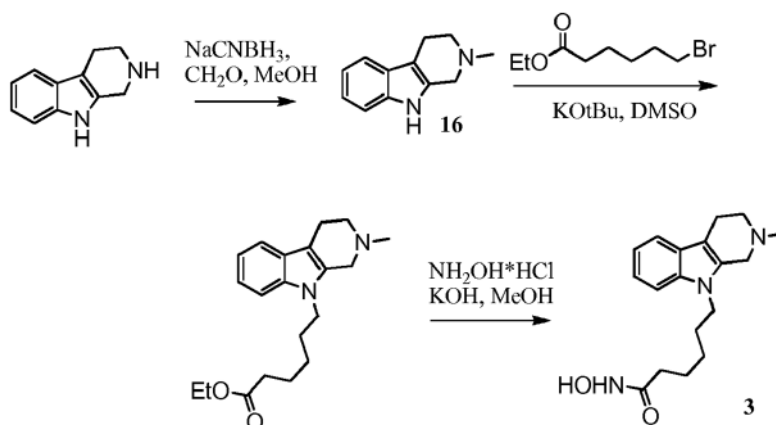
orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), salmuera (15 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente de 0-80% de acetato de etilo en hexano) produjo el compuesto del título (2,7 g, 73%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,13 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,56 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,42 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 4,34 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 4,13 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,29 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,93 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): δ 173,1, 140,4, 126,1, 122,5, 120,7, 119,0, 109,6, 60,0, 42,5, 33,8, 28,7, 26,4, 24,7, 14,5. ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, 310,1802; encontrado, 310,1792.

Hidroxiamiduro de ácido 6-carbazol-9-ilhexanoico (1) (no forma parte de la invención): El éster etílico de ácido 6-carbazol-9-ilhexanoico (14) (1,0 g, 3,2 mmoles) e hidrocloreto de hidroxilamina (1,4 g, 19,4 mmoles) se colocaron bajo argón y se disolvieron en 5 mL de metanol. A ello se le añadió una solución al 25% en peso de metóxido de sodio en metanol (5,6 g, 25,9 mmoles) que dio lugar a la formación de un precipitado de color blanco. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 mL). La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El extracto bruto se purificó mediante HPLC para producir el compuesto del título (0,41 g, 41%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 10,29 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,15 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,59 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,46 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 4,37 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 1,90 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,76 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): δ 169,4, 140,4, 126,1, 122,4, 120,7, 119,1, 109,6, 42,6, 32,6, 28,7, 26,6, 25,3. ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$, 297,1598; encontrado, 297,1591. HPLC analítica: Pureza = 99%, $t_R = 10,54$ min, Método A.



Éster etílico de ácido 6-(1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-9-il)hexanoico (15) (no forma parte de la invención): Un matraz RB equipado con condensador de reflujo que contenía tetrahydrocarbazol (1,71 g, 10,0 moles) se disolvió en DMSO (30 mL), se trató con terc-butóxido potásico (solución 1 M en THF, 12 mL) y se agitó a 110°C durante 20 min. Se añadió 6-bromohexanoato de etilo (1,67 mL, 10,0 mmoles) y la mezcla se agitó a 110°C durante 60 min. La reacción se detuvo con una solución de salmuera:agua 1:1 (120 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 25% en hexano) produjo el compuesto del título (1,01 g, 32%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,52 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,04 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,78-2,73 (m, 4H), 2,33 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,00-1,92 (m, 4H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,30 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz). ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$, 314,2115; encontrado, 314,2103.

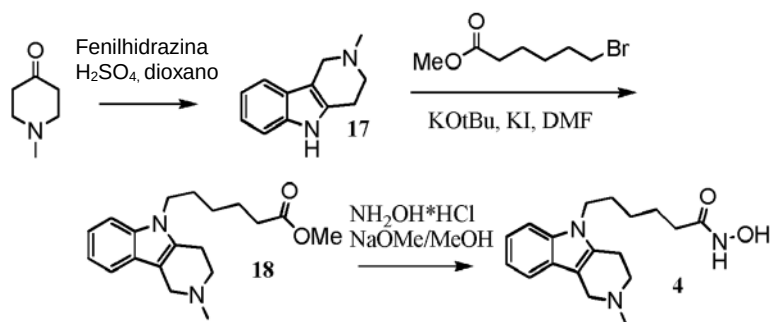
Hidroxiamiduro de ácido 6-(1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-9-il)hexanoico (2) (no forma parte de la invención): El éster etílico de ácido 6-(1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-9-il)hexanoico (15) (200 mg, 0,64 mmoles) se convirtió en ácido hidroxámico mediante el procedimiento A. La purificación mediante HPLC produjo el producto (43 mg, 22%). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,35 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,06 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,95 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 4,02 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,70 (m, 4H), 2,05 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,94 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,33 (m, 2H). RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3): δ 178,1 (arriba), 171,7 (arriba), 135,2 (arriba), 127,3 (arriba), 120,5 (abajo), 118,5 (abajo), 117,8 (abajo), 109,2 (arriba), 108,7 (abajo), 42,6 (arriba), 33,8 (arriba), 32,4 (arriba), 29,9 (arriba), 26,4 (arriba), 25,2 (arriba), 23,3 (arriba), 22,2 (arriba), 21,0 (arriba). ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$, 301,1911; encontrado, 301,1898. HPLC analítica: Pureza = 100%, $t_R = 8,04$ min, Método A.



2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (16) (no forma parte de la invención): La 2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (0,50 g, 2,9 mmoles) y NaCNBH_3 (0,44 g, 7,0 mmoles) se añadieron a un matraz de fondo redondo, se disolvieron en MeOH (35 mL) y se trataron con 3,23 mL de una solución al 27% de formaldehído en agua. Esta mezcla se agitó durante 2 h, después de lo cual, se añadió HCl 2N (50 mL), seguido de agitación durante 15 min. La mezcla se llevó a $\text{pH} = 11$ mediante la adición de NaOH acuoso concentrado y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El producto se purificó mediante MPCC (gradiente de 0-10% de MeOH en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del título (511 mg, 95%) en forma de un sólido de color blanco. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,39 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,27 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,05 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,96 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 3,68 (s, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,53 (s, 3H). $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ APT (100 MHz, CD_3OD): δ 136,1 (arriba), 131,7 (arriba), 127,2 (arriba), 121,2 (abajo), 119,2 (abajo), 117,9 (abajo), 110,8 (abajo), 107,8 (arriba), 53,0 (arriba), 52,1 (arriba), 45,5 (abajo), 21,4 (arriba). ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2$, 187,1230; encontrado, 187,1233

Hidroxiamiduro de ácido 6-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolin-9-il)hexanoico, sal de ácido trifluoroacético (3) (no forma parte de la invención): Un matraz de fondo redondo equipado con condensador de reflujo que contenía 2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (16) (0,20 g, 1,1 mmoles) e hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 0,055 g, 1,35 mmoles) se purgó a vacío y se cargó con argón, seguido de la adición de DMF (4 mL). Después de agitar a 60°C durante 20 min, se añadió 6-bromo-hexanoato de etilo (0,24 g, 1,1 mmoles) y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 h. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (30 mL), se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto se purificó mediante MPCC (gradiente de 0-10% en CH_2Cl_2), proporcionando 190 mg de éster etílico de ácido 6-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolin-9-il)hexanoico.

El éster etílico de ácido 6-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolin-9-il)hexanoico (150 mg) e hidrocloreuro de hidroxilamina (190 mg, 2,74 mmoles) se colocaron bajo argón y se disolvieron en 1 mL de metanol. A ello se le añadió una solución de metóxido de sodio al 25% en peso en metanol (0,7 g, 3,2 mmoles) que dio como resultado la formación de un precipitado de color blanco. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 mL). La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El extracto bruto se purificó mediante HPLC para producir el compuesto del título (49 mg) en forma de un sólido de color blanco. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,51 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,23 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,10 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 4,64 (br, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,70 (br, 2H), 3,18 (m, 5H), 2,07 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 136,7, 125,8, 125,7, 122,5, 119,9, 118,5, 109,6, 104,8, 52,2, 50,2, 43,6, 42,3, 29,1, 25,7, 24,6, 18,2. ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$, 316,2020; encontrado, 316,2015. HPLC analítica: Pureza = 99%, $t_R = 1,58$ min, Método A.

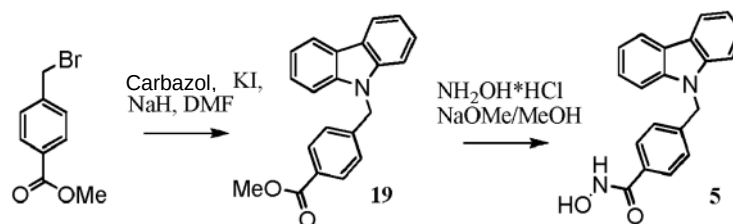


2-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol (17) (no forma parte de la invención):

5 Se disolvieron fenil hidrazina (1,0 g, 9,3 mmoles) y 1-metil-piperidin-4-ona (1,1 g, 9,3 mmoles) en 1,4-dioxano (35 mL) y se enfriaron a 0°C. Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (5 mL) a la reacción a 0°C con agitación después de lo cual se formó un precipitado. La reacción se calentó a continuación a 60°C durante una hora, después de lo cual el precipitado se disolvió completamente. La reacción se agitó durante una hora adicional a 60°C. La reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y el pH se ajustó a aproximadamente 12 mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio seguido de pequeñas porciones de hidróxido de sodio sólido. Los productos orgánicos se extrajeron con cloroformo (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL) y se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente 0-80% de acetato de etilo en hexano) proporcionó el producto final (1,6 g, rendimiento del 93%) en forma de un sólido de color beige. RMN H¹ (400 MHz, DMSO): δ 10,80 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,79 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,71 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,43 (s, 3H). RMN C¹³ APT (100 MHz, CDCl₃): δ 136,2 (arriba), 132,0 (arriba), 126,0 (arriba), 121,0 (abajo), 119,1 (abajo), 117,4 (abajo), 110,7 (abajo), 108,3 (arriba), 52,5 (arriba), 51,8 (arriba), 45,8 (abajo), 23,5 (arriba). ESI-HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₁₂H₁₄N₂, 187,1230; encontrado, 187,1228

20 **Éster metílico de ácido 6-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[4,3-*b*]indol-5-il)hexanoico (18) (no forma parte de la invención):** 2-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol (17) (0,50 g, 2,7 mmoles) se colocó bajo argón y se disolvió en 5 mL de DMF anhidro. Se disolvió terc-butoxido potásico (0,32 g, 2,8 mmoles) en 3 mL de DMF anhidro y se añadió lentamente a la reacción a temperatura ambiente. La reacción viró de color naranja a color pardo oscuro. Después de 15 minutos, se añadieron éster metílico de ácido 6-bromohexanoico (0,56 g, 2,7 mmoles) y 5 mg de yoduro de potasio a la reacción a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80°C durante 2 h, después de lo cual se formó un precipitado y la reacción viró de color pardo oscuro a color naranja oscuro. La reacción se diluyó a continuación con 30 mL de acetato de etilo y 30 mL de agua. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), salmuera (15 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación por MPCC (gradiente de 0-80% de acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del título (0,35 g, 40%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H¹ (400 MHz, DMSO): δ 7,46 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,10 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,66 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,28 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,66 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,29 (m, 2H). RMN C¹³ (100 MHz, DMSO): δ 173,7, 136,7, 131,3, 124,7, 121,9, 119,7, 118,0, 110,3, 101,8, 51,6, 51,0, 50,5, 42,9, 42,2, 33,6, 29,8, 26,1, 24,6, 19,8. ESI-HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₁₉H₂₆N₂O₂, 315,1959; encontrado, 315,1945.

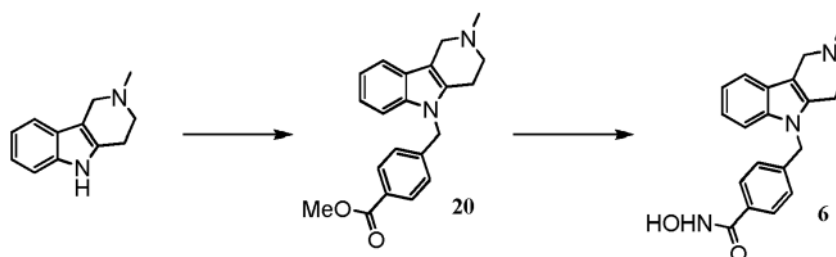
35 **Hidroxiamiduro de ácido 6-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[4,3-*b*]indol-5-il)hexanoico, sal de ácido trifluoroacético (4) (no forma parte de la invención):** El éster etílico de ácido 6-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[4,3-*b*]indol-5-il)hexanoico (18) (0,35 g, 1,1 mmoles) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,44 g, 6,4 mmoles) se colocaron bajo argón y se disolvieron en 5 mL de metanol. A esto se le añadió una solución de metóxido de sodio al 25% en metanol (1,84 g, 8,5 mmoles) lo que dio como resultado la formación de un precipitado de color blanco. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción se diluyó con 20 mL de acetato de etilo y 20 mL de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El extracto bruto se purificó mediante HPLC para producir el compuesto del título (sal de TFA, 0,11 g, 23%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H¹ (400 MHz, DMSO): δ 10,36 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,17 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 4,46 (m, 2H), 4,10 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,54 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,92 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,64 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,26 (m, 2H). RMN C¹³ (100 MHz, DMSO): δ 169,0, 136,3, 130,9, 124,3, 121,6, 119,4, 117,7, 109,9, 101,4, 50,6, 50,2, 42,6, 41,8, 32,2, 29,5, 25,9, 24,9, 19,5. ESI-HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₁₈H₂₅N₃O₂, 316,2020; encontrado, 316,2007. HPLC analítica: Pureza = 99%, t_R = 5.32 min, Método A.



Éster metílico de ácido 4-carbazol-9-ilmetilbenzoico (19) (no forma parte de la invención):

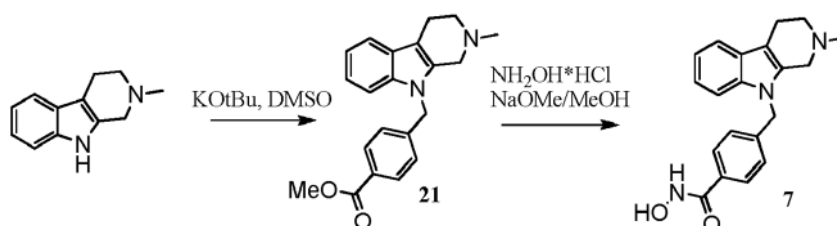
El carbazol (1,0 g, 6,0 mmoles) e hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 0,14 g, 6,0 mmoles) se colocaron bajo argón y se disolvieron en 5 mL de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de éster metílico de ácido 4-bromometilbenzoico (1,4 g, 6,0 mmoles) y 5 mg de yoduro de potasio. La reacción se calentó a 80°C durante 2 h, después de lo cual se formó un precipitado y la reacción viró de color pardo oscuro a color naranja oscuro. La reacción se sofocó con agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), salmuera (15 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente de 0-80% de acetato de etilo en hexano) produjo el compuesto del título (0,95 g, 50%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,19 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,41 (m, 4H), 7,23 (m, 4H), 5,74 (s, 2H), 3,79 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ 166,4, 143,8, 129,9, 127,3, 126,4, 125,9, 120,8, 119,6, 118,9, 111,4, 109,9, 52,5, 45,8. ESI-HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₁H₁₇NO₂, 316,1323; encontrado, 316,1314.

4-Carbazol-9-ilmetil-N-hidroxibenzamida (5) (no forma parte de la invención): El éster metílico de ácido 4-carbazol-9-ilmetilbenzoico (19) (1,0 g, 3,2 mmoles) e hidrocloreto de hidroxilamina (1,3 g, 19,0 mmoles) se colocaron bajo argón y se disolvieron en 5 mL de metanol. A esto se le añadió una solución de metóxido de sodio al 25% en metanol (5,48 g, 25,4 mmoles) lo que dio como resultado la formación de un precipitado de color blanco. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción se diluyó con 20 mL de acetato de etilo y 20 mL de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El extracto bruto se purificó mediante HPLC para producir el compuesto del título (0,41 g, 41%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 11,09 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,18 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,61 (m, 4H), 7,43 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 7,19 (m, 4H), 5,71 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ 164,0, 140,2, 141,1, 132,0, 127,3, 126,8, 126,0, 122,3, 120,5, 119,2, 109,5, 45,4. ESI-HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₁H₁₇NO₂, 317,1149; encontrado, 317,1143. HPLC analítica: Pureza = 99%, t_R = 10,69 min, Método A.



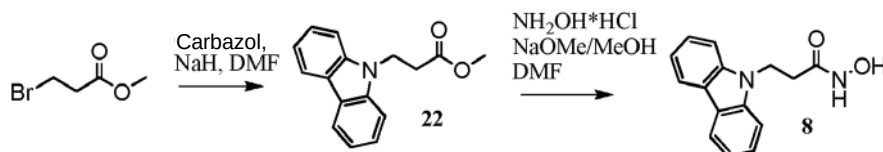
Éster metílico de ácido 4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-b]indol-5-ilmetil)benzoico (20) (no forma parte de la invención): El *t*-butóxido de potasio (0,95 g, 8,5 mmoles) se colocó bajo argón y se suspendió en 1 mL de DMF anhidro. A esto se le añadió 2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (17) (1,5 g, 8,1 mmoles) disuelto en 3 mL de DMF, después de lo cual la reacción adquirió un color naranja intenso. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después de lo cual se añadió éster metílico de ácido 4-bromometilbenzoico (1,8 g, 8,1 mmoles) en 1 mL de DMF junto con aproximadamente 5 mg de yoduro de potasio. La reacción a continuación viró a color naranja claro. La reacción se agitó a 80°C durante dos horas, después de lo cual la reacción se detuvo mediante la adición de 15 mL de agua. El pH se ajustó a aproximadamente 12 con NaOH 2N y los productos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL) y salmuera (15 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente de 0-80% de acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del título (1,7 g, 61%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,83 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,23 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,90 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,84 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 2,48 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, MeOD): δ 167,1, 147,5, 134,9, 130,4, 129,2, 128,1, 128,0, 127,4, 120,4, 119,2, 177,7, 108,3, 108,1, 65,4, 51,0, 50,0, 40,2, 29,2, 20,3. ESI-MS (m/z): [M+H]⁺ 335,2 m/z.

N-Hidroxi-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-b]indol-5-ilmetil)benzamida, sal de ácido trifluoroacético (6): El éster metílico de ácido 4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-b]indol-5-ilmetil)benzoico (20) (0,50 g, 1,5 mmoles) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,62 g, 9,0 mmoles) se colocaron bajo argón y se disolvieron en 5 mL de metanol. A esto se le añadió una solución de metóxido de sodio al 25% en metanol (2,6 g, 12 mmoles) lo que dio como resultado la formación de un precipitado de color blanco. La reacción se agitó durante 24 h, después de lo cual la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y bicarbonato de sodio saturado (20 mL). La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El extracto bruto se purificó mediante HPLC para producir el compuesto del título (sal de TFA, 0,21 g, 31%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 11,17 (br, 1H), 10,17 (br, 1H), 9,00 (br, 1H), 7,67 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz), 7,48 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 7,17-7,06 (m, 4H), 5,44 (br, 2H), 4,50 (br, 2H), 3,60 (br, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,00 (s, 3H). RMN ^{13}C APT (100 MHz, MeOD): δ 141,5 (arriba), 137,0 (arriba), 132,3 (arriba), 131,7 (arriba), 127,7 (abajo), 126,9 (abajo), 124,8 (arriba), 122,3 (abajo), 120,2 (abajo), 118,2 (abajo), 110,6 (abajo), 102,7 (arriba), 51,0 (arriba), 50,6 (arriba), 46,0 (arriba), 42,3 (abajo), 20,1 (arriba). ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$, 336,1707; encontrado, 336,1708. HPLC analítica: Pureza = 100%, $t_R = 5,71$ min, Método A.



Éster metílico de ácido 4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-b-carbolin-9-ilmetil)benzoico (no forma parte de la invención): Un matraz de fondo redondo equipado con condensador de reflujo que contenía 2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-b-carbolina (16) (0,30 g, 1,62 mmoles) y terc-butoxido de potasio (0,22 g, 1,92 mmoles) se purgó a vacío y se cargó con argón, seguido de la adición de DMSO (5 mL). Después de agitar a 120°C durante 20 min, se añadió éster metílico de ácido 4-bromometil-benzoico (0,37 g, 1,62 mmoles) y la mezcla se agitó a 120°C durante 3 h. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (30 mL), se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto se purificó mediante MPCC (gradiente de MeOH de 0 a 5% en CH_2Cl_2), que proporcionó 180 mg (33%) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,54 (m, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,18-7,11 (m, 4H), 7,15 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 5,25 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,51 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 166,5, 141,9, 137,4, 130,4, 126,0, 122,8, 120,2, 118,6, 109,4, 106,7, 52,2, 51,3, 49,7, 46,6, 45,56, 42,1, 18,5. ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ 335,1727; encontrado, 335,1724.

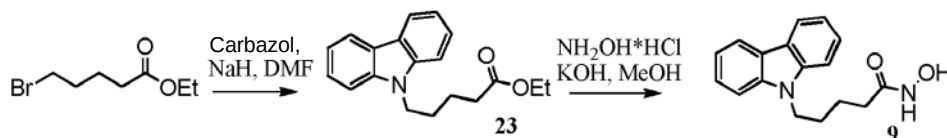
N-Hidroxi-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-b-carbolin-9-ilmetil)benzamida, sal de ácido trifluoroacético (7): El éster metílico de ácido 4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-b-carbolin-9-ilmetil)benzoico (21) (0,15 g, 0,45 mmoles) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,19 g, 2,7 mmoles) se colocaron bajo argón y se disolvieron en 2 mL de metanol. A ello se le añadió una solución de metóxido de sodio al 25% en metanol (0,76 g, 3,6 mmoles) lo que dio como resultado la precipitación inmediata de un sólido de color blanco. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se recogió en 20 mL de acetato de etilo y 20 mL de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El extracto bruto se purificó mediante HPLC para producir el compuesto del título (sal de TFA, 28 mg, 14%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, MeOD): δ 7,70 (d, 2H, $J = 6,63$ Hz), 7,58 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 8,17$ Hz), 7,22 (t, 1H, $J = 6,97$ Hz), 7,13 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 4,49 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,20 (t, 2H, $J = 6,48$ Hz), 3,09 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO): δ 206,7, 158,6, 141,2, 137,2, 132,4, 127,8, 127,0, 126,0, 122,7, 120,1, 118,89, 110,6, 106,0, 51,6, 49,5, 46,2, 42,5, 18,7. ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}-\text{H}]^-$ calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$, 334,1561; encontrado, 334,1535. HPLC analítica: Pureza = 98%, $t_R = 8,07$ min, Método B.



Éster metílico de ácido 3-carbazol-9-il-propiónico (22) (no forma parte de la invención): El carbazol (1,0 g, 5,98 mmoles) e hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 0,36 g, 8,97 mmoles) se colocaron bajo argón, se disolvieron en DMF (10 mL) y se agitaron durante 20 minutos a 60°C. A esto le siguió la adición de éster metílico de

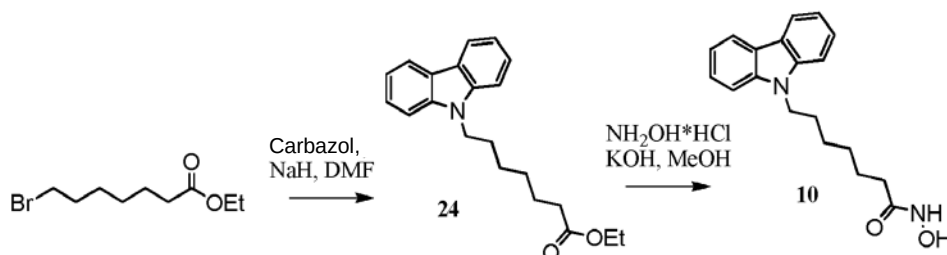
ácido 6-bromo-propanoico (0,65 mL, 5,98 mmoles). La reacción se agitó a 60°C durante 4 h. La reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. La purificación mediante MPCC (gradiente de acetato de etilo de 0 a 20% en hexano) produjo el compuesto del título (735 mg, 49%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,49 (m, 4H), 7,27 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 4,68 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 3,67 (s, 3H), 2,89 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 171,8, 140,0, 125,8, 123,1, 120,4, 119,2, 108,6, 51,9, 38,7, 33,3. ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, 253,1103; encontrado, 254,1154.

3-Carbazol-9-il-N-hidroxiopropionamida (8) (no forma parte de la invención): El éster metílico de ácido 3-carbazol-9-il-propiónico (**22**) (0,50 g, 1,97 mmoles) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,82 g, 12 mmoles) se colocaron bajo argón y se disolvieron en DMF (8 mL). A esto se le añadió una solución de metóxido de sodio al 25% en metanol (3,4 g, 16 mmoles) lo que dio como resultado la precipitación inmediata de un sólido de color blanco. La reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, después de lo cual se recogió en acetato de etilo (20 mL), agua (10 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL). La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El extracto bruto se purificó mediante HPLC para producir el compuesto del título (234 mg, 47%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 10,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,14 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,60 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,45 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,20 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 4,61 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 2,48 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 169,2, 140,2, 126,2, 122,6, 120,6, 119,3, 109,8, 39,3, 32,3. ESI-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254,1. HPLC analítica: Pureza = 97%, $t_R = 5,62$ min, Método A.



Éster metílico de ácido 5-carbazol-9-ilpentanoico (23) (no forma parte de la invención): A un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo que contenía carbazol (1,00 g, 5,98 mmoles) e hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 0,29 g, 7,18 mmoles), se le añadió DMF (22 mL). Después de agitar a 50°C durante 20 min, se añadió 5-bromopentanoato de etilo (0,95 mL, 5,98 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de NH_4Cl acuoso al 5% (100 mL), se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante MPCC (gradiente de 0-40% de acetato de etilo en hexano) produjo el compuesto del título (0,87 g, 49%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,51 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,43 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,27 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 4,35 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,13 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,35 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). RMN ^{13}C APT (100 MHz, CHCl_3): δ 173,2 (arriba), 140,3 (arriba), 125,6 (abajo), 122,89 (arriba), 120,4 (abajo), 118,9 (abajo), 108,6 (abajo), 60,4 (arriba), 42,7 (arriba), 33,9 (arriba), 28,4 (arriba), 22,7 (arriba), 14,2 (abajo). ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, 296,1645; encontrado, 296,1650.

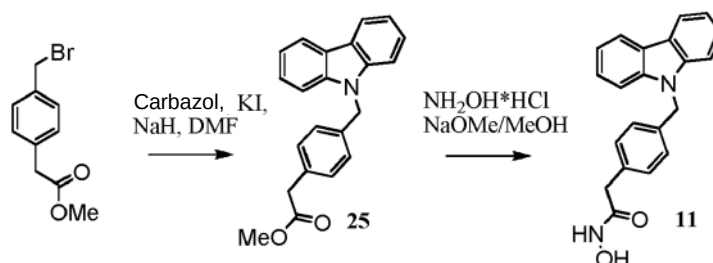
Hidroxiamiduro de ácido 5-carbazol-9-il-pentanoico (9) (no forma parte de la invención): El éster metílico de ácido 5-carbazol-9-il-pentanoico (**23**) (110 mg, 0,37 mmoles) se convirtió en ácido hidroxámico mediante el procedimiento A. La purificación mediante HPLC produjo el producto del título (26 mg, 25%). RMN ^1H (400 MHz, MeOD): δ 8,07 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz), 7,49 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,43 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,20 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 4,40 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,09 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,88 (m, 2H), 1,68 (m, 2H). RMN ^{13}C APT (100 MHz, CD_3OD): δ 140,3 (arriba), 125,3 (abajo), 122,7 (arriba), 119,7 (abajo), 118,4 (abajo), 108,5 (abajo), 41,9 (arriba), 32,1 (arriba), 28,1 (arriba), 23,1 (arriba). ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$, 283,1441; encontrado, 283,1448. HPLC analítica: Pureza = 99%, $t_R = 5,65$ min, Método A.



Éster etílico de ácido 7-carbazol-9-ilheptanoico (24) (no forma parte de la invención): Un matraz RB equipado con condensador de reflujo que contenía carbazol (0,60 g, 3,59 mmoles) e hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 0,22 g, 5,38 mmoles) se purgó a vacío y se cargó con argón, seguido de la adición de DMF (16 mL).

Después de agitar a 50°C durante 20 min, se añadió 7-bromo-heptanoato de etilo (0,85 g, 3,59 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de NH₄Cl acuoso al 5% (75 mL), se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación mediante MPCC (gradiente de 0-50% de acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del título (0,77 g, 66%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,15 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,52 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,28 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 4,32 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,16 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 2,30 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,91 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,41 (m, 4H), 1,30 (t, 3H, J = 7,2 Hz). RMN C¹³ APT (100 MHz, CDCl₃): δ 173,7 (arriba), 140,5 (arriba), 125,6 (abajo), 122,9 (arriba), 120,4 (abajo), 118,8 (abajo), 108,7 (abajo), 60,3 (arriba), 43,0 (arriba), 34,3 (arriba), 28,9 (arriba), 27,0 (arriba), 24,8 (arriba), 14,3 (abajo). ESI-HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₁H₂₅NO₂, 324,1958; encontrado, 324,1957

7-Hidroxiamiduro de ácido carbazol-9-ilheptanoico (10) (no forma parte de la invención): El éster etílico de ácido 7-carbazol-9-ilheptanoico (24) (0,25 g, 0,77 mmoles) se convirtió en ácido hidroxámico mediante el procedimiento A. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título (31 mg, 13%) en forma de un polvo de color blanco. RMN H¹ (400 MHz, MeOD): δ 7,97 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,09 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 4,28 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,91 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,78 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,34-1,19 (m, 4H). RMN C¹³ APT (100 MHz, MeOD): δ 171,5 (arriba), 140,3 (arriba), 125,2 (abajo), 122,6 (arriba), 119,6 (abajo), 118,3 (abajo), 108,5 (abajo), 42,1 (arriba), 32,2 (arriba), 28,5 (arriba), 26,4 (arriba), 25,2 (arriba). ESI-MS (m/z): [M+Na]⁺ 333,2. HPLC analítica: Pureza = 99%, t_R = 16,17 min, Método B.

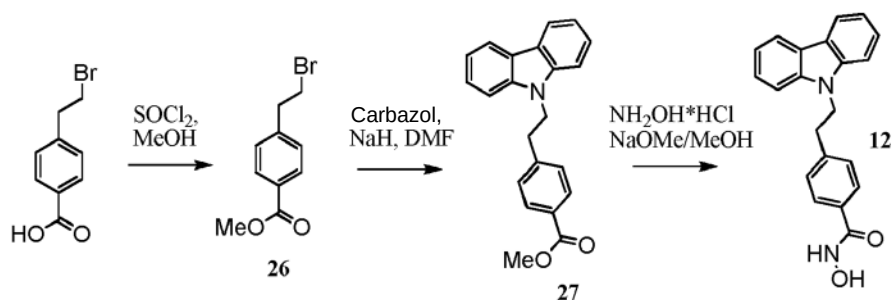


(Éster metílico de ácido 4-carbazol-9-ilmetil-fenil)acético (25) (no forma parte de la invención):

El carbazol (1,0 g, 6,0 mmoles) e hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 0,14 g, 6,0 mmoles) se colocaron bajo argón y se disolvieron en DMF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de un tratamiento con éster metílico de ácido (4-bromometilfenil)acético (1,5 g, 6,0 mmoles) y 5 mg de yoduro de potasio. La reacción se calentó a 80°C durante 2 h. La reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), salmuera (15 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente de 0-80% de acetato de etilo en hexano) produjo el compuesto del título (0,71 g, 36%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,49 (m, 2H), 7,40 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,32 (m, 2H), 7,17 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 5,52 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (s, 2H). RMN C¹³ (100 MHz, CDCl₃): δ 171,6, 140,3, 135,7, 132,8, 129,3, 126,5, 125,5, 122,8, 120,1, 118,9, 108,5, 51,7, 45,9, 40,4. ESI-HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₂H₁₉NO₂, 330,1489; encontrado, 330,1494.

2-(4-Carbazol-9-ilmetilfenil)-n-hidroxiacetamida (11) (no forma parte de la invención):

(El éster metílico de ácido 4-carbazol-9-ilmetilfenil)acético (25) (0,25 g, 0,8 mmoles) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,32 g, 4,6 mmoles) se colocaron bajo argón y se disolvieron en 5 mL de metanol. A esto se le añadió una solución de metóxido de sodio al 25% en metanol (1,33 g, 6,2 mmoles) lo que dio como resultado la formación de un precipitado de color blanco. La reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y bicarbonato sódico acuoso saturado (20 mL). La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El extracto bruto se purificó mediante HPLC para producir el compuesto del título (100 mg, 40%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H¹ (400 MHz, DMSO): δ 10,57 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,17 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,61 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,42 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,20 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 7,11 (m, 4H), 5,62 (s, 2H), 3,18 (s, 2H). RMN C¹³ (100 MHz, CD₃OD): δ 168,9, 140,2, 136,1, 133,8, 128,5, 126,0, 125,0, 122,5, 119,3, 118,4, 108,3, 45,0, 38,4. ESI-HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₁H₁₈N₂O₂, 331,1441; encontrado, 331,1445. HPLC analítica: Pureza = 99%, t_R = 6,82 min, Método A.

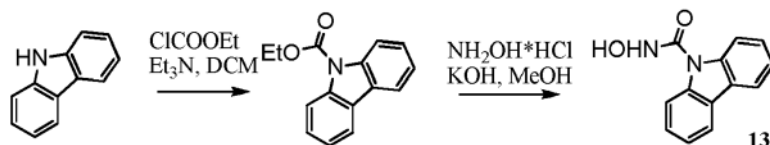


Éster metílico de ácido 4-(2-bromo-etil)benzoico (26) (no forma parte de la invención): Se disolvió ácido 4-(2-bromo-etil)-benzoico (1,00 g, 4,37 mmoles) en MeOH (10 mL) y se enfrió a 0°C. A esto le siguió una adición gota a gota de cloruro de tionilo (0,48 mL, 6,55 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h, seguido de la eliminación de todos los compuestos volátiles mediante evaporación rotativa. El aceite resultante se recogió en EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La porción de EtOAc se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el producto (1,04 g, 98%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, 2H, J = 6,54 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,59 (t, 2H, J = 7,38 Hz), 3,23 (t, 2H, J = 7,34 Hz).

4- Éster metílico de ácido (2-carbazol-9-il-etil)benzoico (27) (no forma parte de la invención):

El carbazol (0,50 g, 2,99 mmoles) e hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 0,14 g, 3,59 mmoles) se colocaron bajo argón y se disolvieron en 6 mL de DMF anhidro a temperatura ambiente, proporcionando una solución de color pardo oscuro. Tras el desprendimiento de gas hidrógeno, se añadió éster metílico de ácido 4-(2-bromo-etil)benzoico (26) (0,73 g, 2,99 mmoles) en DMF (2 mL) y la reacción se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla se recogió en acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 25 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante MPCC (C₁₈, gradiente de 10-100% de MeOH en H₂O). El producto eluyó conjuntamente con carbazol sin reaccionar. Se añadió MeOH frío (8 mL) a la mezcla del producto y la suspensión se filtró para eliminar el carbazol sólido. El producto filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (291 mg, 43%) en forma de un sólido de color rojo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (m, 2H), 7,92 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,43 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,25 (m, 4H), 4,55 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,20 (t, 2H, J = 7,4 Hz), RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 167,0, 144,1, 140,1, 123,0, 128,9, 125,8, 122,9, 120,4, 119,4, 110,6, 108,4, 52,1, 44,4, 35,2. ESI-HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₂₂H₁₉NO₂, 330,1489; encontrado, 330,1460.

4-(2-carbazol-9-il-etil)-N-hidroxi-benzamida (12) (no forma parte de la invención): El éster metílico de ácido 4-(2-carbazol-9-iletil)benzoico (27) (0,15 g, 0,46 mmoles) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,19 g, 2,7 mmoles) se colocaron bajo argón y se disolvieron en DMF (3 mL). A esto se le añadió una solución de metóxido de sodio al 25% en metanol (0,79 g, 3,6 mmoles) que dio como resultado la precipitación inmediata de un sólido de color blanco. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se recogió en 20 mL de acetato de etilo y 20 mL de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El extracto bruto se purificó mediante HPLC para producir el compuesto del título (10 mg, 7%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 11,14 (br, 1H), 8,14 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,62 (m, 4H), 7,40 (m, 4H), 7,18 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 4,62 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,11 (t, 2H, J = 7,6 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ 140,2, 129,4, 127,3, 126,1, 122,5, 120,7, 119,2, 109,7, 44,1, 34,7. ESI-HRMS (m/z): [M-H]⁻ calcd. para C₂₁H₁₈N₂O₂, 329,1298; encontrado, 329,1273. HPLC analítica: Pureza = 100%, t_R = 9,13 min, Método B.

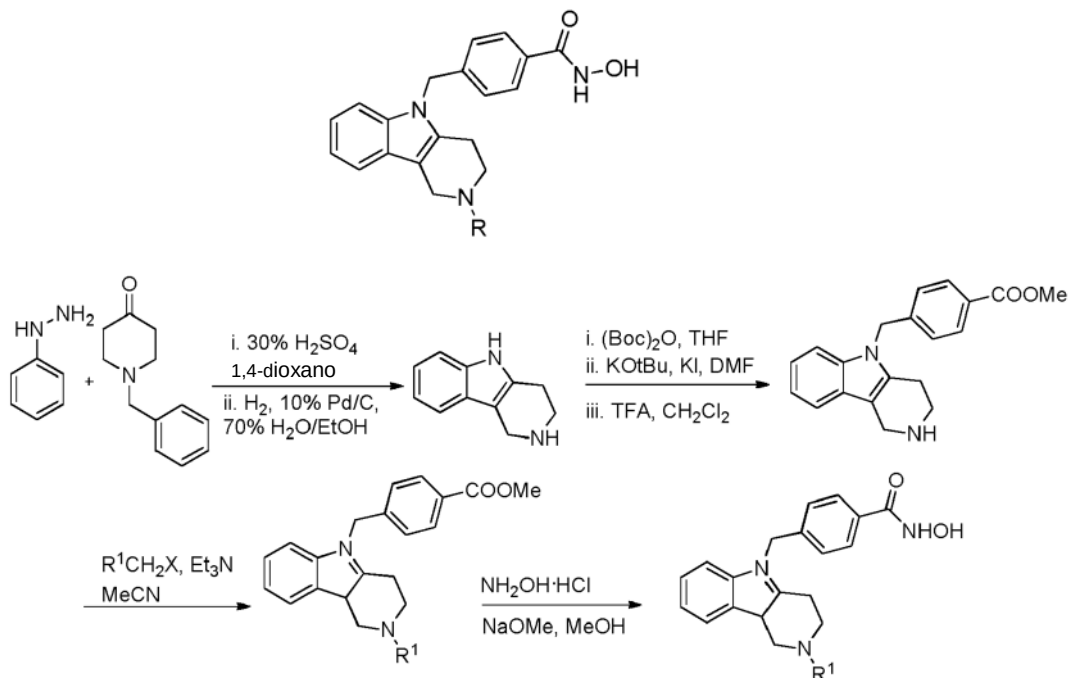


Hidroxiamiduro de ácido carbazol-9-carboxílico (13) (no forma parte de la invención): Un matraz RB cargado de argón que contenía carbazol (0,500 g, 2,99 mmoles) a 0°C se trató con diclorometano (12,5 mL) y trietilamina (2,5 mL), seguido de una adición lenta de cloroformato de etilo (0,59 mL, 5,98 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se vertió en 25 mL de HCl 2N y se extrajo con cloroformo. La porción orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se trató con metanol (4 mL) y se filtró. El producto filtrado se concentró para proporcionar éster etílico de ácido carbazol-9-carboxílico (169 mg). El éster etílico de ácido carbazol-9-carboxílico (95 mg, 0,39 mmoles) se convirtió en ácido hidroxámico mediante el procedimiento A. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título (19 mg). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 9,43 (br, 1H), 8,08 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,43 (t, 2H, J =

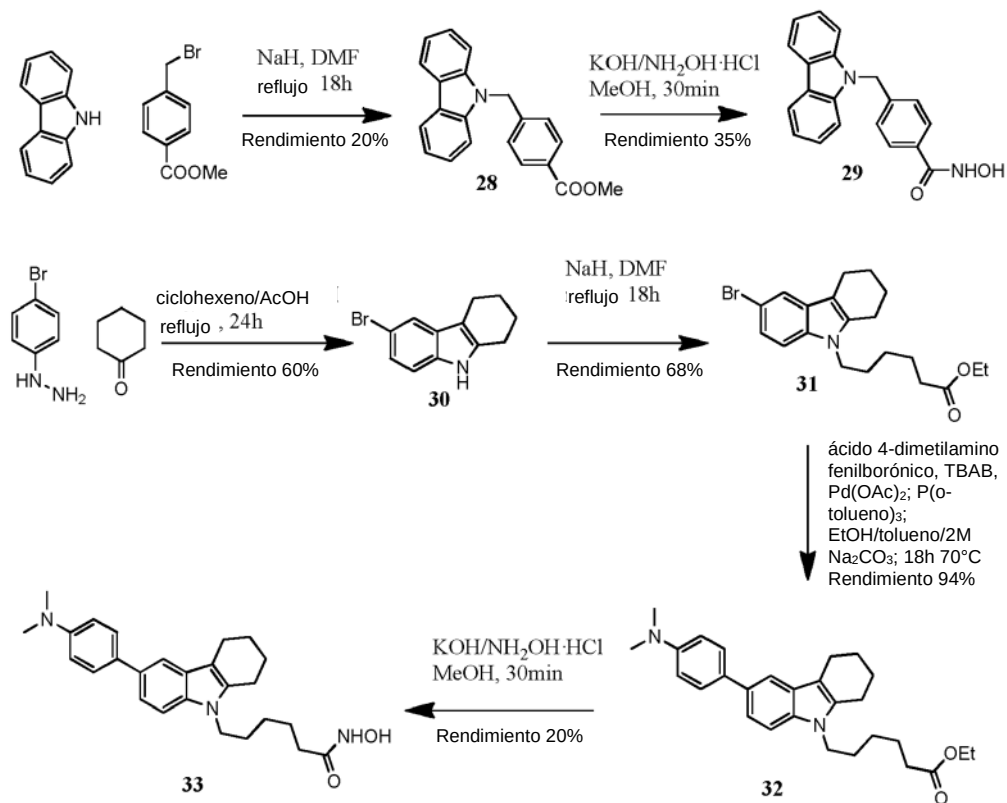
7,1 Hz), 7,22 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz). RMN C^{13} APT (100 MHz, CD_3OD): δ 125,8 (abajo), 120,3 (abajo), 119,4 (abajo), 110,6 (abajo). ESI-MS (m/z): $[M+Na]^+$ 249,6. HPLC analítica: Pureza = 99%, $t_R = 8,51$ min, Método A.

Procedimiento general B:

5



Procedimiento General C:



10

Detalles de la síntesis

Éster metílico de ácido 4-carbazol-9-ilmetil-benzoico (28) (no forma parte de la invención)

Se añadieron carbazol (0,80 g, 4,80 mmoles) e hidruro de sodio (NaH) (60% en aceite mineral, 0,25 g, 6,2 mmoles) a un matraz, que se cargó con argón. Se añadió DMF (dimetilformamida) (12 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora (h), después de lo cual se añadió éster metílico de ácido 4-bromometilbenzoico (1,16 g, 4,8 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Se añadió agua y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (diclorometano), se secó (Na₂SO₄, sulfato de sodio) y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 310 mg del compuesto 28 en forma de un sólido de color blanco.

4-Carbazol-9-ilmetil-N-hidroxi-benzamida (29) (no forma parte de la invención)

Se disolvieron hidróxido de potasio (KOH) (85%, 5,2 g) e hidrocloreuro de hidroxilamina (NH₂OH · HCl) (4,8 g) en 30 mL de metanol (MeOH) y se agitó a 0°C durante 15 minutos (min), después de lo cual el sólido se filtró y el producto filtrado se añadió a éster etílico de ácido 4-carbazol-9-ilmetil-benzoico (28) (125 mg) y se agitaron durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con agua y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El producto se purificó mediante HPLC para proporcionar 38 mg de compuesto 2 en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,11 (m, 4H), 5,55 (s, 2H) 1,93 (s, 1H). ESI-MS: m/z [M+Na]⁺: 339,1

6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol (30) (no forma parte de la invención)

Se sometieron a reflujo ciclohexanona (1,16 mL, 11,2 mmoles) e hidrocloreuro de 4-bromo-fenilhidrazina (2,50 g, 11,2 mmoles) en ciclohexanona (18 mL) y ácido acético (AcOH) (12 mL) durante 24 h. La mezcla de reacción se trató con bicarbonato de sodio saturado (Na₂CO₃) y se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na₂CO₃) y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando 479 mg del compuesto 30 en forma de un sólido.

Éster etílico de ácido 6-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-hexanoico (31)

El compuesto 31 se preparó a partir de 6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol (30) (1,50 g, 6,00 mmoles) y 6-bromohexanoato de etilo (1,34 g, 6,00 mmoles) utilizando el procedimiento descrito anteriormente para compuesto 28 en forma de un sólido (1,453 g).

Éster etílico de ácido 6-[6-(4-dimetilamino-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-hexanoico (32) (no forma parte de la invención)

Se añadieron a un matraz ácido 4-dimetilaminoborónico (0,221 g, 1,34 mmoles), bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) (0,049 g, 1,25 mmoles), acetato de paladio (Pd(OAc)₂) (0,017 g, 0,08 mmoles), triortotoluenofosfina (P(o-tolueno)₃) (0,035 g, 0,12 mmoles), y se añadió éster etílico de ácido 6-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-hexanoico (compuesto 4) (0,300 g, 0,76 mmoles) al matraz, se disolvieron en tolueno (3 mL), etanol (2 mL) y Na₂CO₃ 2M (1 mL), y se agitaron durante la noche a 70°C. El compuesto 32 se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 310 mg del producto en forma de un sólido.

Hidroxiamiduro de ácido 6-[6-(4-dimetilamino-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-hexanoico (33) (no forma parte de la invención)

El compuesto 33 se preparó a partir del éster etílico de ácido 6-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il)-hexanoico (compuesto 32) utilizando el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 29 en forma de un sólido de color blanco (85%). RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,86 (d, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,33 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 2,76 (m, 4H), 2,16 (s, 1H), 2,08 (t, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

La eficacia, o potencia, de un HDACI de fórmula estructural (I) con respecto a la inhibición de la actividad de una HDAC se mide mediante un valor de CI₅₀. El valor de CI₅₀ cuantitativo indica la concentración de un compuesto concreto que se necesita para inhibir la actividad de una enzima en 50% *in vitro*. Dicho de otro modo, el valor de CI₅₀ es la concentración inhibidora media máxima (50%) de un compuesto probado utilizando una enzima específica, p. ej., HDAC, de interés. Cuanto menor sea el valor de CI₅₀, más potente es la acción inhibidora del compuesto porque se necesita una concentración más baja del compuesto para inhibir la actividad de la enzima en 50%.

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

Los compuestos de la presente invención se probó para determinar los valores de CI₅₀ contra HDAC6 y HDAC1. En algunas realizaciones, un compuesto presente también se probó frente a HDAC1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 y 11. Los

compuestos probados mostraron un intervalo de valores de CI_{50} frente a HDAC6 de aproximadamente 1 nM a más de 30 μ M, y un intervalo de CI_{50} valor frente a HDAC1 de aproximadamente 91 nM a más de 30 μ M. Por lo tanto, en algunas realizaciones, una HDAC de fórmula estructural (I) es un inhibidor selectivo de HDAC6 que, debido a una baja afinidad por otras isozimas HDAC, p. ej., HDAC1, produce 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 en una célula. En algunas realizaciones preferidas, los presentes HDACI interactúan y reducen la actividad de no todas las histona desacetilasas en la célula. En ciertas realizaciones preferidas, las presentes HDACI interactúan con y reducen la actividad de una histona desacetilasa (por ejemplo, HDAC-6), pero no interaccionan sustancialmente con o reducen las actividades de otras histona desacetilasas (por ejemplo, HDAC-1, HDAC-2), HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9, HDAC-10 y HDAC-11).

Por lo tanto, la presente invención proporciona los HDACI de fórmula estructural (I) para el tratamiento de una variedad de enfermedades y afecciones en las que la inhibición de HDAC tiene un efecto beneficioso. Preferiblemente, un compuesto de fórmula estructural (I) es selectivo para HDAC6 sobre las otras 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 preferiblemente hasta aproximadamente 4000. Por ejemplo, en varias realizaciones, un HDACI de fórmula estructural (I) exhibe un valor de CI_{50} frente a HDAC6 que es aproximadamente 350 o aproximadamente 1000 veces menor que el valor de CI_{50} frente a HDAC1, es decir, una razón de selectividad (CI_{50} de HDAC1/ CI_{50} de HDAC6) de aproximadamente 350 o aproximadamente 1000.

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

Los valores de CI_{50} para los compuestos de fórmula estructural (I) frente a HDAC1 y HDAC6 se determinaron de la siguiente manera:

Los ensayos con HDAC1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11 utilizaron proteínas humanas recombinantes aisladas; se utilizó el complejo HDAC3/NcoR2 para el ensayo con HDAC3. El sustrato para los ensayos con HDAC1, 2, 3, 6, 10 y 11 es un péptido fluorogénico de los residuos 379-382 de p53 (RHKKAc); el sustrato para HDAC8 es un péptido diacético fluorogénico basado en los residuos 379-382 de p53 (RHK_{CA}K_{CA}). El sustrato acetil-Lys (trifluoroacetil)-AMC se utilizó para los ensayos con HDAC4, 5, 7 y 9. Los compuestos se disolvieron en DMSO y se probaron en modo CI_{50} de 10 dosis con dilución seriada 1:3 partiendo de 30 μ M. El compuesto de control Tricostatina A (TSA) se probó a una CI_{50} de 10 dosis con dilución seriada 1:3 veces partiendo de 5 μ M. Los valores de CI_{50} se extrajeron ajustando la curva de las pendientes de respuesta a la dosis. Los ensayos se realizaron por duplicado y los valores de CI_{50} son un promedio de los datos de ambos experimentos.

Materiales

HDAC1 humana (Núm. de acceso de GenBank NM_004964): Longitud completa con etiqueta GST C-terminal, PM = 79,9 kDa, expresada por el sistema de expresión de baculovirus en células Sf9. La enzima se encuentra en Tris-HCl 50 mM, 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% mediante SDS-PAGE. La actividad específica es de 20 U/ μ g, donde una U = 1 pmol/min en condiciones de ensayo de Tris/Cl 25 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1 mM, 0,1 mg/mL de BSA, sustrato de HDAC 100 μ M y 13,2 ng/ μ l de HDAC1, incubación durante 30 minutos a 30°C.

HDAC6 humana (Núm. de acceso de GenBank BC069243): Longitud completa con etiqueta GST N-terminal, PM = 159 kDa, expresada por el sistema de expresión de baculovirus en células Sf9. La enzima se encuentra en Tris-HCl 50 mM, 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% mediante SDS-PAGE. La actividad específica es 50 U/ μ g, donde una U = 1 pmol/min en condiciones de ensayo de Tris/Cl 25 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1 mM y 0,1 mg/mL de BSA, 30 μ M de sustrato de HDAC y 5 ng/ μ l de HDAC6, incubación durante 60 minutos a 30°C.

Sustrato para HDAC1 y HDAC6: Sustrato de péptido acetilado para HDAC, basado en los residuos 379-382 de p53 (Arg-His-Lys-Lys (Ac)), un sitio de acetilación reguladora por las acetiltransferasas p300 y las CBP (lisinas 381, 382) 1-6, es el mejor para HDAC entre un panel de sustratos modelados en p53, histona H3 y 7 sitios de acetilación de 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. Célula. 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, MgCl₂ 1 mM, 1 mg/mL de BSA.

Condiciones de ensayo

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

HDAC6: Los sustratos para HDAC6 12.6 nM y HDAC 50 μ M 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 calculan automáticamente utilizando GraphPad Prism versión 5 y la Ecuación de respuesta a la dosis sigmoidea (pendiente variable):

$Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\text{Log}CR50 - X) * \text{Pendiente de Hill}))}$, donde X es el logaritmo de concentración, Y es la respuesta, Y comienza en Inferior y va a Superior con una forma sigmoidea. En la mayoría de los casos, "Inferior" se establece en 0, y "Superior" se establece en "menos de 120%". Esto es idéntico a la "ecuación logística de cuatro parámetros". Las curvas de CI_{50} también se dibujan utilizando GraphPad Prism, y se proporcionan valores de CI_{50} y las pendientes de Hill.

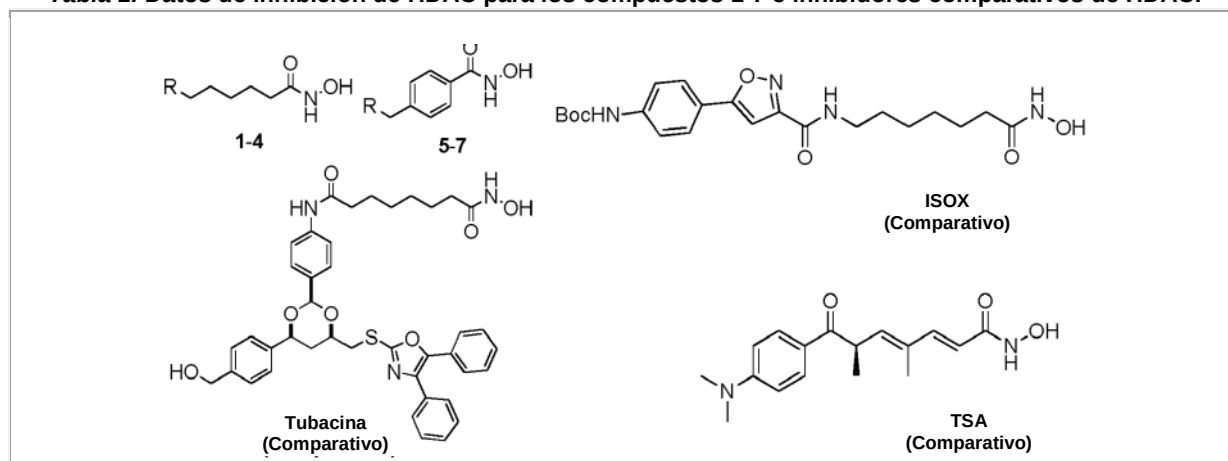
Ensayos de actividad de HDAC: El ensayo de HDAC se realiza utilizando un sustrato acetilado marcado con fluorescencia, que comprende una cadena lateral de lisina acetilada. Después de la incubación con HDAC, la desacetilación del sustrato sensibiliza el sustrato de manera que, en una segunda etapa, el 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 50 μ M de sustrato peptídico acetilado marcado con fluorescencia y el compuesto de prueba durante 2 horas a temperatura ambiente en un tampón de ensayo de 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%.

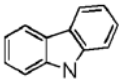
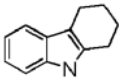
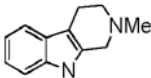
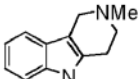
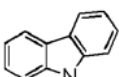
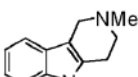
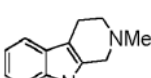
Las reacciones se terminaron mediante la adición del Revelador después de 2 horas, y el desarrollo de la señal de fluorescencia, que era relativa a la cantidad de péptido desacetilado, se controló mediante la medición del transcurso del tiempo de EnVision (PerkinElmer). La actividad de HDAC se estimó a partir de la pendiente de la medición en el transcurso del tiempo de la intensidad de la fluorescencia. La pendiente del control sin enzima (sustrato solo) sirvió como fondo, y el % de actividad enzimática se calculó utilizando la pendiente restada de fondo del control sin inhibidor (DMSO) como actividad de 100%.

Hasta la fecha, los HDACI han demostrado una inhibición relativamente no específica de varias isoenzimas HDAC. La mayoría de los HDACI identificados hasta ahora inhiben principalmente la HDAC 1, 2, 3 y 8, produciendo un fenotipo antiproliferativo que es útil para aplicaciones oncológicas, pero no para las muchas aplicaciones no oncológicas de los HDACI. (K.B. Glaser et al., Biochemical and biophysical research communications 2003, 310, 529-36). Las posibles toxicidades asociadas con la inhibición de ciertas isozimas HDAC pueden llevar a dificultades adicionales para el desarrollo clínico de pan-HDAC, es decir, inhibidores no selectivos de HDAC. Debido a que la red de efectos celulares mediados por la acetilación es tan vasta y debido a que la inhibición de algunas isozimas HDAC puede llevar a efectos secundarios indeseables, los inhibidores selectivos de las isozimas HDAC tienen una mayor promesa terapéutica que sus contrapartes no selectivas.

Como se ilustra a continuación, muchos HDACI de la presente invención exhiben una inhibición selectiva de HDAC6 en comparación con otras isozimas HDAC.

Tabla 1. Datos de inhibición de HDAC para los compuestos 1-7 e inhibidores comparativos de HDAC.



	R =	HDAC1 Cl_{50} (μ M) $\pm$ DT	HDAC6 Cl_{50} (μ M) $\pm$ DT
1 (no forma parte de la invención)		14,0 $\pm$ 4,8	0,062 $\pm$ 0,004
2 (no forma parte de la invención)		8,6 $\pm$ 3,7	0,090 $\pm$ 0,019
3		>30	0,550 $\pm$ 0,002
4		25,2 $\pm$ 3,3	0,213 $\pm$ 0,044
5 (no forma parte de la invención)		10,9 $\pm$ 3,4	0,019 $\pm$ 0,001
6		13,8 $\pm$ 2,6	0,014 $\pm$ 0,001
7		5,18 $\pm$ 0,12	0,0014 $\pm$ 0,0003
TSA	N/A	4,74 $\pm$ 1,26	1,21 $\pm$ 0,49
Tubacina	N/A	1,40 $\pm$ 0,24	0,004 $\pm$ 0,001
ISOX	N/A	0,071 $\pm$ 0,059	0,0024 $\pm$ 0,0021

Los datos se muestran como valores de Cl_{50} en μ M $\pm$ desviación típica. Los valores son la media de dos experimentos, excepto TSA, que es una media de 9 experimentos. Los compuestos se probaron por duplicado en un modo de Cl_{50} de 10 dosis con dilución seriada 1:3 veces partiendo de soluciones 30 μ M. Los valores de Cl_{50} se extrajeron ajustando la curva de las pendientes de respuesta a la dosis. TSA se utilizó como un patrón interno.

Los valores de los ensayos son un promedio de dos experimentos. Se encontró previamente que ISOX tiene una Cl_{50} picomolar baja en HDAC6. Cuando se probó ISOX en estos ensayos, se observó un valor de Cl_{50} de HDAC6 de 2,4 nM. Después de investigar la fuente de esta discrepancia, se encontró que la falta de un detergente (Triton X100) en el ensayo original causó la actividad anormalmente alta.

El compuesto 6 demuestra una excelente potencia y selectividad para HDAC6, con una Cl_{50} de 14 nM en HDAC6 y una selectividad de aproximadamente 1000 veces contra HDAC1. El compuesto 7 demostró una potencia y selectividad aún mayores, con una Cl_{50} de 1,4 nM en HDAC6 y una selectividad de 3700 veces contra HDAC1. Los compuestos 5-7 mostraron una actividad y selectividad muy mejoradas en comparación con los compuestos 1-4. Se teoriza, pero no se confía en, que el enlazador tolilo confiere una conformación doblada que fuerza interacciones más estrechas entre el tríciclo y el borde del canal catalítico, proporcionando una mayor respuesta a los cambios estructurales realizados en el tríciclo. Adicionalmente, se teoriza, pero no se confía en, que la selectividad mejorada de los derivados de carbolina también puede resultar de la presencia del grupo N-metilo debido a que este sustituyente expande aún más las dimensiones del grupo cap, favoreciendo así las interacciones con HDAC6.

Los presentes HDACI se compararon con otros compuestos que se informó que eran altamente selectivos para HDAC6. Se encontró que la tubacina inhibía potentemente HDAC6, con un valor Cl_{50} de 4 nM y selectividad de 350 veces sobre HDAC1. Los compuestos 6 y 7 son mucho más selectivos para HDAC6 que cualquier otro compuesto descrito en la bibliografía. Los compuestos 6 y 7 también poseen propiedades que los hacen productos farmacéuticos útiles, p. ej., ClogP = 2,41 (KOWWIN) y tPSA = 57 para ambos compuestos 6 y 7; solubilidad en agua

de AlogPs = 45,2 mg/l para el compuesto 6 y 43,7 mg/l para el compuesto 7. El grupo amina terciaria de los compuestos se puede utilizar para formar sales farmacéuticamente útiles, facilitando así la solubilización del compuesto. Además, sus sencillas síntesis en tres etapas permiten una fácil ampliación para estudios *in vivo*.

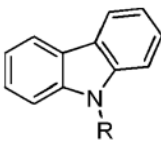
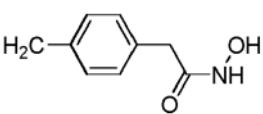
- 5 El Compuesto 6 se perfiló contra las 11 isozimas HDAC para investigar su capacidad para inducir la acetilación de α -tubulina en las células, así como para perfilar su acción neuroprotectora en un modelo celular de estrés oxidativo. La Tubacina también se probó en las 11 isoformas de HDAC (Tabla 2). El Compuesto 6 fue sustancialmente más selectivo que la Tubacina en todas las isozimas, excepto HDAC8, y se mantuvo por encima de la selectividad de 1000 veces contra todas las isoformas, excluyendo HDAC8, donde mostró una selectividad de 58 veces. La actividad moderada del compuesto 6 en HDAC8 puede ser el producto de un cambio conformacional conocido que se produce al unirse a HDAC8, que dilata el bolsillo catalítico, para acomodar mejor el grupo tricíclico voluminoso. (J.R. Somoza et al., Structure 2004, 12, 1325-34).

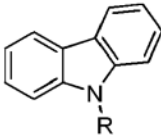
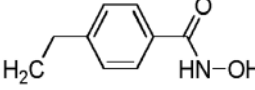
Tabla 2. Datos de inhibición de la enzima para la Tubacina y el Compuesto 6 en las 11 isozimas HDAC.

	Tubacina CI ₅₀ (μM) ± DT	Compuesto 6 CI ₅₀ (μM) ± DT
HDAC1	1,40 ± 0,24	13,8 ± 2,6
HDAC2	6,27 ± 0,29	>30
HDAC3	1,27 ± 0,16	>30
HDAC4	17,3 ± 2,1	>30
HDAC5	3,35 ± 0,03	>30
HDAC6	0,004 ± 0,001	0,014 ± 0,001
HDAC7	9,7 ± 1,8	>30
HDAC8	1,27 ± 0,16	0,814 ± 0,040
HDAC9	4,31 ± 0,34	>30
HDAC10	3,71 ± 0,16	>30
HDAC11	3,79 ± 0,10	>30

Los valores son la media de dos experimentos. Los datos se muestran como los valores de CI₅₀ en μM ± desviación típica. Los compuestos se probaron por duplicado en el modo CI₅₀ de 10 dosis con dilución seriada 1:3 a partir de soluciones 30 μM. Los valores de CI₅₀ se extrajeron ajustando la curva de las pendientes de respuesta a la dosis.

- 20 La siguiente tabla proporciona información adicional que muestra la potencia y selectividad de los HDACI 8-13 en comparación con HDAC1 y HDAC6.

			
	R =	HDAC1 CI ₅₀ (μM) ± DT	HDAC6 CI ₅₀ (μM) ± DT
8 (no forma parte de la invención)	(CH ₂) ₂ CONHOH	>30	1,59 ± 0,08
9 (no forma parte de la invención)	(CH ₂) ₄ CONHOH	12,8 ± 0,7	2,63 ± 0,04
10 (no forma parte de la invención)	(CH ₂) ₆ CONHOH	0,204 ± 0,087	0,006 ± 0,002
11		>30	0,301 ± 0,009
12		>30	0,180 ± 0,018

			
	R =	HDAC1 CI_{50} (μM) $\pm$ DT	HDAC6 CI_{50} (μM) $\pm$ DT
			
13 (no forma parte de la invención)	CONHOH	>30	>30

Los valores son las medias de dos experimentos. Los datos se muestran como valores de CI_{50} en $\mu M \pm$ desviación típica. Los compuestos se probaron por duplicado en modo CI_{50} de 10 dosis con dilución seriada 1:3 a partir de soluciones 30 μM . Los valores de CI_{50} se extrajeron ajustando la curva de las pendientes de respuesta a la dosis.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para tratar a un individuo que padece una enfermedad o afección en la que la inhibición de las HDAC proporciona un beneficio que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) a un individuo que lo necesite.

Los métodos descritos en la presente memoria se relacionan con el uso de un HDACI de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéutico opcional útil en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la inhibición de HDAC proporciona un beneficio. Los métodos de la presente invención se pueden llevar a cabo administrando un HDACI de fórmula estructural (I) como compuesto puro o como una composición farmacéutica. La administración de una composición farmacéutica, o HDACI puro de fórmula estructural (I), se puede realizar durante o después del inicio de la enfermedad o afección de interés. Típicamente, las composiciones farmacéuticas son estériles y no contienen compuestos tóxicos, carcinogénicos o mutagénicos que puedan causar una reacción adversa cuando se administran.

En muchas realizaciones, se administra un HDACI de fórmula estructural (I) junto con un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la inhibición de HDAC proporciona un beneficio. El segundo agente terapéutico es diferente del HDACI de fórmula estructural (I). Un HDACI de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico se pueden administrar de forma simultánea o secuencial. Además, se puede administrar un HDACI de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéutico desde una única composición o dos composiciones separadas. Un HDACI de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico se pueden administrar de forma simultánea o secuencial para lograr el efecto deseado.

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

Por lo tanto, la presente invención se refiere a composiciones y métodos para tratar enfermedades o afecciones en las que la inhibición de HDAC proporciona un beneficio. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un HDACI de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéutico opcional útil en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la inhibición de HDAC proporciona un beneficio. Adicionalmente, se proporcionan kits que comprenden un HDACI de fórmula estructural (I) y, opcionalmente, un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la inhibición de HDAC proporciona un beneficio, empaquetado por separado o en conjunto, y un inserto con instrucciones para usar estos agentes activos.

Un HDACI de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico se pueden administrar juntos como una dosis unitaria o por separado como dosis de múltiples unidades, en donde el HDACI de fórmula estructural (I) se administra antes del segundo agente terapéutico o viceversa. Se pueden administrar una o más dosis de un HDACI de fórmula estructural (I) y/o una o más dosis del segundo agente terapéutico. Los HDACI de fórmula estructural (I), por lo tanto, se pueden utilizar junto con uno o más segundos agentes terapéuticos, por ejemplo, pero sin limitarse a, agentes anticancerosos.

En el sentido de la presente invención, el término "enfermedad" o "afección" denota alteraciones y/o anomalías que, por regla general, se consideran afecciones o funciones patológicas, y que se pueden manifestar en forma de signos, síntomas particulares y/o mal funcionamiento. Como se demuestra a continuación, un HDACI de fórmula estructural (I) es un potente inhibidor de HDAC y se puede usar para tratar enfermedades y afecciones en las que la

inhibición de HDAC proporciona un beneficio, p. ej., cáncer, una enfermedad neurológica, una afección neurodegenerativa, lesión cerebral traumático, accidente cerebrovascular, una inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, autismo y malaria.

En una realización preferida, la presente invención proporciona métodos para tratar el cáncer, que incluyen pero no se limitan a destruir 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 para mejorar un síntoma del mismo, comprendiendo dichos métodos administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un HDACI de fórmula estructural (I).

En una realización, la invención proporciona un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad de un HDACI de fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para tratar el cáncer. Un HDACI de fórmula estructural (I) se puede utilizar como único agente contra el cáncer, o combinado con otro tratamiento contra el cáncer, p. ej., 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 de fórmula estructural (I) 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 la quimioterapia.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer que comprende: (a) administrar a un individuo que lo necesite una cantidad de un compuesto de fórmula estructural (I); y (b) administrar al individuo una cantidad de radioterapia, quimioterapia o ambas. Las cantidades administradas son eficaces para tratar el cáncer. En otra realización, las cantidades son eficaces juntas para tratar el cáncer.

En otra realización, la invención proporciona un método para tratar el cáncer, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un HDACI de fórmula estructural (I) eficaz para tratar el cáncer.

Esta terapia combinada de la invención se puede utilizar en consecuencia en una variedad de entornos para el tratamiento de diversos cánceres. En una realización específica, el individuo que necesita tratamiento ha sido sometido previamente a un tratamiento para el cáncer. Tales tratamientos previos incluyen, entre otros, quimioterapia, radioterapia, cirugía o inmunoterapia previas, tales como vacunas contra el cáncer.

En otra realización, el cáncer que se está tratando es un cáncer que ha demostrado sensibilidad a la radioterapia y/o quimioterapia o se sabe que responde a la radioterapia y/o quimioterapia. Tales cánceres incluyen, pero no están limitados a, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Ewing, cáncer testicular, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de laringe, cáncer de cuello uterino, cáncer de nasofaringe, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de recto, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumores cerebrales u otras neoplasias del SNC.

En otra realización más, el cáncer que se está tratando ha demostrado resistencia a la radioterapia y/o quimioterapia o se sabe que es refractario a la radioterapia y/o quimioterapia. Un cáncer es refractario a una terapia cuando al menos una porción significativa de las células cancerosas no se eliminan o su división celular no se detiene en respuesta a la terapia. Tal determinación se puede hacer ya sea *in vivo* o *in vitro* por cualquier método conocido en la técnica para evaluar la efectividad del tratamiento en células cancerosas, utilizando los significados aceptados en la técnica de "refractario" en tal contexto. En una realización específica, un cáncer es refractario cuando el número de células cancerosas no se ha reducido o aumentado significativamente.

Otros cánceres que se pueden tratarse con los compuestos y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, cánceres y metástasis seleccionados del grupo que consiste en tumores sólidos, que incluyen, entre otros, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabiomiomasarcoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, 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 células 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 cervical, cáncer uterino, cáncer testicular, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, cáncer de pulmón, carcinoma epitelial, glioma, glioblastoma multiforma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofarigoma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, cáncer de la piel, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma; cánceres transmitidos por la sangre, que incluyen

pero no se limitan a: leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblastica aguda, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia no linfocítica aguda, leucemia no diferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas y mieloma múltiple; leucemias agudas y crónicas: leucemias linfoblásticas, mielógenas, linfocíticas, y mielocíticas; linfomas: enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin; mieloma múltiple; macroglobulinemia de Waldenstrom; enfermedad de la cadena pesada y policitemia vera.

Los HDACI de fórmula estructural (I) también se pueden administrar para prevenir la progresión a un estado neoplásico o maligno, incluidos, pero sin limitarse a, los cánceres enumerados anteriormente. Tal uso profiláctico está indicado en afecciones conocidas o sospechosas de progresión previa a neoplasia o cáncer, en particular, donde se ha producido un crecimiento de células no neoplásicas que consiste en hiperplasia, metaplasia o, más concretamente, displasia (para una revisión de tales condiciones de crecimiento anormales, véase Robbins y Angell, 1976, Basic Pathology, 2ª Ed., W.B. Saunders Co., Filadelfia, pág. 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 alteración significativa en la estructura o función. Por ejemplo, la hiperplasia endometrial a menudo precede al cáncer endometrial y los pólipos precancerosos de colon a menudo se transforman en lesiones cancerosas. La metaplasia es una forma de crecimiento celular controlado en el que un tipo de célula adulta o totalmente diferenciada sustituye a otro tipo de célula adulta. La metaplasia puede ocurrir en células epiteliales o de tejido conjuntivo. Una metaplasia típica implica un epitelio metaplásico algo desordenado. La displasia es frecuentemente un precursor del cáncer y se encuentra principalmente en el epitelio; es la forma más desordenada de crecimiento celular no neoplásico, que implica una pérdida en la uniformidad celular individual y en la orientación arquitectónica de las células. Las células displásicas a menudo tienen núcleos anormalmente grandes y teñidos profundamente, y exhiben pleomorfismo. La displasia ocurre característicamente cuando existe irritación crónica o inflamación, y a menudo se encuentra en el cuello uterino, las vías respiratorias, la cavidad oral y la vesícula biliar.

Alternativamente o además de la presencia de un crecimiento celular anormal caracterizado como hiperplasia, metaplasia o displasia, la presencia de una o más características de un fenotipo transformado o de un fenotipo maligno, presentadas *in vivo* o *in vitro* por una muestra de células de un sujeto, puede indicar la conveniencia de la administración profiláctica/terapéutica de la composición de la invención. Tales características de un fenotipo transformado incluyen, p. ej., cambios en la morfología, una unión al sustrato más laxa, pérdida de la inhibición por contacto, pérdida de la dependencia del anclaje, liberación de proteasas, aumento del transporte de azúcar, disminución del requerimiento de suero, expresión de antígenos fetales, desaparición de la proteína de superficie celular de 250.000 daltons.

En una realización específica, la leucoplasia, una lesión hiperplásica o displásica del epitelio de aspecto benigno, o la enfermedad de Bowen, un carcinoma *in situ*, son lesiones pre-neoplásicas indicativas de la conveniencia de una intervención profiláctica.

En otra realización, la enfermedad fibroquística (hiperplasia quística, displasia mamaria, particularmente adenosis (hiperplasia epitelial benigna)) es indicativa de la conveniencia de la intervención profiláctica.

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

En otras realizaciones, un sujeto que exhibe uno o más de los siguientes factores que predisponen a la malignidad puede tratarse mediante la administración de los HDACI y los métodos de la invención: una translocación cromosómica asociada con una malignidad (p. ej., el cromosoma Filadelfia para la leucemia mielógena crónica, t(14; 18) para el linfoma folicular, etc.), poliposis familiar o síndrome de Gardner (posibles precursores del cáncer de colon), gammapatía monoclonal benigna (posible precursor del mieloma múltiple), parentesco de primer grado con personas con cáncer o enfermedad procancerosa que muestra un patrón de herencia (genética) Mendeliana (p. ej., poliposis familiar del colon, síndrome de Gardner, exostosis hereditaria, adenomatosis poliendocrina, carcinoma medular de tiroides con producción de amiloide y feocromocitoma, síndrome de Peutz-Jeghers, neurofibromatosis de Von Recklinghausen, retinoblastoma, melanocarcinoma cutáneo, melanocarcinoma intraocular, xeroderma pigmentoso, ataxia telangiectasia xia, síndrome de Chediak-Higashi, albinismo, anemia aplásica de Fanconi y síndrome de Bloom; véase Robbins y Angell, 1976, Basic Pathology, 2d Ed., W.B. Saunders Co., Filadelfia, pág.

112-113) etc.), y exposición a carcinógenos (p. ej., hábito de fumar, e inhalación o contacto con ciertos agentes químicos).

5 En otra realización específica, los HDACI y los métodos de la invención se administran a un sujeto humano para prevenir la progresión a cáncer de mama, colon, ovario o cervical.

10 En una realización, la invención proporciona métodos para tratar el cáncer que comprenden (a) administrar a un individuo que lo necesite una cantidad de un HDACI de fórmula estructural (I); y (b) administrar al individuo una o más modalidades adicionales de tratamiento contra el cáncer que incluyen, pero no se limitan a, radioterapia, quimioterapia, cirugía o inmunoterapia, tal como una vacuna contra 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 más, la administración de la etapa (a) es simultánea a la administración de la etapa (b).

15 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.

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

En una realización, un HDACI de fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran de forma complementaria con la modalidad de tratamiento contra el cáncer adicional.

25 En una realización preferida, la modalidad de tratamiento contra el cáncer adicional es la radioterapia. En los métodos de la presente invención, se puede utilizar cualquier protocolo de radioterapia dependiendo del tipo de cáncer que se vaya a tratar. Las realizaciones de la presente invención emplean 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).

30 Por ejemplo, pero no a modo de limitación, se puede administrar radiación de rayos X; en particular, se puede utilizar megavoltaje de alta energía (radiación de más de 1 MeV de energía) para tumores profundos, y se puede utilizar radiación de rayos X de haz de electrones y ortovoltaje para los cánceres de piel. También se pueden administrar radioisótopos emisores de rayos gamma, tales como isótopos radiactivos de radio, cobalto y otros elementos. Los protocolos de radioterapia ilustrativos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, métodos estereotácticos en los que múltiples fuentes de radiación de baja dosis se enfocan simultáneamente a un volumen de tejido desde múltiples ángulos; "radioterapia interna", tal como braquiterapia, irradiación intersticial y irradiación intracavitaria, que implica la colocación de implantes radiactivos directamente en un tumor u otro tejido diana; irradiación intraoperatoria, en la cual una gran dosis de radiación externa se dirige al tejido diana que se expone durante la cirugía; y radioterapia de haz de partículas, que implica el uso de partículas subatómicas de movimiento rápido para tratar cánceres localizados.

45 Muchos protocolos de tratamiento del cáncer actualmente emplean radiosensibilizadores activados por radiación electromagnética, p. ej., rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, pero no se limitan a, metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BudR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuridina (FUdR), hidroxiaurea, cis-platino y análogos y derivados de los mismos terapéuticamente eficaces.

50 La terapia fotodinámica (PDT) de los cánceres emplea luz visible como activador de radiación del agente sensibilizador. Los ejemplos de los radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no se limitan a: derivados de hematoporfirina, PHOTOFRIN®, derivados de benzoporfirina, NPe6, etioporfirina de estaño (SnET2), feoforbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc, y análogos y derivados de los mismos terapéuticamente eficaces.

55 Los radiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos además del presente HDACI, tales compuestos incluyendo, pero sin limitarse a, compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana, compuestos que controlan el flujo de terapias, nutrientes y/u oxígeno a 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 utilizar junto con radiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina, oxígeno, carbógeno, transfusiones de glóbulos rojos, perfluorocarbonos (p. ej., FLUOSOLW®-DA), 2,3-DPG, BW12C, bloqueadores de los canales de calcio, pentoxifilina, compuestos antiangiogénicos, hidralazina y L-BSO.

60

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

5 En otra realización preferida, un HDACI de fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra de manera complementaria con radioterapia y/o quimioterapia.

10 Un HDACI de fórmula estructural (I) y modalidades de tratamiento adicionales pueden actuar de manera aditiva o sinérgica (es decir, la combinación de un HDACI de fórmula estructural (I) 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 se administra solo). Una combinación sinérgica permite el uso de dosis más bajas de un HDACI de fórmula estructural (I) y/o la modalidad de tratamiento adicional y/o la administración menos frecuente de un HDACI de fórmula estructural (I) y/o una modalidad de tratamiento adicional a un sujeto con cáncer. La capacidad de utilizar dosis más bajas de un HDACI de fórmula estructural (I) y/o una modalidad de tratamiento adicional y/o administrar un compuesto de la invención y la modalidad de tratamiento adicional con menor frecuencia puede reducir la toxicidad asociada con la administración sin reducir la eficacia de un HDACI de fórmula estructural (I) y/o la modalidad de tratamiento adicional en el tratamiento del cáncer. Además, un efecto sinérgico puede dar como resultado la mejora de la eficacia del tratamiento del cáncer y/o la reducción de los efectos secundarios adversos o no deseados asociados con la administración de un HDACI de fórmula estructural (I) y/o una modalidad adicional de tratamiento contra el cáncer como monoterapia.

20 En una realización, los HDACI de fórmula estructural (I) pueden actuar sinérgicamente con la radioterapia cuando se administran a las dosis típicamente empleadas cuando dichos HDACI se utilizan solos para el tratamiento del cáncer. En otra realización, los HDACI de fórmula estructural (I) pueden actuar de manera sinérgica con la radioterapia cuando se administran a dosis que son menos de las dosis típicamente empleadas cuando dichos HDACI se utilizan como monoterapia para el tratamiento del cáncer.

25 En una realización, la radioterapia puede actuar sinérgicamente con un HDACI de fórmula estructural (I) cuando se administra en dosis típicamente empleadas cuando la radioterapia se usa como 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 menos de las dosis típicamente empleadas cuando la radioterapia se utiliza como monoterapia para el tratamiento del cáncer.

30 La eficacia de los HDACI de fórmula estructural (I) como inhibidores de HDAC para sensibilizar células cancerosas al efecto de la radioterapia se puede determinar mediante la determinación *in vitro* y/o *in vivo* de la supervivencia después del tratamiento utilizando mecanismos conocidos en la técnica. En una realización, para las determinaciones *in vitro*, las células que crecen exponencialmente se pueden exponer a dosis conocidas de radiación y se puede realizar un seguimiento de la supervivencia de las células. Las células irradiadas se colocan en placas y se cultivan durante aproximadamente 14 a 21 días, y las colonias se tiñen. La fracción que sobrevive es el número de colonias divididas por la eficacia de siembra de las células no irradiadas. Al realizar gráficos de la fracción sobreviviente en una escala logarítmica frente a la dosis absorbida en una escala lineal se genera una curva de supervivencia. Las curvas de supervivencia generalmente muestran una disminución exponencial en la fracción de células sobrevivientes a dosis de radiación más altas después de una región de hombro inicial en la que la dosis es subletal. Se puede utilizar un protocolo similar para agentes químicos cuando se utiliza en las terapias combinadas de la invención.

40 La radiosensibilidad inherente de las células tumorales y las influencias ambientales, tales como la hipoxia y la inmunidad del anfitrión, se pueden evaluar adicionalmente mediante estudios *in vivo*. El ensayo de retraso del crecimiento se utiliza comúnmente. Este ensayo mide el intervalo de tiempo requerido para que un tumor expuesto a la radiación vuelva a crecer a un volumen específico. La dosis requerida para controlar aproximadamente 50% de los tumores se determina mediante el ensayo TCD50.

50 Los sistemas de ensayo *in vivo* suelen utilizar sistemas de tumores sólidos trasplantables en sujetos experimentales. Los parámetros de supervivencia de la radiación para tejidos normales y para tumores se pueden analizar utilizando Métodos *in vivo* conocidos en la técnica.

55 La presente invención proporciona métodos para tratar cánceres que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un HDACI de fórmula estructural (I) junto con métodos reconocidos de cirugía, radioterapia y quimioterapias, que incluyen, p. ej., imitadores de la radioterapia basados en sustancias químicas, por medio de los cuales se logra una mejora sinérgica de la eficacia de la terapia reconocida. La eficacia de un tratamiento se puede medir en estudios clínicos o en sistemas modelo, tal como un modelo de tumor en ratones o ensayos de sensibilidad de cultivos celulares.

La presente invención proporciona terapias combinadas que dan como resultado una mejora de la eficacia y/o una reducción de la toxicidad. Por consiguiente, en un aspecto, la invención se relaciona con el uso de HDACI de

fórmula estructural (I) como radiosensibilizadores junto con radioterapia.

Cuando la terapia combinada de la invención comprende administrar un HDACI de fórmula estructural (I) con uno o más agentes anticancerosos adicionales, el HDACI de fórmula estructural (I) y los agentes anticancerosos adicionales se pueden administrar concurrentemente o secuencialmente a un individuo. Los agentes también se pueden administrar cíclicamente. La terapia cíclica implica la administración de uno o más agentes anticancerosos durante un período de tiempo, seguida de la administración de uno o más agentes anticancerosos diferentes durante un período de tiempo y repetir esta administración secuencial, es decir, el ciclo, con el fin de reducir el desarrollo de resistencia a uno o más de los agentes contra el cáncer que se administran, para evitar o reducir los efectos secundarios de uno o más de los agentes contra el cáncer que se administran, y/o para mejorar la eficacia del tratamiento.

Se puede administrar un agente anticanceroso adicional durante una serie de sesiones; se puede administrar cualquiera o una combinación de los agentes anticancerosos adicionales que se enumeran a continuación.

La presente invención incluye métodos para tratar el cáncer que comprenden administrar a un individuo que lo necesite, un HDACI de fórmula estructural (I) y uno o más agentes anticancerosos adicionales o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un HDACI de fórmula estructural (I) y el agente anticanceroso adicional pueden actuar de forma aditiva o sinérgica. Los agentes anticancerosos adecuados incluyen, pero no se limitan a, gemcitabina, capecitabina, metotrexato, taxol, taxótero, mercaptopurina, tioguanina, hidroxiurea, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, mitomicina, dacarbazina, procarbina, etopósido, tenipósido, camptotecinas, bleomicina, doxorubicina, idarrubicina, daunorrubicina, dactinomina, plicamicina, mitoxantrona, L-asparaginasa, doxorubicina, epirubicina, 5-fluorouracilo (5-FU), taxanos (tales como docetaxel y paclitaxel), lubovorina, levamisol, irinotecán, estramustina, etopósido, mostazas nitrogenadas, BCNU, nitrosoureas (tales como carmustina y lomustina), complejos de platino (tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino), mesilato de imatinib, hexametilmelamina, topotecán, inhibidores de tirosina quinasa, tirfostinas herbimicina A, genisteína, erbatina, y levendustina A.

En una realización, el agente anticanceroso puede ser, pero no se limita a, un fármaco seleccionado del grupo que consiste en agentes alquilantes, mostazas nitrogenadas, ciclofosfamida, trofosfamida, clorambucilo, nitrosoureas, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), alquilsulfonatos, busulfán, treosulfán, triazenos, alcaloides vegetales, alcaloides de vinca (vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina), taxoides, inhibidores de ADN topoisomerasa, epipodofilinas, 9-aminocamptotecina, camptotecina, cristanol, mitomicinas, mitomicina C, antimetabolitos, antifolatos, inhibidores de DHFR, trimetrexato, inhibidores de IMP deshidrogenasa, ácido micofenólico, tiazaforina, ribavirina, EICAR, inhibidores de ribonucleótida reductasa, hidroxiurea, deferoxamina, análogos de pirimidina, análogos de uracilo, flouxuridina, doxifluridina, raltitrexed, análogos de citosina, citarabina (ara C), arabinósido de citosina, fludarabina, análogos de purina, mercaptopurina, tioguanina, antimetabolitos de EAN, 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 hormonales, antagonistas de receptores, anti-estrógeno, tamoxifeno, raloxifeno, megestrol, agonistas de LHRH, goserelina, acetato de leuprolida, anti-andrógenos, flutamida, bicalutamida, retinoides/deltoides, ácido cis-retinoico, derivado de vitamina A, ácido todo-trans retinoico (ATRA-IV), análogos de vitamina D3, EI 1089, CB 1093, CIH 1060, terapias fotodinámicas, vertoporfina, BPD-MA, ftalocianina, fotosensibilizador Pc4, demetoxi-hipocrelina A (2BA-2-DMHA), citoquinas, interferon- α , interferon- β , interferon- γ , factor de necrosis tumoral, inhibidores de la angiogenesis, angiostatinina (fragmento de plasminógeno), antitrombina UI antiangiogénica, angiozima, ABT-627, Bay 12-9566, benefina, bevacizumab, BMS-275291, inhibidor derivado del cartílago (CDI), CAI, fragmento del complemento de CD59, CEP-7055, Col 3, combretastatina A-4, endostatina (fragmento del colágeno XVIII), fragmento de fibronectina, Gro-beta, halofuginona, heparinasas, fragmento de heparina hexasacárido, HMV833, gonadotropina coriónica humana (hCG), IM-862, proteína inducible por interferón (IP-10), interleucina-12, kringle 5 (fragmento de plasminógeno), marimastat, inhibidores de la metaloproteinasas (UMP), 2 -metoxiestradiol, MMI 270 (CGS 27023A), MoAb IMC-I C11, neovastat, NM-3, panzem, P1-88, inhibidor de ribonucleasa placentaria, inhibidor del activador del plasminógeno, factor plaquetario-4 (PF4), prinomastat, prolactina 161 (fragmento D, proteína relacionada con la proliferación (PRP), PTK 787/ZK 222594, retinoides, solimastat, escualamina, SS 3304, SU 5416, SU 6668, SU 11248, tetrahydrocortisol-S, tetratiomolibdato, talidomida, trombospondina-1 (TSP-1), TNP-470, factor de crecimiento transformante beta (TGF-11), vasculostatina, vasostatina (fragmento de calreticulina), ZD 6126, ZD 6474, inhibidores de famasil transferasa (FTI), bifosfonatos, agentes antimicóticos, alocholchicina, halicondrina B, colchicina, derivado de colchicina, dolstatina 10, maitansina, rizoxina, tiocolchicina, tritil cisteína, inhibidores de la isoprenilación, neurotoxinas dopaminérgicas, 1-metil-4-fenilpiridinio, inhibidores del ciclo celular, estaurosporina, actinomicinas, actinomicina D, dactinomina, bleomicina A2, bleomicina B2, peplomicina, antraciclina, adriamicina, epirubicina, pirarrubicina, zorubicina, mitoxantrona, inhibidores de la MDR, verapamilo, Inhibidores de ATPasa de Ca^{2+} , y taspargina.

Otros agentes anticancerosos que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, acivicina; aclarubicina; hidrocortol de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; arnbomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramina; asparaginasa; asperlina; azacitidina;

- azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidroclicloruro de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelcsina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfan; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímico; carmustina; hidroclicloruro de carrubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; hidroclicloruro de daunorrubicina; decitabina; dexorraplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; hidroclicloruro de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidroclicloruro de eflomitina; elsamitruccina; enloplatino; enpromato; epipropidina; hidroclicloruro de epitrubicina; erbulozol; hidroclicloruro de esorrubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; fosfato de etopósido; etoprina; hidroclicloruro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; hidroclicloruro de gemcitabina; hidroxiiurea; hidroclicloruro de idarrubicina; ifosfamida; ilmofofina; interleucina II (incluyendo interleucina II recombinante, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-nl; interferón alfa-n3; interferón beta-la; interferón gamma-lb; ioprolatino; hidroclicloruro de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; hidroclicloruro de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; hidroclicloruro de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidroclicloruro de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogillina; mitomalcina; mitomicina; mitusper; mitotano; hidroclicloruro de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; hidroclicloruro de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; hidroclicloruro de procarbazona; puomicina; hidroclicloruro de puomicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; hidroclicloruro de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico; esparsonicina; hidroclicloruro de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; hidroclicloruro de teloxantrona; temoporfina; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidroclicloruro de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidins; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidine; vorozolc; zeniplatino; zinostatina; hidroclicloruro de zorrubicina.
- Otros fármacos anticancerosos que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25-dihidroxitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclaurubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-dorsalizante 1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicidato 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 bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCRJABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados beta-lactámicos; beta aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 de canarypox; carboxamida amino triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quiniasa; castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicins B; combretastatins A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshiodridemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro 5 azacitidina; dihidrotaxol, 9; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; flitdarabina; hidroclicloruro de fluorodaunorrubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; inhibidores de glutatona; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimuladores; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 de tipo insulínico; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; iododoxorubicina; ipomeanol, 4 ; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; complejos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; texafirina de luteccio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de la matriz; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF;

mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de doble hebra con emparejamientos erróneos; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina de factor de crecimiento de fibroblastos saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil lípido A+pared celular de moobacteria sk; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia de múltiples fármacos; terapia basada en el supresor de tumores múltiples 1; agente contra el cáncer mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular de micobacterias; miriaporona; N acetildinalina; benzamidas N sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nitróxido; nitrulina; O6 bencilguanina; octreotido; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracina; inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelitina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico de pentosán; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; hidrocloreto de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; complejos de platino; complejo de de triamina de platino; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil-bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasome; modulador inmunológico basado en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, de microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleosido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; producto conjugado de polioxietileno-hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de proteína farnesil transferasa de ras; inhibidores de ras; inhibidor GAP de ras; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RH; rogletimida; rohituquina; romurtids; roquinimex; rubiginona BI; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos efectores; inhibidores de transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena sencilla; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos de síntesis; talimustina; yodometilato de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; temozolomida; teniposido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista de receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimuladora de la tiroides; etiletiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotente; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina quinasas; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vaporetida; variolina B; sistema de vectores, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina.

Otro aspecto de la invención es que los HDACI de fórmula estructural (I) se pueden administrar junto con agentes químicos que se supone que imitan los efectos de la radioterapia y/o que funcionan por contacto directo con el ADN. Los agentes preferidos para su uso combinado con los HDACI de fórmula estructural (I) para tratar el cáncer incluyen, pero no se limitan a, cis-diaminodicloroplatino (II) (cisplatino), doxorubicina, 5-fluorouracilo, taxol, e inhibidores de topoisomerasa tales como etopósido, tenipósido, irinotecán y topotecán.

Además, la invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer utilizando los HDACI de fórmula estructural (I) como una alternativa a la quimioterapia sola o la radioterapia sola cuando se ha demostrado o se puede demostrar que la quimioterapia o la radioterapia son demasiado tóxicas, p. ej., dan como resultado efectos secundarios inaceptables o insostenibles, para el sujeto que está siendo tratado. El individuo que está siendo tratado puede, opcionalmente, ser tratado con otra modalidad de tratamiento contra el cáncer, tal como la quimioterapia, la cirugía o la inmunoterapia, dependiendo del tratamiento que se considere aceptable o soportable.

Los HDACI de fórmula estructural (I) también se pueden utilizar *in vitro* o *ex vivo*, tal como para el tratamiento de ciertos cánceres, que incluyen, pero sin limitarse a, leucemias y linfomas, tales como el tratamiento con trasplantes autólogos de células madre. Esto puede implicar un procedimiento de varias etapas en el que las células madre hematopoyéticas autólogas del sujeto se recolectan y se purgan de todas las células cancerosas, a continuación se administra al sujeto una cantidad de HDACI de fórmula estructural (I) eficaz para erradicar la población de células de médula ósea restante del sujeto, a continuación el injerto de células madre se infunde de nuevo al sujeto. A continuación se proporciona atención de apoyo mientras se restaura la función de la médula ósea y el sujeto se recupera.

Los presentes métodos para tratar el cáncer pueden comprender adicionalmente la administración de un HDACI de fórmula estructural (I) y un agente terapéutico adicional o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables. En una realización, una composición que comprende un HDACI de fórmula estructural (I) se administra simultáneamente a la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, que pueden ser parte de la

misma composición o en una composición diferente de la que comprende HDACI de fórmula estructural (I). En otra realización, un HDACI de fórmula estructural (I) se administra antes o después de la administración de otro u otros agentes terapéuticos.

En los presentes métodos para tratar el cáncer, el otro agente terapéutico puede ser un agente antiemético. Los agentes antieméticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoclopromuro, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromacina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxizina, acetil-leucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanaurina, bromoprida, buclicina, cleboprida, ciclicina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipernidilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinoles, tietilperazina, tioproperazina y tropisetron.

En una realización preferida, el agente antiemético es granisetron u ondansetrón. En otra realización, el otro agente terapéutico puede ser un factor estimulante de colonias hematopoyéticas. Los factores estimulantes de colonias hematopoyéticas adecuados incluyen, pero no se limitan a, filgrastim, sargarnostim, molgramostim y epoyetina alfa.

En otra realización más, el otro agente terapéutico puede ser un agente analgésico opioide o no opioide. Los agentes analgésicos opioides adecuados incluyen, pero no se limitan a, morfina, heroína, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, oxicodona, metopon, apomorfina; normorfina, etorfina, buprenorfina, meperidina, lopermida, anileridina, etoheptazina, piminidina, betaprodina, difenoxilato, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo, levorfanol, dextrometorfan, fenazocina, pentazocina, ciclazocina, metadona, isometadona y propoxifeno. Los agentes analgésicos no opioide adecuados incluyen, pero no se limitan a, aspirina, celecoxib, rofecoxib, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, indometacina, ketorolaco, meclofenamato, ácido mefenámico, nebometona, naproxeno, piroxicam, y sulindaco.

En otra realización más, el otro agente terapéutico puede ser un agente ansiolítico. Los agentes ansiolíticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, buspireno y benzodiazepinas tales como diazepam, lorazepam, oxazepam, clorazepato, clonazepam, clordiazepóxido y alprazolam.

Además de tratar los cánceres y sensibilizar una célula cancerosa a los efectos citotóxicos de la radioterapia y la quimioterapia, los HDACI de la presente invención se utilizan en métodos para tratar enfermedades, afecciones y lesiones del 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 demostrado que la inhibición de HDAC6 protege contra la degeneración neuronal y estimula el crecimiento de las neuritas en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, lo que indica métodos para tratar las enfermedades del SNC. Por consiguiente, el compuesto 6 se examinó en un modelo de estrés oxidativo inducido por ácido homocisteico (HCA). Este modelo conduce al agotamiento del glutatión, el principal antioxidante intracelular. La inhibición de HDAC6 rescata la muerte neuronal en este modelo, posiblemente al causar hiperacetilación de peroxiredoxinas. Trabajos previos informaron que los HDACI de ácido hidroxámico no selectivos mostraron una toxicidad considerable para las neuronas corticales primarias. (A. P. Kozikowski et al., J. Med. Chem. 2007, 50, 3054-61).

En los ensayos de neurodegeneración inducidos por HCA, la TSA fue moderadamente neuroprotectora a 0,5 μ M, aunque la protección disminuyó a concentraciones más altas debido a la neurotoxicidad dependiente de la dosis (Fig. 1A). El compuesto 6 mostró una protección dependiente de la dosis contra la muerte de células neuronales inducida por HCA a partir de 5 μ M con una protección casi completa a 10 μ M (Figura 1B). Esto se compara bien con los resultados publicados que muestran que la Tubacina induce la acetilación de α -tubulina a 5 μ M y protege a las células de cáncer de próstata (LNCaP) de la muerte inducida por peróxido de hidrógeno a 8 μ M a través de la acetilación de peroxiredoxina. (R.B. Parmigiani et al., Proc. Natl Acad Sci. U S A 2008, 105, 9633-8). Es importante destacar que, cuando se probó solo a todas las concentraciones mostradas, el compuesto 6 no mostró toxicidad, lo que indica que la neurotoxicidad es probablemente un producto de la inhibición de HDAC de clase I, y no una propiedad inherente a los ácidos hidroxámicos. El compuesto 6 es el primer HDACI a base de ácido hidroxámico neuroprotector que no causa muerte neuronal cuando se prueba solo en el modelo HCA. Estos resultados demuestran que la inhibición de HDAC6 proporciona un método para tratar afecciones neurodegenerativas.

Las Figuras 1A y 1B contienen gráficos de barras de neuroprotección del ensayo de prueba de estrés oxidativo por HCA. Las neuronas se trataron con TSA (Fig. 1A) o Compuesto 6, solos o con la adición de HCA (ácido homocisteico).

Los datos resumidos en las Fig. 1A y 1B se obtuvieron de acuerdo con el siguiente ensayo neuroprotector. Se obtuvieron cultivos de neuronas corticales primarias de la corteza cerebral de ratas Sprague-Dawley fetales (día embrionario 17). Todos los experimentos se iniciaron 24 horas después de la siembra. En estas condiciones, las células no son susceptibles a la excitotoxicidad mediada por glutamato. Para los estudios de citotoxicidad, las

células se enjuagaron con PBS caliente, a continuación se colocaron en medio esencial mínimo (Invitrogen) que contenía 5,5 g/litro de glucosa, suero de ternera fetal al 10%, L-glutamina 2 mM y cistina 100 μ M. El estrés oxidativo se indujo mediante la adición del análogo de glutamato homocisteato (HCA; 5 mM) a los medios. El HCA se diluyó a partir de soluciones concentradas 100 veces que se ajustaron a pH 7,5. En combinación con el HCA, las neuronas se trataron con TSA o compuesto 6 a las concentraciones indicadas. La viabilidad se evaluó después de 24 horas mediante el método de ensayo MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazolio).

También se encontró que el Compuesto 6 mejoraba la memoria asociativa después de la elevación de A β . En esta prueba, los ratones se infundieron con A β 42 a través de cánulas implantadas en el hipocampo dorsal 15 minutos antes del entrenamiento. El compuesto 6 se dosificó ip (25 mg/kg) 2 horas antes del entrenamiento. El aprendizaje del miedo se evaluó 24 horas después.

El acondicionamiento del miedo contextual realizado 24 horas después del entrenamiento mostró una reducción de la congelación en ratones infundidos con A β en comparación con ratones infundidos con vehículo (Figura 2). El tratamiento con el compuesto 6 mejora el déficit en las respuestas de congelación en ratones infundidos con A β , y no tiene ningún efecto en ratones infundidos con vehículo (Figura 2). El compuesto 6 solo no afectó el rendimiento de la memoria de los ratones. Además, el tratamiento no tuvo efectos sobre las habilidades motoras, sensoriales o motivacionales evaluadas mediante la prueba de plataforma visible en la que se inyectó el compuesto 6 dos veces al día durante dos días. Durante estos experimentos, no se observaron signos de toxicidad manifiesta, incluidos cambios en la ingesta de alimentos y líquidos, pérdida de peso o cambios en la locomoción y el comportamiento de exploración.

Estos resultados demuestran que los HDACI de la presente invención son beneficiosos contra el deterioro de la memoria asociativa después de la elevación de A β .

Los HDACI de fórmula estructural (I), por lo tanto, son útiles para tratar una enfermedad neurológica mediante la administración de cantidades de un HDACI de fórmula estructural (I) eficaz para tratar la enfermedad neurológica o mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende cantidades de un HDACI de fórmula estructural (I) eficaz para tratar la enfermedad neurológica. Las enfermedades neurológicas que se pueden tratar incluyen, pero no están limitadas a, enfermedad de Huntington, lupus, esquizofrenia, esclerosis múltiple, distrofia muscular, atrofia dentatorrubalpalidoluisiana (DRRLA), atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA) y ataxias espinocerebelosas 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 cortical basal, distonía, mioclonos 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 y estado multi-infarto.

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

Un presente HDACI también se puede utilizar con un segundo agente terapéutico en los métodos de tratamiento de afecciones, enfermedades y lesiones en el SNC. Tales segundos agentes terapéuticos son aquellos fármacos conocidos en la técnica para tratar una afección, enfermedades o lesiones particulares, p. ej., pero sin limitarse a, litio en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, benzoato de estradiol y nicotinamida en el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

Los presentes HDACI también son útiles en el tratamiento de las TBI. La lesión cerebral traumática (TBI, por sus siglas en inglés) es una lesión grave y compleja que ocurre en aproximadamente 1.4 millones de personas cada año en los Estados Unidos. La TBI se asocia con un amplio espectro de síntomas y discapacidades, incluido un factor de riesgo para desarrollar trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer.

La TBI produce una serie de patologías que incluyen lesión axonal, muerte celular, contusiones e inflamación. La cascada inflamatoria está caracterizada por citoquinas proinflamatorias y la activación de la microglia que puede exacerbar otras patologías. Aunque el papel de la inflamación en la TBI está bien establecido, actualmente no hay terapias antiinflamatorias eficaces para el tratamiento de la TBI.

Se ha encontrado que varios inhibidores conocidos de la HDAC son protectores en diferentes modelos celulares y animales de lesión y enfermedad neurodegenerativa aguda y crónica, p. ej., enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular isquémico, esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Huntington (EH), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia muscular espinal (AME), y atrofia muscular espinal y bulbar (AMEB). Un estudio reciente en TBI pediátrica experimental informó de una disminución en la acetilación de histona H3 del hipocampo CA3 que duró horas o días después de la lesión. Estos cambios se atribuyeron a las cascadas excitotóxicas y de estrés

documentadas aguas arriba asociadas con TBI. También se ha informado que los HDACI tienen acciones antiinflamatorias que actúan a través de la acetilación de proteínas no histónicas. Se encontró que el inhibidor selectivo de HDAC6, 4-dimetilamino-N-[5-(2-mercaptoacetilamino)pentil] benzamida (DMA-PB) puede aumentar la acetilación de histona H3 y reducir la respuesta inflamatoria de la microglía después de una lesión cerebral traumática en ratas, lo que demuestra la utilidad de los HDACI como agentes terapéuticos para inhibir la neuroinflamación asociada con la TBI.

Los presentes HDACI, por lo tanto, también son útiles en el tratamiento de la inflamación y los accidentes cerebrovasculares, y en el tratamiento del autismo. Los presentes HDACI se pueden utilizar adicionalmente para tratar infecciones parasitarias (p. ej., malaria, toxoplasmosis, tripanosomiasis, helmintiasis, infecciones por protozoos, véase Andrews et al. Int. J. Parasitol. 2000, 30 (6), 761-768).

En ciertas realizaciones, el compuesto de la invención se puede utilizar para tratar la malaria. Un presente HDACI se puede administrar conjuntamente con un compuesto antimalárico seleccionado del grupo que consiste en arilaminoalcoholes, alcaloides de cinchona, 4-aminoquinolinas, inhibidores de la síntesis de folato tipo 1 o tipo 2, 8-aminoquinolinas, antimicrobianos, peróxidos, naftoquinonas y agentes quelantes de hierro. El compuesto antimalárico puede ser, pero no se limita a, quinina, quinidina, mefloquina, halfantrina, cloroquina, amodiaquina, proguanilo, cloroproguanilo, pirimetamina, primaquina, succinato de 8-[(4-amino-1-metilbutil)amino]-2,6-dimetoxi-4-metil-5-[(3-trifluorometil)fenoxi]quinoleína (WR238.605), tetraciclina, doxiciclina, clindamicina, azitromicina, fluoroquinolonas, arteméter, areéter, artesunato, ácido artelínico, atovacuona, y deferrioxamina. En una realización preferida, el compuesto antipalúdico es cloroquina.

Los presentes HDACI también se pueden utilizar como agentes de generaciones de imágenes. En particular, al proporcionar un HDACI radiomarcado o marcado con fluorescencia de fórmula estructural (I), el compuesto marcado puede generar imágenes de HDAC, tejidos que expresan HDACI y tumores. Los HDACI marcados de fórmula estructural (I) también pueden generar imágenes de pacientes que padecen un cáncer u otras enfermedades mediadas por HDAC, p. ej., un accidente cerebrovascular, mediante la administración de una cantidad eficaz del compuesto marcado o una composición que contiene el compuesto marcado. En realizaciones preferidas, el HDACI marcado es capaz de emitir radiación de positrones y es adecuado para su uso en tomografía por emisión de positrones (PET). Típicamente, un HDACI marcada de fórmula estructural (I) se utiliza para identificar zonas de tejidos o dianas que expresan altas concentraciones de HDAC. El grado de acumulación de HDACI marcado se puede cuantificar utilizando métodos conocidos para cuantificar las emisiones radiactivas.

Los HDACI de fórmula estructural (I) útiles en los métodos de generación de imágenes contienen uno o más radioisótopos capaces de emitir una o más formas de radiación adecuadas para ser detectadas por cualquier equipo de radiología convencional, tal como PET, SPECT, cámaras gamma, MRI y aparatos similares. Los isótopos preferidos incluyen tritio (^3H) y carbono (^{11}C). Los HDACI sustituidos de fórmula estructural (I) también pueden contener isótopos de flúor (^{18}F) y yodo (^{123}I) para los métodos de generación de imágenes. Típicamente, un HDACI marcado de fórmula estructural (I) 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 fluorescentemente de fórmula estructural (I) también se pueden utilizar en el método de generación de imágenes de la presente invención. Tales compuestos tienen un radical FITC o carbocianina.

Los HDACI marcados y los métodos de uso pueden ser *in vivo*, y particularmente en seres humanos, y para aplicaciones *in vitro*, tales como aplicaciones de diagnóstico e investigación, utilizando fluidos corporales y muestras de células. Los métodos de generación de imágenes que utilizan un HDACI marcado de fórmula estructural (I) se comentan en el documento WO 03/060523, que designa EE.UU. Típicamente, el método comprende poner en contacto células o tejidos con un compuesto radiomarcado de fórmula estructural (I), y preparar una imagen radiográfica, es decir, una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mCi del compuesto radiomarcado.

Los métodos de generación de imágenes preferidos incluyen el uso de HDACI marcados de fórmula estructural (I) que son capaces de generar al menos una razón diana/fondo de intensidad de radiación de 2:1, o más preferiblemente aproximadamente 5:1, aproximadamente 10:1, o una razón de aproximadamente 15:1 de intensidad de radiación entre la diana y el fondo.

En los métodos preferidos, los HDACI marcados de fórmula estructural (I) se excretan de los tejidos del organismo rápidamente para evitar la exposición prolongada a la radiación del compuesto radiomarcado administrado al individuo. Normalmente, los HDACI marcados de fórmula estructural I se eliminan del organismo en menos de aproximadamente 24 horas. Más preferiblemente, 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 aproximadamente 60 a aproximadamente 120 minutos.

Los HDACI de fórmula estructural (I) también son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamaciones. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para superar los rechazos de injertos y trasplantes y para tratar formas de artritis.

A pesar de los éxitos de los programas modernos de trasplantes, la nefrotoxicidad, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la hiperlipidemia asociadas con los regímenes terapéuticos actuales, más la incidencia de neoplasias malignas postrasplante y la pérdida de injertos por rechazo crónico, impulsan los esfuerzos para lograr una función de aloinjerto a largo plazo en asociación con inmunosupresión mínima. Del mismo modo, la incidencia de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, está aumentando. Los estudios en animales han demostrado que las células T reguladoras (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 por bloqueo de estimulación, inmunosupresión u otras estrategias, las Treg pueden transferirse de forma adoptiva a anfitriones no sometidos a tratamiento previo para lograr efectos terapéuticos beneficiosos. Sin embargo, los intentos de desarrollar suficientes Treg que mantengan sus funciones supresoras después de la transferencia en ensayos clínicos han fracasado. Los estudios murinos muestran que los HDACI limitan las respuestas inmunitarias, al menos en gran parte, al aumentar las funciones supresoras de Treg, (R. Tao et al., Nat Med, 13, 1299-1307, (2007) y que la elección selectiva como diana de HDAC6 es especialmente eficaz en este sentido.

Con el trasplante de órganos, el rechazo comienza a desarrollarse los días inmediatamente posteriores al trasplante, de modo que una consideración primordial es la prevención en lugar del tratamiento del rechazo. Lo contrario se aplica a la autoinmunidad, en la que un paciente se presenta con la enfermedad que ya está causando problemas. En consecuencia, los ratones HDAC6 ^{-/-} tratados durante 14 días con dosis bajas de RPM (rapamicina) se evalúan para determinar si presentan signos de tolerancia a la inducción y resistencia al desarrollo de rechazo crónico, una pérdida importante continua de la función del injerto a largo plazo en la población de trasplante clínico. La tolerancia se evalúa probando si los ratones con aloinjertos de supervivencia prolongada rechazan un injerto cardíaco de un tercio posterior y aceptan aloinjertos de donantes adicionales sin inmunosupresión, como puede ocurrir con un HDACI no selectivo más RPM. Estos estudios *in vivo* se acompañan de una evaluación de las actividades ELISPOT y MLR utilizando linfocitos receptores estimulados con células de donantes. La protección contra el rechazo crónico se evalúa mediante el análisis de las respuestas humorales anti-donante del antitirón y el análisis de la arteriosclerosis por trasplante del injerto y la fibrosis intersticial en los receptores de aloinjerto de larga supervivencia.

La importancia de la elección como diana de HDAC6 se evalúa en modelos de trasplante adicionales que buscan lecturas de importancia bioquímica, cuyo seguimiento se realiza clínicamente. Por lo tanto, se evalúan los efectos de HDAC6 en la elección de diana en receptores de trasplante renal (seguimiento de BUN, proteinuria) y aloinjertos de islotes (control de los niveles de glucosa en sangre). Los trasplantes renales son los trasplantes de órganos más comunes que se realizan, y el riñón desempeña múltiples funciones, p. ej., regula el metabolismo ácido/básico, la presión arterial y la producción de glóbulos rojos, de modo que la eficacia en este modelo indica la utilidad de la elección como diana de HDAC6. Del mismo modo, el trasplante de islotes es una necesidad no satisfecha ya que los aloinjertos de islotes clínicos generalmente se pierden después de los primeros uno o dos años posteriores al trasplante. Tener un medio seguro y no tóxico para prolongar la supervivencia de los islotes sin terapia con CNI de mantenimiento sería un avance importante. Los estudios de trasplantes también se refuerzan con el uso de ratones con HDAC6 flanqueada por LoxP ("floxed"). Utilizando ratones Foxp3-Cre existentes, p. ej., se prueban los efectos de la delección de HDAC6 solo en Treg. Este enfoque se puede extender a la elección como diana de HDAC6 en células T (CD4-Cre) y células dendríticas (CD11c-Cre), por ejemplo. Utilizando Cre regulado por tamoxifeno, la importancia de HDAC6 en la inducción frente al mantenimiento de los trasplantes (con implicaciones para la terapia con HDAC6I a corto plazo frente a la de mantenimiento) se evalúa mediante la administración de tamoxifeno y la inducción de la eliminación de HDAC6 en diversos períodos después del trasplante.

También se realizan estudios de autoinmunidad. En este caso, la interrupción de la enfermedad existente es especialmente importante y la elección como diana de HDAC6 puede ser eficaz sin ningún requisito de terapia adicional (en contraste con la necesidad de RPM breves en dosis bajas en los modelos de trasplante totalmente incompatibles con MHC muy agresivos.). Los estudios en ratones con colitis indicaron que los Treg HDAC6 ^{-/-} fueron más eficaces que los Treg WT en la regulación de la enfermedad, y la tubacina fue capaz de rescatar a los ratones si se inició el tratamiento una vez que se había desarrollado la colitis. Estos estudios se extienden al evaluar si la eliminación de HDAC6 en Treg (Foxp3/Cre) frente a células T (CD4=Cre) frente a DC (CD11c-Cre) afecta de manera diferente el desarrollo y la gravedad de la colitis. De manera similar, el control de la colitis se evalúa mediante la inducción de la eliminación de HDAC6 a intervalos variables después de la aparición de la colitis con Cre regulado por tamoxifeno.

Se ha demostrado que el Compuesto 6 aumenta la supresión de Treg murina a una concentración superior a 100 μ M. También se ha demostrado que el compuesto 6 prolonga la supervivencia de aloinjertos cardíacos en ratones.

El compuesto 6 demuestra adicionalmente la eficacia antiartrítica en un modelo de artritis inducida por colágeno en

ratones DBA1/J. En esta prueba, se utilizaron ratones DBA1/J (macho, 7-8 semanas), con 8 animales por grupo. La artritis sistémica se indujo con colágeno bovino tipo II y CFA, más una inyección de refuerzo de IFA el día 21. Se administraron dosis IP tanto de ENBREL® como del compuesto 6 el día 28 durante 2 semanas consecutivas (compuesto 6 compuesto solamente). El compuesto 6 se dosificó a 50 y 100 mg/kg. No se observó pérdida de peso corporal en ninguno de los grupos.

Los resultados se resumen en la Figura 3, que contiene gráficos de la Puntuación Artrítica Promedio frente a los Días de Tratamiento. El compuesto 6 funcionó tan bien como ENBREL® a 50 mg/kg y superó a ENBREL® a 100 mg/kg.

Por lo tanto, a pesar de los esfuerzos para evitar el rechazo del injerto a través del emparejamiento del tipo de tejido anfitrión-donante, en la mayoría de los procedimientos de trasplante, la terapia inmunosupresora es crítica para la viabilidad del órgano donante en el anfitrión. Se han empleado diversos agentes inmunosupresores en los procedimientos de trasplante, que incluyen azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, FK-506, rapamicina y corticosteroides.

Los HDACI de fórmula estructural (I) son potentes agentes inmunosupresores que suprimen la inmunidad humoral y las reacciones inmunitarias mediadas por células, tales como el rechazo de aloinjertos, la hipersensibilidad retardada, la encefalomielitis alérgica experimental, la artritis por coadyuvante de Freund y la enfermedad de injerto contra anfitrión. Los HDACI de la presente invención son útiles para la profilaxis del rechazo de órganos posterior al trasplante de órganos, para el tratamiento de la artritis reumatoide, para el tratamiento de la psoriasis y para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunitarias, tales como la diabetes tipo I, la enfermedad de Crohn y el lupus.

Se puede utilizar una cantidad terapéuticamente eficaz de un HDACI de fórmula estructural (I) para la inmunosupresión, que incluye, p. ej., prevenir el rechazo de órganos o la enfermedad de injerto contra anfitrión, y para tratar enfermedades y afecciones, en particular, afecciones y enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Los ejemplos de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, psoriasis, diabetes, artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado, dermatomiositis, Síndrome de Sjögren, dermatomiositis, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia grave, Síndrome de Reiter, artritis (artritis reumatoide, artritis crónica progrediente y artritis deformante) y enfermedades reumáticas, trastorno hematológico autoinmunitario (anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso generalizado, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, psoriasis, síndrome de Steven-Johnson, esprue idiopático, enfermedad inflamatoria autoinmunitaria del intestino (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 sicca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica y glomerulonefritis.

Un HDACI de fórmula estructural (I) se puede utilizar solo o junto con un segundo agente terapéutico que se sabe que es útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, inflamaciones, trasplantes e injertos, tales como ciclosporina, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, corticosteroides y agentes similares conocidos por los expertos en la técnica.

En el presente método, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más HDACI de fórmula estructural (I), formulada típicamente de acuerdo con la práctica farmacéutica, se administra a un ser humano que la necesite. El que un tratamiento de este tipo esté indicado depende del caso individual y está sujeto a una evaluación médica (diagnóstico) que toma en consideración los signos, síntomas y/o mal funcionamiento que están presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o mal funcionamiento en particular, y otros factores.

Un HDACI de fórmula estructural (I) se puede administrar por cualquier vía adecuada, p. ej., mediante punción lumbar oral, bucal, por inhalación, tópica, sublingual, rectal, vaginal, intracisternal o intratecal, transuretral, nasal, percutánea, es decir, transdérmica, o administración parenteral (incluyendo inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracoronaria, intradérmica, intramamaria, intraperitoneal, intraarticular, intratecal, retrobulbar, intrapulmonar y/o implante quirúrgico en un sitio concreto). La administración parenteral se puede lograr utilizando una aguja y una jeringa o utilizando una técnica de alta presión.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas en las que un HDACI de fórmula estructural (I) está presente en una cantidad suficiente para ser administrado en una cantidad eficaz para lograr su propósito previsto. La formulación exacta, la vía de administración y la dosis están determinadas por un médico individual en vista de la afección o enfermedad diagnosticada. La cantidad de dosis y el intervalo se pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles de un HDACI de fórmula estructural (I) que sea suficiente para mantener los efectos terapéuticos.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos de fórmula estructural (I) se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, p. ej., para determinar la DL₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La razón de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, que se expresa como la razón entre DL₅₀ y DE₅₀. Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos a partir de dichos datos se pueden utilizar para formular un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones de compuestos circulantes que incluyen la DE₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en la presente memoria.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un HDACI de fórmula estructural (I) requerida para su uso en terapia varía según la naturaleza de la afección que se esté tratando, el tiempo que se desee la actividad y la edad y el estado del paciente, y en última instancia es determinada por el médico asistente. Las cantidades y los intervalos de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma de HDACI que son suficientes para mantener los efectos terapéuticos deseados. La dosis deseada se puede administrar convenientemente en una sola dosis, o como dosis múltiples administradas a intervalos apropiados, p. ej., como una, dos, tres, cuatro o más subdosis por día. Con frecuencia son deseadas, o requeridas las dosis múltiples. Por ejemplo, un presente HDACI se puede administrar con una frecuencia de: cuatro dosis administradas como una dosis por día a intervalos de cuatro días (q4d x 4); cuatro dosis administradas como una dosis por día a intervalos de tres días (q3d x 4); una dosis administrada por día a intervalos de cinco días (qd x 5); una dosis por semana durante tres semanas (qwk3); cinco dosis diarias, con dos días de descanso, y otras cinco dosis diarias (5/2/5); o, cualquier régimen de dosis determinado apropiado para la circunstancia.

La dosificación de una composición que contiene un HDACI de fórmula estructural (I), o una composición que lo contiene, puede ser de aproximadamente 1 ng/kg a aproximadamente 200 mg/kg, aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal. La dosis de una composición puede ser de cualquier dosis, incluyendo, entre otras, 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 dosis anteriores son ejemplos del caso promedio, pero puede haber casos individuales en los que se merecen dosis mayores o menores, y tales están dentro del alcance de esta invención. En la práctica, el médico determina el régimen de dosificación real más adecuado para un paciente individual, que puede variar con la edad, el peso y la respuesta del paciente en particular.

Un HDACI de fórmula estructural (I) 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, se puede administrar un HDACI de fórmula estructural (I), 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 típicamente se administran mezclados con un portador farmacéutico seleccionado con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención se formulan de una manera convencional utilizando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los HDACI de fórmula estructural (I).

El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante o excipiente, con el que se administra un HDACI de fórmula estructural (I). Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los portadores pueden ser solución salina, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, se pueden utilizar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Los portadores farmacéuticamente aceptables son estériles. El agua es un portador preferido cuando el HDACI de fórmula estructural (I) se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también se pueden emplear como portadores líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los portadores 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 en polvo desnatada, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol,

y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades minoritarias de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes de tamponamiento del pH.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden fabricar, p. ej., mediante procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Cuando se administra por vía oral una cantidad terapéuticamente eficaz de un HDACI de fórmula estructural (I), la composición típicamente está en forma de un comprimido, cápsula, polvo, solución o elixir. Cuando se administra en forma de comprimidos, la composición puede contener adicionalmente un portador sólido, tal como una gelatina o un coadyuvante. El comprimido, la cápsula y el polvo contienen aproximadamente de 0,01% a aproximadamente 95%, y preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, de un HDACI de fórmula estructural (I). Cuando se administra en forma líquida, se puede añadir un portador líquido, tal como agua, petróleo o aceites de origen animal o vegetal. La forma líquida de la composición puede contener adicionalmente solución salina fisiológica, dextrosa u otras soluciones de sacáridos o glicoles. Cuando se administra en forma líquida, la composición contiene de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 90%, y preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, en peso, de un compuesto de fórmula estructural (I).

Cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un HDACI de fórmula estructural (I) mediante inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, la composición está en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable, libre de pirógenos. La preparación de tales soluciones parenteralmente aceptables, teniendo en cuenta el pH, la isotonicidad, la estabilidad y similares, está dentro del conocimiento práctico de la técnica. Una composición preferida para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea contiene típicamente un vehículo isotónico. Un HDACI de fórmula estructural (I) se puede infundir con otros fluidos durante un lapso de 10 a 30 minutos o durante varias horas.

Los HDACI de fórmula estructural (I) se pueden combinar fácilmente con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que los agentes activos se formen en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones, suspensiones y similares, para la ingestión oral por parte de un paciente que se vaya a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener añadiendo el HDACI de fórmula estructural (I) a un excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, p. ej., cargas y preparaciones de celulosa. Si se desea, se pueden añadirse agentes disgregantes.

Un HDACI de fórmula estructural (I) se puede formular para administración parenteral mediante inyección, p. ej., mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, p. ej., en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante agregado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas del agente activo en forma soluble en agua. Además, las suspensiones de un HDACI de fórmula estructural (I) se pueden preparar como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos o ésteres de ácidos grasos de síntesis. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos y permiten la preparación de soluciones altamente concentradas. Alternativamente, una presente composición puede estar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Un HDACI de fórmula estructural (I) también se puede formular en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases de supositorio convencionales. Además de las formulaciones descritas anteriormente, el HDACI de fórmula estructural (I) también se puede formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los HDACI de fórmula estructural (I) se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico.

En particular, los HDACI de fórmula estructural (I) se pueden administrar por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos que contienen excipientes, tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, ya sea solos o mezclados con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión. Los HDACI de fórmula estructural (I) también se pueden inyectar por vía parenteral, p. ej., por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. Para la administración parenteral, los HDACI se utilizan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, p. ej., sales o

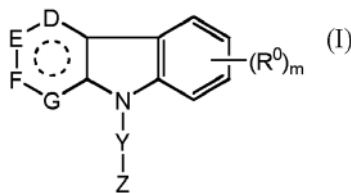
monosacáridos, tales como manitol o glucosa, para hacer que la solución sea isotónica con la sangre.

5 Como una realización adicional, la presente invención incluye kits que comprenden uno o más compuestos o composiciones envasados de una manera que facilita su uso para poner en práctica los métodos de la invención. En una realización simple, el kit incluye un compuesto o composición descritos en la presente memoria como útil para poner en práctica un método (p. ej., una composición que comprende un HDACI de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéutico opcional), empaquetados en un recipiente, tal como un frasco o recipiente sellados, con una etiqueta pegada al contenedor o incluida en el kit que describe el uso del compuesto o composición para poner en práctica el método de la invención. Preferiblemente, el compuesto o la composición se envasan en una forma de dosificación unitaria. El kit puede incluir adicionalmente un dispositivo adecuado para administrar la composición de acuerdo con la vía de administración prevista, p. ej., una jeringa, bolsa de goteo o parche. En otra realización, los compuestos de fórmula estructural (I) son un producto liofilizado. En este caso, el kit puede comprender asimismo un contenedor adicional que contiene una solución útil para la reconstrucción del producto liofilizado.

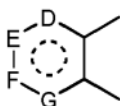
10 15 Los HDACI anteriores poseían propiedades que impedían su desarrollo como agentes terapéuticos. De acuerdo con una característica importante de la presente invención, los HDACI de fórmula estructural (I) se sintetizaron y evaluaron como inhibidores de HDAC. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención tienen típicamente una afinidad de unión (IC_{50}) a HDAC6 de menos de 100 μ M, menos de 25/ μ M, menos de 10/ μ M, menos de 1 μ M, menos de 0,5 μ M y menos de 0,2 μ M.

REIVINDICACIONES

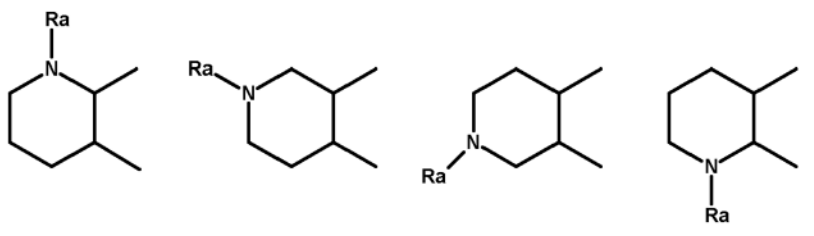
1. Un compuesto que tiene una fórmula estructural.



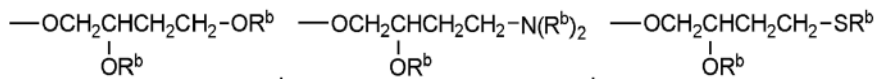
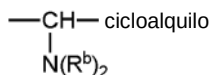
en donde el anillo



se selecciona del grupo que consiste en



R^0 , independientemente, se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C6, heteroalquilo C1-C6, alqueno C2-C6, perfluoroalquilo C1-C6, perfluoroalcoxi C1-C6, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C3-C10, heterocicloalquilo C3-C8, alquilen(C1-C6)arilo, alquilen(C1-C6)heteroarilo, alquilen(C1-C6)heterocicloalquilo, alquilen(C1-C6)cicloalquilo,



OR^b , halo, $N(R^b)_2$, SR^b , SOR^b , SO_2R^b , CN, $C(=O)R^b$, $OC(=O)R^b$, $C(=O)OR^b$, alquilen(C1-C6) $N(R^b)_2$, alquilen(C1-C6) OR^b , alquilen(C1-C6) SR^b , alquilen(C1-C6) $C(=O)OR^b$, $C(=O)N(R^b)_2$, $C(=O)NR^b$ alquilen(C1-C6) OR^b , Oalquilen(C1-C6) $C(=O)OR^b$, Oalquilen(C1-C6) $N(R^b)_2$, Oalquilen(C1-C6) OR^b , Oalquilen(C1-C6) $NR^bC(=O)OR^b$, NR^b alquilen(C1-C6) $N(R^b)_2$, $NR^bC(=O)R^b$, $NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $N(SO_2$ alquilo C1-C6) $_2$, $NR^b(SO_2$ alquilo C1-C6), nitro, y $SO_2N(R^b)_2$;
m es un número entero de 0, 1, 2, 3, o 4;

R^a , independientemente, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, heteroalquilo C1-C6, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo C3-C10, alquilen(C1-C6)arilo, alquilen(C1-C6)heteroarilo, alquilen(C1-C6) $C(=O)OR^b$, alquilen(C1-C6) $C(=O)R^b$, alquilen(C1-C6) $C(=O)N(R^b)_2$, $C(=O)R^b$, $C(=O)N(R^b)_2$, $C(=O)OR^b$, CN, OR^b , halo, $N(R^b)_2$, SR^b , SOR^b , SO_2R^b , CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $OC(=O)R^b$, Oalquilen(C1-C6) $C(=O)OR^b$, alquilen(C1-C6)Oalquilen(C1-C6) $C(=O)OR^b$, $C(=O)NR^bSO_2R^b$, $C(=O)$ alquilen(C1-C6)arilo, alquilen(C1-C6) $N(R^b)_2$, alquilen(C1-C6) OR^b , alquilen(C1-C6) SR^b , $C(=O)NR^b$ alquilen(C1-C6) OR^b , Oalquilen(C1-C6) $N(R^b)_2$, Oalquilen(C1-C6) OR^b , Oalquilen(C1-C6) $NR^bC(=O)OR^b$, NR^b alquilen(C1-C6) $N(R^b)_2$, $NR^bC(=O)R^b$, $NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $N(SO_2$ alquilo C1-C6) $_2$, $NR^b(SO_2$ alquilo C1-C6), $SO_2N(R^b)_2$, y OSO_2CF_3 ;

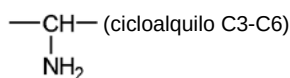
R^b , independientemente, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C6, heteroalquilo C1-C6, alquilen(C1-C6) NH_2 , alquilen(C1-C6) NH (alquilo C1-C6), alquilen(C1-C6) N (alquilo C1-C6) $_2$, alquilen(C1-C6) NH (alquilo C1-C6) $_2$, alquilen(C1-C6)OH, alquilen(C1-C6)Oalquilo C1-C6, alquilen(C1-C6)SH, alquilen(C1-C6)Salquilo C1-C6, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C3-C8, y heterocicloalquilo C3-C10;

Y se selecciona del grupo que consiste en $C(=O)$ arilo y alquilen(C1-C6)arileno, Z es $C(=O)N(R^c)OH$,

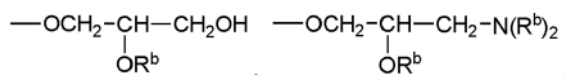
R^c es hidrógeno o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de la reivindicación 1, en donde R⁰ se selecciona del grupo que consiste en O^b, halo, alquilo C₁-C₆, arilo, heterocicloalquilo, -(CH₂)₁₋₄heterocicloalquilo,

5 -(CH₂)₁₋₄N(R^b)₂,

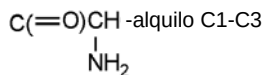


10 -O-(CH₂)₁₋₄N(R^b)₂,



y -C(=O)N(CH₂)₁₋₄N(R^b)₂.

3. El compuesto de la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de la reivindicación 1, en donde R^a y R^b, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, halo, alquilen(C₁-C₃)arilo, alquilen(C₁-C₃)heteroarilo, alquilen(C₁-C₃)dicicloalquilo, C(=O)alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₆, BOC, alquilen(C₁-C₃)C(=O)NH₂,



20 y alquilen(C₁-C₃)C(=O)OH.

4. El compuesto de la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de la reivindicación 1, en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en una enfermedad neurológica, un trastorno neurodegenerativo, una lesión cerebral traumática, un accidente cerebrovascular, una inflamación o una enfermedad autoinmunitaria, o autismo.

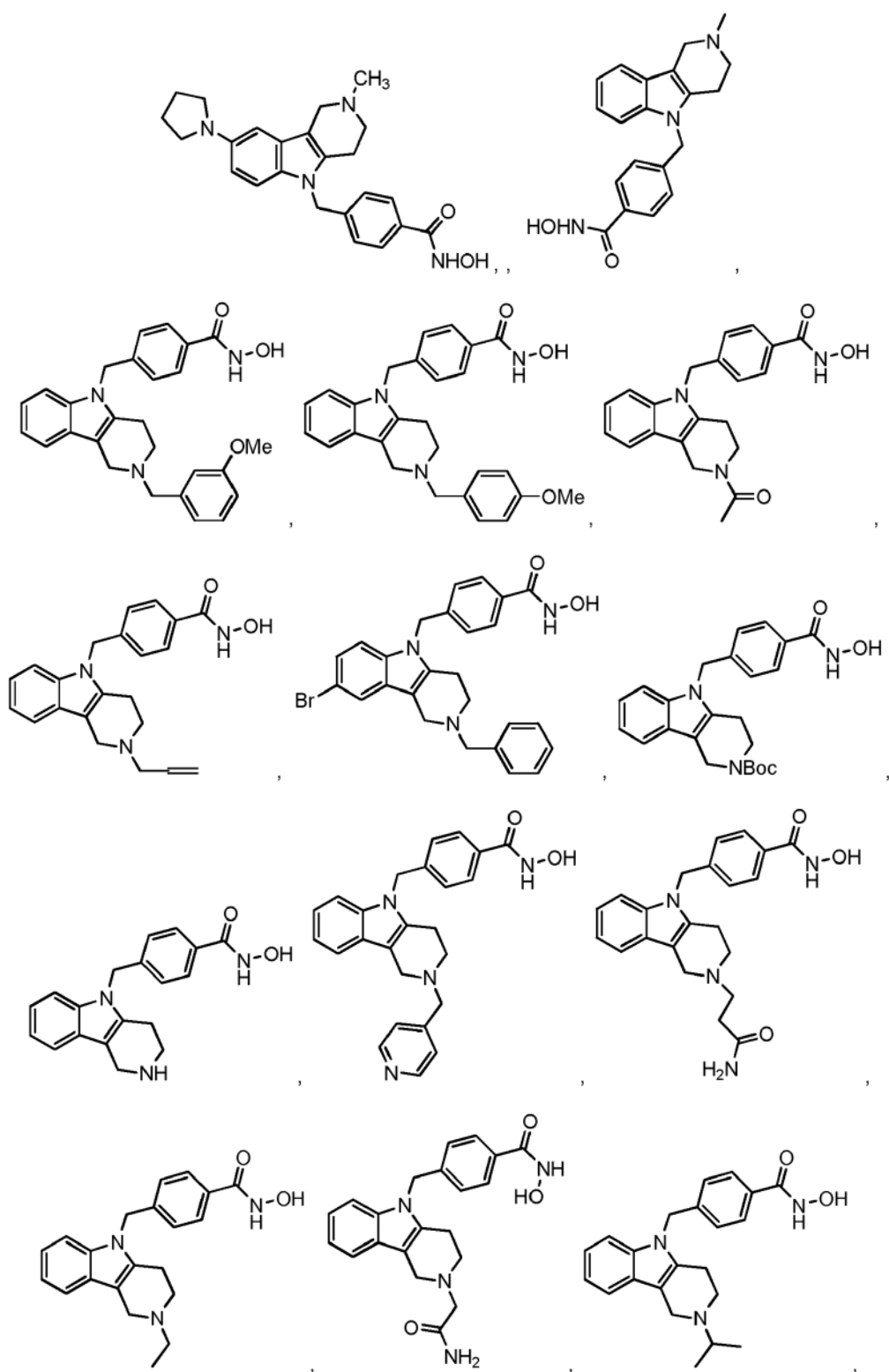
5. El compuesto de la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en cáncer, psoriasis, trastornos fibroproliferativos, fibrosis hepática, trastornos proliferativos del músculo liso, aterosclerosis, reestenosis, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración espino-cerebelosa, enfermedades inflamatorias, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedades relacionadas con la angiogénesis, cáncer, artritis reumatoide, psoriasis, retinopatía diabética, trastornos hematopoyéticos, anemia, anemia de células falciformes, talasemia, infecciones fúngicas, infecciones parasitarias, malaria, tripanosomiasis, helmintiasis, infecciones por protozoos, infecciones bacterianas, infecciones virales y afecciones tratables mediante modulación inmunitaria, esclerosis múltiple, diabetes autoinmunitaria, lupus, dermatitis atópica, alergias, asma, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria intestinal; y para la mejora del injerto de trasplantes.

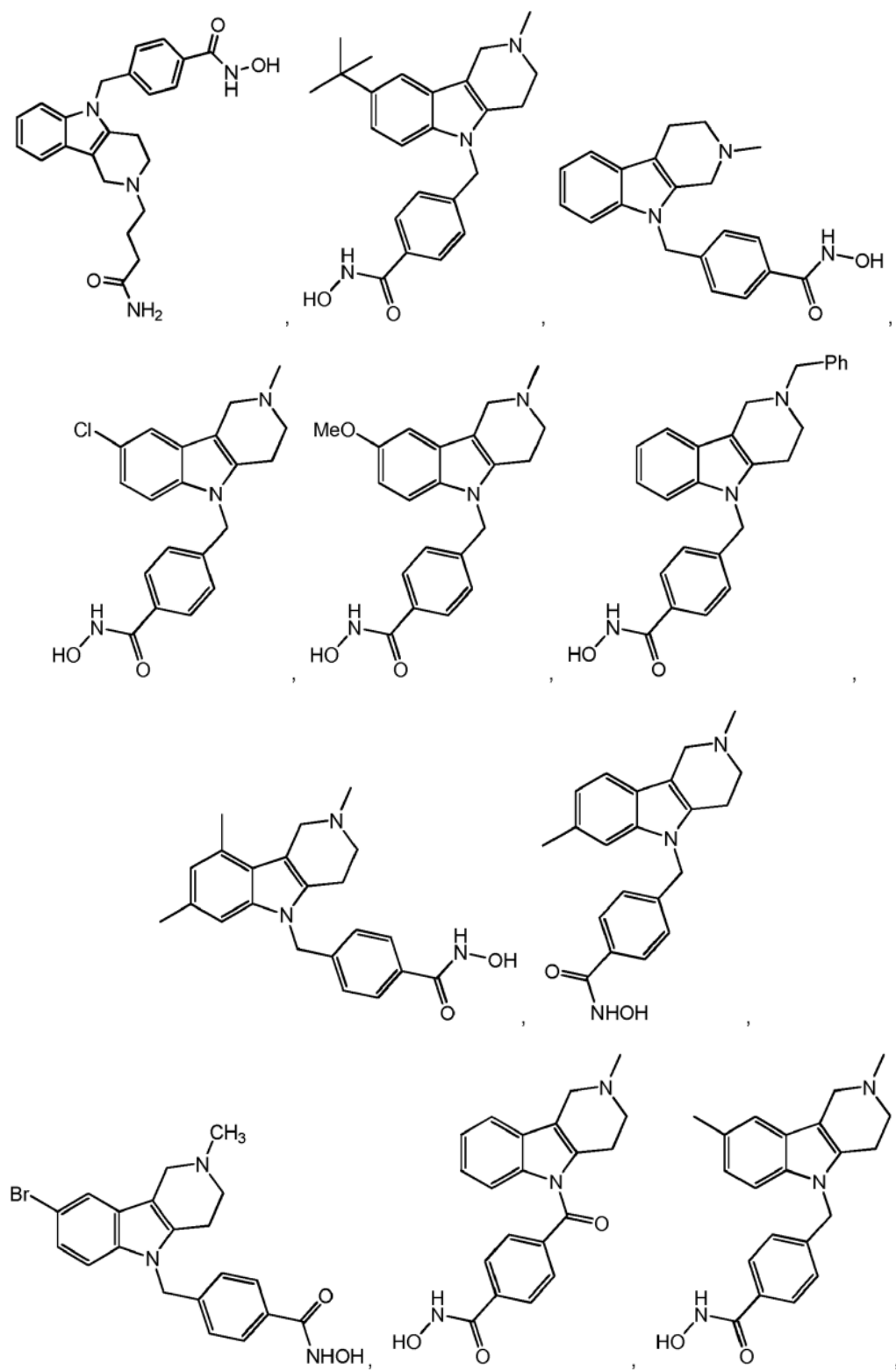
6. Un producto combinado del compuesto de la reivindicación 1 y un segundo agente terapéutico para el uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en donde la inhibición de HDAC proporciona un beneficio y en donde el segundo agente terapéutico es útil en el tratamiento de la enfermedad o afección.

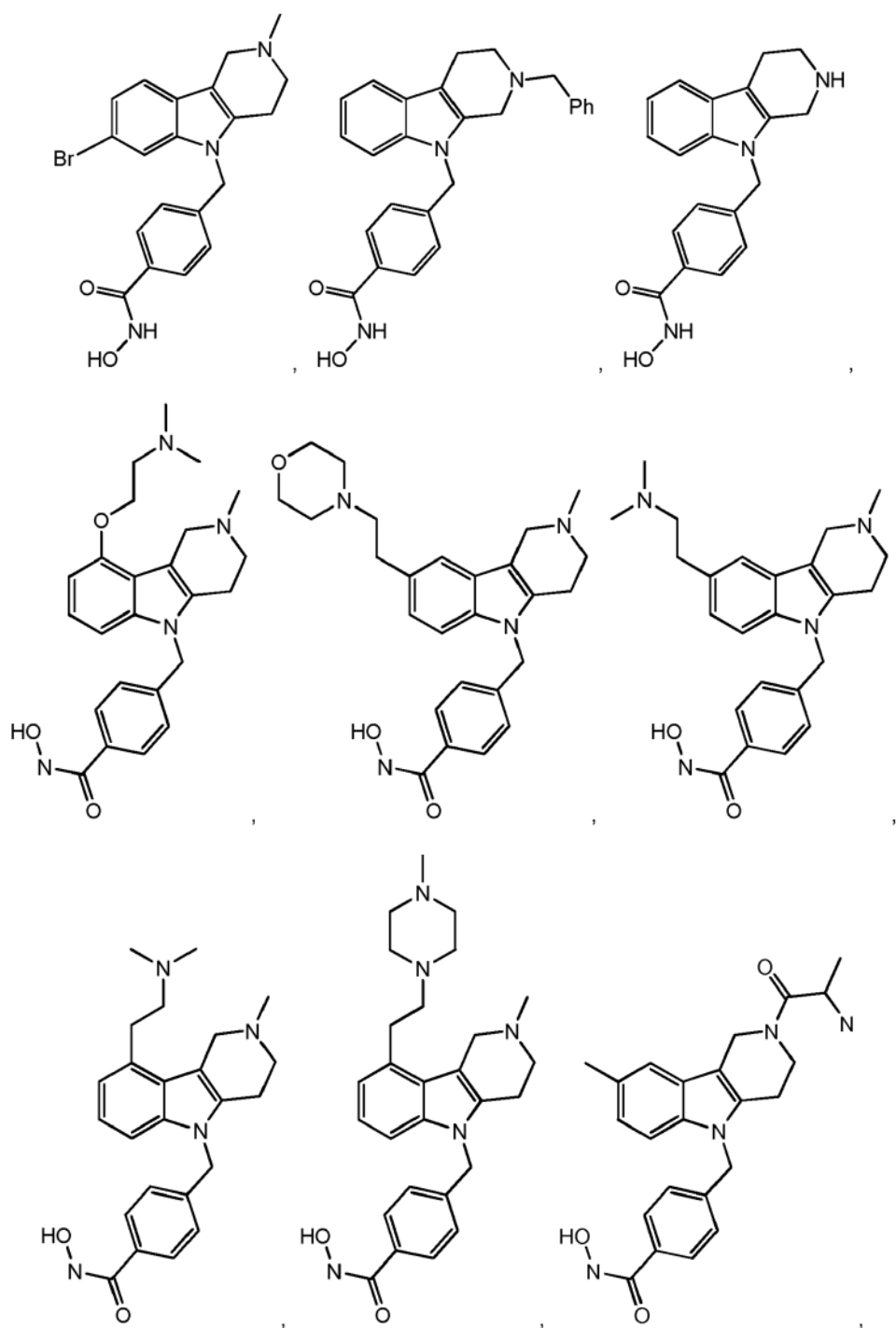
7. Un producto de combinación del compuesto de la reivindicación 1 y un segundo agente terapéutico para el uso en el tratamiento de la inflamación o de una enfermedad autoinmunitaria en donde el segundo agente terapéutico es útil en el tratamiento de la inflamación o la enfermedad autoinmunitaria.

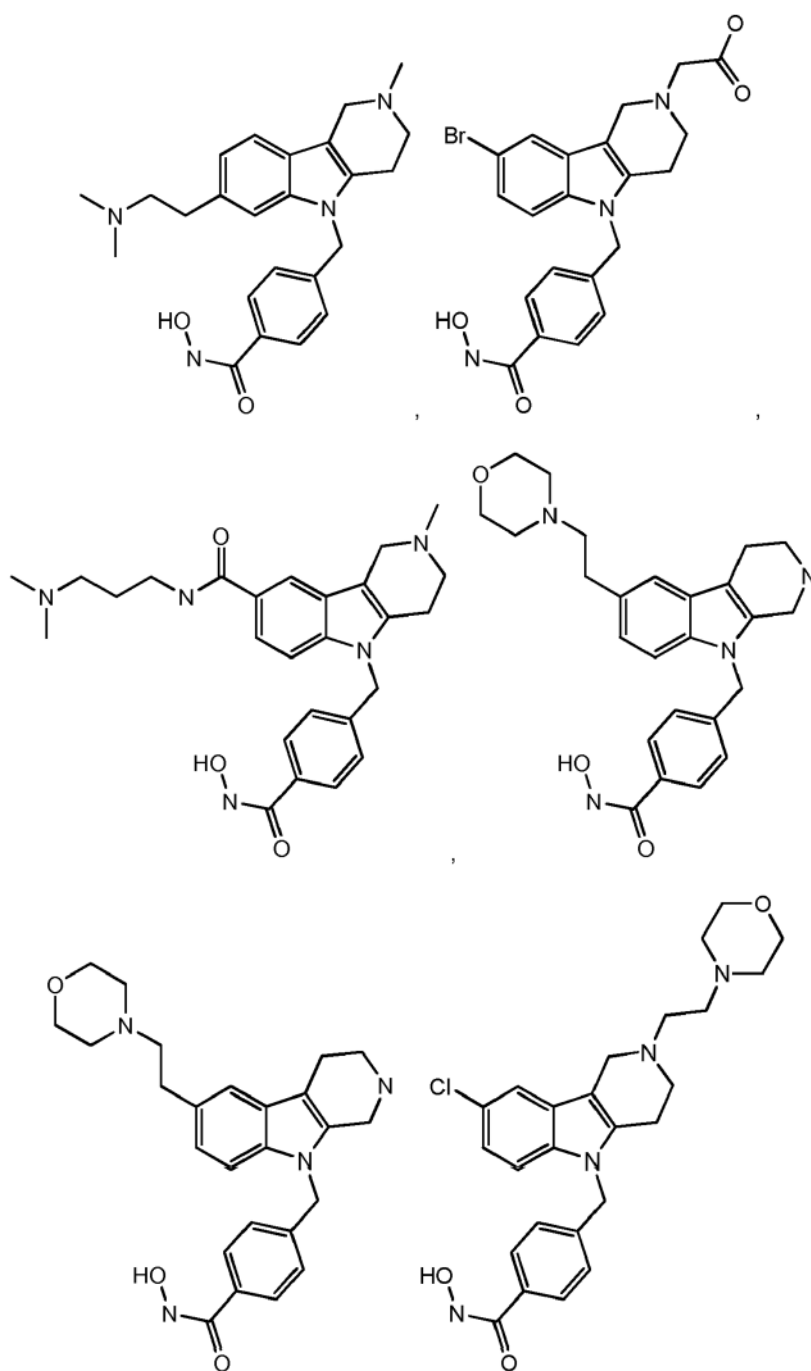
8. Un producto combinado de acuerdo con la reivindicación 7 para el uso en el tratamiento de la reivindicación 7, en donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, FK-506, rapamicina, corticosteroides y ciclosporina.

9. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



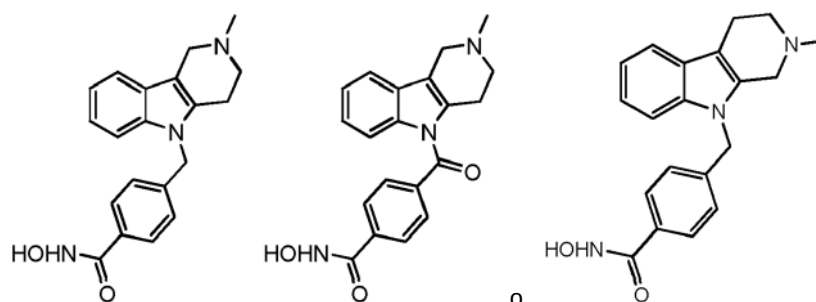






5

10. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la reivindicación 1, que tiene una estructura



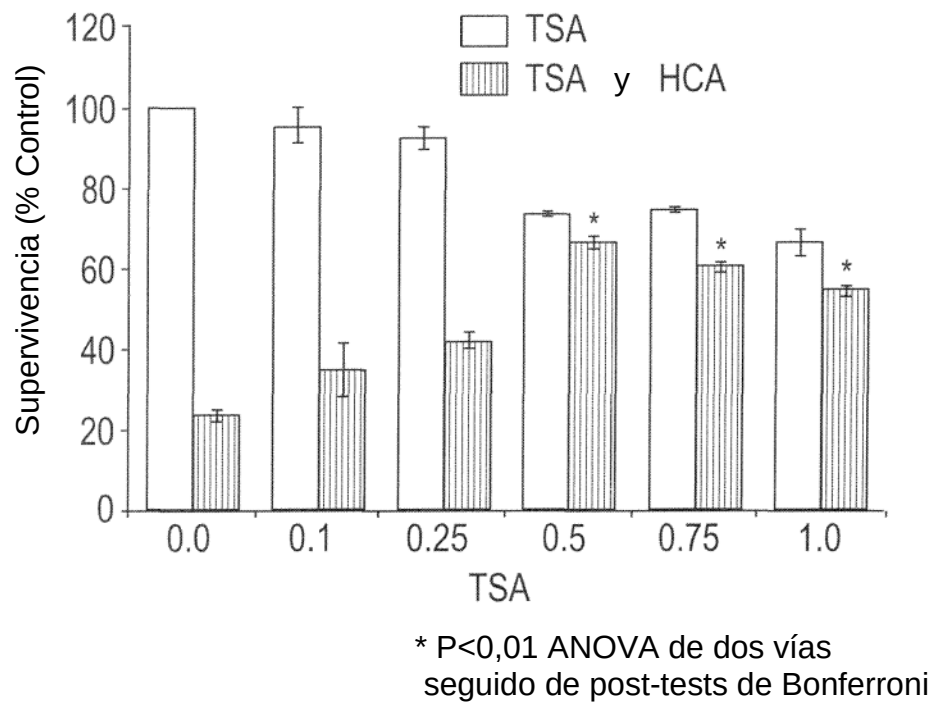


FIG. 1A
(TÉCNICA ANTERIOR)

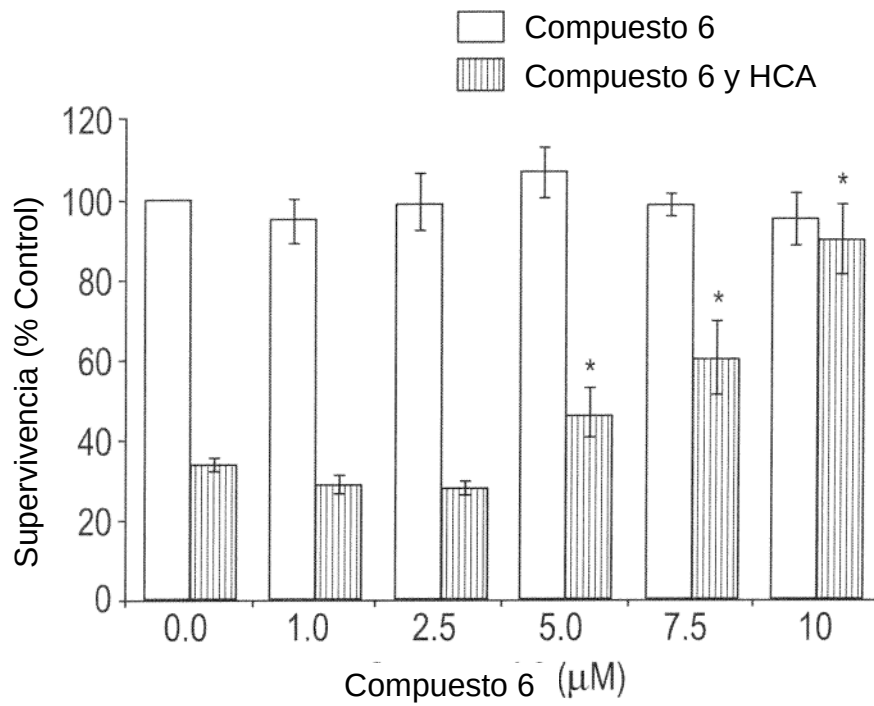


FIG. 1B

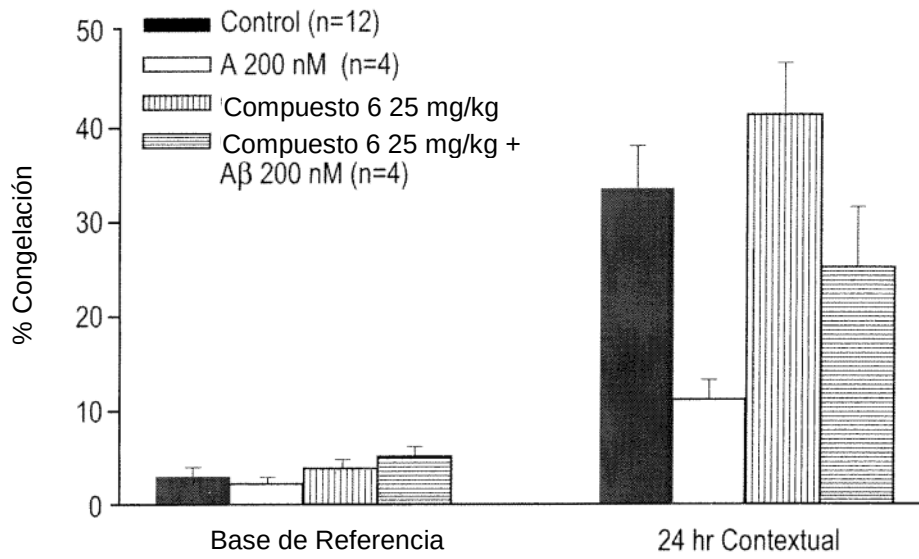


FIG. 2

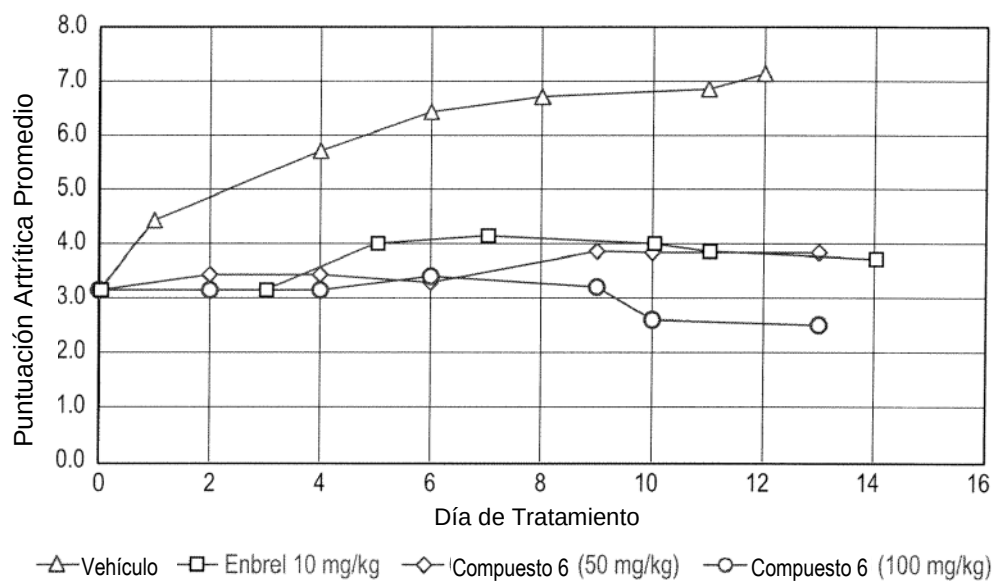


FIG. 3