



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 610**

51 Int. Cl.:

C07D 209/16 (2006.01)

C07C 259/06 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 295/02 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01960717 .5**

86 Fecha de presentación : **30.08.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1318980**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2003**

54 Título: **Derivados de hidroximato útiles como inhibidores de la deacetilasa.**

30 Prioridad: **01.09.2000 US 229943 P**
18.05.2001 US 292232 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Bair, Kenneth, Walter;**
Green, Michael, A.;
Perez, Lawrence, B.;
Remiszewski, Stacy, W.;
Sambucetti, Lidia;
Versace, Richard, William y
Sharma, Sushil, Kumar

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 292 610 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de hidroximato útiles como inhibidores de la deacetilasa.

La presente invención se relaciona con los compuestos de hidroximato que son inhibidores de la histona deacetilasa. Los compuestos inventivos son útiles como medicamentos para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

Antecedentes

La acetilación reversible de las histonas es un regulador importante de la expresión génica que actúa alterando la accesibilidad de los factores transcripción del ADN. En células normales, la histona deacetilasa (HDA) y la histona acetiltransferasa juntas controlan el nivel de acetilación de las histonas para mantener un balance. La inhibición de la HDA resulta en la acumulación de las histonas hiperacetiladas, que resulta de una variedad de respuestas celulares.

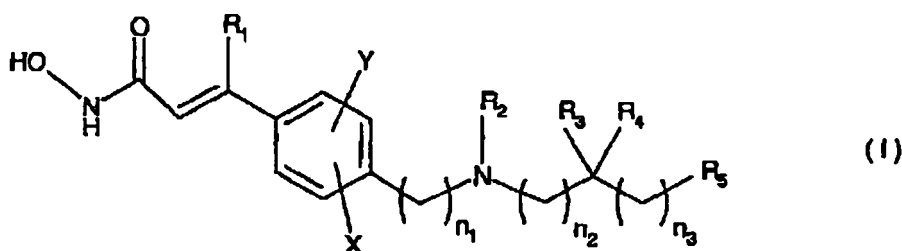
Los inhibidores de la HDA se han estudiado por sus efectos terapéuticos en las células cancerosas. Por ejemplo, el ácido butírico y sus derivados, incluyendo el fenilbutirato de sodio, se ha reportado que induce la apoptosis *in vitro* en el carcinoma de colon en humanos, la leucemia y líneas celulares de retinoblastoma. Sin embargo, el ácido butírico y sus derivados no son útiles agentes farmacológicos debido a que ellos tienden a ser metabolizados rápidamente y tienen una vida media muy corta *in vivo*. Otros inhibidores de la HDA que han sido ampliamente estudiados por sus actividades anti-cáncer son tricostatina A y trapoxina. La tricostatina A es un antifúngico y un antibiótico y es un inhibidor reversible de la HDA en mamíferos. La trapoxina es un tetrapéptido cíclico, que es un inhibidor reversible de la HDA en mamíferos. A pesar que la tricostatina y la trapoxina se han estudiado por sus actividades anti-cáncer, la inestabilidad *in vivo* de estos compuestos, los hace menos apropiados como fármacos anti-cáncer.

Adicionalmente, WO-A-98/55449 revela los ácidos hidroxámicos cinamílicos como inhibidores de la histona deacetilasa que son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas. WO-A-95/31977 revela los derivados del ácido hidroxámico cinamílico útiles en el tratamiento del cáncer. WO-A-01/38322 revela que los ácidos hidroxámicos cinamílicos como inhibidores de la histona deacetilasa que pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer.

La presente invención proporciona compuestos inhibidores de la deacetilasa efectivos, que son útiles como agentes farmacéuticos.

Los compuestos de la presente invención son apropiados como agentes activos en composiciones farmacéuticas que son eficaces particularmente para tratar enfermedades proliferativas celulares. La composición farmacéutica tiene una cantidad farmacéutica efectiva del presente agente activo junto con otros excipientes, vehículos, rellenos, diluentes aceptables farmacéuticamente y similar. El término cantidad efectiva farmacéuticamente según se utiliza aquí indica, una cantidad necesaria para administrar a un huésped para lograr un resultado terapéutico, especialmente un efecto anti-tumor, por ejemplo, inhibición de la proliferación de las células cancerosas malignas, células de tumor benigno u otras células proliferativas.

La presente invención proporciona los compuestos de hidroximato, por ejemplo, ácidos hidroxámicos, que son inhibidores de las deacetilasas, preferiblemente inhibidores de la histona deacetilasas. Los compuestos de hidroximato son altamente apropiados para tratar tumores, incluyendo tumores cancerosos. Los compuestos de hidroximato de la presente invención tienen la siguiente estructura I



en donde

R_1 es un H, halo, o un alquilo C_1 - C_6 de cadena lineal (especialmente metil, etil o *n*-propil, cuyos sustituyentes metil, etil y *n*-propil son no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes descritos abajo para los sustituyentes alquilo);

R_2 se selecciona de un H, alquilo C_1 - C_{10} , (preferiblemente un alquilo C_1 - C_6 , por ejemplo metil, etil o $-CH_2CH_2-$ OH), cicloalquilo C_4 - C_9 , heterocicloalquilo C_4 - C_9 , heterocicloalquilalquilo C_4 - C_9 , cicloalquilalquilo (por ejemplo, ciclopropilmetil), arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo bencil), heteroarilalquilo (por ejemplo piridilmetil), $-(CH_2)_n C(O)R_6$, $-(CH_2)_n OC(O)R_6$, aminoacil, $HON-C(O)-CH=C(R_1)$ -aril-alquil- y $-(CH_2)_n R_7$;

R_3 y R_4 son iguales o diferentes e independientemente un H, alquilo C_1 - C_6 , acil o acilamino, o R_3 y R_4 junto con el carbono al cual están unidos representan un $C=S$, o $C=NR_8$, o R_2 junto con el nitrógeno al cual está unido y R_3

ES 2 292 610 T3

junto con el carbono al cual está unido pueden formar un heterocicloalquilo C₄-C₉, un heteroarilo, un poliheteroarilo, un poliheterociclo no-aromático, o un anillo poliheterociclo arilo y no-arilo mezclado;

5 R₅ se selecciona de un cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, acil, arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo bencil), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetil), policiclos aromáticos, policiclos no-aromáticos, policiclos arilo y no arilo mezclados, poliheteroarilo, poliheterociclos no-aromáticos, y poliheterociclos arilo y no-arilo mezclados;

10 n, n₁, n₂ y n₃ son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de 0-6, cuando n₁ es 1-6, cada átomo de carbono puede ser opcionalmente e independientemente sustituido con R₃ y/o R₄;

X y Y son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de un H, halo, alquilo C₁-C₄, tal como CH₃ y CF₃, NO₂, C(O)R₁, OR₉, SR₉, CN, y NR₁₀R₁₁;

15 R₆ se selecciona de un H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, cicloalquilalquilo (por ejemplo, ciclopropilmetil), arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencil, 2-fenileténil), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetil), OR₁₂, y NR₁₃R₁₄;

R₇ se selecciona de OR₁₅, SR₁₅, S(O)R₁₆, SO₂R₁₇, NR₁₃R₁₄, y NR₁₂SO₂R₆;

20 R₈ se selecciona de un H, OR₁₅, NR₁₃R₁₄, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencil), y heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetil);

R₉ se selecciona de un alquilo C₁-C₄, por ejemplo; CH₃ y CF₃, C(O)-alquilo, por ejemplo C(O)CH₃, y C(O)CF₃;

25 R₁₀ y R₁₁ son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de un H, alquilo C₁-C₄, y -C(O)-alquilo;

R₁₂ se selecciona de un H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₈, heterocicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilalquilo C₄-C₉, arilo, policiclo arilo y no-arilo mezclado, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencil), y heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetil);

30 R₁₃ y R₁₄ son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de un H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencil), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetil), aminoacil, o R₁₃ y R₁₄ junto con el nitrógeno al cual están unidos son heterocicloalquilo C₄-C₉, heteroarilo, poliheteroarilo, poliheterociclo no-aromático o poliheterociclo arilo y no-arilo mezclado;

35 R₁₅ se selecciona de un H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₈, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y (CH₂)_mZR₁₂;

R₁₆ se selecciona de un alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, poliheteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y (CH₂)_mZR₁₂;

40 R₁₇ se selecciona de un alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, policiclos aromáticos, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, poliheteroarilo y NR₁₃R₁₄;

m es un número entero seleccionado de 0 a 6; y

45 Z se selecciona de O, NR₁₃, S y S(O),

en donde los términos dados tienen los siguientes significados:

50 “alquilo” es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado que es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, incluyendo la insaturación (i.e. hay uno o más enlaces C-C dobles o triples), acil, cicloalquilo, halo, oxialquilo, alquilamino, aminoalquilo, acilamino y OR₁₅;

55 “cicloalquilo” es un grupo cicloalquilo C₃-C₉ que es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un alquilo C₁-C₆, halo, hidroxil, aminoalquilo, oxialquilo, alquilamino, y OR₁₅;

“cicloalquilalquilo” es un radical de la fórmula -(CH₂)_{n5}-cicloalquilo en donde n₅ es un número de 1-6 y es no sustituido o sustituido en la porción alquilo o en la porción cicloalquilo por un sustituyente enumerado arriba para el alquilo y el cicloalquilo;

60 “heterocicloalquilo” es un anillo alifático de 3 a 9 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de un nitrógeno, azufre y oxígeno y es no sustituido o sustituido en los átomos de carbono por uno o más sustituyentes alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, halo, amino, alquilo amino y OR₁₅, en donde los heteroátomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por un alquilo C₁-C₄, arilalquilo, y heteroarilalquilo, acil, aminoacil, alquilsulfonil, y arilsulfonil;

65 “arilo” es un fenil y fenil sustituido por uno o más sustituyentes alquilo C₁-C₆, cicloalquilalquilo, O(CO)alquilo, oxialquilo, halo, nitro, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilo cetonas, nitrilo, carboxialquilo, alquilsulfonil, aminosulfonil, arilsulfonil, y OR₁₅;

ES 2 292 610 T3

“arilalquilo” es un grupo de la fórmula $-(CH_2)_{n_5}$ -arilo, $-(CH_2)_{n_5-1}-(CHaril)-(CH_2)_{n_5}$ -arilo o $-(CH_2)_{n_5-1}CH(aril)(aril)$, en donde n_5 es un número de 1-6 y en donde el arilalquilo es no sustituido o sustituido en la fracción alquilo o la fracción arilo o ambas según lo descrito arriba para el alquilo y el arilo;

“heteroarilo” es un anillo aromático de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y es no sustituido o sustituido en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de un sustituyente alquilo y otro heteroarilo, en donde los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por R_{13} , especialmente por un alquilo C_1 - C_4 , acil, aminoacil, y sulfonil;

“heteroarilalquilo” es un grupo de la fórmula $-(CH_2)_{n_5}$ -heteroarilo en donde el heteroarilo y n_5 son según lo definido arriba y el grupo de enlace se conecta a un carbono o un nitrógeno de la porción heteroarilo;

“policiclo aromático” es naftil o naftil sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilalquilo, oxialquilo, halo, nitro, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilo cetonas, nitrilo, carboxialquilo, alquilsulfonil, arilsulfonil, aminosulfonil y OR_{15} ;

“policiclo no-aromático” es un sistema de anillo fundido bicíclico o tricíclico donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros y cada anillo contiene cero, 1 o más enlaces dobles y/o triples, en donde un policiclo no-aromático es no sustituido o sustituido según lo descrito arriba para el cicloalquilo;

“aminoacil” es un grupo de la fórmula $-C(O)-(CH_2)_n-C(H)(NR_{13}R_{14})-(CH_2)_n-R_5$;

“policiclos arilo y no arilo mezclados” son sistemas de anillos fundidos bicíclicos o tricíclicos donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros y al menos un anillo es aromático, en donde los policiclos arilo y no arilo mezclados son no sustituidos o sustituidos por nitro o según lo descrito arriba para el cicloalquilo;

“poliheteroaril” es un sistema de anillo fundido bicíclico o tricíclico donde cada anillo puede ser independiente de 5 o 6 miembros y contener de 1-4 heteroátomos escogidos de O, N o S tal que el sistema de anillo fundido sea aromático, en donde el poliheteroaril es no sustituido o sustituido en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo y un sustituyente de la fórmula $-O-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$ y en donde los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por R_{13} , especialmente por un alquilo C_1 - C_4 , acil, aminoacil, y sulfonil;

“poliheterociclo no-aromático” es un sistema de anillo fundido bicíclico o tricíclico donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros, contener de 1-4 heteroátomos escogidos de O, N o S y contener cero o uno o más enlaces C-C dobles o triples, en donde un poliheterociclo no-aromático es no sustituido o sustituido en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes alquilo y en donde los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por R_{13} , especialmente por un alquilo C_1 - C_4 , acil, aminoacil, y sulfonil;

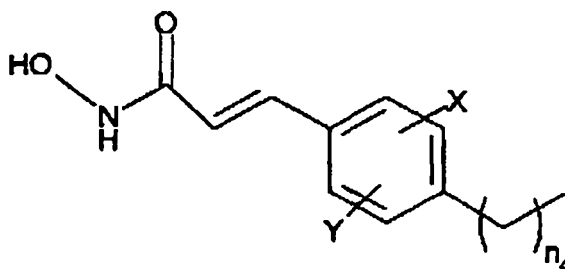
“poliheterociclos arilo y no-arilo mezclados” son sistemas de anillos fundidos bicíclicos o tricíclicos donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros, contener uno o más heteroátomos escogidos de O, N o S, y al menos uno de los anillos debe ser aromático, en donde los poliheterociclos arilo y no-arilo mezclados son no sustituidos o sustituidos en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de -N-OH, =N-OH y alquilo y en donde los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por R_{13} , especialmente por un alquilo C_1 - C_4 , acil, aminoacil, y sulfonil;

“acil” es un grupo de la fórmula $-C(O)-W$, $-OC(O)-W$, $-C(O)-O-W$ y $-C(O)NR_{13}R_{14}$, donde W es R_{16} , H o cicloalquilalquilo;

“acilamino” es un grupo de la fórmula $-N(R_{12})C(O)-W$, $-N(R_{12})C(O)-O-W$, y $-N(R_{12})C(O)-NHOH$, en donde R_{12} y W son según lo definido arriba;

y en donde

“HON-C(O)-CH=C(R₁)-aril-alquil-” es un grupo de la fórmula



en donde n_4 es 0-3 y X y Y son según lo definido arriba;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

ES 2 292 610 T3

Según proceda, no sustituido significa que no hay sustituyente o que los únicos sustituyentes son hidrógeno.

Los sustituyentes halo se seleccionan de flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor o cloro.

5 Los sustituyentes alquilo incluyen alquilo C_1 - C_6 lineal y ramificado, a menos que se indique de otra manera. Ejemplos de sustituyentes alquilo C_1 - C_6 lineales y ramificados apropiados incluyen metil; etil, n-propil, 2-propil, n-butil, sec-butil, t-butil, y similares. A menos que se indique de otra manera, los sustituyentes alquilo incluyen ambos grupos alquilo no sustituidos y grupos alquilo que son sustituidos por uno o más sustituyentes apropiados, incluyendo insaturación (i.e. hay uno o más enlaces C-C dobles o triples), acil, cicloalquilo, halo, oxialquilo, alquilamino, aminoalquilo, acilamino y OR_{15} , por ejemplo, alcoxi. Los sustituyentes preferidos para los grupos alquilo incluyen halo, hidroxil, alcoxi, oxialquilo, alquilamino, y aminoalquilo.

15 Los sustituyentes cicloalquilo incluyen grupos alquilo C_3 - C_9 , tal como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil y similares, a menos que se especifique de otra manera. A menos que se indique de otra manera, los sustituyentes cicloalquilo incluyen ambos grupos cicloalquilo no sustituidos y grupos cicloalquilo que son sustituidos por uno o más sustituyentes apropiados, incluyendo alquilo C_1 - C_8 , halo, hidroxil, aminoalquilo, oxialquilo, alquilamino, y OR_{15} , tal como alcoxi. Los sustituyentes preferidos para los grupos cicloalquilo incluyen halo, hidroxil, alcoxi, oxialquilo, alquilamino y aminoalquilo.

20 El argumento anterior del alquilo y los sustituyentes cicloalquilo también aplica a las porciones alquilo de otros sustituyentes, tal como sin limitación, sustituyentes alcoxi, alquilo aminas, alquilo cetonas, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilsulfonil y alquilo éster y similares.

25 Los sustituyentes heterocicloalquilo incluyen anillos alifáticos de 3 a 9 miembros, tal como anillos alifáticos de 4 a 7 miembros, que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados de un nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de sustituyentes heterocicloalquilo apropiados incluyen pirrolidil, tetrahidrofuril, tetrahidrotiofuril, piperidil, piperazil, tetrahidropirranil, morfilino, 1,3-diazapan, 1,4-diazapan, 1,4-oxazapan, y 1,4-oxatiapan, a menos que se indique de otra manera, los anillos son no sustituidos o sustituidos en los átomos de carbono por uno o más sustituyentes apropiados, incluyendo alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_4 - C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencil), y heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetil), halo, amino, alquilo amino y OR_{15} , por ejemplo alcoxi. A menos que se indique de otra manera, los heteroátomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por H, alquilo C_1 - C_4 , arilalquilo (por ejemplo, bencil), y heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetil), acil, aminoacil, alquilsulfonil, y arilsulfonil.

35 Los sustituyentes cicloalquilalquilo incluyen los compuestos de la fórmula $-(CH_2)_{n_5}$ -cicloalquilo en donde n_5 es un número de 1-6. Los sustituyentes cicloalquilalquilo apropiados incluyen ciclopentilmetil-, ciclopentiletil, ciclohexilmetil y similares. Tales sustituyentes son no sustituidos o sustituidos en la porción alquilo o en la porción cicloalquilo por un apropiado sustituyente, incluyendo aquellos enumerados arriba para el alquilo y el cicloalquilo.

40 Los sustituyentes arilo incluyen el fenil no sustituido y fenil sustituido por uno o más sustituyentes apropiados, incluyendo alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilalquilo (por ejemplo, ciclopropilmetil), $O(CO)$ alquilo, oxialquilo, halo, nitro, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilo cetonas, nitrilo, carboxialquilo, alquilsulfonil, aminosulfonil, arilsulfonil, y OR_{15} , tal como alcoxi. Los sustituyentes arilo preferidos incluyen alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilmetil), alcoxi, oxialquilo, halo, nitro, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilo cetonas, nitrilo, carboxialquilo, alquilsulfonil, arilsulfonil, y aminosulfonil. Ejemplos de grupos arilo apropiados incluyen fenilalquilo C_1 - C_4 , fenilalcoxi C_1 - C_4 , trifluorometilfenil, metoxifenil, hidroxietilfenil, dimetilaminofenil, aminopropilfenil, carbetoifenil, metanosulfonilfenil y tolilsulfonilfenil.

50 Los policiclos aromáticos incluyen naftil, y naftil sustituido por uno o más sustituyentes apropiados, incluyendo alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilalquilo (por ejemplo, ciclopropilmetil), oxialquilo, halo, nitro, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilo cetonas, nitrilo, carboxialquilo, alquilsulfonil, arilsulfonil, aminosulfonil y OR_{15} , tal como alcoxi.

55 Los sustituyentes heteroaril incluyen los compuestos con un anillo aromático de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo de 1 a 4 heteroátomos, se seleccionan de un N, O y S. Los sustituyentes heteroarilo típicos incluyen furil, tienil, pirrol, pirazol, triazol, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazolil, pirazina y similares. A menos que se indique de otra manera, los sustituyentes heteroarilo son no sustituidos o sustituidos en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes apropiados, incluyendo el alquilo, los sustituyentes alquilo identificados arriba, y otro sustituyente heteroarilo. Los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos, por ejemplo por R_{13} ; sustituyentes N especialmente útiles incluyen H, alquilo C_1 - C_4 , acil, aminoacil, y sulfonil.

60 Los sustituyentes arilalquilo incluyen grupos de la fórmula $-(CH_2)_{n_5}$ -arilo, $-(CH_2)_{n_5-1}-(CH_{aril})-(CH_2)_{n_5}$ -arilo o $-(CH_2)_{n_5-1}CH(aril)(aril)$ en donde el aril y n_5 son según lo definido arriba. Tales sustituyentes arilalquilo incluyen bencil, 2-feniletil, 1-feniletil, tolil-3-propil, 2-fenilpropil, difenilmetil, 2-difeniletil, 5,5-dimetil-3-fenilpentil y similares. Los sustituyentes arilalquilo son no sustituidos o sustituidos en la fracción alquilo o la fracción arilo o ambas según lo descrito arriba para los sustituyentes alquilo y arilo.

Los sustituyentes heteroarilalquilo incluyen grupos de la fórmula $-(CH_2)_{n_5}$ -heteroarilo en donde el heteroarilo y n_5 son según lo definido arriba y el grupo de enlace se conecta a un carbono o a un nitrógeno de la porción heteroarilo, tal

ES 2 292 610 T3

como 2-, 3- o 4-piridilmetil, imidazolilmetil, quinoliletil, y pirrolilbutil. Los sustituyentes heteroaril son no sustituidos o sustituidos como se plantea arriba para el heteroarilo y los sustituyentes alquilo.

Los sustituyentes aminoacil incluyen grupos de la fórmula $-C(O)-(CH_2)_n-C(H)(NR_{13}R_{14})-(CH_2)_n-R_5$ en donde n, R_{13} , R_{14} y R_5 se describen arriba. Los sustituyentes aminoacil apropiados incluyen amino ácidos naturales y no-naturales tal como glicinil, D-triptofanil, L-lisinil, D- o L-homoserinil, 4-aminobutírico acil, 6-3-amin-4-hexenoil.

Los sustituyentes policiclo no-aromáticos incluyen los sistemas de anillo fundidos bicíclicos y tricíclicos donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros y cada anillo puede contener cero, 1 o más enlaces dobles y/o triples. Ejemplos apropiados de policiclos no-aromáticos incluyen decalin, octahidroindeno, perhidrobenzociclohepteno, perhidrobenzo-[f]-azuleno. Tales sustituyentes son no sustituidos o sustituidos según lo descrito arriba para los grupos cicloalquilo.

Los sustituyentes policiclo arilo y no-arilo mezclados incluyen sistemas de anillo fundidos bicíclicos y tricíclicos donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros y al menos un anillo es aromático. Ejemplos apropiados de policiclos arilo y no arilo mezclados incluyen metilenedioxifenil, *bis*-metilenedioxifenil, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, dibenzosuberano, dihidroantraceno, 9H-fluoreno. Tales sustituyentes son no sustituidos o sustituidos por nitro o según lo descrito arriba para los grupos cicloalquilo.

Los sustituyentes poliheteroaril incluyen sistemas de anillo fundidos bicíclicos y tricíclicos donde cada anillo puede ser independientemente de 5 o 6 miembros y contener uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 heteroátomos, escogidos de O, N o S tal que el sistema de anillo fundido sea aromático. Ejemplos apropiados de sistemas de anillo poliheteroaril incluyen quinolina, isoquinolina, piridopirazina, pirrolopiridina, furopiridina, indol, benzofuran, benzotiofuran, benzindol, benzoxazol, pirroloquinolina, y similares. A menos que se indique de otra manera, los sustituyentes poliheteroaril son no sustituidos o sustituidos en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes apropiados, incluyendo alquilo, los sustituyentes alquilo identificados arriba y un sustituyente de la fórmula $-O-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$. Los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos, por ejemplo por R_{13} ; Los sustituyentes del N especialmente útiles incluyen H, alquilo C_1-C_4 , acil, aminoacil, y sulfonil.

Los sustituyentes poliheterocíclicos no-aromáticos incluyen sistemas de anillo fundidos bicíclicos y tricíclicos donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros, contener uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 heteroátomos, escogidos de O, N o S y contener cero o uno o más enlaces C-C dobles o triples. Ejemplos apropiados de poliheterociclos no-aromáticos incluyen hexitol, *cis*-perhidro-ciclohepta[b]piridinil, decahidro-benzo[f][1,4]oxazepinil, 2,8-dioxabicyclo[3.3.0]octano, hexahidro-tieno[3,2-b]tiofeno, perhidropirrol[3,2-b]pirrol, perhidronaftiridina, perhidro-1H-diciclopenta[b,e]piran. A menos que se indique de otra manera, los sustituyentes poliheterocíclicos no-aromáticos son no sustituidos o sustituidos en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes, incluyendo alquilo y los sustituyentes alquilo identificados arriba. Los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, por R_{13} ; sustituyentes de N especialmente útiles incluyen H, alquilo C_1-C_4 , acil, aminoacil, y sulfonil.

Los sustituyentes poliheterociclos arilo y no-arilo mezclados incluyen sistemas de anillo fundidos bicíclicos y tricíclicos donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros, contener uno o más heteroátomos escogidos de O, N o S, y al menos uno de los anillos debe ser aromático. Ejemplos apropiados de poliheterociclos arilo y no-arilo mezclados incluyen 2,3-dihidroindol, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 5,11-dihidro-10H-dibenz[b,e][1,4]diazepina, 5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina, 1,2-dihidropirrol[3,4-b][1,5]benzodiazepina, 1,5-dihidropirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona, 1,2,3,4,6,11-hexahidro-benzo[b]pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona. A menos que se indique de otra manera, los sustituyentes poliheterocíclicos arilo y no-arilo mezclados son no sustituidos o sustituidos en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes apropiados, incluyendo, -N-OH, =N-OH, alquilo y los sustituyentes alquilo identificados arriba. Los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, por R_{13} ; sustituyentes de N especialmente útiles incluyen H, alquilo C_1-C_4 , acil, aminoacil, y sulfonil.

Los sustituyentes amino incluyen aminas primarias, secundarias y terciarias y en forma de sal, aminas cuaternarias. Ejemplos de sustituyentes amino incluyen mono- y di-alquilamino, mono- y di-arilo amino, mono- y di-arilalquilo amino, aril-arilalquilamino, alquil-arilamino, alquil-arilalquilamino y similares.

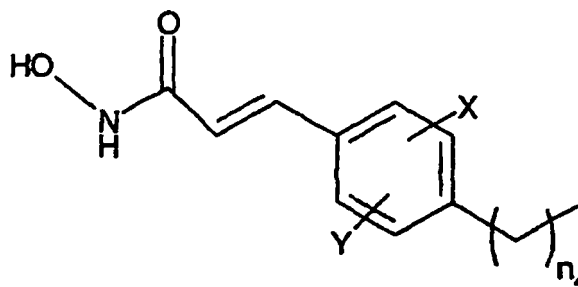
Los sustituyentes sulfonil incluyen alquilsulfonil y arilsulfonil, por ejemplo metano sulfonil, benceno sulfonil, tosil y similares.

Los sustituyentes acil incluyen grupos de la fórmula $-C(O)-W$, $-OC(O)-W$, $-C(O)-O-W$ y $-C(O)NR_{13}R_{14}$, donde W es R_{16} , H o cicloalquilalquilo.

Los sustituyentes acilamino incluyen grupos de la fórmula $-N(R_{12})C(O)-W$, $-N(R_{12})C(O)-O-W$, y $-N(R_{12})C(O)-NHOH$ y R_{12} y W son según lo definido arriba.

ES 2 292 610 T3

El sustituyente R_2 $\text{HON-C(O)-CH=C(R}_1\text{)-aril-alkyl-}$ es un grupo de la fórmula



en donde n_4 es 0-3 y X y Y son según lo definido arriba.

Las preferencias para cada uno de los sustituyentes incluyen las siguientes:

R_1 es un H, halo, o un alquilo C_1 - C_4 de cadena lineal;

R_2 se selecciona de un H, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_4 - C_9 , heterocicloalquilo C_4 - C_9 , cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $-(CH_2)_n\text{C(O)R}_6$, aminoacil, y $-(CH_2)_n\text{R}_7$;

R_3 y R_4 son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de un H, y alquilo C_1 - C_6 , o R_3 y R_4 juntos con el carbono al cual están unidos representan C=O , C=S , o C=NR_8 ;

R_5 se selecciona de un H, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_4 - C_9 , heterocicloalquilo C_4 - C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, un policiclo aromático, un policiclo no-aromático, un policiclo arilo y no-arilo mezclado, poliheteroaril, un poliheterociclo no aromático, y un poliheterociclo arilo y no-arilo mezclado;

n , n_1 , n_2 y n_3 son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de 0-6, cuando n_1 es 1-6, cada átomo de carbono es no sustituido o independientemente sustituido con R_3 y/o R_4 ; X y Y son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de un H, halo, alquilo C_1 - C_4 , CF_3 , NO_2 , C(O)R_1 , OR_9 , SR_9 , CN , y $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;

R_6 se selecciona de un H, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_4 - C_9 , heterocicloalquilo C_4 - C_9 , cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR_{12} , y $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$;

R_7 se selecciona de OR_{15} , SR_{15} , S(O)R_{16} , SO_2R_{17} , $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, y $\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{R}_6$;

R_8 se selecciona de un H, OR_{15} , $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_4 - C_9 , heterocicloalquilo C_4 - C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo;

R_9 se selecciona de un alquilo C_1 - C_4 y C(O)-alquilo ;

R_{10} y R_{11} son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de un H, alquilo C_1 - C_4 , y $-\text{C(O)-alquilo}$;

R_{12} se selecciona de un H, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_4 - C_9 , heterocicloalquilo C_4 - C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo;

R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de un H, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_4 - C_9 , heterocicloalquilo C_4 - C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoacil;

R_{15} se selecciona de un H, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_4 - C_9 , heterocicloalquilo C_4 - C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y $(\text{CH}_2)_m\text{ZR}_{12}$;

R_{16} se selecciona de un alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_4 - C_9 , heterocicloalquilo C_4 - C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y $(\text{CH}_2)_m\text{ZR}_{12}$;

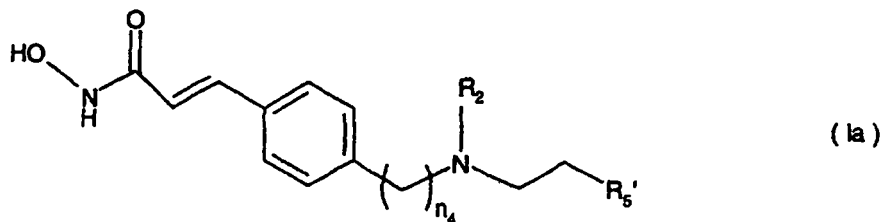
R_{17} se selecciona de un alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_4 - C_9 , heterocicloalquilo C_4 - C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$;

m es un número entero seleccionado de 0 a 6; y

Z se selecciona de O, NR_{13} , S, S(O) .

Los compuestos útiles de la fórmula I incluyen aquellos en donde cada uno de R_1 , X, Y, R_3 , y R_4 sea un H, incluyendo aquellos en donde uno de n_2 y n_3 es cero y el otro es 1, especialmente aquellos en donde R_2 es un H o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$.

Un género apropiado de los compuestos de hidroximato es aquel de fórmula Ia



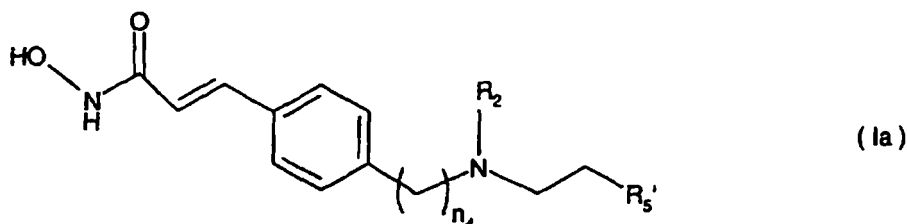
en donde

n_4 es 0-3,

R_2 se selecciona de un H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $-(CH_2)_n C(O)R_6$, aminoacil y $-(CH_2)_n R_7$;

R_5' es un heteroarilo, heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetil), policiclos aromáticos, policiclos no-aromáticos, policiclos arilo y no arilo mezclados, poliheteroaril, o poliheterociclos arilo y no-arilo mezclados, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Otro género apropiado de los compuestos de hidroximato es aquel de fórmula Ia



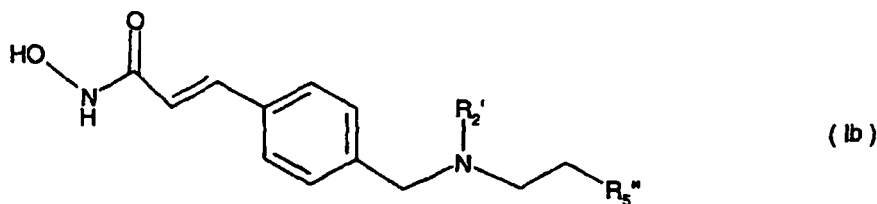
en donde

n_4 es 0-3,

R_2 se selecciona de un H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $-(CH_2)_n C(O)R_6$, aminoacil y $-(CH_2)_n R_7$;

R_5' es arilo, arilalquilo, policiclos aromáticos, policiclos no-aromáticos, y policiclos arilo y no arilo mezclados; especialmente arilo, tal como p-fluorofenil, p-clorofenil, p-O- alquilfenil C_1-C_4 , tal como p-metoxifenil, y p-alquilfenil C_1-C_4 ; y arilalquilo, tal como bencil, *orto*, *meta* o *para*-fluorobencil, *orto*, *meta* o *para*-clorobencil, *orto*, *meta* o *para*-mono, di o tri-O-alkilbencil C_1-C_4 , tal como *orto*, *meta* o *para*-metoxibencil, *m*, *p*-dietoxibencil, *o*, *m*, *p*-trimetoxibencil, y *orto*, *meta* o *para*- mono, di o tri alquilfenil C_1-C_4 , tal como *p*-metil, *m*, *m*-dietilfenil, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Otro género interesante son los compuestos de fórmula Ib



en donde

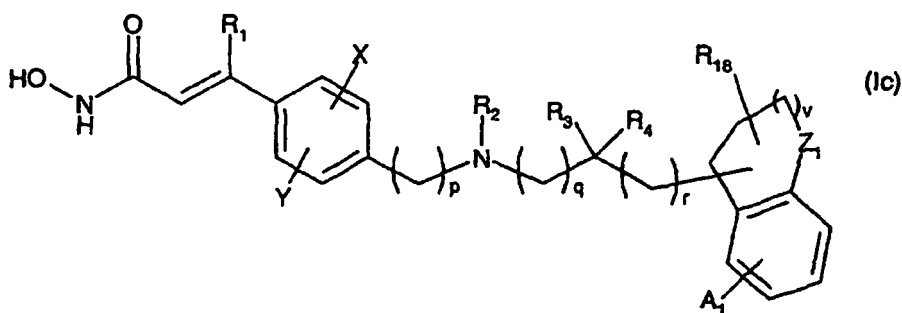
R_2' se selecciona de un H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_6 , cicloalquilalquilo (por ejemplo, *ciclopropilmetil*), $-(CH_2)_{2-4} OR_{21}$ donde

R_{21} es un H, metil, etil, propil, y *i*-propil, y

R_5'' es no sustituido 1*H*-indol-3-il, benzofuran-3-il o quinolin-3-il, o sustituido 1*H*-indol-3-il, tal como 5-flúor-1*H*-indol-3-il o 5-metoxi-1*H*-indol-3-il, benzofuran-3-il o quinolin-3-il,

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Otro género interesante de los compuestos de hidroximato son los compuestos de fórmula Ic



en donde

el anillo que contiene Z_1 es aromático o no-aromático, anillos no-aromáticos que son saturados o insaturados,

Z_1 es O, S o N- R_{20} ,

R_{18} es un H, halo, alquilo C_1 - C_6 (metil, etil, t-butil), cicloalquilo C_3 - C_7 , arilo, por ejemplo fenil no sustituido o fenil sustituido por 4- OCH_3 o 4- CF_3 , o heteroarilo, tal como 2-furanil, 2-tiofenil o 2-, 3- o 4-piridil;

R_{20} es un H, alquilo C_1 - C_6 , alquilo C_1 - C_6 -cicloalquilo C_3 - C_9 (por ejemplo, ciclopropilmetil), arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencil), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetil), acil (acetil, propionil, benzoil) o sulfonil (metanosulfonil, etanosulfonil, bencenosulfonil, toluenosulfonil);

A_1 es 1, 2 o 3 sustituyentes que son independientemente un H, alquilo C_1 - C_6 , - OR_{19} , halo, alquilamino, aminoalquilo, halo, o heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetil),

R_{19} se selecciona de un H, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_4 - C_9 , heterocicloalquilo C_4 - C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencil), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetil) y - $(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$;

R_2 se selecciona de un H, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_4 - C_9 , heterocicloalquilo C_4 - C_9 , cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, - $(CH_2)_n C(O)R_6$, aminoacil y - $(CH_2)_n R_7$;

v es 0, 1 o 2,

p es 0-3, y

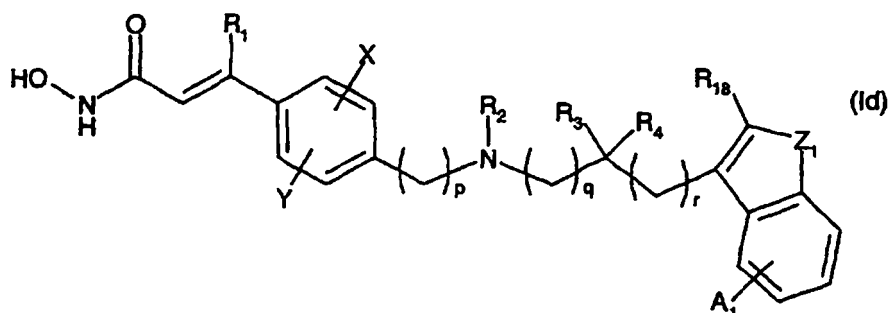
q es 1-5 y r es 0 o

q es 0 y r es 1-5,

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los otros sustituyentes variables son según lo definido arriba.

Especialmente los compuestos útiles de fórmula Ic son aquellos en donde R_2 es un H, o - $(CH_2)_p CH_2OH$, en donde p es 1-3, especialmente aquellos en donde R_1 es un H; tal como aquellos en donde R_1 es un H y X y Y son cada uno H, y en donde q es 1-3 y r es 0 o en donde q es 0 y r es 1-3, especialmente aquellos en donde Z_1 es N- R_{20} . Entre estos compuestos R_2 es preferiblemente H o - CH_2-CH_2-OH y la suma de q y r es preferiblemente 1.

Otro género interesante de los compuestos de hidroximato son los compuestos de fórmula Id



en donde

Z_1 es O, S o N- R_{20} ,

R_{18} es un H, halo, alquilo C_1-C_6 (metil, etil, t-butil), cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, por ejemplo, no sustituido fenil o fenil sustituido por 4- OCH_3 o 4- CF_3 , o heteroarilo,

R_{20} es un H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 -cicloalquilo C_3-C_9 (por ejemplo, ciclopropilmetil), arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencil), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetil), acil (acetil, propionil, benzoil) o sulfonil (metanosulfonil, etanosulfonil, bencenosulfonil, toluenosulfonil);

A_1 es 1, 2 o 3 sustituyentes que son independientemente H, alquilo C_1-C_6 , $-\text{OR}_{19}$, o halo,

R_{19} se selecciona de un H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencil), y heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetil);

p es 0-3, y

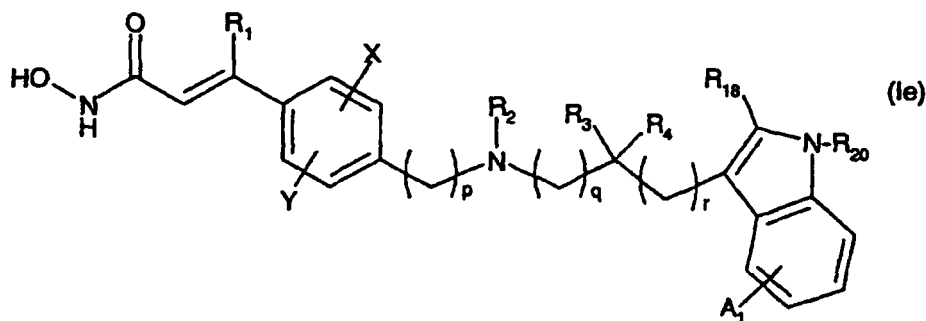
q es 1-5 y r es 0 o

q es 0 y r es 1-5,

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los otros sustituyentes variables son según lo definido arriba.

Los compuestos especialmente útiles de fórmula Id son aquellos en donde R_2 es un H, o $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_2\text{OH}$, en donde p es 1-3, especialmente aquellos en donde R_1 es un H; tal como aquellos en donde R_1 es un H y X y Y son cada uno H, y en donde q es 1-3 y r es 0 o en donde q es 0 y r es 1-3. Entre estos compuestos R_2 es preferiblemente H o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ y la suma de q y r es preferiblemente 1.

La presente invención además se relaciona con los compuestos de la fórmula Ie



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los sustituyentes variables son según lo definido arriba.

Los compuestos especialmente útiles de fórmula Ie son aquellos en donde R_{18} es un H, flúor, cloro, bromo, un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alquilo C_1-C_4 sustituido, un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , fenil no sustituido, fenil sustituido en la posición para, o un anillo heteroarilo (por ejemplo, piridil).

Otro grupo de los compuestos útiles de fórmula Ie son aquellos en donde R_2 es un H, o $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_2\text{OH}$, en donde p es 1-3, especialmente aquellos en donde R_1 es un H; tal como aquellos en donde R_1 es un H y X y Y son cada uno H,

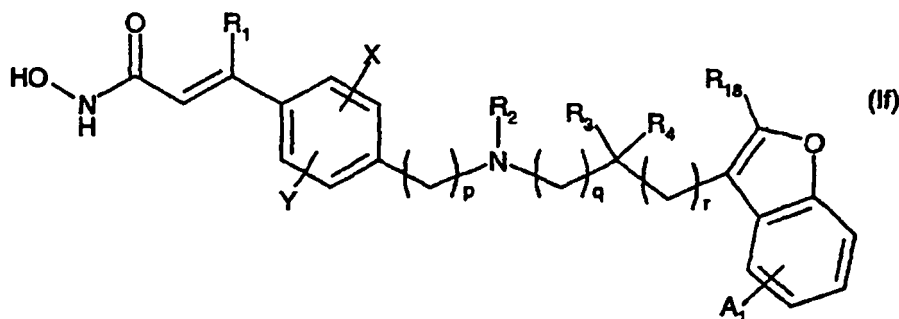
y en donde q es 1-3 y r es 0 o en donde q es 0 y r es 1-3. Entre estos los compuestos R_2 es preferiblemente H o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ y la suma de q y r es preferiblemente 1.

Otro grupo de los compuestos útiles de fórmula Ie son aquellos en donde R_{18} es un H, metil, etil, t-butil, trifluorometil, ciclohexil, fenil, 4-metoxifenil, 4-trifluorometilfenil, 2-furanil, 2-tiofenil, o 2-, 3- o 4-piridil en donde los sustituyentes 2-furanil, 2-tiofenil y 2-, 3- o 4-piridil son no sustituidos o sustituidos según lo descrito arriba para los anillos heteroarilo; R_2 es un H, o $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_2\text{OH}$, en donde p es 1-3; especialmente aquellos en donde R_1 es un H y X y Y son cada uno H, y en donde q es 1-3 y r es 0 o en donde q es 0 y r es 1-3. Entre estos compuestos R_2 es preferiblemente H o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ y la suma de q y r es preferiblemente 1.

Aquellos compuestos de fórmula Ie en donde R_{20} es un H o alquilo C_1-C_6 , especialmente H, son miembros importantes de cada uno de los subgéneros de los compuestos de fórmula Ie descritos arriba.

N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-hidroxi-1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, son importantes compuestos de fórmula Ie.

La presente invención además se relaciona con los compuestos de la fórmula If



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los sustituyentes variables son como se definieron arriba.

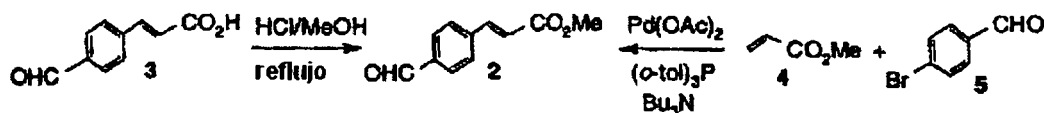
Los compuestos útiles de fórmula If son aquellos en donde R_2 es un H, o $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_2\text{OH}$, en donde p es 1-3, especialmente aquellos en donde R_1 es un H; tal como aquellos en donde R_1 es un H y X y Y son cada uno H, y en donde q es 1-3 y r es 0 o en donde q es 0 y r es 1-3. Entre estos compuestos R_2 es preferiblemente H o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ y la suma de q y r es preferiblemente 1.

La N-hidroxi-3-[4-[[2-(benzofur-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es un compuesto importante de fórmula If.

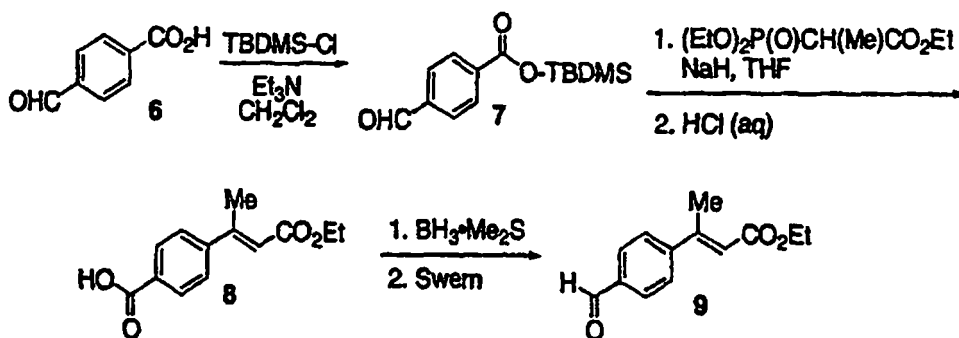
Los compuestos descritos arriba generalmente se utilizan en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando es apropiado, las sales de adición de base y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, las sales metálicas, tal como sales de metal alcalinotérreo y alcalino, sales de amonio, sales de adición de amina orgánica, y sales de adición de aminoácido, y sales sulfonato. Las sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácido inorgánico tal como clorhidrato, sulfato y fosfato, y sales de adición de ácido orgánico tal como alquilo sulfonato, arilsulfonato, acetato, maleato, fumarato, tartrato, citrato y lactato. Ejemplos de sales metálicas son sales de metal alcalino, tal como sal de litio, sal de sodio y sal de potasio, sales de metal alcalinotérreo tal como sal de magnesio y sal de calcio, sal de aluminio, y sal de cinc. Ejemplos de sales de amonio son sal de amonio y sal de tetrametilamonio. Ejemplos de sales de adición de aminas orgánicas son las sales con morfolina y piperidina. Ejemplos de sales de adición de aminoácido son sales con glicina, fenilalanina, ácido glutámico y lisina. Las sales sulfonato incluyen mesilato, tosilato y sales de ácido sulfónico benceno.

Como es evidente para aquellos de habilidad en el oficio, la mayoría de los compuestos inhibidores de la deacetilasa de la presente invención contienen átomos de carbono asimétricos. Debería entenderse, por consiguiente, que los estereoisómeros individuales se contemplan como incluidos en el alcance de esta invención.

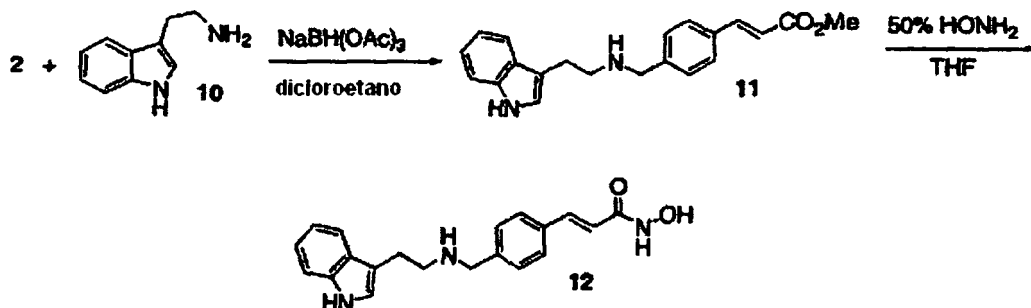
Los compuestos de hidroximato de la presente invención se pueden producir por conocidos métodos de síntesis orgánica. Por ejemplo, los compuestos de hidroximato se pueden producir haciendo reaccionar el metil 4-formil cinnamato con triptamina y luego convirtiendo el reactivo con los compuestos de hidroximato. Como un ejemplo, el metil 4-formil cinnamato 2, se prepara mediante la esterificación catalizada del ácido del ácido 4-formilcinnámico 3 (Bull. Chem. Soc. Jpn. 1995; 68:2355-2362). Una preparación alterna del metil 4-formil cinnamato 2 es mediante un acoplamiento Pd-catalizado del metil acrilato 4 con 4-bromobenzaldehído 5.



Las materias primas adicionales se pueden preparar a partir del 4-carboxibenzaldehído 6, y un método ejemplar se ilustra para la preparación del aldehído 9, se muestra abajo. El ácido carboxílico en 4-carboxibenzaldehído 6 se puede proteger como un silil éster (por ejemplo, el t-butildimetilsilil éster) por el tratamiento con un cloruro de silil (por ejemplo, t-butildimetilsilil cloruro) y una base (por ejemplo trietilamina) en un solvente apropiado (por ejemplo, diclorometano). El silil éster resultante 7 puede experimentar una reacción de olefinación (por ejemplo, una olefinación Homer-Emmons) con un éster fosfonato (por ejemplo, trietil 2- fosfonopropionato) en la presencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un solvente apropiado (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF)). El tratamiento del diéster resultante con el ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso) resulta en la hidrólisis del silil éster proporcionando el ácido 8. La reducción selectiva del ácido carboxílico de 8 utilizando, por ejemplo, complejo borano-dimetilsulfuro en un solvente (por ejemplo, THF) proporciona un alcohol intermedio. Este alcohol intermedio podría ser oxidado a aldehído 9 por un número de métodos conocidos, incluyendo, pero no limitando a, oxidación Swern, oxidación Dess-Martin periodinano, oxidación Moffatt y similares.



Las materias primas aldehído 2 o 9 se pueden aminorar reductivamente para proporcionar las aminas secundarias o terciarias. Esto se ilustra por la reacción del metil 4-formil cinnamato 2 con triptamina 10 utilizando sodio triacetoxiborohidruro ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) como el agente reductor en dicloroetano (DCE) como solvente para proporcionar una amina 11. Otros agentes reductores se pueden utilizar, por ejemplo, borohidruro de sodio (NaBH_4) y cianoborohidruro de sodio (NaBH_3CN), en otros solventes o mezclas de solventes en la presencia o ausencia de los catalizadores ácidos (por ejemplo, ácido acético y ácido trifluoroacético). La amina 11 se puede convertir directamente al ácido hidroxámico 12 mediante el tratamiento con hidroxilamina acuosa al 50% en un solvente apropiado (por ejemplo, THF en la presencia de una base, por ejemplo, NaOH). Otros métodos de la formación de hidroximato son conocidos e incluyen la reacción de un éster con la hidroxilamina clorhidrato y una base (por ejemplo, hidróxido de sodio o metóxido de sodio) en un solvente apropiado o mezcla de solventes (por ejemplo, metanol, etanol o metanol/THF).

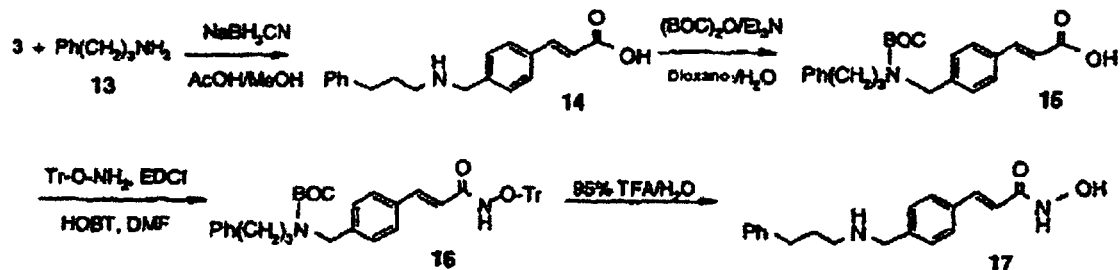


El aldehído 2 se puede aminorar reductivamente con una variedad de aminas, ejemplificadas por, pero no limitando a, aquellas ilustradas en la Tabla 1. Los ésteres resultantes se pueden convertir a hidroximatos blanco por los métodos enumerados.

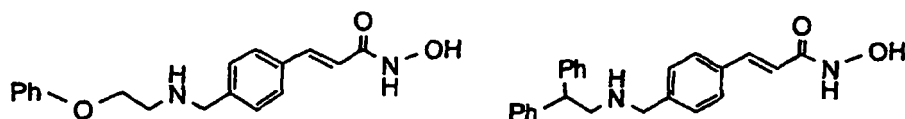
TABLA 1

Amina	Condiciones de Reducción	Condiciones de Hidroxamato	R
	NaBH(OAc) ₃ HOAc, DCE "	2 M HONH ₂ en MeOH "	
	"	"	
	"	"	
	"	"	
	"	"	
	"	"	
	"	"	
	"	"	
Ph(CH ₂) ₃ NH ₂	NaBH ₃ CN/MeOH/ HOAc		Ph(CH ₂) ₃

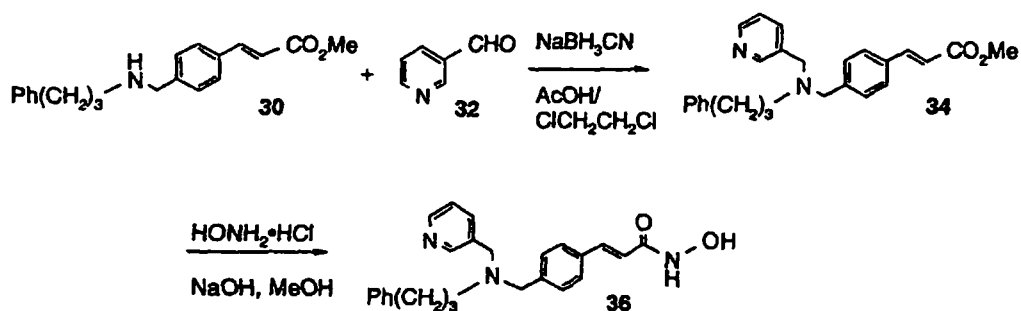
Una síntesis alterna de los compuestos de esta invención inicia por la aminación reductiva del ácido 4-formil cinámico 3, ilustrada abajo con la 3-fenilpropilamina 13, utilizando, por ejemplo, NaBH_3CN como el agente reductor en MeOH y HOAc como un catalizador. El nitrógeno básico del amino ácido resultante 14 se puede proteger, por ejemplo, como *t*-butoxicarbamato (BOC) por reacción con di-*t*-butildicarbonato para dar el 15.



El ácido carboxílico se puede acoplar con una hidroxilamina protegida (por ejemplo, *O*-tritol hidroxilamina) utilizando un agente de deshidratación (por ejemplo, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (EDCI)) y un catalizador (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBT)) en un solvente apropiado (por ejemplo, DMF) para producir el 16. El tratamiento de 16 con un ácido fuerte (por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA)) proporciona un ácido hidroxámico 17 de la presente invención. Ejemplos adicionales de los compuestos que se pueden preparar por este método son:

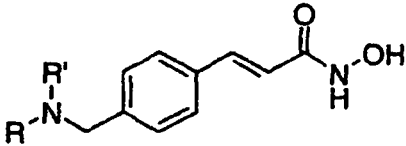
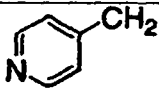
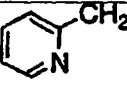
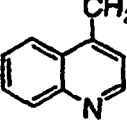
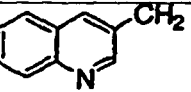
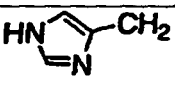


Los compuestos de aminas terciarias se pueden preparar por un número de métodos. La aminación reductiva de 30 con nicotinaldehído 32 utilizando el NaBH_3CN como el agente reductor en dicloroetano y HOAc como un catalizador, proporciona el éster 34. Otros agentes reductores se pueden utilizar (por ejemplo, NaBH_4 y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) en otros solventes o mezclas de solventes en la presencia o ausencia de catalizadores ácidos (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares). La reacción del éster 34 con $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$, NaOH en MeOH proporciona el hidroximato 36.

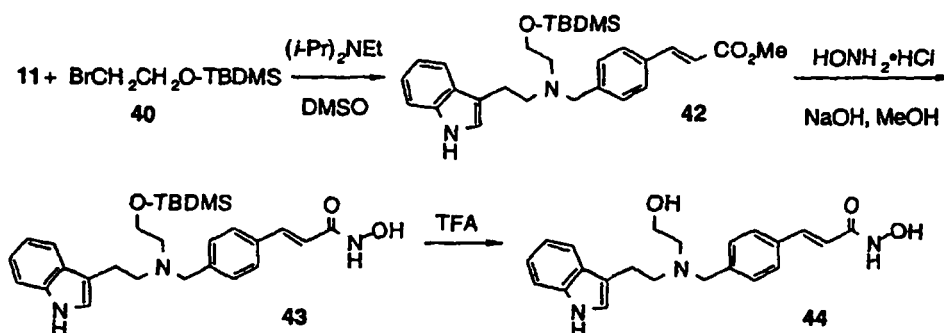


Los compuestos de aminas terciarias preparadas por esta metodología son ejemplificados, pero no limitados a, aquellos enumerados en la Tabla 2.

TABLA 2

		
	Condiciones de Reducción NaBH(OAc) ₃ HOAc, DCE	Condiciones de Hidroxamato HONH ₂ •HCl/NaOMe/ MeOH
	NaBH(OAc) ₃ HOAc, DCE	HONH ₂ •HCl/NaOMe/ MeOH
	NaBH(OAc) ₃ HOAc, DCE	2 M HONH ₂ en MeOH
	NaBH ₃ CN/MeOH/ HOAc	2 M HONH ₂ en MeOH
	NaBH(OAc) ₃ HOAc, DCE	2 M HONH ₂ en MeOH

Un método alternativo para preparar las aminas terciarias es haciendo reaccionar una amina secundaria con un agente alquilante en un solvente apropiado en la presencia de una base. Por ejemplo, calentando una solución de dimetilsulfóxido (DMSO) de la amina 11 y el bromuro 40 en la presencia de (*i*-Pr)₂NEt produjo la amina terciaria 42. La reacción de la amina terciaria 42 con HONH₂•HCl, NaOH en MeOH proporciona el hidroximato 43. El grupo silil se puede extraer por cualquier método conocido por aquellos de habilidad en el oficio. Por ejemplo, el hidroximato 43 se puede tratar con un ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético, o fluoruro para producir el compuesto hidroxietil 44.



El compuesto de hidroximato, o una sal de estos, es apropiado para preparar composiciones farmacéuticas, especialmente las composiciones farmacéuticas que tienen deacetilasa, especialmente histona deacetilasa, inhibiendo las propiedades. Estudios con ratones atómicos demostraron que el compuesto de hidroximato causa una inhibición de la HDA e incrementa la acetilación de la histona *in vivo*, lo cual provoca cambios en la expresión génica que se correlaciona con la inhibición del crecimiento del tumor.

La presente invención además incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva farmacéuticamente de uno o más de los compuestos descritos arriba como ingrediente activo. Las composiciones farmacéu-

ticas de acuerdo con la invención son apropiadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, para el tratamiento de tumores, solas o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

5 El compuesto de hidroximato es útil en la fabricación de composiciones farmacéuticas que tienen una cantidad efectiva del compuesto en conjunción o mezcla con los excipientes o vehículos apropiados para su aplicación enteral o parenteral. Se prefieren las tabletas y cápsulas de gelatina que contienen el ingrediente activo junto con (a) diluentes; (b) lubricantes, (c) aglutinantes (tabletas); si se desea, (d) desintegrantes; y/o (e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes. Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones o suspensiones isotónicas
10 acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones grasas o suspensiones. Las composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tal como agentes de preservación, estabilización, humectación o emulsificación, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Además, las composiciones también pueden contener otras sustancias valiosas terapéuticamente. Las composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o cubierta, respectivamente, y contener preferiblemente
15 aproximadamente 1 a 50% del ingrediente activo.

Las formulaciones apropiadas también incluyen formulaciones para administración parenteral, incluyen soluciones de inyección estéril acuosas y no-acuosas que pueden contener antioxidantes, soluciones reguladoras, bacterioestáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del pretendido receptor; y suspensiones estériles acuosas
20 y no-acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes de espesamiento. Las formulaciones se pueden presentar en envases de dosis de unidad o multi-dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden ser almacenados en una condición de liofilizado que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de utilizar. Se pueden preparar, suspensiones y soluciones de inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles de la clase descrita previamente.

25 Como se ha señalado anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades proliferativas. Una enfermedad proliferativa es principalmente una enfermedad tumoral (o cáncer) (y/o cualquier metástasis). Los compuestos inventivos son particularmente útiles para tratar un tumor que es cáncer de pecho, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o cuello o cáncer de vejiga, o en un sentido más amplio cáncer renal, de cerebro o gástrico; en particular (i) un tumor de pecho, un tumor epidermoide, tal como un tumor cabeza y/o cuello epidermoide o un tumor de boca; un tumor de pulmón, por ejemplo un tumor de pulmón de célula pequeña o célula
30 no-pequeña, un tumor gastrointestinal, por ejemplo, un tumor colorectal; o un tumor genitourinario, por ejemplo, un tumor de próstata (especialmente un tumor de próstata de hormona-refractaria); o (ii) una enfermedad proliferativa que es refractaria al tratamiento con otros quimioterapéuticos; o (iii) un tumor que es refractario a un tratamiento con otros quimioterapéuticos debido a la resistencia multifármaco.

En un sentido más amplio de la invención, una enfermedad proliferativa adicionalmente puede ser una condición hiperproliferativa tal como leucemias, hiperplasia, fibrosis (especialmente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tal como fibrosis renal), angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis y proliferación del músculo liso en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o restenosis siguiendo la angioplastia.

40 Cuando un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma o un cáncer se mencionan, también se implican la metástasis en el órgano o tejido original y/o en cualquier otra localización alternativamente o además, cualquier localización del tumor y/o la metástasis.

El compuesto es selectivamente tóxico o más tóxico para las células que proliferan rápidamente a las células normales, particularmente en células cancerosas humanas, por ejemplo, tumores cancerosos, el compuesto tiene importantes efectos antiproliferativos y promueve la diferenciación, por ejemplo, captura del ciclo celular y apoptosis.
50 Además, el compuesto de hidroximato induce p21, proteína de interacción ciclina-CDK, la cual induce la apoptosis o la captura de G1 en una variedad de líneas celulares.

Los siguientes ejemplos se proponen para ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones a esta.

55 Ejemplo P1

Preparación de la N-Hidroxi-3-[4-[[[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida

El ácido 4-formilcinámico metiléster se produce adicionando el ácido 4-formilcinámico (25 g, 0.143 mol) en
60 MeOH y HCl (6.7 g, 0.18 mol). La suspensión resultante se calienta a reflujo por 3 horas, se enfría y evapora a sequedad. El sólido de color amarillo resultante se disuelve en EtOAc, la solución se lava con NaHCO₃ saturado, se seca (MgSO₄) y se evapora para dar un sólido de color amarillo pálido que se utiliza sin una purificación adicional (25.0 g, 92%). A una solución de triptamina (16.3 g, 100 mmol) y ácido 4-formilcinámico metiléster (19 g, 100 mmol) en dicloroetano, se le adiciona NaBH(OAc)₃ (21 g, 100 mmol). Después de 4 horas la mezcla se diluye con solución
65 de K₂CO₃ al 10%, la fase orgánica se separa y la solución acuosa se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄), se evaporaron y el residuo se purifica por cromatografía instantánea para producir el ácido 3-(4-[[[2-(1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil]-(2E)-2-propenoico metil éster (29 g). Una solución de KOH (12.9 g 87%, 0.2 mol) en MeOH (100 mL) se adiciona a una solución de HONH₂·HCl (13.9 g, 0.2 mol) en MeOH

(200 mL) y resulta un precipitado. Después de 15 minutos la mezcla se filtra, la torta del filtrado se lava con MeOH y el filtrado se evapora con vacío a aproximadamente 75 mL. La mezcla se filtra y el volumen se ajusta a 100 mL con MeOH. La solución resultante de HONH_2 2M se almacena bajo N_2 a -20°C por hasta 2 semanas. Luego el ácido 3-(4-
 5 { [2-(1*H*-indol-3-il)-etilamino]-metil}-fenil)-(2*E*)-2-propenoico metil éster (2.20 g, 6.50 mmol) se adiciona al HONH_2 2 M en MeOH (30 mL, 60 mmol) seguido por una solución de KOH (420 mg, 6.5 mmol) en MeOH (5 mL). Después de 2 horas se adiciona hielo seco a la reacción y la mezcla se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en MeOH caliente (20 mL), se enfría y almacena a -20°C durante la noche. La suspensión resultante se filtra, los sólidos se lavan con MeOH helado y se seca con vacío, produciendo la *N*-Hidroxi-3-[4-[[[2-(1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-
 10 2*E*-2-propenamida (m/z 336 [MH⁺]).

Ejemplo P2

Preparación de la *N*-Hidroxi-3-[4-[[[2-(2-hidroxietil)[2-(1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-propenamida

Una solución del ácido 3-(4-{[2-(1*H*-indol-3-il)-etilamino]-metil}-fenil)-(2*E*)-2-propenoico metil éster (12.6 g, 37.7 mmol), (2-bromoetoxi)-ter-butildimetilsilano (12.8 g, 53.6 mmol), (*i*-Pr)₂NEt, (7.42 g, 57.4 mmol) en DMSO (100 mL) se calienta a 50°C . Después de 8 horas la mezcla se sometió a partición con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en silica gel para producir el ácido 3-[4-([2-(*tert*-butildimetilsilanilo)-etil]-[2-(1*H*-indol-3-il)-etil]-amino)-metil]-fenil)-(2*E*)-2-propenoico metil éster (13.1 g).
 20 Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del compuesto de hidroximato en el Ejemplo P1, el ácido 3-[4-([2-(*tert*-butildimetilsilanilo)-etil]-[2-(1*H*-indol-3-il)-etil]-amino)-metil]-fenil)-(2*E*)-2-propenoico metil éster (5.4 g, 11 mmol) se convierte al *N*-hidroxi-3-[4-([2-(*tert*-butildimetilsilanilo)-etil]-[2-(1*H*-indol-3-il)-etil]-amino)-metil]-fenil)-(2*E*)-2-propenamida (5.1 g), y se utiliza sin una purificación adicional. El ácido hidroxámico (5.0 g, 13.3 mmol) luego se disuelve en 95% de TFA/ H_2O (59 mL) y se calienta a 40 - 50°C por 4 horas. La mezcla se evapora y el
 25 residuo se purifica por HPLC de fase reversa para producir la *N*-Hidroxi-3-[4-[[[2-(2-hidroxietil)[2-(1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-propenamida como la sal trifluoroacetato (m/z 380 [MH⁺]).

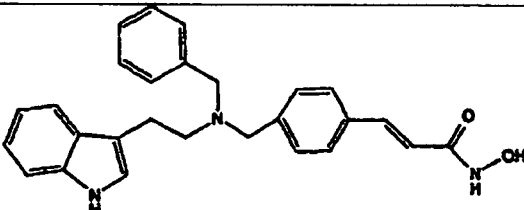
Ejemplo P3

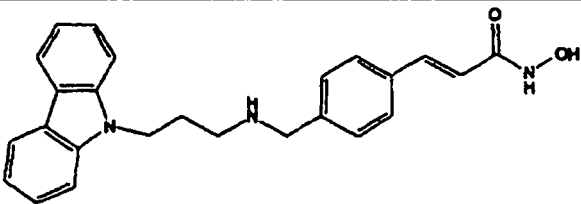
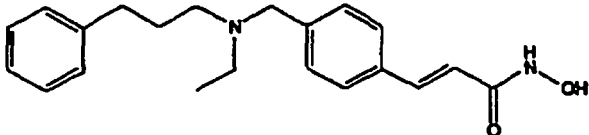
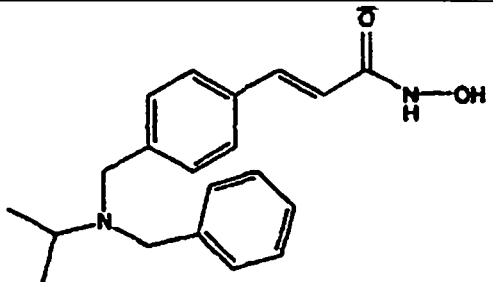
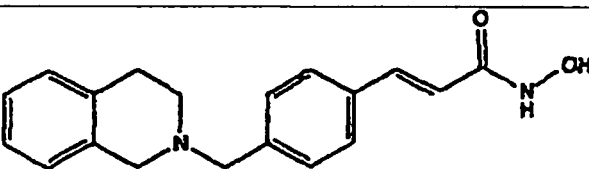
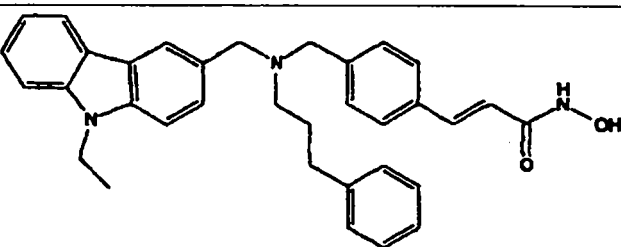
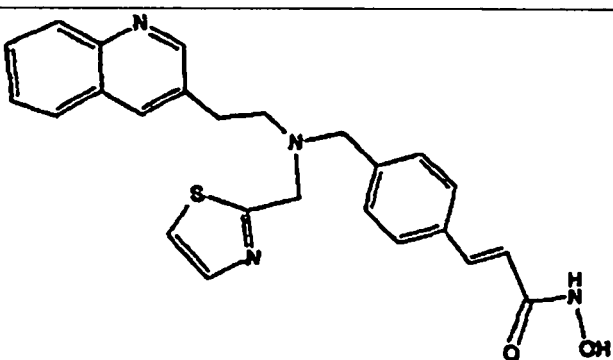
Preparación de la *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-propenamida

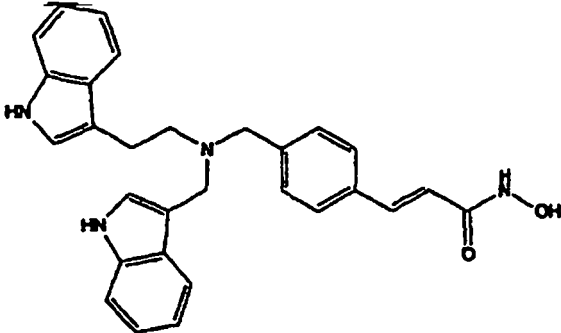
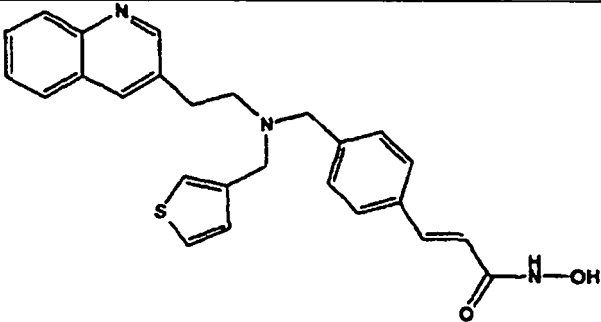
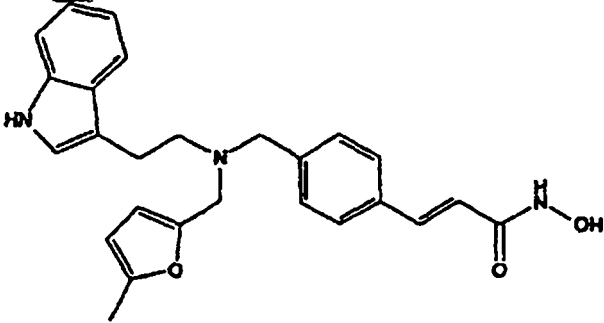
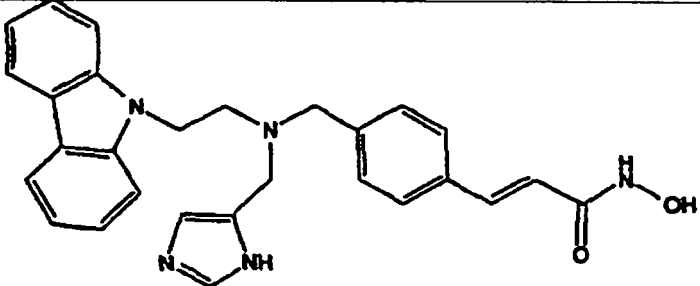
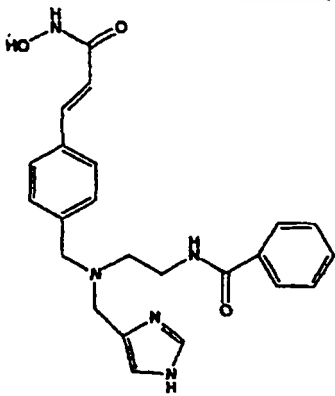
Una suspensión de LiAlH_4 (17 g, 445 mmol) en THF seco (1000 mL) se enfría a 0°C y se le adiciona 2-metilindol-3-glioxilamida (30 g, 148 mmol) en porciones durante 30 min. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 30 min. y luego se mantiene a reflujo por 3 h. La reacción se enfría a 0°C y trata con H_2O (17 mL), 15% de NaOH (aq., 17 mL) y H_2O (51 mL). La mezcla se trata con MgSO_4 , se filtra y el filtrado se evapora para dar la 2-metiltriptamina que se disuelve en MeOH. Se adiciona el metil 4-formilcinnamato (16.9 g, 88.8 mmol) a la solución, seguido por NaBH_3CN (8.4 g) y AcOH (1 equiv.). Después de 1 h la reacción se diluye con NaHCO_3 (aq.) y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purifica por cromatografía para dar el ácido 3-(4-{[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etilamino]-metil}-fenil)-(2*E*)-2-propenoico metil éster. Al éster disuelto en MeOH, se le adiciona HCl/dioxano 1.0 M (1-1.5 equiv.) seguido por Et_2O . El precipitado resultante se filtra y el sólido se lava con Et_2O y se seca completamente para dar el 3 ácido-(4-{[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etilamino]-metil}-fenil)-(2*E*)-2-propenoico metil éster clorhidrato. Se adiciona NaOH 1.0 M (aq., 85 mL) a una solución helada del metil éster clorhidrato (14.9 g, 38.6 mmol) y HONH_2 (50% solución acuosa, 24.0 mL, ca. 391.2 mmol). Después de 6 h, la solución helada se diluye con H_2O y NH_4Cl (aq., 0.86 M, 100 mL). El precipitado resultante se filtra, se lava con H_2O y se seca para proporcionar la *N*hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-propenamida (m/z 350 [MH⁺]).

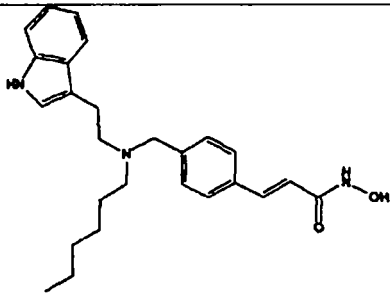
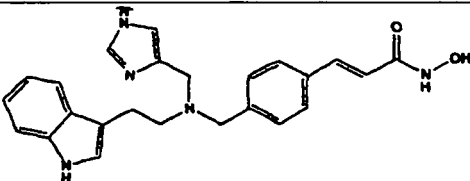
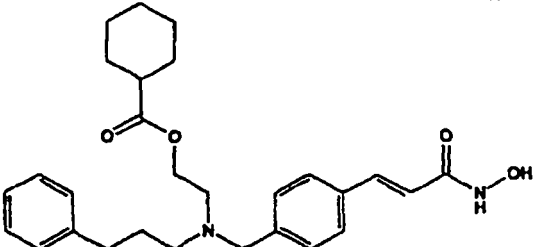
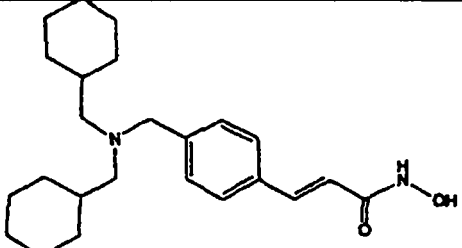
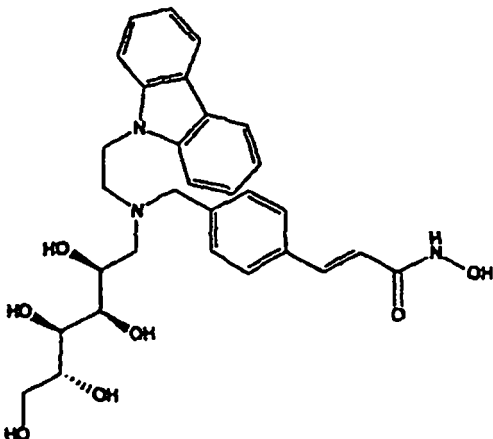
Ejemplos 1-265

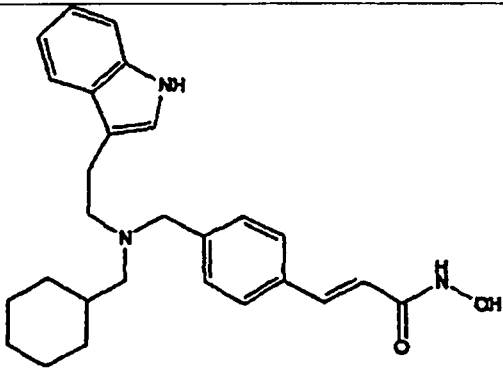
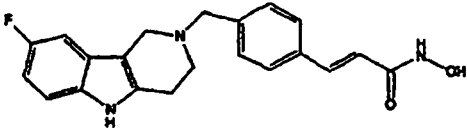
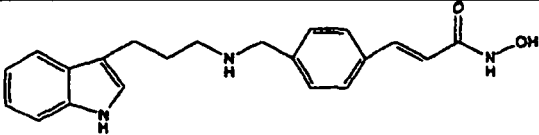
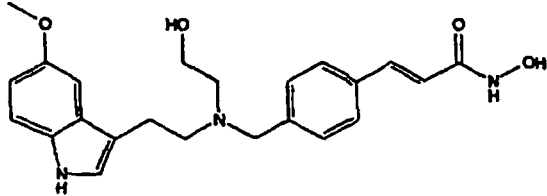
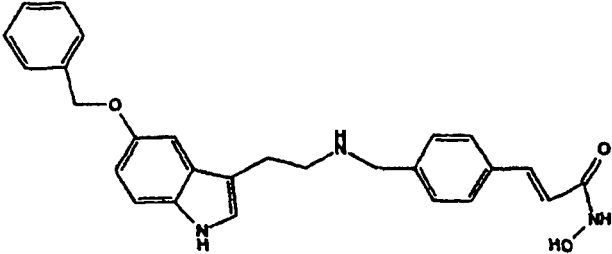
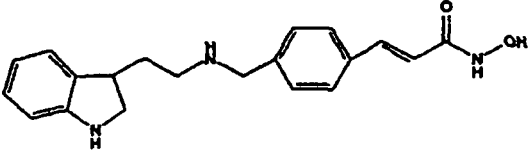
Los siguientes compuestos se preparan por métodos análogos a aquellos revelados en los Ejemplos P1, P2 y P3:

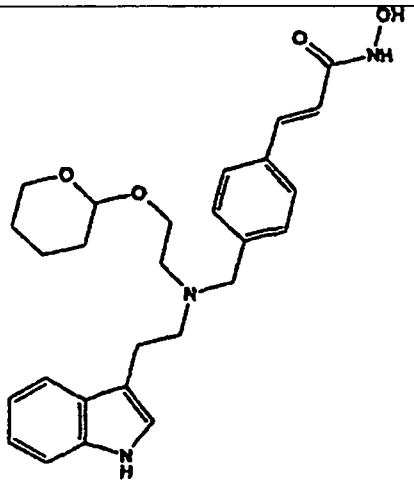
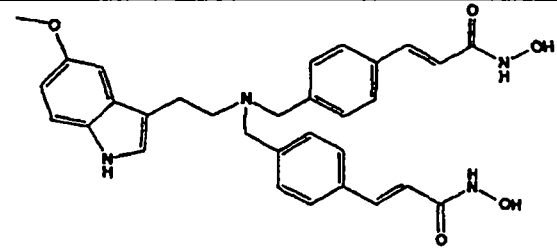
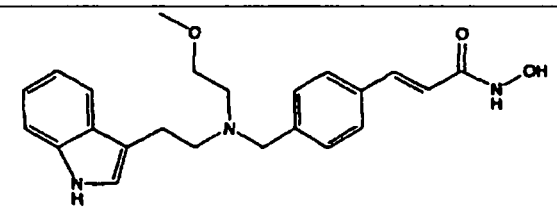
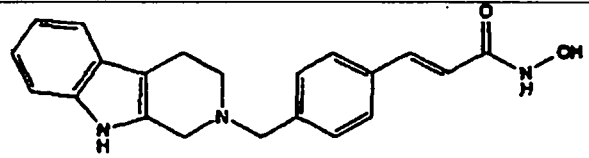
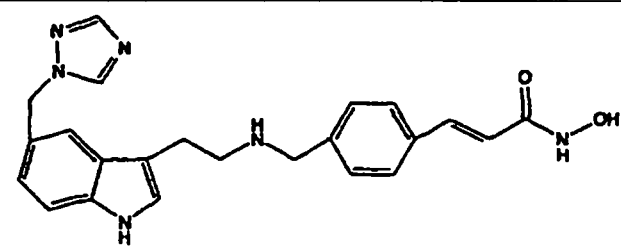
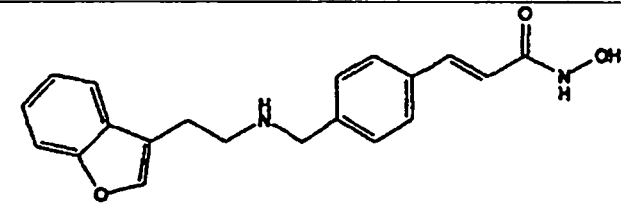
Ejemplo	ESTRUCTURA	m/z (MH ⁺)
1		426

2		
3		
4		325
5		
6		
7		

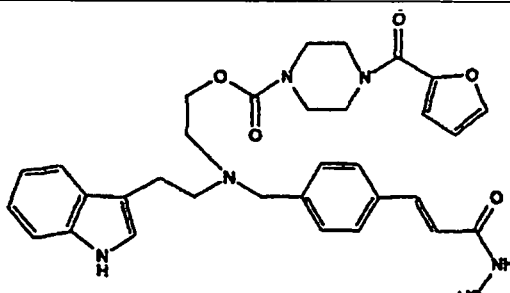
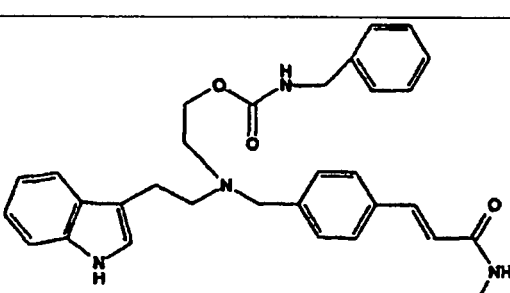
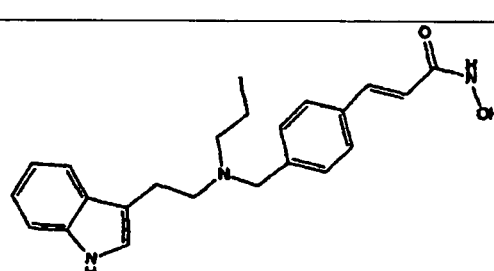
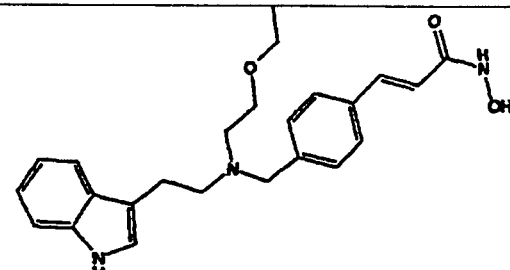
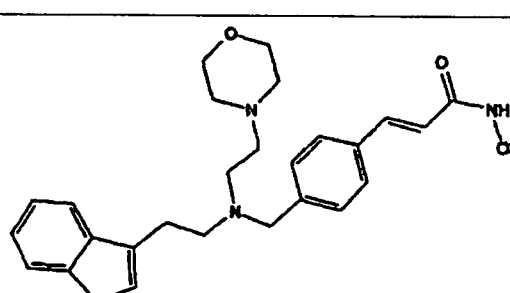
5 10	8		465
15 20	9		
30 35	10		
40 45	11		
50 55 60 65	12		420

13		
14		
15		465
16		385
17		550

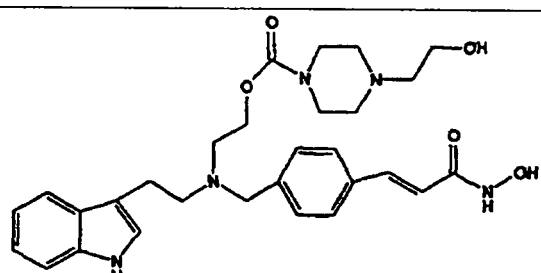
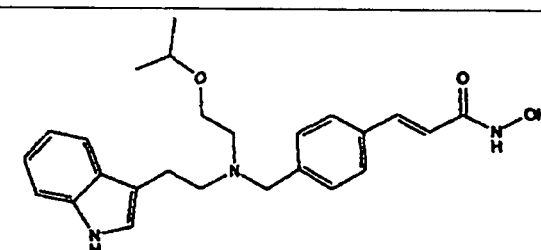
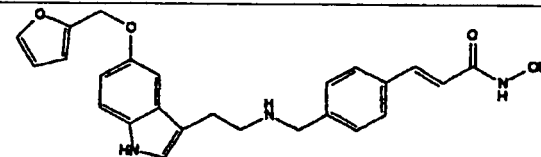
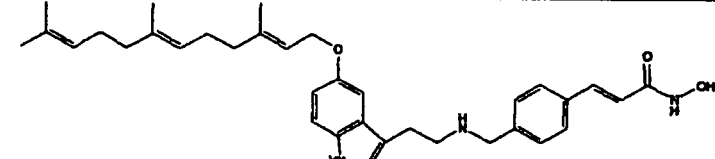
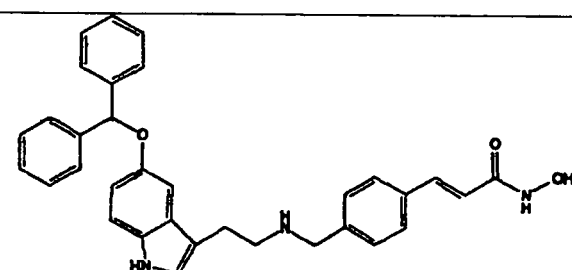
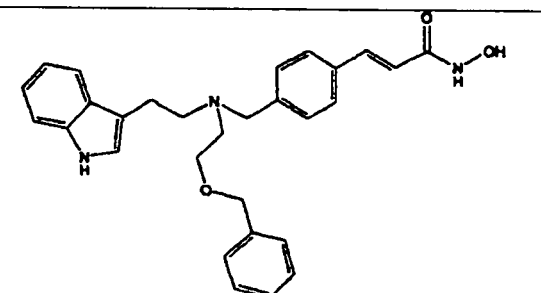
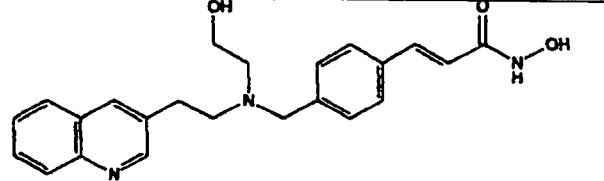
18		432
19		366
20		350
21		
22		442
23		338

24		464
25		541
26		
27		
28		417
29		

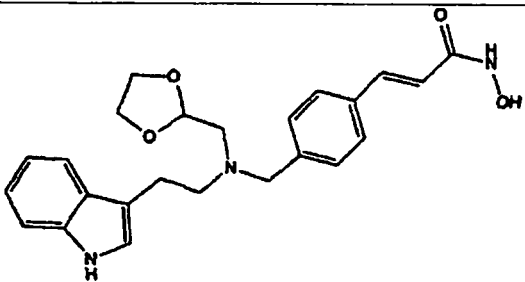
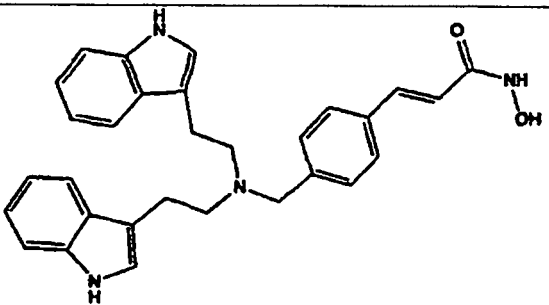
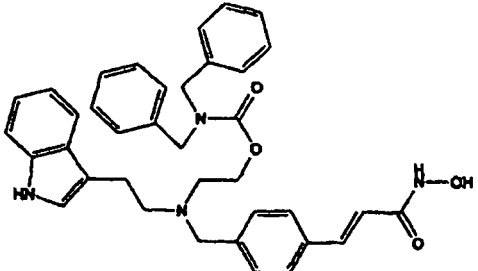
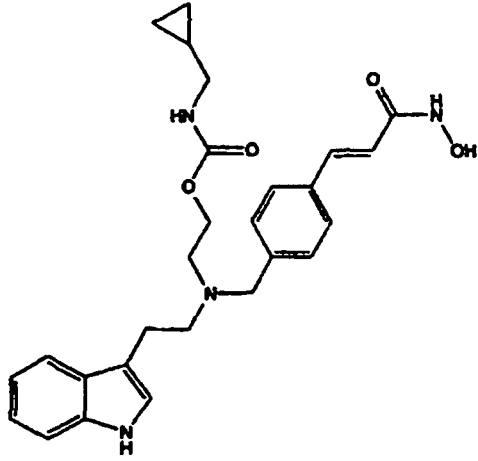
30		
31		380
32		436
33		
34		493
35		477

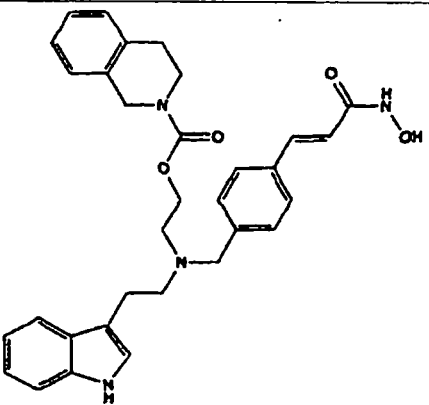
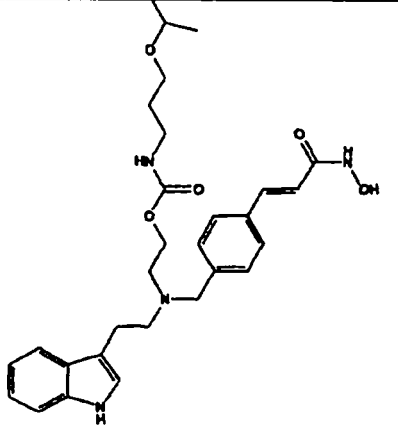
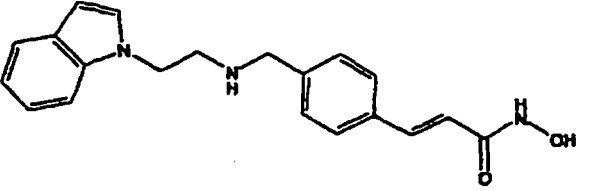
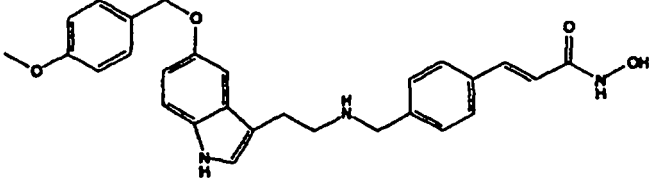
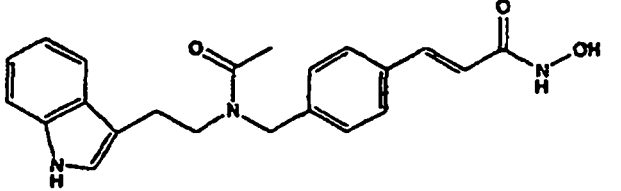
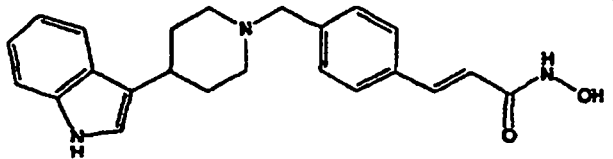
36		586
37		513
38		378
39		408
40		449

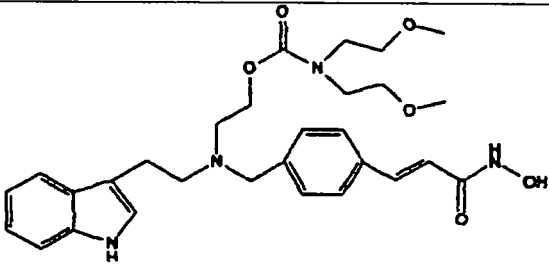
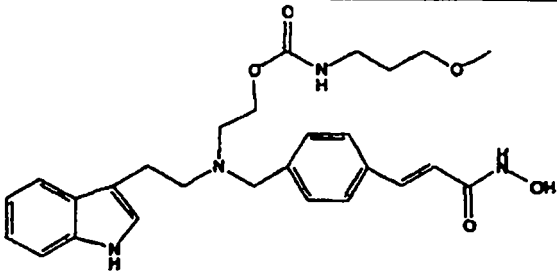
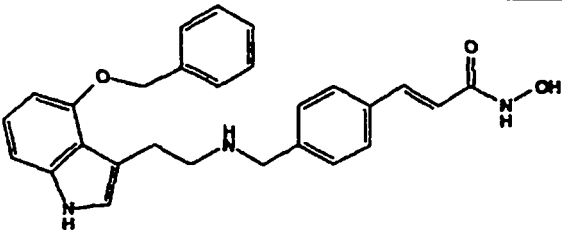
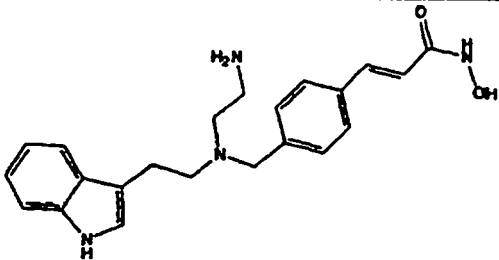
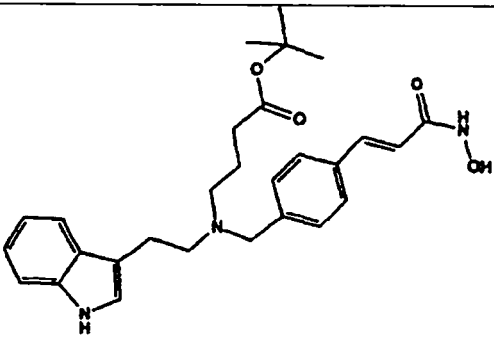
41	 <chem>COCCN(CCC1=CC=C2C(=C1)N=C2)c3ccc(C=CC(=O)NO)cc3</chem>	438
42	 <chem>CCOCCOCCN(CCC1=CC=C2C(=C1)N=C2)c3ccc(C=CC(=O)NO)cc3</chem>	452
43	 <chem>CCN(CC)C(=O)OCCN(CCC1=CC=C2C(=C1)N=C2)c3ccc(C=CC(=O)NO)cc3</chem>	507
44	 <chem>O=C1C=CC=C2C(=C1)N=C2C(=O)NCCC3=CC=C4C(=C3)N=C4c5ccc(C=CC(=O)NO)cc5</chem>	565
45	 <chem>O=C1C=CC=C2C(=C1)N=C2C(=O)N3CCN(C4=CC=CC=C4)CC3OCCN(CCC1=CC=C2C(=C1)N=C2)c5ccc(C=CC(=O)NO)cc5</chem>	

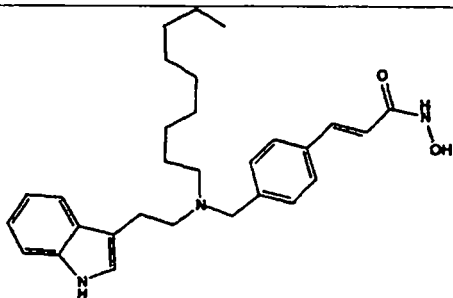
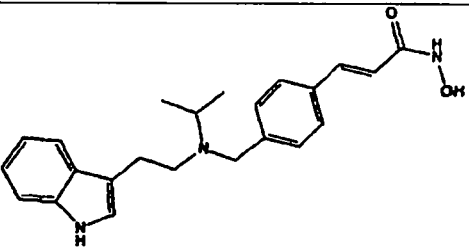
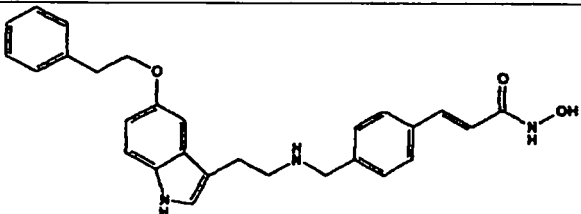
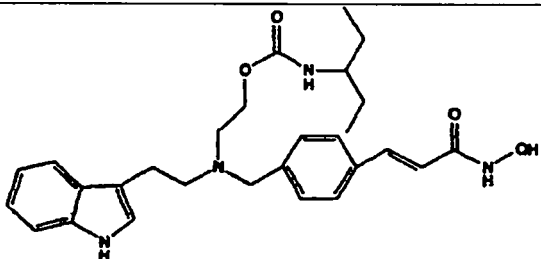
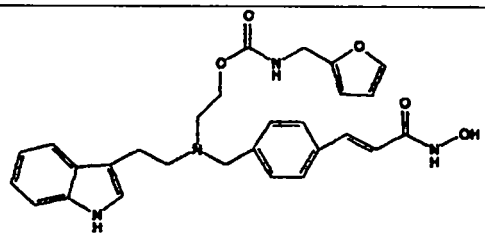
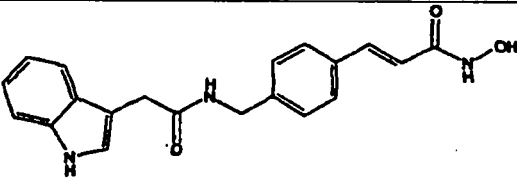
46		
47		
48		
49		
50		
51		470
52		

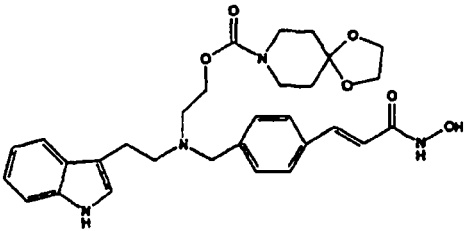
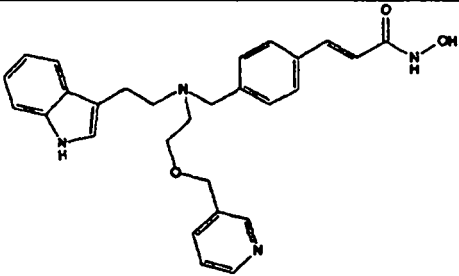
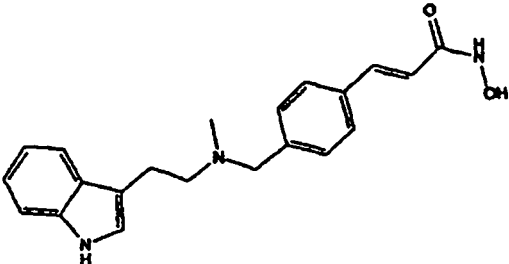
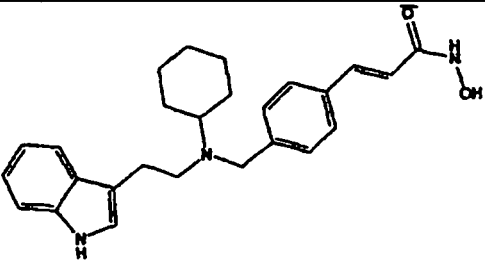
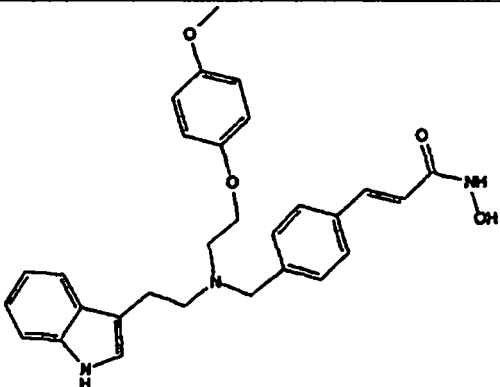
27

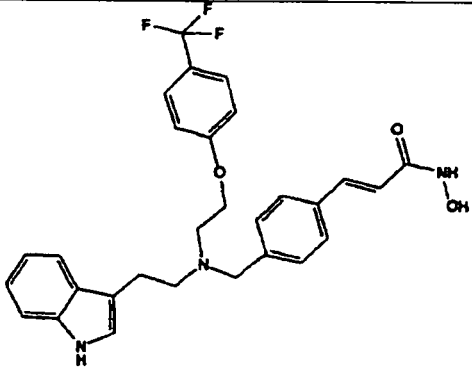
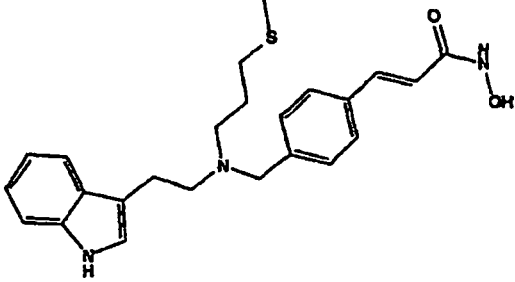
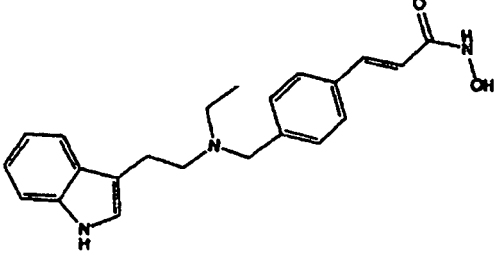
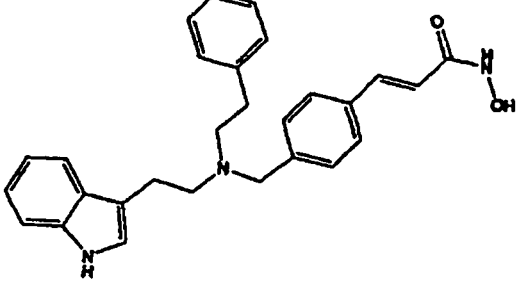
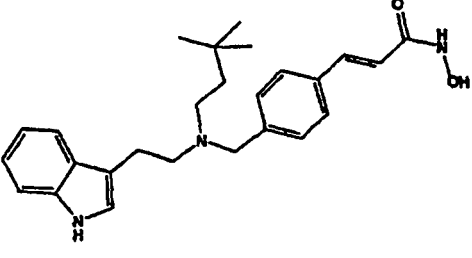
58		422
59		479
60		603
61		477

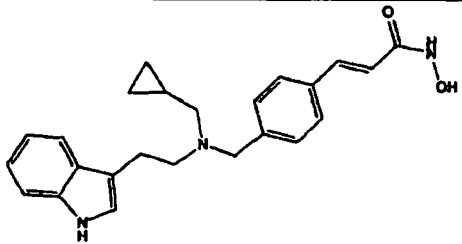
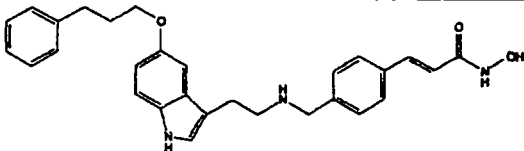
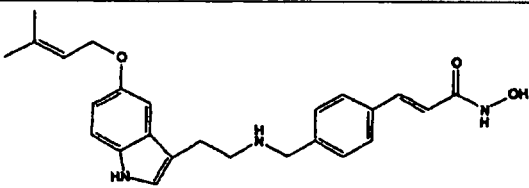
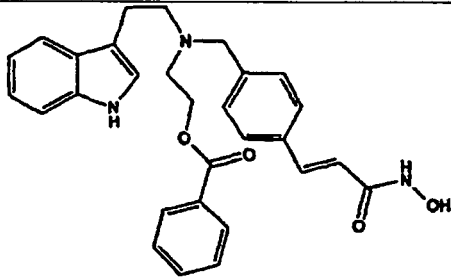
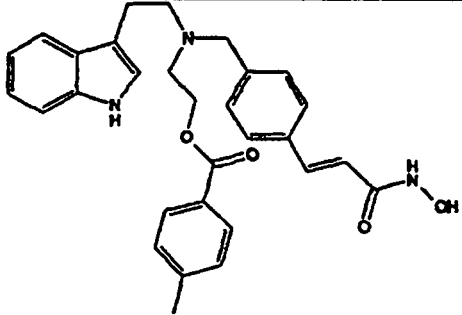
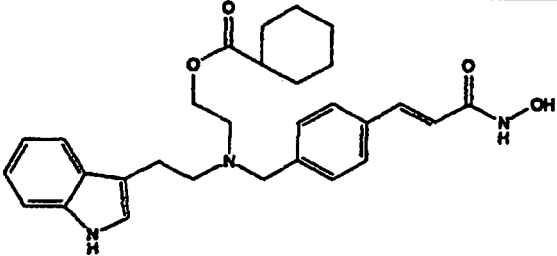
62		539
63		523
64		
65		
66		
67		

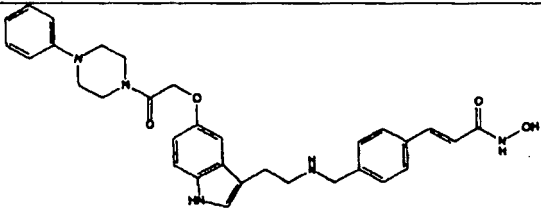
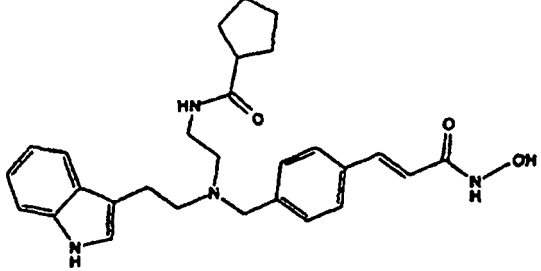
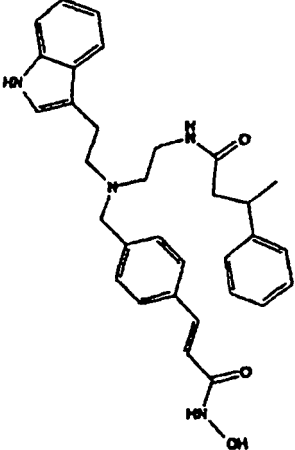
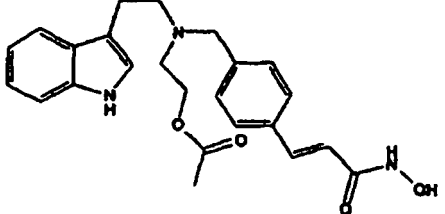
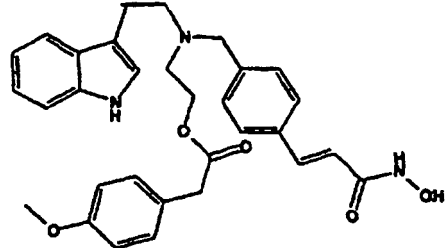
68		539
69		495
70		
71		379
72		478

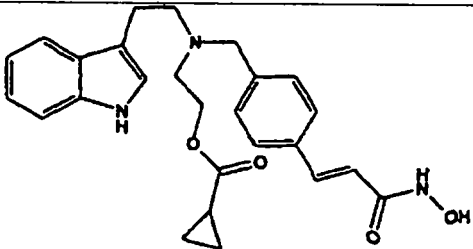
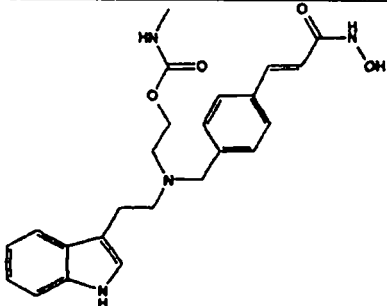
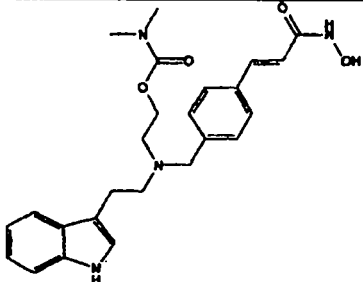
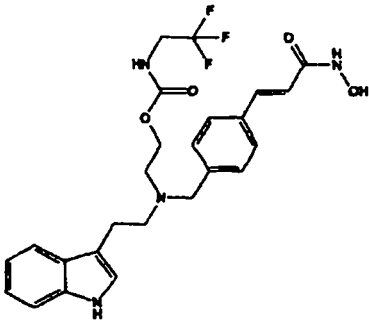
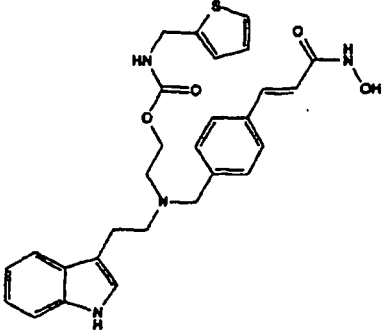
73		462
74		378
75		
76		493
77		503
78		350

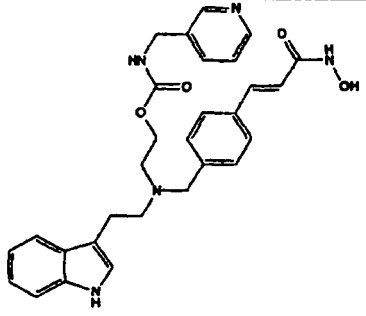
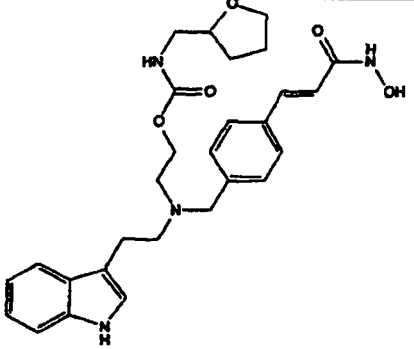
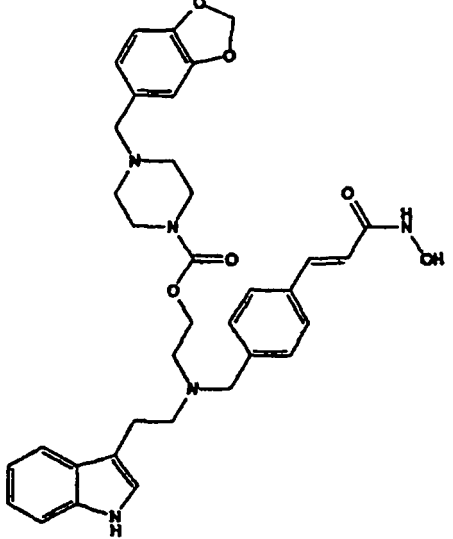
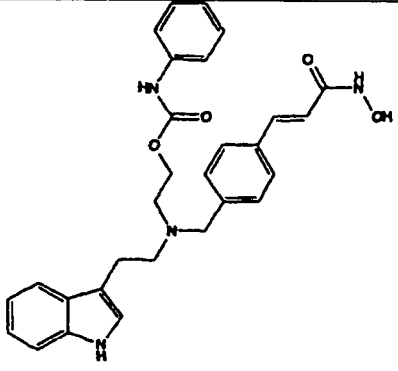
79		549
80		471
81		350
82		418
83		486

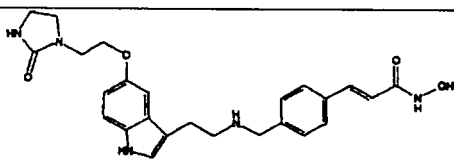
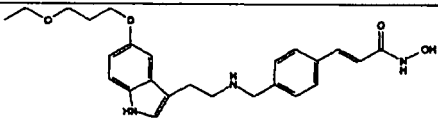
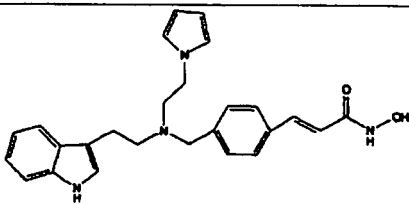
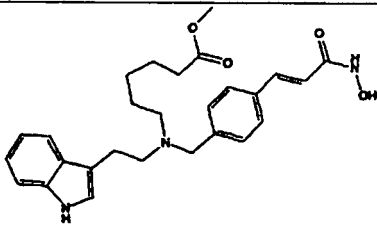
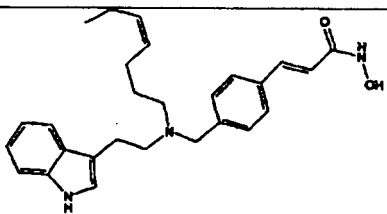
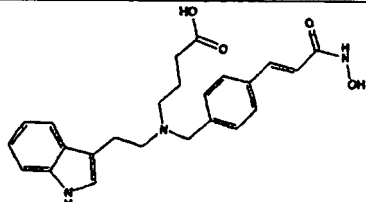
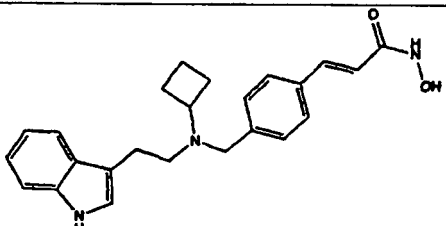
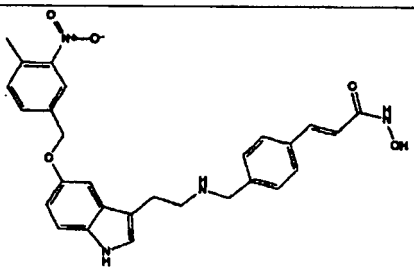
84		524
85		424
86		364
87		440
88		420

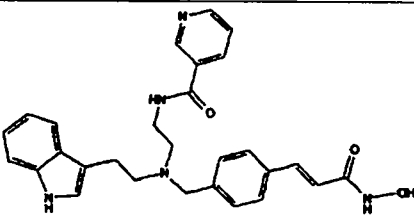
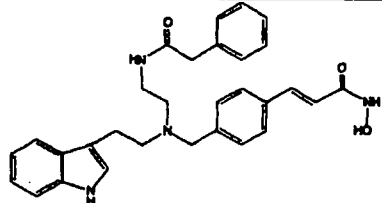
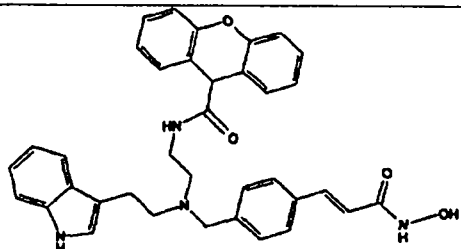
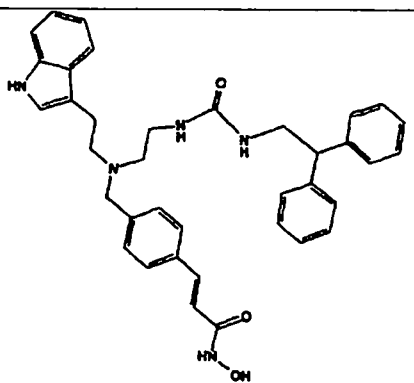
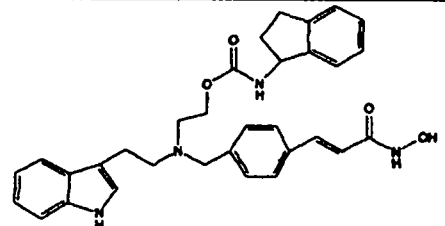
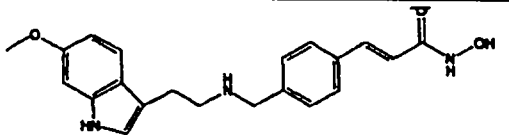
89		390
90		
91		
92		484
93		498
94		490

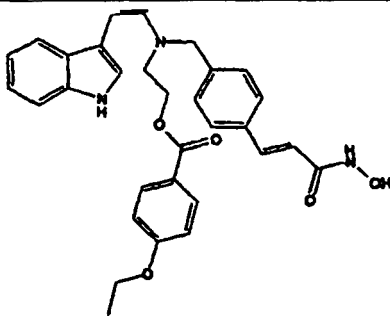
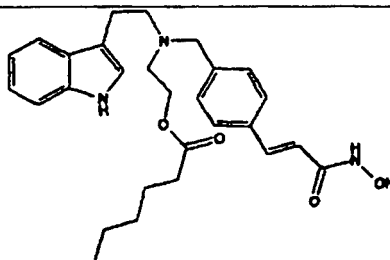
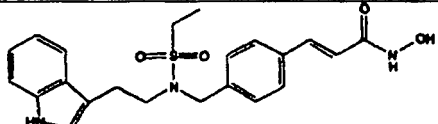
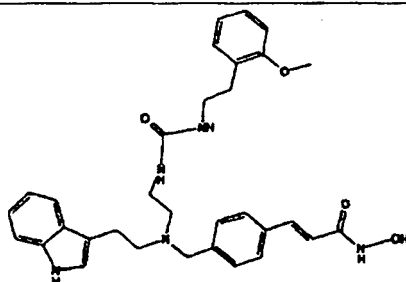
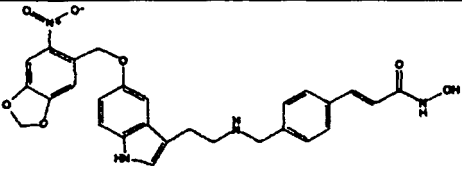
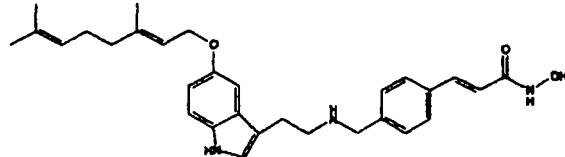
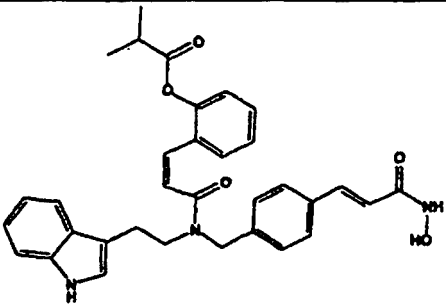
5 10 15 20	95		
25 30 35 40	96		475
45 50 55 60	97		525
65 70 75 80	98		422
85 90 95 100	99		528

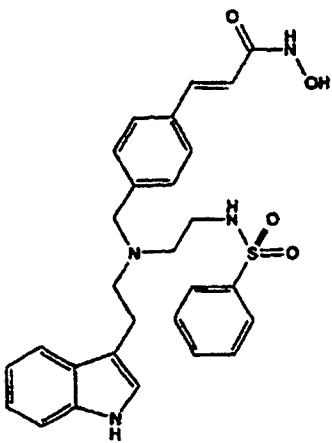
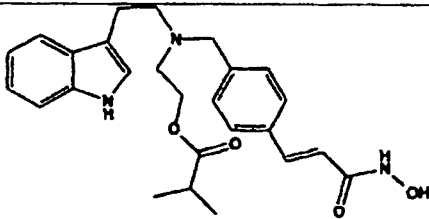
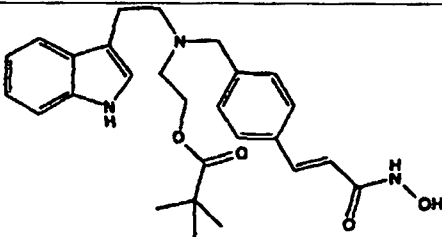
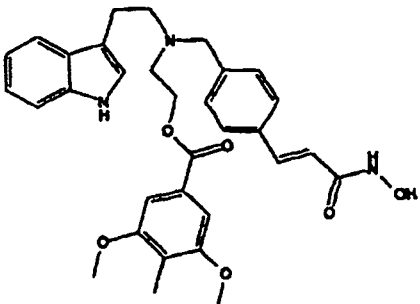
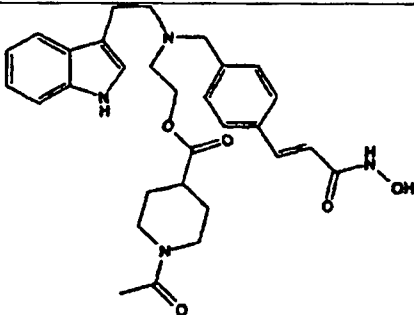
100		448
101		437
102		451
103		505
104		519

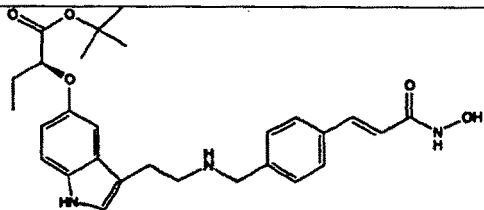
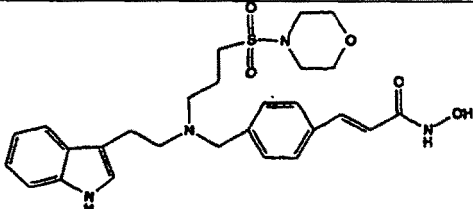
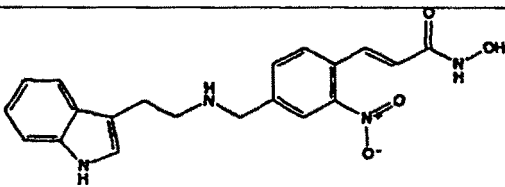
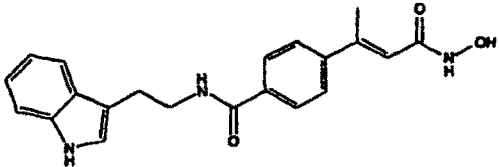
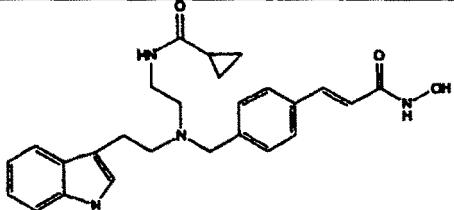
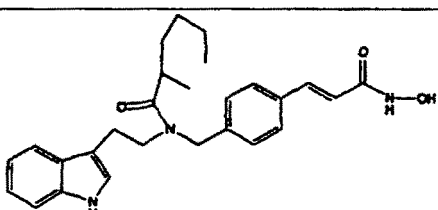
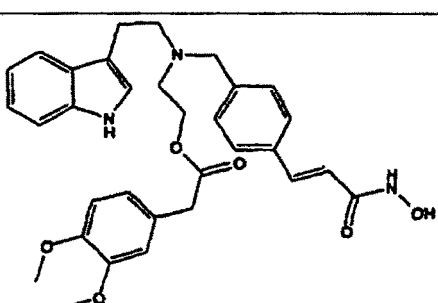
5 10	105		514
15 20 25	106		507
30 35 40 45	107		626
50 55 60	108		499

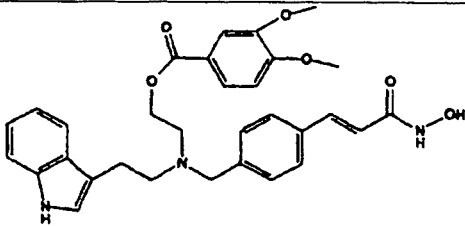
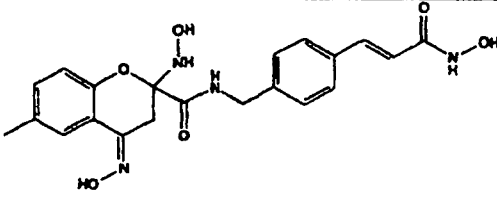
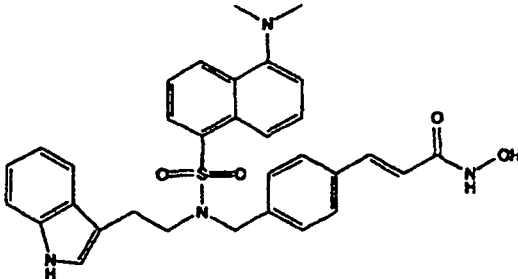
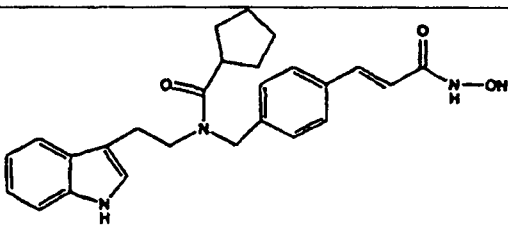
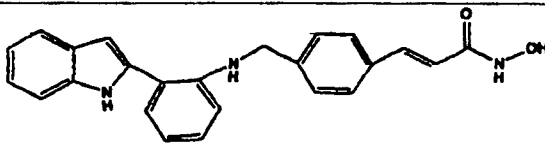
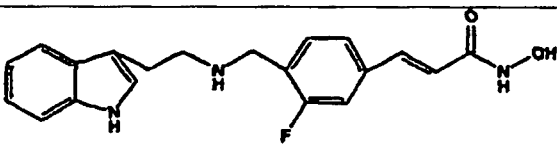
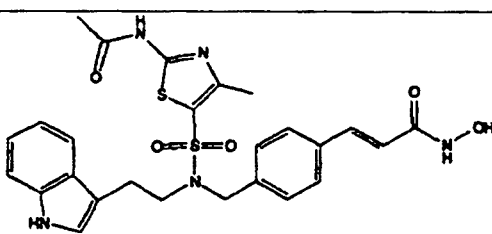
5	109		
10	110		
15	111		429
20	112		464
25	113		432
30	114		422
35	115		390
40	116		501
45			
50			
55			
60			
65			

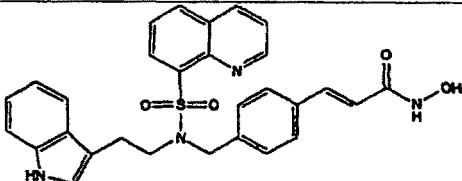
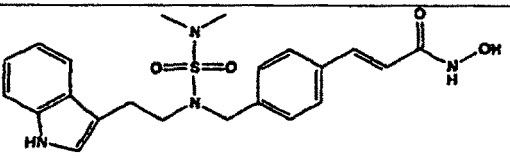
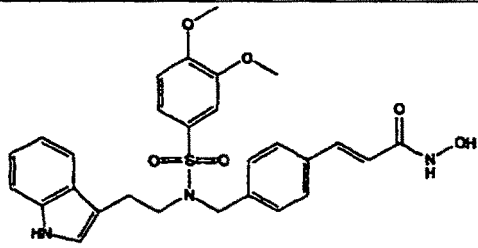
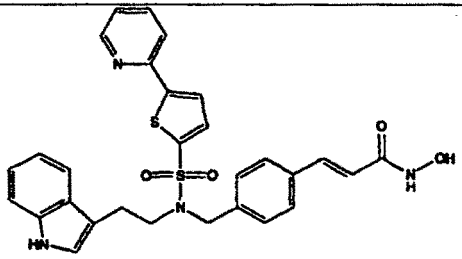
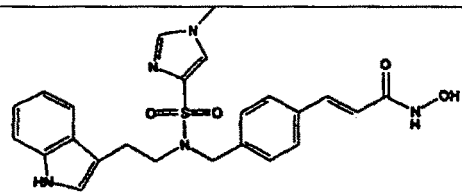
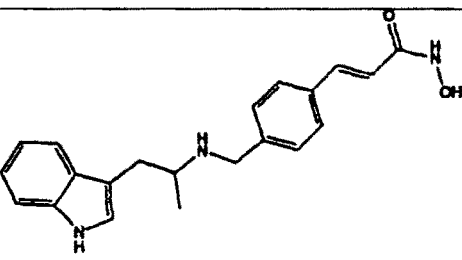
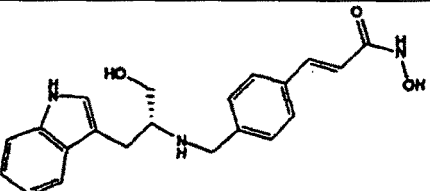
117		484
118		
119		587
120		602
121		539
122		

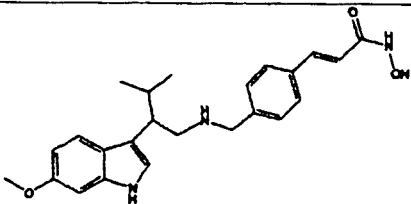
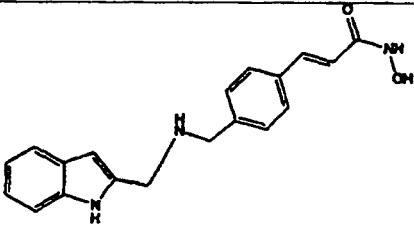
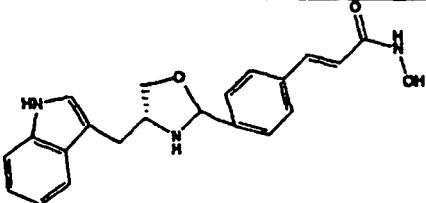
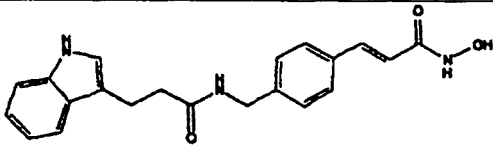
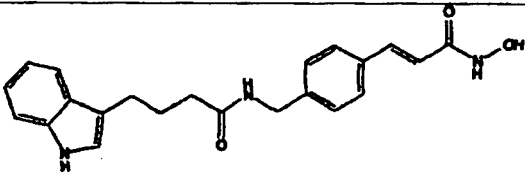
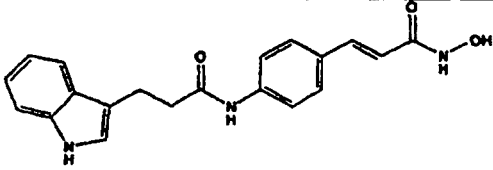
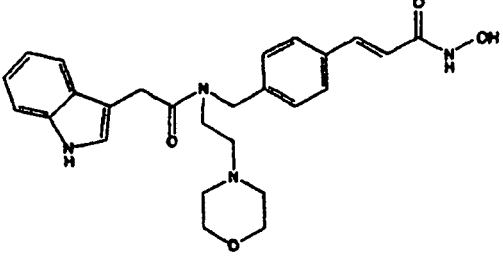
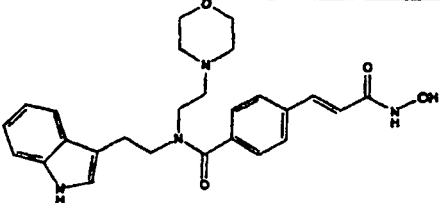
5			528
10	123		
15			487
20	124		
25			
30	125		
35			556
40	126		
45			
	127		
50			
55	128		
60			552
65	129		

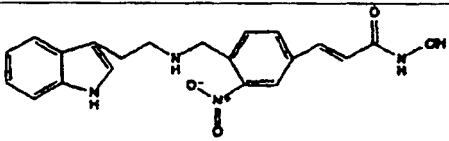
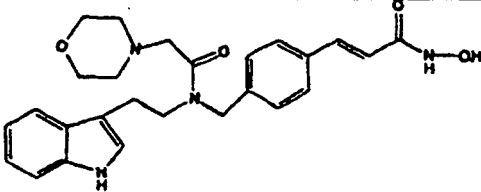
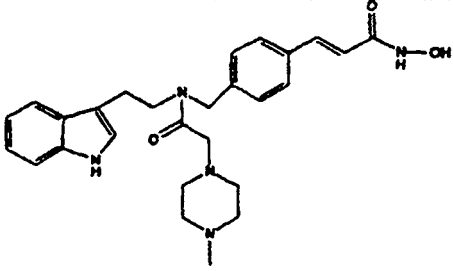
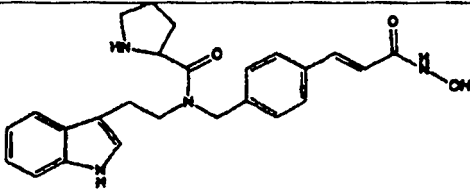
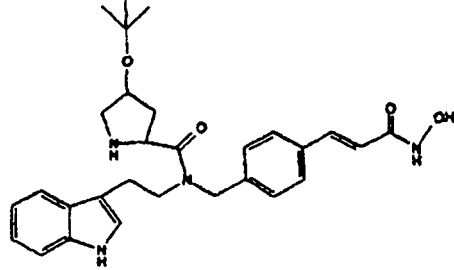
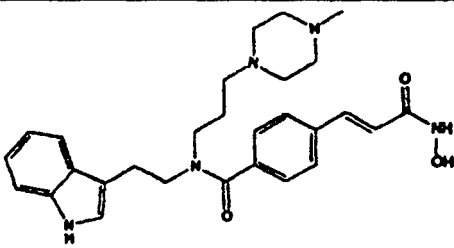
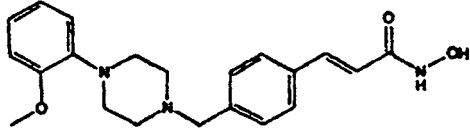
5 10 15	130		519
20 25	131		450
30 35	132		464
40 45	133		558
50 55 60	134		533

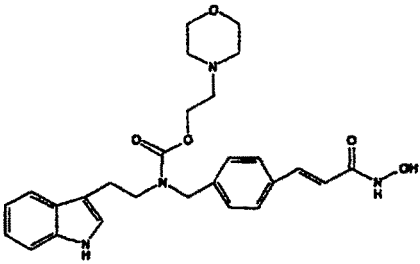
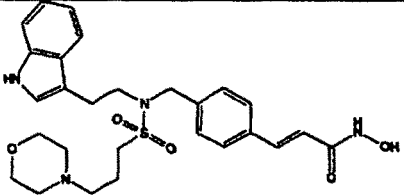
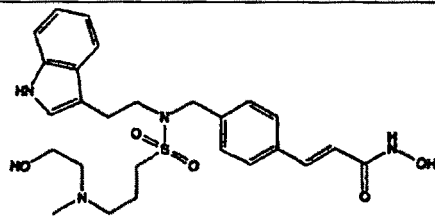
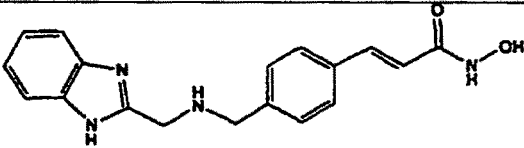
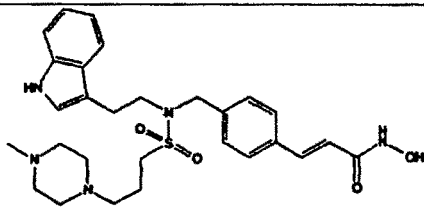
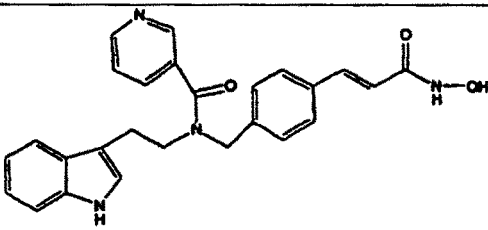
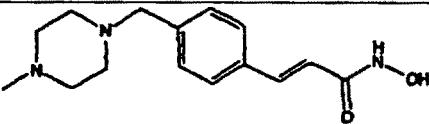
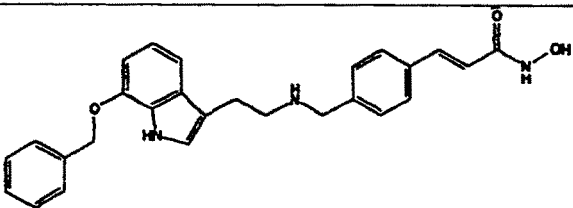
5			
10	135		
15			527
20	136		
25			381
30	137		
35			364
40	138		
45			
50	139		
55			448
60	140		
65			558
	141		

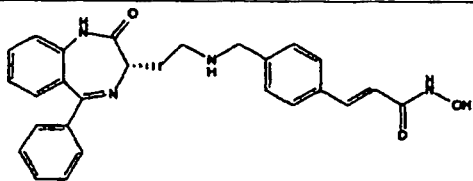
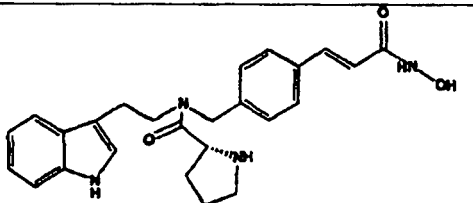
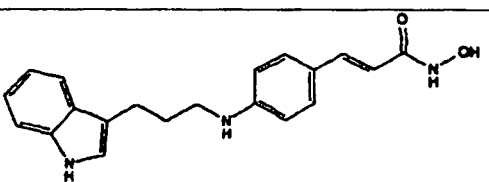
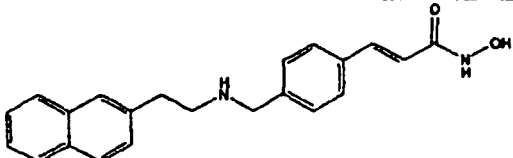
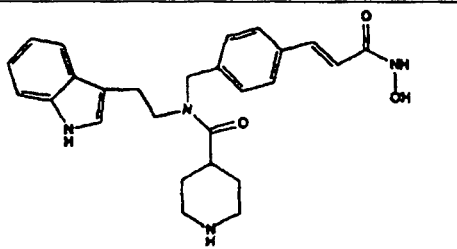
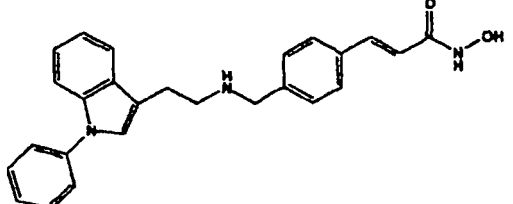
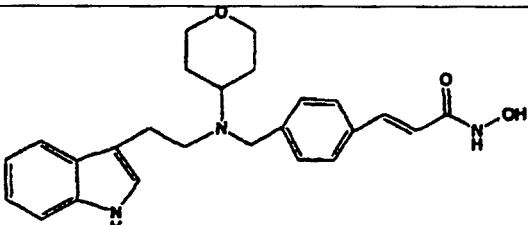
142		
143		427
144		
145		432
146		384
147		354
148		

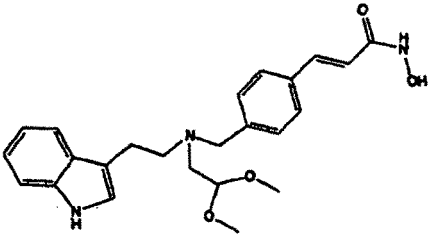
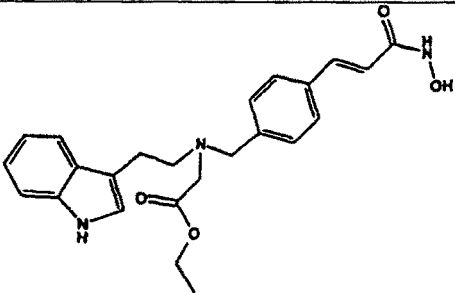
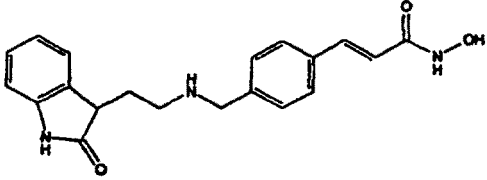
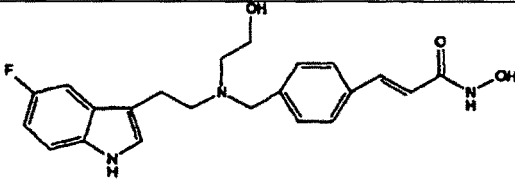
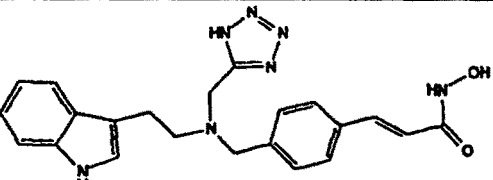
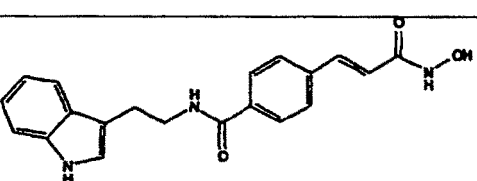
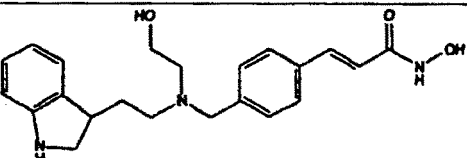
5			
10	149		
15			
20	150		
25			
30	151		
35			
40	152		
45			
50	153		
55			350
60	154		
65			366
	155		

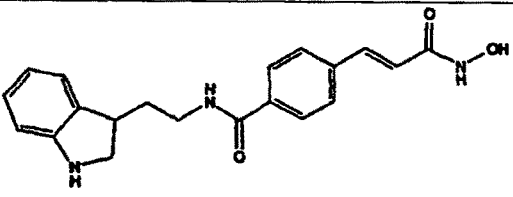
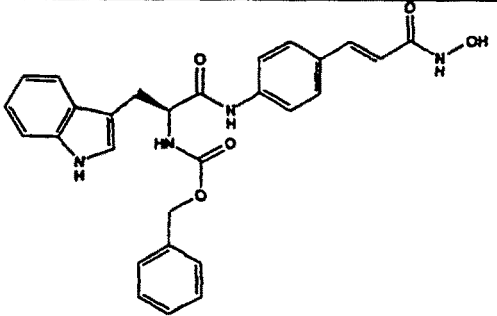
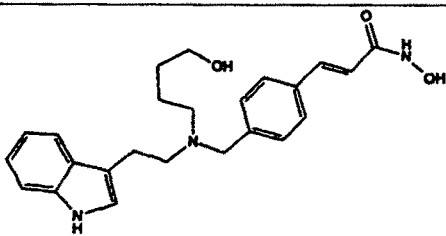
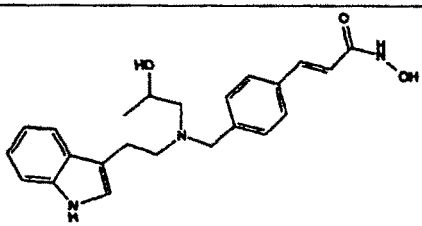
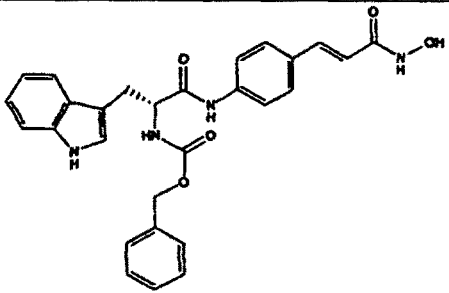
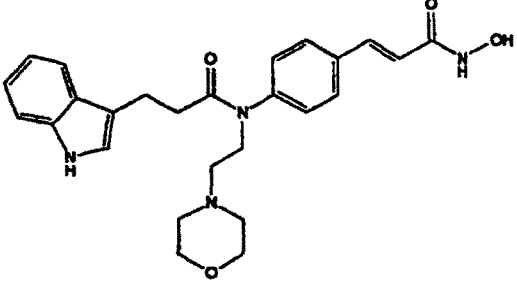
5			408
10	156		
15			322
20	157		
25			364
30	158		
35			364
40	159		
45			378
50	160		
55			350
60	161		
65			463
	162		
			
	163		

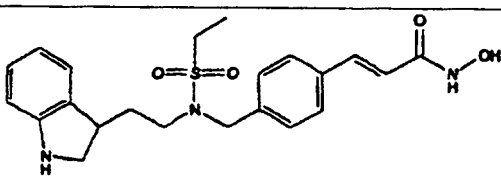
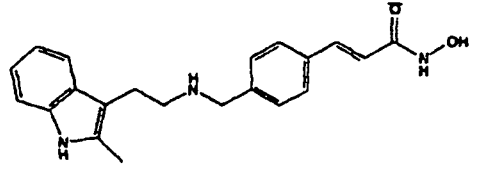
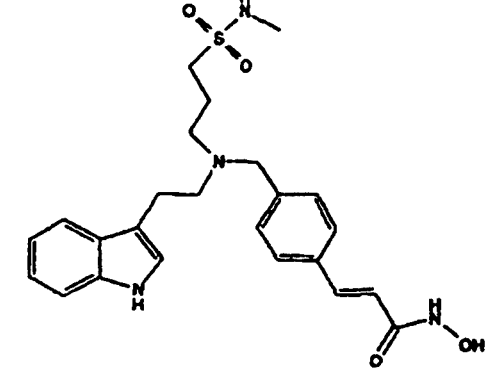
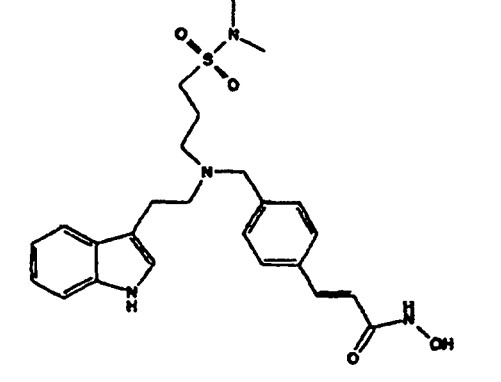
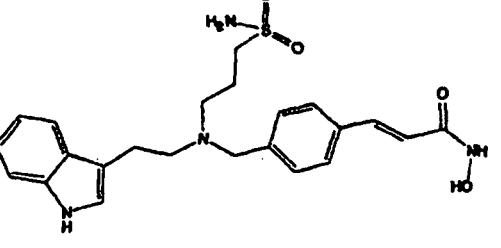
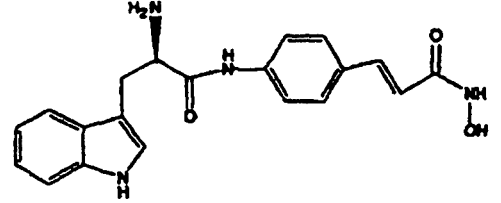
5	164		381
10	165		463
15	166		476
20	167		
25	168		
30	169		
35	170		368

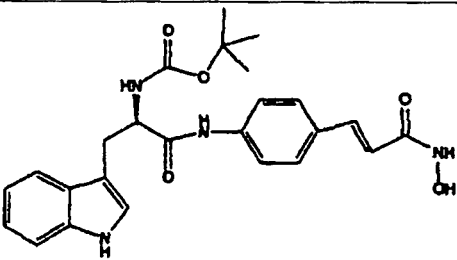
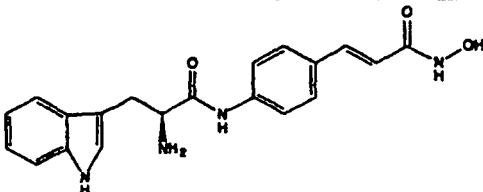
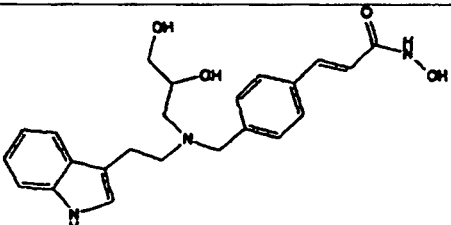
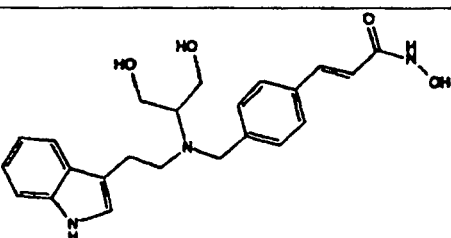
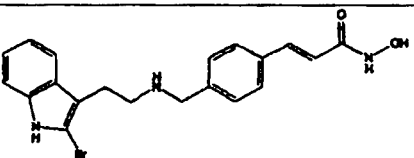
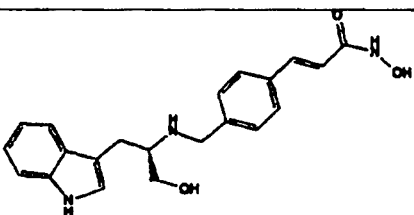
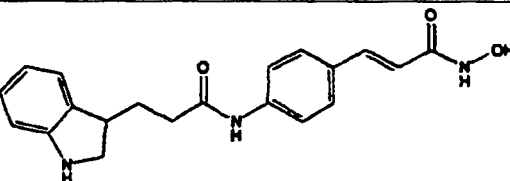
5			
10	171		493
15	172		527
20	173		515
25	174		323
30	175		540
35	176		441
40	177		276
45	178		

179		455
180		
181		336
182		347
183		447
184		
185		420

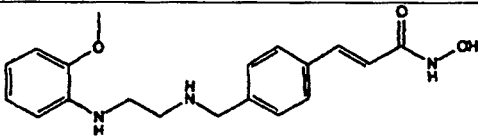
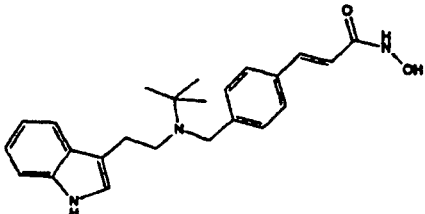
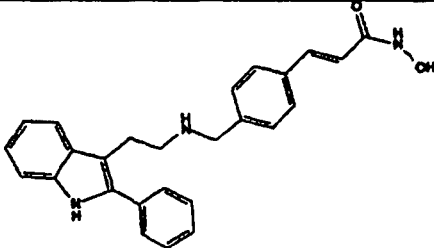
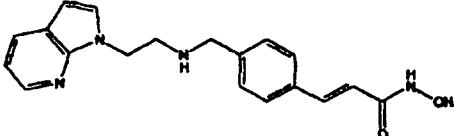
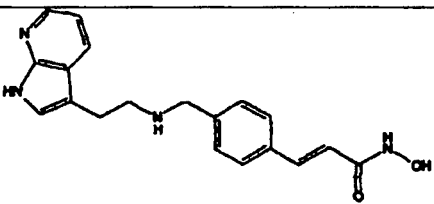
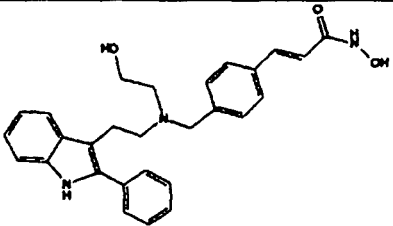
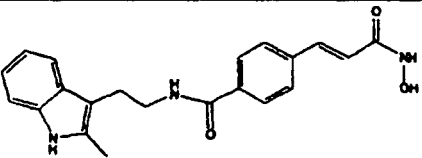
5			
10	186		424
15	187		422
20	188		
25	189		398
30	190		418
35	191		350
40	192		
45			
50			
55			
60			
65			

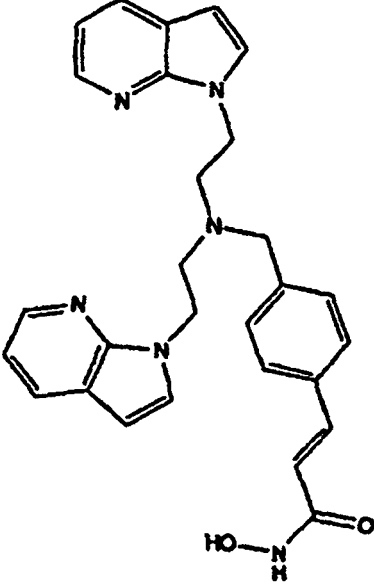
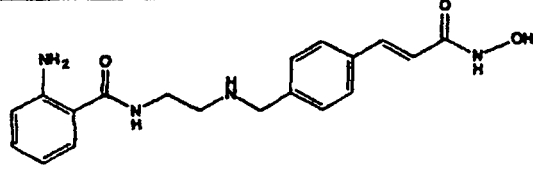
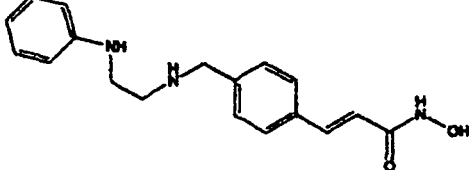
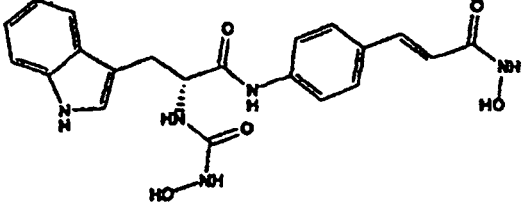
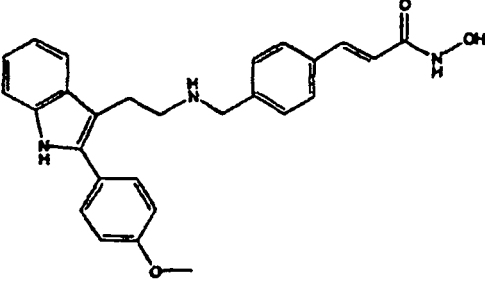
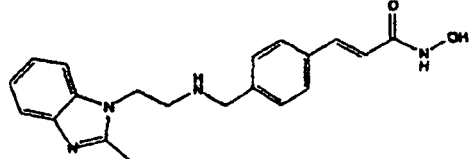
5			352
10	193		
15			499
20	194		
25			408
30	195		
35			394
40	196		
45			499
50	197		
55			
60	198		

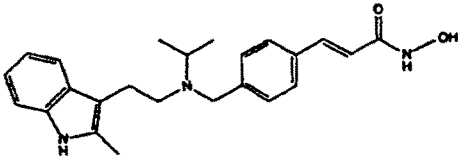
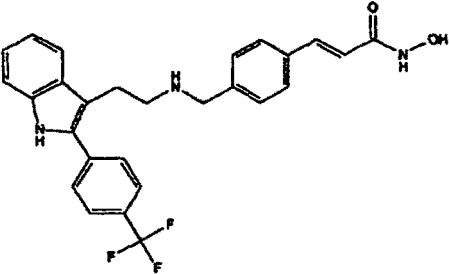
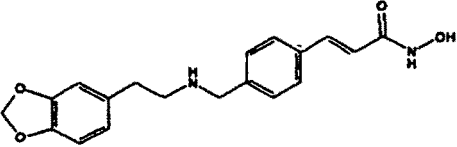
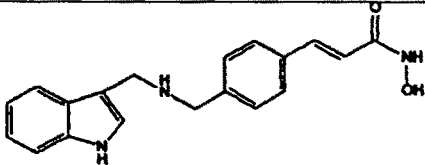
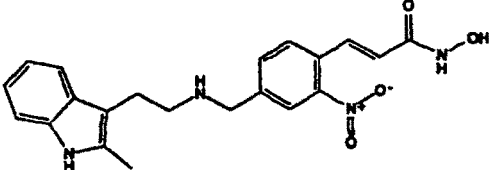
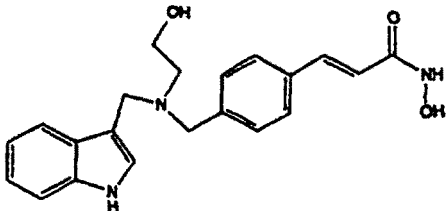
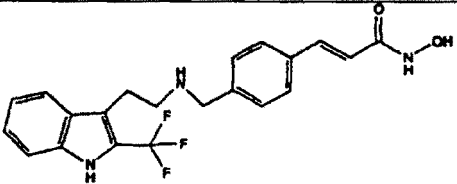
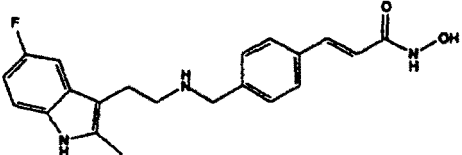
199		
200		350
201		
202		
203		
204		365

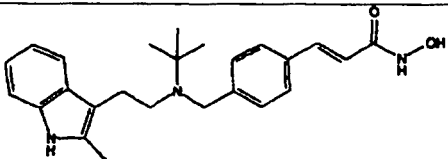
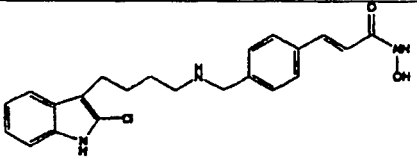
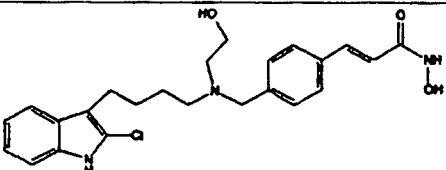
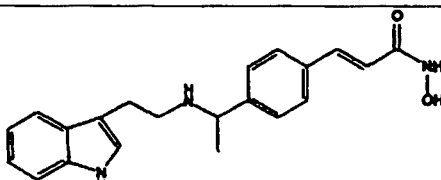
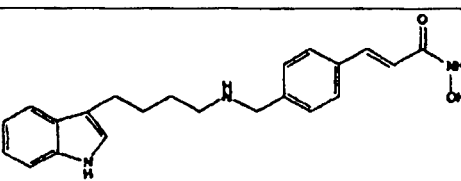
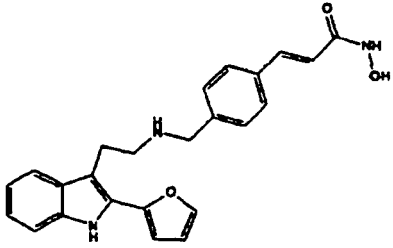
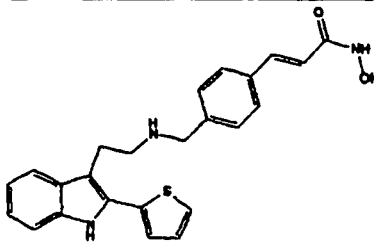
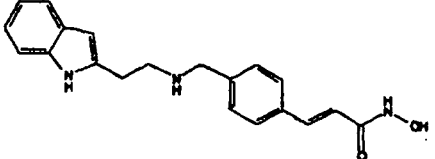
5			
10	205		465
15	206		
20	207		410
25	208		410
30	209		
35			
40	210		366
45			
50			
55	211		352
60			
65			

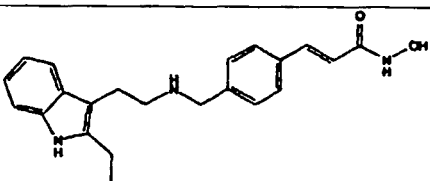
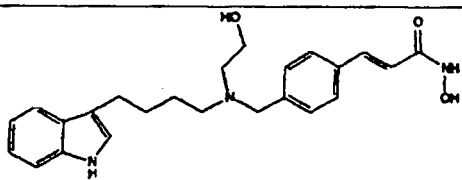
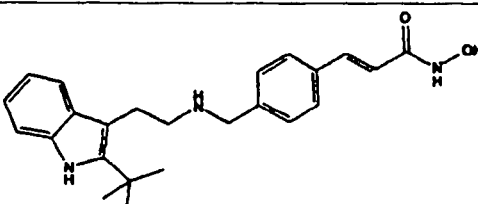
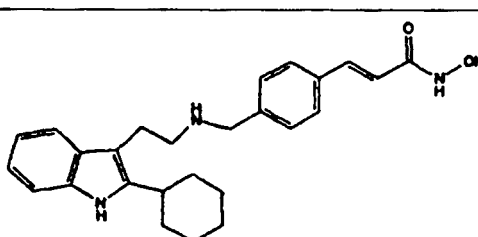
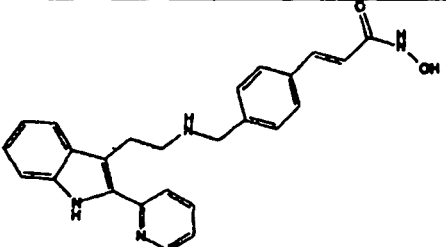
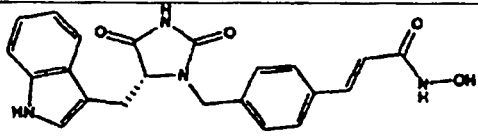
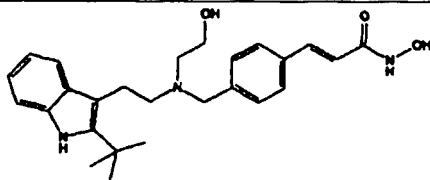
212		
213		368
214		338
215		356
216		408
217		368
218		396
219		

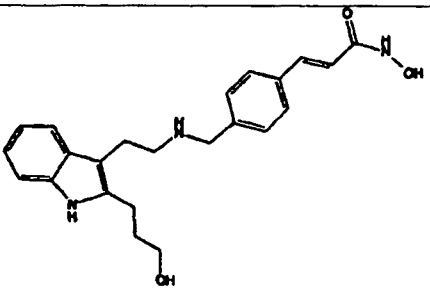
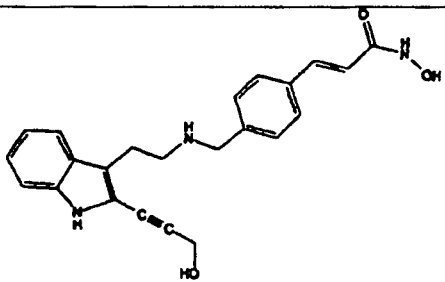
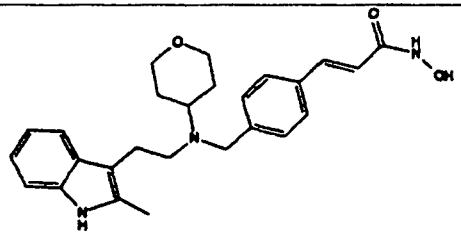
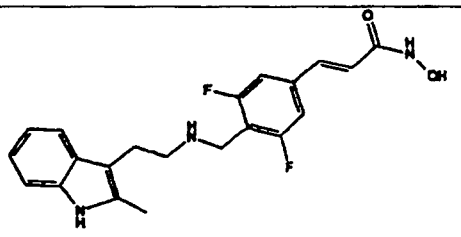
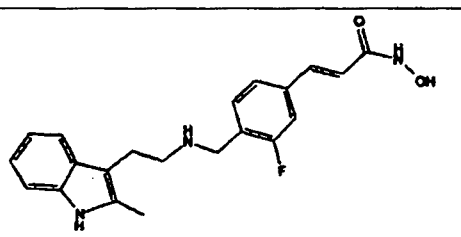
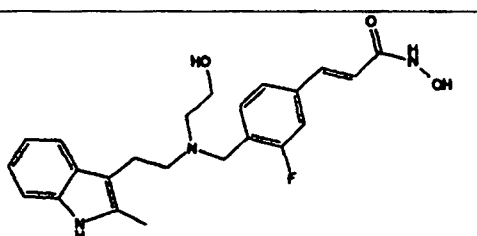
220		342
221		392
222		412
223		337
224		337
225		456
226		364

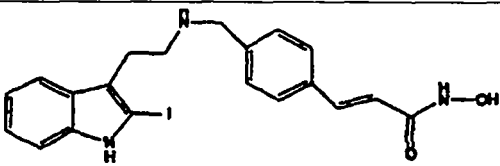
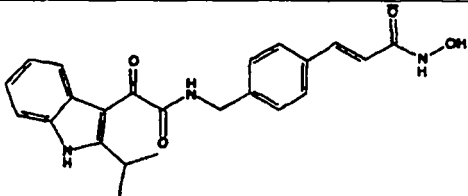
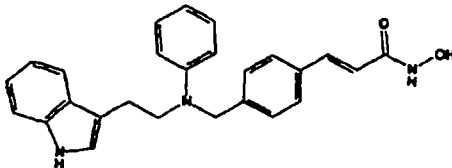
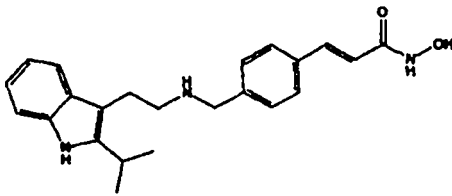
227		481
228		355
229		312
230		424
231		
232		351

233		392
234		
235		
236		322
237		
238		366
239		
240		368

241		
242		406
243		398
244		442
245		350
246		364
247		402
248		418

249		364
250		
251		408
252		
253		
254		413
255		405

5 10	256		
15 20	257		394
25 30	258		390
35 40	259		434
45 50	260		386
55 60	261		368

262		412
263		406
264		
265		378

Los compuestos de los Ejemplos 1-265 muestran una IC_{50} enzima HDA en el rango de aproximadamente 0.005 a aproximadamente 0.5 mM.

Ejemplo B1

Líneas celulares H1299 (célula de carcinoma pulmonar humano) y HCT116 (célula tumoral del colon) se obtuvieron a partir de American Type Culture Collection, Rockville, MD. Las líneas celulares son libres de la contaminación con *Mycoplasma* (Sistema de Detección Rápida mediante Gen-Probe, Inc., San Diego, CA) y contaminación viral (prueba MAP por MA BioServices, Inc., Rockville, MD). Las líneas celulares se propagan y expanden en medio RPMI 1640 que contiene FBS 10% caliente-inactivo (Life Technologies, Grand Island, NY). Las expansiones celulares para la implantación se realizan en fábricas de células (NUNC, adquirido de Fisher Scientific, Springfield, NJ). Las células se cosecharon a una confluencia del 50-90%, se lavan una vez con HBSS (Solución de Sal Balanceada de Hank) que contiene FBS al 10%, y se suspenden en HBSS al 100%.

La proliferación celular se mide con un ensayo de kit MTS comercial (Promega, Madison, Wis.) utilizando una adaptación de los procedimientos publicados, por ejemplo, igual que los revelados en *Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay*, Alley MC, et al., Cancer Res. 1988; 48:589-601. Las células se plantaron en platos de cultivo de tejidos de 96-pozos, con las filas superior e inferior izquierdas vacías. Las células H1299 y HCT116 se suspenden en medio completo a una densidad de 5.3×10^3 y 3.6×10^3 células/mL, respectivamente, y se adicionan 190 μ l por pozo. Cada línea celular se adiciona a una mitad de la placa. El medio completo (200 μ L) se adiciona a las filas de superior e inferior. Veinticuatro horas después, 10 μ l de la solución MTS se adiciona a una de las placas para determinar la actividad al tiempo de adición del compuesto (T_0). La placa se incubaba a 37°C por 4 horas y la OD_{490} se mide en un Molecular Devices Thermomax a 490 nm utilizando el programa Softmax. La placa T_0 sirve como una referencia para la actividad inicial en el inicio del experimento.

Cinco diluciones en serie (1:4) de cada compuesto se hicieron en una placa de 96 pozos profundos con las concentraciones más altas en el borde de la placa. Dos líneas celulares se probaron con dos de los compuestos por placa. Diez microlitros de cada una de las cinco diluciones se adicionaron por triplicado y el medio completo solo se adiciona a las columnas seis y siete. Las placas se incubaron a 37°C por 72 horas. La solución MTS se adiciona (en cuanto a la placa T_0) y se lee cuatro horas más tarde.

Con el fin de analizar los datos, el valor de fondo promedio (medio solo) se deduce de cada pozo experimental; los valores por triplicado se promedian para cada dilución del compuesto. Las siguientes fórmulas se utilizan para calcular el porcentaje de crecimiento.

ES 2 292 610 T3

Si $X > T_0$, % Crecimiento = $((X - T_0) / (GC - T_0)) \times 100$

Si $X < T_0$, % Crecimiento = $(X - T_0) / T_0 \times 100$

En el cual T_0 = (valor promedio de la viabilidad celular en el tiempo 0) - fondo

GC = valor promedio de células sin tratar (por triplicado) - fondo

X = valor promedio de las células tratadas con el compuesto (por triplicado) - fondo

El “% de Crecimiento” se registra contra la concentración del compuesto y se utiliza para calcular las IC_{50} s empleando las técnicas de regresión lineal entre puntos de datos para predecir la concentración de los compuestos a un 50% de inhibición.

Las sales lactato de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (CMD1), N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-hidroxietil)[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (CMD2), N-hidroxi-3-[4-[[[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (CMD3), N-hidroxi-3-[4-[[[2-(5-flúor-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (CMD4), N-hidroxi-3-[4-[[[2-(benzofur-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (CMD5) que tienen una pureza mayor del 95% se disuelven en dimetilsulfóxido puro (DMSO) para crear una solución stock. La solución stock se diluye con inyección de dextrosa al 5%, USP, justo antes de dosificar. Además, la N-(2-aminofenil)-4-[N-piridin-3-il]metoxycarbonilaminometil]benzamida se sintetiza de acuerdo con el Ejemplo 48 de EP 0 847 992 y se utiliza como un compuesto control (CMDC). La inhibición del crecimiento celular en monocapa por 72 horas del tratamiento del compuesto se mide por experimentos por triplicado y se utiliza para deducir la IC_{50} mediante el ensayo MTS. Los resultados se muestran en la Tabla B1.

TABLA B1

Crecimiento Monocapa IC_{50} (μM)

Compuesto	H1299	HCT116
CMD1	0.40	0.03
CMD2	0.15	0.01
CMD3	0.58	0.03
CMD4	0.28	0.03
CMD5	0.18	0.03
CMDC	6.8	0.67

Los resultados muestran que los compuestos de hidroximato de la presente invención son altamente activos en la inhibición del tumor crecimiento de células tumorales. Además de los resultados anteriores, se ha observado que los compuestos selectivamente inhibieron las células tumorales mientras mostraban mínima inhibición de las actividades en las células no-tumorales.

Las células tratadas con los compuestos de hidroximato también se probaron para la inducción del promotor p21, que es un mediador clave de detención y diferenciación de G1. Los compuestos de hidroximato activan el promotor p21 a un nivel fácilmente detectable en una concentración dentro de dos veces de su respectiva IC_{50} para la inhibición del crecimiento celular monocapa en H1299. Sin que sea unido por cualquier teoría, la correlación aparece para demostrar que la inhibición de la HDA conduce a la activación transcripcional de los genes que inhiben proliferación de células tumorales.

Ejemplo B2

HDA se purifica parcialmente a partir de H1299, células de carcinoma pulmonar de célula no-pequeña humano (obtenidas de American Type Culture Collection, 12301 Parklawn Drive, Rockville, MD 20852, USA). Las células se cultivaron a una confluencia del 70-80% en medio RPMI en la presencia de FCS al 10%, se cosecharon y lisaron por sonicación. El lisado se centrifuga a 23, 420g por 10-15 min, el sobrenadante se aplica a una columna Q-sepharose de Alto rendimiento Hiload 26/10 (Amersham Pharmacia Biotech), y equilibrada con una solución reguladora que contiene Tris 20 mM pH 8.0, EDTA 1 mM, NH_4Cl_2 10 mM, β -Mercaptoetanol 1 mM, glicerol 5%, 2 $\mu g/mL$ de aprotinina, 1 $\mu g/mL$ de leupeptina, y PMSF 400 mM. Las proteínas se eluyeron en alícuotas de 4 mL con un gradiente lineal de NaCl 0-500 mM en la anterior solución reguladora a una velocidad de flujo de 2.5 mL/min. Cada preparación de la enzima HAD parcialmente purificada se titula para determinar la cantidad óptima necesaria para obtener una señal para la relación de ruido de al menos 5 a 1. Generalmente, 20-30 μL de HDA purificada parcialmente (5-10 mg de proteína/mL) se mezclan con 2 μL de la solución del compuesto en DMSO en una placa de titulación de pozo profundo (Beckman). Los compuestos se diluyen en serie en DMSO para producir stocks a concentraciones

ES 2 292 610 T3

20-veces del ensayo. Las concentraciones finales de los compuestos en el ensayo son 10 μM , 2 μM , 400 nM, 80 nM, y 16 nM con el porcentaje final de DMSO en cada reacción de la enzima igual al 0.1%. Cada concentración del compuesto se analiza por duplicado. El sustrato utilizado en la reacción es un péptido de una secuencia de aminoácido, SGRGKGKGLGKGGAKRHRKVLDRD, correspondiente a los veinticuatro amino ácidos N-terminal de la histona H4human, biotinilados en el N-terminal y pentaacetilado, en cada residuo de lisina con ^3H -acetato. Para iniciar la reacción, el sustrato se diluye en 10 μL de Solución Reguladora A (Tris 100 mM pH 8.0, EDTA 2 mM), se adiciona a la mezcla de la enzima y se recolecta en el fondo de la placa de pozo profundo por centrifugación por 5 minutos a 1500 rpm. Después de la centrifugación, la mezcla se incuba a 37°C por 1.5 hr. La reacción se detiene por la adición de 20 μL de la Solución Reguladora de Parada (HCl 0.5N, Ácido Acético 0.08M). En este punto, el ensayo continúa con la fase de extracción robótica o se congela por varios días a -80°C.

La extracción de los grupos acetato- ^3H enzimáticamente divididos de la mezcla de reacción se logra con el solvente TBME (t-butil metil éter) utilizando la estación de trabajo Tomtec Quadra 96. Un programa se escribe para adicionar 200 μL de TBME a una placa de 96 "pozos profundo". La estación de trabajo se programa para aspirar 50 μL de aire seguido por 200 μL de TBME y finalmente otros 25 μL de aire, que se dispensan en cada pozo de la placa. Los contenidos del pozo profundo se mezclaron completamente midiendo con pipeta 160 μL de arriba a abajo 10 veces. Antes de la adición del TBME a la mezcla de reacción, es necesario "pre-mojar" las boquillas de la pipeta con TBME para prevenir que el goteo del solvente durante la transferencia a la placa de pozo profundo. Las fases orgánica y acuosa en el pozo profundo se separan por centrifugación a 1500 rpm por 5 min. Se adiciona el cóctel del líquido centelleo Opti-Phase Supermix (200 μL) (Wallac) a cada pozo de la placa de 96-pozos Trilux (Wallac). El pozo profundo y las placas Trilux se colocan otra vez en la estación de trabajo programada para aspirar 25 μL de aire en las boquillas de la pipeta seguido por 100 μL de la fase superior de TBME y se transfiere esto a la placa Trilux. Las soluciones se mezclan pipeteando y expulsando 50 μL , cinco veces, dentro del mismo pozo. La placa Trilux se cubre con película clara y se lee en el contador de centelleo líquido y lumuniscencia 1450 MicroBeta Trilux (Wallac) con un sofocante de color/químico y corrección dpm.

Con el fin de determinar los valores de IC_{50} , los datos se analizaron en una hoja de cálculo. Los análisis requieren una corrección para la luminiscencia fondo que se logra deduciendo los valores dpm de los pozos sin el sustrato ^3H de los pozos experimentales. Los valores dpm corregidos junto con las concentraciones de los compuestos se utilizan para calcular la IC_{50} utilizando la función Spline definida por el usuario. Esta función utiliza técnicas de regresión lineal entre los puntos de los datos para calcular la concentración de los compuestos que produjeron el 50% de inhibición. Los resultados se muestran en la Tabla B2.

TABLA B2

Compuesto	Actividad Enzima HDA IC_{50} (μM)
CMD1	0.032
CMD2	0.063
CMD3	0.014
CMD4	0.014
CMD5	0.016
CMDC	> 10

Ejemplo B3

La línea celular del tumor humano de pulmón de célula no-pequeña A549 se adquirió de American Type Culture Collection, Rockville, MD. La línea celular es libre de contaminación con *Mycoplasma* (Sistema de Detección Rápido por Gen-Probe, Inc., San Diego, CA) y contaminación viral (prueba MAP por MA BioServices, Inc., Rockville, MD). La línea celular se propaga y expande en medio RPMI 1640 que contiene 10% de FBS caliente-inactivado (Life Technologies, Grand Island, NY). Las expansiones de las células para la implantación se realizan en fábricas de célula (NUNC, adquirida de Fisher Scientific, Springfield, NJ). Las células se cosecharon a una confluencia del 50-90%, se lavan una vez con HBSS que contiene FBS al 10%, y se suspenden en HBSS al 100%.

Ratones atímicos hembras (*nu/nu*) hembras no consanguíneas ("Hsd:Athymic Nude-nu" from Harlan Sprague Dawley, Indianapolis, IN) se anestesiaron con Metofane (Mallinckrodt Veterinary, Inc., Mundelein, IL), y 100 μL de la suspensión celular que contiene 1×10^7 células se inyecta vía subcutánea en la región axilar derecha (lateral) de cada animal. Los tumores se dejan crecer por aproximadamente 20 días hasta que se logra un volumen de -100 mm^3 . En este punto, los ratones que llevan los tumores con morfología y tamaño aceptable se clasifican en grupos de ocho para el estudio. El proceso de clasificación produce los grupos balanceados con respecto al promedio y rango del tamaño del tumor. La actividad antitumor se expresa como el % T/C, comparando las diferencias en volúmenes del tumor para el grupo de tratamiento (T) para el grupo control vehículo (C). Las regresiones se calculan utilizando la fórmula: $(1 - T/T_0) \times 100\%$, donde T es el volumen del tumor para el grupo de tratamiento en el final del experimento, y T_0 es el volumen del tumor en el inicio del experimento.

ES 2 292 610 T3

CMD1 se administra vía intravenosa, una vez al día 5x/semana por tres semanas, a dosis de 10, 25, 50, o 100 mg/kg. La concentración de DMSO final es 10%. Cada grupo de prueba tiene ocho ratones. Los tumores se midieron, y se registra el peso corporal de cada animal. La Tabla B3 muestra los resultados en el día 41.

TABLA B3

COMPUESTO	DOSIS (mg/kg)	Δ VOLUMEN TUMOR PROMEDIO * ¹ (mm ³ ± SEM* ³)	% T/C	Δ % PESO CORPORAL * ² (% ± SEM* ³)
10% DMSO/D5W* ⁴	-	376 ± 55	-	+11.9 ± 0.2
CMD1	10	121 ± 27	32	+ 1.3 ± 0.3
CMD1	25	77 ± 32	20	- 0.9 ± 0.3
CMD1	50	57 ± 10	15	- 0.4 ± 0.3
CMD1	100	28 ± 25	7	+ 0.4 ± 0.3
Nota: *1. Diferencia en volumen del tumor promedio por un grupo de animales en el final del experimento menos el volumen tumor promedio en el inicio. *2. Diferencia en el peso corporal para un grupo de animales en el final del experimento menos el volumen del tumor promedio en el inicio. *3. Error estándar del promedio. *4. 5% inyección de dextrosa, USP.				

Ejemplo B4

El Ejemplo B3 se repite excepto que se utiliza CMD2. La Tabla B4 muestra los resultados.

TABLA B4

COMPUESTO	DOSIS (mg/kg)	Δ VOLUMEN TUMOR PROMEDIO (mm ³ ± SEM)	% T/C	Δ % PESO CORPORAL (% ± SEM)
10% DMSO/D5W	-	135 ± 43	-	+ 6.7 ± 1.1
CMD2	25	37 ± 16	27	- 4.2 ± 2.5
CMD2	50	29 ± 15	21	- 2.9 ± 1.5

Ejemplo B5

El Ejemplo B3 se repite excepto que se utiliza, la línea célula tumoral del colon HCT116, en lugar de la línea celular A549. La línea celular HCT116 también se obtiene de American Type Culture Collection, Rockville, MD, y la línea celular es libre de contaminación con *Mycoplasma* y contaminación viral. Los resultados se registraron en el día 34 y se muestran en la Tabla B5.

TABLA B5

COMPUESTO	DOSIS (mg/kg)	Δ VOLUMEN TUMOR PROMEDIO (mm ³ ± SEM)	% T/C	Δ % PESO CORPORAL (% ± SEM)
10% DMSO/D5W	-	759 ± 108	-	- 0.4 ± 0.4
CMD1	50* ¹⁰	186 ± 40	25	- 7.4 ± 0.8

ES 2 292 610 T3

CMD1	100	140 ± 38	18	- 3.2 ± 0.4
Nota: *10. Siete ratones se probaron en este grupo.				

Ejemplo B6

El Ejemplo B4 se repite excepto que se utiliza la línea celular de tumor del colon HCT116 en lugar de la línea celular A549. La HCT116 también se obtiene de American Type Culture Collection, Rockville, MD, y la línea celular es libre de contaminación con *Mycoplasma* y contaminación viral. Los resultados se registraron en el día 34 y se muestran en la Tabla B6.

TABLA B6

COMPUESTO	DOSIS (mg/kg)	Δ VOLUMEN TUMOR PROMEDIO (mm ³ ± SEM)	% T/C	Δ % PESO CORPORAL (% ± SEM)
10% DMSO/D5W	-	759 ± 108	-	- 0.4 ± 0.4
CMD2	10	422 ± 75	56	-10.2 ± 0.5
CMD2	25	305 ± 47	40	- 7.0 ± 0.2
CMD2	50	97 ± 30	13	- 7.3 ± 0.3
CMD2	100	132 ± 30	17	- 9.4 ± 0.4

Ejemplo B7

Se utilizó el enlace Anexina V como un marcador para los estados inmaduros de la apoptosis. Las células A549, HCT116 y Normal Dermal Human Fibroblasts (NDHF) se trataron por separado con cuatro de los compuestos (CMD1, CMD2, CMD3 y CMD4) por 24 o 48 horas, se tiñeron con anexina V y se compararon con las células tratadas de manera similar con el vehículo (DMSO). Las células se examinaron por microscopía de fluorescencia. Aquellos que experimentan apoptosis muestran tinción en la membrana verde fluorescente. La viabilidad se ensaya por la contratinción, yoduro de propidio. Las células detectadas por fluorescencia roja no son viables. Un pequeño porcentaje de A549 y la mayoría de las células HCT116 mostraron tinción en la superficie celular con anexina V después de 24 horas de exposición a cada uno de los cuatro compuestos. Después de 48 horas de tratamiento, la mayoría de las células A549 y HCT116 tiñeron con anexina V y/o yoduro de propidio indicando que los compuestos inducen la muerte celular apoptótica. En contraste, las células NDHF no muestran una tinción apreciable con anexina V después de 24 horas de exposición y tinción limitada con la anexina V en las células CMD3 después de 48 horas. Estos datos muestran que las células NDHF experimentan en forma predominante detención de crecimiento no-letal bajo el tratamiento del compuesto, consistente con el perfil del ciclo celular.

Los resultados de la tinción demuestran que los compuestos de hidroximato de la presente invención causan a las células tumorales muerte por apoptosis, mientras que causan a los fibroblastos normales en forma predominante experimentar la detención en el ciclo celular, demostrando claramente la eficacia selectiva de los presentes compuestos.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, no se pueden excluir los errores u omisiones y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.

Documentos Patentes citados en la descripción

- WO 9855449 A [0004]
- WO 9531977 A [0004]
- WO 0138322 A [0004]
- EP 0847992 A [0078]

Literatura no-patente citada en la descripción

• *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1995, vol. 68, 2355-2362 [0051]

5 • **ALLEY MC** *et al. Cancer Res.*, 1988, vol. 48, 589-601 [0075]

10

15

20

25

30

35

40

45

50

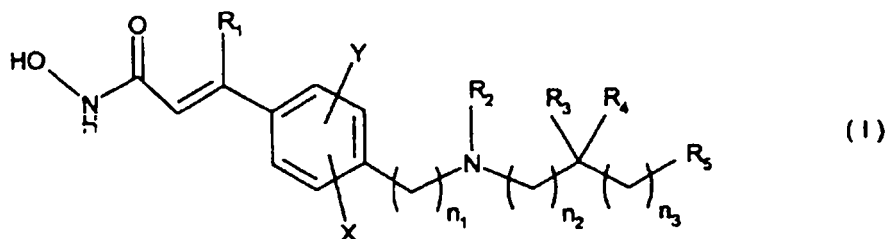
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde

R_1 es un H, halo, o un alquilo C_1-C_6 de cadena lineal;

R_2 se selecciona de un H, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilalquilo C_4-C_9 , cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $-(CH_2)_n C(O)R_6$, $-(CH_2)_n OC(O)R_6$, aminoacil, $HONC(O)-CH=C(R_1)-$ aril-alquil- y $-(CH_2)nR_7$;

R_3 y R_4 son iguales o diferentes e independientemente un H, alquilo C_1-C_6 , acil o acilamino, o R_3 y R_4 juntos con el carbono al cual están unidos representan un $C=S$, o $C=NR_8$, o R_2 junto con el nitrógeno al cual está unido y R_3 junto con el carbono al cual está unido pueden formar un heterocicloalquilo C_4-C_9 , un heteroarilo, un poliheteroaril, un poliheterociclo no-aromático, o un anillo poliheterociclo arilo y no-arilo mezclado;

R_5 se selecciona de un cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , acil, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, policiclo aromático, policiclo no-aromático, policiclo arilo y no-arilo mezclado, poliheteroaril, poliheterociclo no-aromático, y poliheterociclo arilo y no-arilo mezclado;

n , n_1 , n_2 y n_3 son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de 0-6;

X y Y son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de un H, halo, alquilo C_1-C_4 , NO_2 , $C(O)R_1$, OR_9 , SR_9 , CN , y $NR_{10}R_{11}$;

R_6 se selecciona de un H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR_{12} , y $NR_{13}R_{14}$;

R_7 se selecciona de OR_{15} , SR_{15} , $S(O)R_{16}$, SO_2R_{17} , $NR_{13}R_{14}$, y $NR_{12}SO_2R_6$;

R_8 se selecciona de un H, OR_{15} , $NR_{13}R_{14}$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo;

R_9 se selecciona de un alquilo C_1-C_4 y $C(O)$ -alquilo;

R_{10} y R_{11} son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de un H, alquilo C_1-C_4 , y $-C(O)$ -alquilo;

R_{12} se selecciona de un H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilalquilo C_4-C_9 , arilo, policiclo arilo y no-arilo mezclado, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo;

R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de un H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, aminoacil, o R_{13} y R_{14} junto con el nitrógeno al cual están unidos son heterocicloalquilo C_4-C_9 , heteroarilo, poliheteroaril, poliheterociclo no-aromático o poliheterociclo arilo y no-arilo mezclado;

R_{15} se selecciona de un H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y $(CH_2)_m ZR_{12}$;

R_{16} se selecciona de un alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , arilo, heteroarilo, poliheteroaril, arilalquilo, heteroarilalquilo y $(CH_2)_m ZR_{12}$;

R_{17} se selecciona de alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , arilo, policiclo aromático, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, poliheteroaril y $NR_{13}R_{14}$;

m es un número entero seleccionado de 0 a 6; y

ES 2 292 610 T3

Z se selecciona de O, NR₁₃, S y S(O);

en donde los términos dados tienen los siguientes significados:

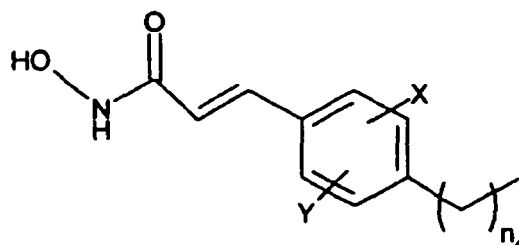
- 5 “alquilo” es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado que es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, incluyendo la insaturación (i.e. hay uno o más enlaces C-C dobles o triples), acil, cicloalquilo, halo, oxialquilo, alquilamino, aminoalquilo, acilamino y OR₁₅;
- 10 “cicloalquilo” es un grupo cicloalquilo C₃-C₉ que es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un alquilo C₁-C₆, halo, hidroxilo, aminoalquilo, oxialquilo, alquilamino, y OR₁₅;
- 15 “cicloalquilalquilo” es un radical de la fórmula -(CH₂)_{n5}-cicloalquilo en donde n₅ es un número de 1-6 y es no sustituido o sustituido en la porción alquilo o en la porción cicloalquilo por un sustituyente enumerado arriba para el alquilo y el cicloalquilo;
- 20 “heterocicloalquilo” es un anillo alifático de 3 a 9 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de un nitrógeno, azufre y oxígeno y es no sustituido o sustituido en los átomos de carbono por uno o más sustituyentes alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, halo, amino, alquilamino y OR₁₅, en donde los heteroátomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por un alquilo C₁-C₄, arilalquilo, y heteroarilalquilo, acil, aminoacil, alquilsulfonil, y arilsulfonil;
- 25 “arilo” es un fenil y fenil sustituido por uno o más sustituyentes alquilo C₁-C₆, cicloalquilalquilo, O(CO)alquilo, oxialquilo, halo, nitro, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilo cetona, nitrilo, carboxialquilo, alquilsulfonil, aminosulfonil, arilsulfonil, y OR₁₅;
- 30 “arilalquilo” es un grupo de la fórmula -(CH₂)_{n5}-arilo, -(CH₂)_{n5-1}-(CH₂)-(CH₂)_{n5}-arilo o -(CH₂)_{n5-1}CH(aril)(aril), en donde n₅ es un número de 1-6 y en donde arilalquilo es no sustituido o sustituido en la fracción alquilo o la fracción arilo o ambas según lo descrito arriba para el alquilo y el arilo;
- 35 “heteroarilo” es un anillo aromático de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y es no sustituido o sustituido en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de un alquilo u otro sustituyente heteroarilo, en donde los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por R₁₃, especialmente por un alquilo C₁-C₄, acil, aminoacil, y sulfonil;
- 40 “heteroarilalquilo” es un grupo de la fórmula -(CH₂)_{n5}-heteroarilo en donde el heteroarilo y n₅ son según lo definido arriba y el grupo de enlace se conecta a un carbono o un nitrógeno de la porción heteroarilo;
- 45 “policiclo aromático” es un naftil o naftil sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un alquilo C₁-C₆, cicloalquilalquilo, oxialquilo, halo, nitro, amino, alquilamino, aminoalquilo, cetona alquilo, nitrilo, carboxialquilo, alquilsulfonil, arilsulfonil, aminosulfonil y OR₁₅;
- “policiclo no-aromático” es un sistema de anillo fundido bicíclico o tricíclico donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros y cada anillo contiene cero, 1 o más dobles y/o triples enlaces, en donde un policiclo no-aromático es no sustituido o sustituido según lo descrito arriba para el cicloalquilo;
- 50 “aminoacil” es un grupo de la fórmula -C(O)-(CH₂)_n-C(H)(NR₁₃R₁₄)-(CH₂)_n-R₅;
- “policiclos arilo y no arilo mezclados” son sistemas de anillos fundidos bicíclicos o tricíclicos donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros y al menos un anillo es aromático, en donde los policiclos arilo y no arilo mezclados son no sustituidos o sustituidos por un nitro o según lo descrito arriba para el cicloalquilo;
- 55 “poliheteroaril” es un sistema de anillo fundido bicíclico o tricíclico donde cada anillo puede ser independientemente de 5 o 6 miembros y contener de 1-4 heteroátomos escogidos de O, N o S tal que el sistema de anillo fundido sea aromático, en donde el poliheteroaril es no sustituido o sustituido en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de un alquilo y un sustituyente de la fórmula -O-(CH₂CH=CH(CH₃)(CH₂))₁₋₃H y en donde los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por R₁₃, especialmente por un alquilo C₁-C₄, acil, aminoacil, y sulfonil;
- 60 “poliheterociclo no-aromático” es un sistema de anillo fundido bicíclico o tricíclico donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros, puede contener de 1-4 heteroátomos escogidos de O, N o S y contener cero o uno o más enlaces C-C dobles o triples, en donde un poliheterociclo no-aromático es no sustituido o sustituido en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes alquilo y en donde los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por R₁₃, especialmente por un alquilo C₁-C₄, acil, aminoacil, y sulfonil;
- 65 “poliheterociclos arilo y no-arilo mezclados” son sistemas de anillos fundidos bicíclicos o tricíclicos donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros, puede contener uno o más heteroátomos escogidos de O, N o S, y al menos uno de los anillos debe ser aromático, en donde los poliheterociclos arilo y no-arilo mezclados son no sustituidos o sustituidos en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de -N-OH, =N-OH y alquilo y en donde los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por R₁₃, especialmente por un alquilo C₁-C₄, acil, aminoacil, y sulfonil;

ES 2 292 610 T3

“acil” es un grupo de la fórmula $-C(O)-W$, $-OC(O)-W$, $-C(O)-O-W$ y $-C(O)NR_{13}R_{14}$, donde W es R_{16} , H o cicloalquilalquilo;

“acilamino” es un grupo de la fórmula $-N(R_{12})C(O)-W$, $-N(R_{12})C(O)-O-W$, y $-N(R_{12})C(O)-NHOH$, en donde R_{12} y W son según lo definido arriba; y en donde

“ $HON-C(O)-CH=C(R_1)$ -aril-alquil-” es un grupo de la fórmula



en donde n_4 es 0-3 y X y Y son según lo definido arriba;

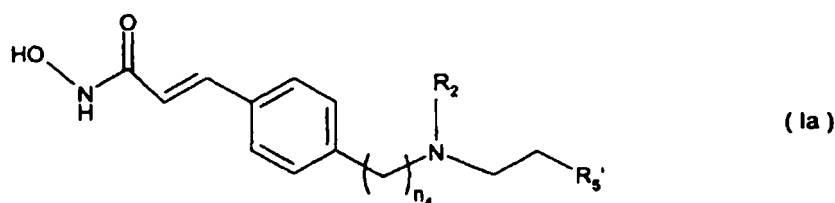
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en donde cada uno de R_1 , X , Y , R_3 , y R_4 es un H.

3. Un compuesto de la reivindicación 2 en donde uno de n_2 y n_3 es cero y el otro es 1.

4. Un compuesto de la reivindicación 3 en donde R_2 es un H o $-CH_2-CH_2-OH$.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula Ia



en donde

n_4 es 0-3,

R_2 se selecciona de un H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $-(CH_2)_n C(O)R_6$, aminoacil y $-(CH_2)_n R_7$;

R_5' es un heteroarilo, heteroarilalquilo, un policiclo aromático, un policiclo no-aromático, un policiclo arilo y no-arilo mezclado, poliheteroaril, o un poliheterociclo arilo y no-arilo mezclado,

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula Ia

en donde

n_4 es 0-3,

R_2 se selecciona de un H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $-(CH_2)_n C(O)R_6$, aminoacil y $-(CH_2)_n R_7$;

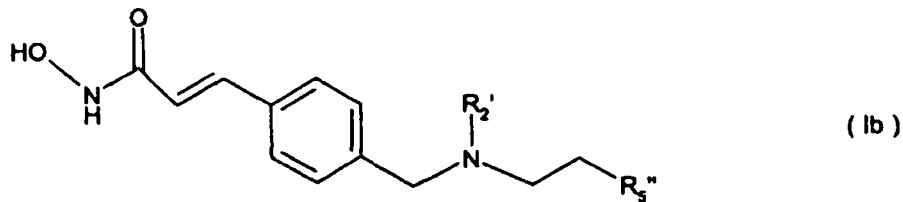
R_5' es un arilo, arilalquilo, un policiclo aromático, un policiclo no-aromático o un policiclo arilo y no-arilo mezclado,

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

7. Un compuesto de la reivindicación 6 en donde R_5' es un arilo o arilalquilo.

8. Un compuesto de la reivindicación 7 en donde R_5' es un p-fluorofenil, p-clorofenil, p-O-C₁-C₄ alquilfenil, p-alquilfenil C₁-C₄, bencil, orto, meta o para-fluorobencil, orto, meta o para-clorobencil, o orto, meta o para-mono, di o tri-O-alquilbencil C₁-C₄.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula Ib



en donde

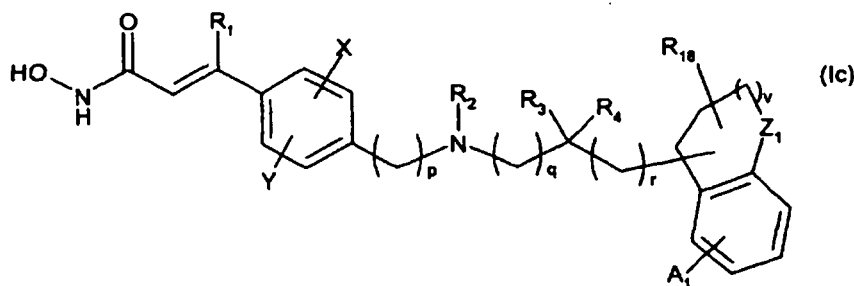
R_2' se selecciona de un H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₆, cicloalquilalquilo, $-(CH_2)_{2-4}OR_{21}$ donde R_{21} es un H, metil, etil, propil, o isopropil, y

R_5'' es no sustituido o sustituido 1H-indol-3-il, benzofuran-3-il o quinolin-3-il, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

10. Un compuesto de la reivindicación 9 en donde R_5'' es 1H-indol-3-il o quinolin-3-il, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

11. Un compuesto de la reivindicación 9 en donde R_5'' es un 1H-indol-3-il sustituido o un benzofuran-3-il sustituido.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula Ic



en donde

el anillo que contiene Z_1 es un aromático o no-aromático, donde los anillos no-aromáticos son saturados o insaturados,

Z_1 es O, S o N- R_{20} ;

R_{18} es un H, halo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, o heteroarilo;

R_{20} es un H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, acil o sulfonil;

A_1 es 1, 2 o 3 sustituyentes que son independientemente H, alquilo C₁-C₆, $-OR_{19}$, halo, alquilamino, aminoalquilo, halo, o heteroarilalquilo;

R_2 se selecciona de un H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $-(CH_2)_n C(O)R_6$, aminoacil y $-(CH_2)_n R_7$;

R_{19} se selecciona de un H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo;

v es 0, 1 o 2,

p es 0-3, y

q es 1-5 y r es 0 o

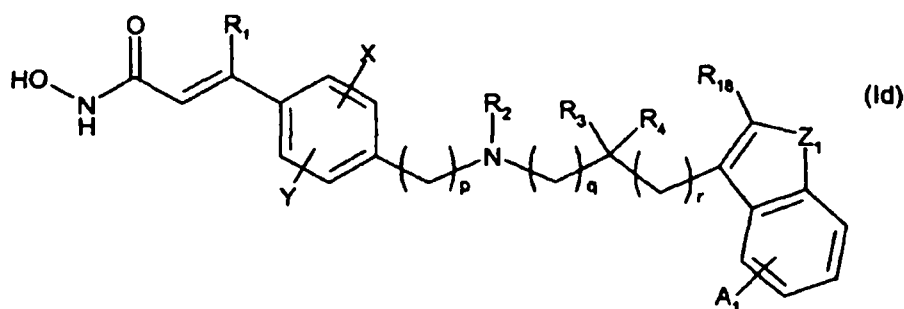
q es 0 y r es 1-5,

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

13. Un compuesto de la reivindicación 12 en donde Z_1 es N- R_{20} .

14. Un compuesto de la reivindicación 12 en donde R_2 es un H o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ y la suma de q y r es 1.

15. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula Id



en donde

Z_1 es O, S o N- R_{20} ,

R_{18} es un H, halo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenil no sustituido, fenil sustituido, o heteroarilo,

R_{20} es un H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, acil o sulfonil;

A_1 es 1, 2 o 3 sustituyentes que son independientemente H, alquilo C₁-C₆, $-\text{OR}_{19}$, o halo,

R_{19} se selecciona de un H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y $-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2))_{1-3}\text{H}$;

p es 0-3, y

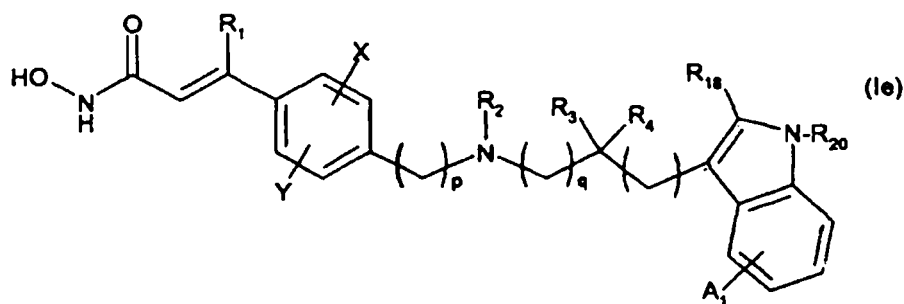
q es 1-5 y r es 0 o

q es 0 y r es 1-5,

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

16. Un compuesto de la reivindicación 15 en donde R_2 es un H o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ y la suma de q y r es 1.

17. Un compuesto de la reivindicación 12 de la fórmula Ie



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

ES 2 292 610 T3

18. Un compuesto de la reivindicación 17 en donde R_{18} es un H, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_4 , cicloalquilo C_3 - C_7 , fenil o heteroarilo.

19. Un compuesto de la reivindicación 17 en donde R_2 es un H, o $-(CH_2)_pCH_2OH$ y en donde p es 1-3.

20. Un compuesto de la reivindicación 19 en donde R_1 es un H y X y Y son cada uno H, y en donde q es 1-3 y r es 0 o en donde q es 0 y r es 1-3.

21. Un compuesto de la reivindicación 17 en donde R₁₈ es un H, metil, etil, t-butil, trifluorometil, ciclohexil, fenil, 4-metoxifenil, 4-trifluorometilfenil, 2-furanil, 2-tiofenil, o 2-, 3- o 4-piridil.

22. Un compuesto de la reivindicación 21 en donde R_2 es un H, o $-(CH_2)_pCH_2OH$.

23. Un compuesto de la reivindicación 22 en donde p es 1-3.

24. Un compuesto de la reivindicación 23 en donde R_1 es un H y X y Y son cada uno H, y en donde q es 1-3 y r es 0 o en donde q es 0 y r es 1-3.

25. Un compuesto de la reivindicación 24 en donde R₂ es un H o -CH₂-CH₂-OH y la suma de q y r es 1.

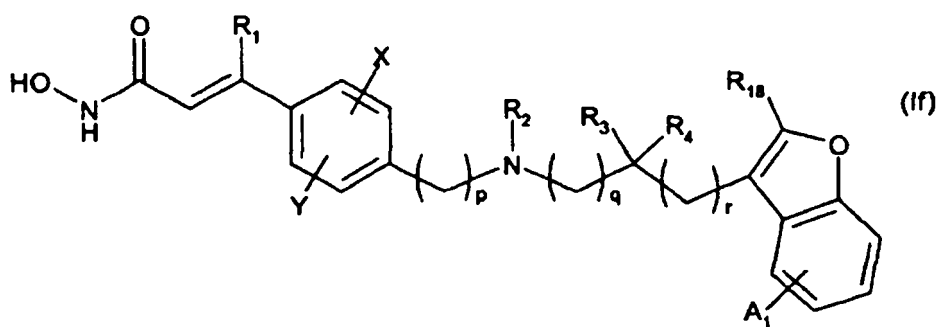
26. Un compuesto de la reivindicación 17 en donde R_{20} es un H o alquilo C_1-C_6 .

27. Un compuesto de la reivindicación 17 se selecciona del grupo que consiste de N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-hidroxi-etil)]-2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

28. Un compuesto de la reivindicación 27 que es N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-hidroxietyl)[2-(1H-indol-3-il)etyl]-amino] metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

29. Un compuesto de la reivindicación 27 que es N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

30. Un compuesto de la reivindicación 12 de la fórmula If



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

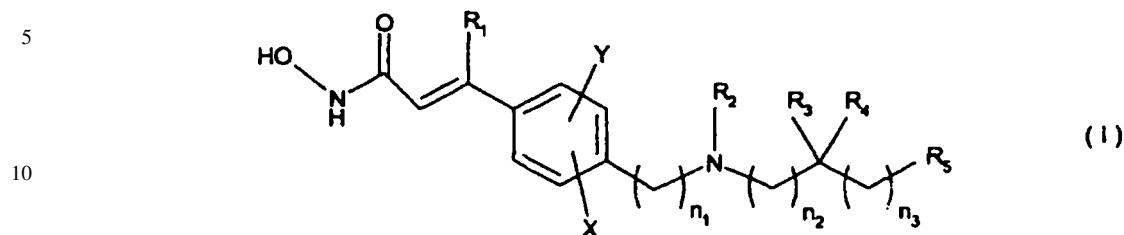
31. Un compuesto de la reivindicación 30 en donde R_2 es un H o $-(CH_2)_pCH_2OH$ y p es 1-3.

32. Un compuesto de la reivindicación 31 en donde R_1 es un H y X y Y son cada uno H, y en donde q es 1-3 y r es 0 o en donde q es 0 y r es 1-3.

33. Un compuesto de la reivindicación 32 en donde R_2 es un H o $-CH_2-CH_2-OH$ y la suma de q y r es 1.

34. Un compuesto de la reivindicación 30 que es N-hidroxi-3-[4-[[[2-(benzofur-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

35. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva farmacéuticamente de un compuesto de fórmula I



15 en donde

R_1 es un H, halo, o un alquilo C_1-C_6 de cadena lineal;

20 R_2 se selecciona de un H, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilalquilo C_4-C_9 , cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, $-(CH_2)_nOC(O)R_6$, aminoacil, $HONC(O)-CH=C(R_1)-$ aril-alquil- y $-(CH_2)_nR_7$;

25 R_3 y R_4 son iguales o diferentes e independientemente un H, alquilo C_1-C_6 , acil o acilamino, o R_3 y R_4 juntos con el carbono al cual están unidos representan un $C=S$, o $C=NR_8$, o R_2 junto con el nitrógeno al cual este se une y R_3 junto con el carbono al cual está unido pueden formar un heterocicloalquilo C_4-C_9 , un heteroarilo, un poliheteroaril, un poliheterociclo no-aromático, o un anillo poliheterociclo arilo y no-arilo mezclado;

30 R_5 se selecciona de cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , acil, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, policiclo aromático, policiclo no-aromático, policiclo arilo y no-arilo mezclado, poliheteroaril, no-aromático poliheterociclo, y poliheterociclo arilo y no-arilo mezclado;

n , n_1 , n_2 y n_3 son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de 0-6;

35 X y Y son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de H, halo, alquilo C_1-C_4 , NO_2 , $C(O)R_1$, OR_9 , SR_9 , CN , y $NR_{10}R_{11}$;

R_6 se selecciona de un H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR_{12} , y $NR_{13}R_{14}$;

40 R_7 se selecciona de OR_{15} , SR_{15} , $S(O)R_{16}$, SO_2R_{17} , $NR_{13}R_{14}$, y $NR_{12}SO_2R_6$;

R_8 se selecciona de un H, OR_{15} , $NR_{13}R_{14}$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo;

45 R_9 se selecciona de alquilo C_1-C_4 y $C(O)-$ alquilo;

R_{10} y R_{11} son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de H, alquilo C_1-C_4 , y $-C(O)-$ alquilo;

50 R_{12} se selecciona de un H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilalquilo C_4-C_9 , arilo, policiclo arilo y no-arilo mezclado, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo;

55 R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, aminoacil, o R_{13} y R_{14} junto con el nitrógeno al cual están unidos son un heterocicloalquilo C_4-C_9 , heteroarilo, poliheteroaril, poliheterociclo no-aromático o poliheterociclo arilo y no-arilo mezclado;

R_{15} se selecciona de un H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y $(CH_2)_mZR_{12}$;

60 R_{16} se selecciona de un alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , arilo, heteroarilo, poliheteroaril, arilalquilo, heteroarilalquilo y $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{17} se selecciona de un alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , arilo, policiclo aromático, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, poliheteroaril y $NR_{13}R_{14}$;

65 m es un número entero seleccionado de 0 a 6; y

Z se selecciona de O, NR_{13} , S y $S(O)$;

ES 2 292 610 T3

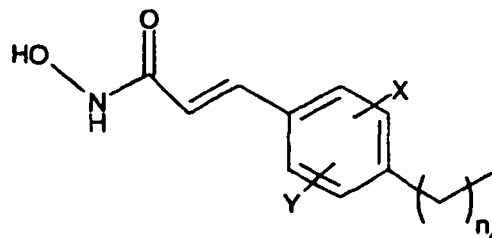
en donde los términos dados tienen los siguientes significados:

- “alquilo” es un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado que es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, incluyendo la insaturación (i.e. hay uno o más enlaces C-C dobles o triples), acil, cicloalquilo, halo, oxialquilo, alquilamino, aminoalquilo, acilamino y OR_{15} ;
- “cicloalquilo” es un grupo cicloalquilo C_3-C_9 que es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionado de un alquilo C_1-C_6 , halo, hidroxilo, aminoalquilo, oxialquilo, alquilamino, y OR_{15} ;
- “cicloalquilalquilo” es un radical de la fórmula $-(CH_2)_{n_5}$ -cicloalquilo en donde n_5 es un número de 1-6 y es no sustituido o sustituido en la porción alquilo o en la porción cicloalquilo por un sustituyente enumerado arriba para el alquilo y el cicloalquilo;
- “heterocicloalquilo” es un anillo alifático de 3 a 9 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionado del nitrógeno, azufre y oxígeno y es no sustituido o sustituido en los átomos de carbono por uno o más sustituyentes alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, halo, amino, alquilo amino y OR_{15} , en donde los heteroátomos del nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por un alquilo C_1-C_4 , arilalquilo, y heteroarilalquilo, acil, aminoacil, alquilsulfonil, y arilsulfonil;
- “arilo” es un fenil y fenil sustituido por uno o más sustituyentes alquilo C_1-C_6 , cicloalquilalquilo, $O(CO)$ alquilo, oxialquilo, halo, nitro, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilo cetonas, nitrilo, carboxialquilo, alquilsulfonil, aminosulfonil, arilsulfonil, y OR_{15} ;
- “arilalquilo” es un grupo de la fórmula $-(CH_2)_{n_5}$ -arilo, $-(CH_2)_{n_5-1}-(CH_{aril})-(CH_2)_{n_5}$ -arilo o $-(CH_2)_{n_5-1}CH(aril)(aril)$, en donde n_5 es un número de 1-6 y en donde arilalquilo es no sustituido o sustituido en la fracción alquilo o la fracción arilo o ambas según lo descrito arriba para el alquilo y arilo;
- “heteroarilo” es un anillo aromático de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y es no sustituido o sustituido en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo y otro heteroarilo sustituyente, en donde los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por R_{13} , especialmente por un alquilo C_1-C_4 , acil, aminoacil, y sulfonil;
- “heteroarilalquilo” es un grupo de la fórmula $-(CH_2)_{n_5}$ -heteroarilo en donde heteroarilo y n_5 son según lo definido arriba y el grupo de enlace se conecta a un carbono o a un nitrógeno de la porción heteroarilo;
- “policiclo aromático” es un naftil o naftil sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un alquilo C_1-C_6 , cicloalquilalquilo, oxialquilo, halo, nitro, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilo cetonas, nitrilo, carboxialquilo, alquilsulfonil, arilsulfonil, aminosulfonil y OR_{15} ;
- “policiclo no-aromático” es un sistema de anillo fundido bicíclico o tricíclico donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros y cada anillo contiene cero, 1 o más dobles y/o triples enlaces, en donde un policiclo no-aromático es no sustituido o sustituido según lo descrito arriba para el cicloalquilo;
- “aminoacil” es un grupo de la fórmula $-C(O)-(CH_2)_n-C(H)(NR_{13}R_{14})-(CH_2)_n-R_5$;
- “policiclos arilo y no arilo mezclados” son sistemas de anillos fundidos bicíclicos o tricíclicos donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros y al menos un anillo es aromático, en donde los policiclos arilo y no arilo mezclados son no sustituidos o sustituidos por un nitro o según lo descrito arriba por un cicloalquilo;
- “poliheteroaril” es un sistema de anillo fundido bicíclico o tricíclico donde cada anillo puede ser independientemente de 5 o 6 miembros y contener de 1-4 heteroátomos escogidos de O, N o S tal que el sistema de anillo fundido es aromático, en donde el poliheteroaril es no sustituido o sustituido en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de un alquilo y un sustituyente de la fórmula $-O-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$ y en donde los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por R_{13} , especialmente por un alquilo C_1-C_4 , acil, aminoacil, y sulfonil;
- “poliheterociclo no-aromático” es un sistema de anillo fundido bicíclico o tricíclico donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros, contener de 1-4 heteroátomos escogidos de O, N o S y contener cero o uno o más enlaces C-C dobles o triples, en donde un poliheterociclo no-aromático es no sustituido o sustituido en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes alquilo y en donde los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por R_{13} , especialmente por un alquilo C_1-C_4 , acil, aminoacil, y sulfonil;
- “poliheterociclos arilo y no-arilo mezclados” son sistemas de anillos fundidos bicíclicos o tricíclicos donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros, contener uno o más heteroátomos escogidos de O, N o S, y al menos uno de los anillos debe ser aromático, en donde los poliheterociclos arilo y no-arilo mezclados son no sustituidos o sustituidos en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de $-N-OH$, $=N-OH$ y alquilo y en donde los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por R_{13} , especialmente por un alquilo C_1-C_4 , acil, aminoacil, y sulfonil;

“acil” es un grupo de la fórmula -C(O)-W, -OC(O)-W, -C(O)-O-W y -C(O)NR₁₃R₁₄, donde W es R₁₆, H o cicloalquilalquilo;

“acilamino” es un grupo de la fórmula -N(R₁₂)C(O)-W, -N(R₁₂)C(O)-O-W, y -N(R₁₂)C(O)-NHOH, en donde R₁₂ y W son según lo definido arriba; y en donde

“HON-C(O)-CH=C(R₁)-aril-alquil-” es un grupo de la fórmula



en donde n₄ es 0-3 y X y Y son según lo definido arriba; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

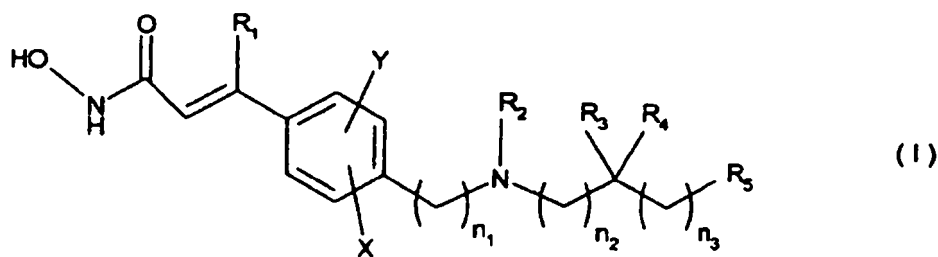
36. Una composición farmacéutica de la reivindicación 35 en donde el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo que consiste del N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-hidroxietil)[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

37. Una composición farmacéutica de la reivindicación 36 en donde el compuesto de fórmula I es el N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-hidroxietil)[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

38. Una composición farmacéutica de la reivindicación 36 en donde el compuesto de fórmula I es el N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

39. Una composición farmacéutica de la reivindicación 35 en donde el compuesto de fórmula I es el N-hidroxi-3-[4-[[[2-(benzofur-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

40. El uso de un compuesto de la fórmula I



en donde

R₁ es un H, halo, o un alquilo C₁-C₆ de cadena lineal;

R₂ se selecciona de un H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilalquilo C₄-C₉, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, -(CH₂)_nC(O)R₆, -(CH₂)_nOC(O)R₆, aminoacil, HONC(O)-CH=C(R₁)-aril-alquil- y -(CH₂)_nR₇;

R₃ y R₄ son iguales o diferentes e independientemente H, alquilo C₁-C₆, acil o acilamino, o R₃ y R₄ juntos con el carbono al cual están unidos representan C=S, o C=NR₈, o R₂ junto con el nitrógeno al cual este se une y R₃ junto con el carbono al cual está unido pueden formar un heterocicloalquilo C₄-C₉, un heteroarilo, un poliheteroaril, un poliheterociclo no-aromático, o un anillo poliheterociclo arilo y no-arilo mezclado;

R₅ se selecciona de cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, acil, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, policiclo aromático, policiclo no-aromático, policiclo arilo y no-arilo mezclado, poliheteroaril, no-aromático poliheterociclo, y poliheterociclo arilo y no-arilo mezclado;

n, n₁, n₂ y n₃ son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de 0-6;

ES 2 292 610 T3

X y Y son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de H, halo, alquilo C₁-C₄, NO₂, C(O)R₁, OR₉, SR₉, CN, y NR₁₀R₁₁;

5 R₆ se selecciona de un H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR₁₂, y NR₁₃R₁₄;

R₇ se selecciona de OR₁₅, SR₁₅, S(O)R₁₆, SO₂R₁₇, NR₁₃R₁₄, y NR₁₂SO₂R₆;

10 R₈ se selecciona de un H, OR₁₅, NR₁₃R₁₄, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo;

R₉ se selecciona de alquilo C₁-C₄ y C(O)-alquilo;

15 R₁₀ y R₁₁ son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de H, alquilo C₁-C₄, y -C(O)-alquilo;

R₁₂ se selecciona de un H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilalquilo C₄-C₉, arilo, policiclo arilo y no-arilo mezclado, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo;

20 R₁₃ y R₁₄ son iguales o diferentes e independientemente se seleccionan de H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, aminoacil, o R₁₃ y R₁₄ junto con el nitrógeno al cual están unidos son heterocicloalquilo C₄-C₉, heteroarilo, poliheteroaril, poliheterociclo no-aromático o poliheterociclo arilo y no-arilo mezclado;

25 R₁₅ se selecciona de un H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y (CH₂)_mZR₁₂;

R₁₆ se selecciona de un alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, poliheteroaril, arilalquilo, heteroarilalquilo y (CH₂)_mZR₁₂;

30 R₁₇ se selecciona de un alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, policiclo aromático, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, poliheteroaril y NR₁₃R₁₄;

m es un número entero seleccionado de 0 a 6; y

35 Z se selecciona de O, NR₁₃, S y S(O);

en donde los términos dados tienen los siguientes significados:

40 “alquilo” es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado que es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, incluyendo la insaturación (i.e. hay uno o más enlaces C-C dobles o triples), acil, cicloalquilo, halo, oxialquilo, alquilamino, aminoalquilo, acilamino y OR₁₅;

45 “cicloalquilo” es un grupo cicloalquilo C₃-C₉ que es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un alquilo C₁-C₆, halo, hidroxil, aminoalquilo, oxialquilo, alquilamino, y OR₁₅;

“cicloalquilalquilo” es un radical de la fórmula -(CH₂)_{n5}-cicloalquilo en donde n₅ es un número de 1-6 y es no sustituido o sustituido en la porción alquilo o en la porción cicloalquilo por un sustituyente enumerado arriba para el alquilo y cicloalquilo;

50 “heterocicloalquilo” es un anillo alifático de 3 a 9 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de un nitrógeno, azufre y oxígeno y es no sustituido o sustituido en los átomos de carbono por uno o más sustituyentes alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, halo, amino, alquilo amino y OR₁₅, en donde los heteroátomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por un alquilo C₁-C₄, arilalquilo, y heteroarilalquilo, acil, aminoacil, alquilsulfonil, y arilsulfonil;

55 “arilo” es un fenil y fenil sustituido por uno o más sustituyentes alquilo C₁-C₆, cicloalquilalquilo, O(CO)alquilo, oxialquilo, halo, nitro, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilo cetonas, nitrilo, carboxialquilo, alquilsulfonil, aminosulfonil, arilsulfonil, y OR₁₅;

60 “arilalquilo” es un grupo de la fórmula -(CH₂)_{n5}-arilo, -(CH₂)_{n5}-(CHaril)-(CH₂)_{n5}-arilo o -(CH₂)_{n5-1}CH(aril)(aril), en donde n₅ es un número de 1-6 y en donde el arilalquilo es no sustituido o sustituido en la fracción alquilo o la fracción arilo o ambas según lo descrito arriba para el alquilo y arilo;

65 “heteroarilo” es un anillo aromático de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y es no sustituido o sustituido en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo y otro heteroarilo sustituyente, en donde los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por R₁₃, especialmente por un alquilo C₁-C₄, acil, aminoacil, y sulfonil;

“heteroarilalquilo” es un grupo de la fórmula $-(CH_2)_{n_5}$ -heteroarilo en donde el heteroarilo y n_5 son según lo definido arriba y el grupo de enlace se conecta a un carbono o un nitrógeno de la porción heteroarilo;

“policiclo aromático” es un naftil o naftil sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilalquilo, oxialquilo, halo, nitro, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilo cetonas, nitrilo, carboxialquilo, alquilsulfonil, arilsulfonil, aminosulfonil y OR_{15} ;

“policiclo no-aromático” es un sistema de anillo fundido bicíclico o tricíclico donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros y cada anillo contiene cero, 1 o más enlaces dobles y/o triples, en donde un policiclo no-aromático es no sustituido o sustituido según lo descrito arriba para el cicloalquilo;

“aminoacil” es un grupo de la fórmula $-C(O)-(CH_2)_n-C(H)(NR_{13}R_{14})-(CH_2)_n-R_5$;

“policiclos arilo y no arilo mezclados” son sistemas de anillos fundidos bicíclicos o tricíclicos donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros y al menos un anillo es aromático, en donde los policiclos arilo y no arilo mezclados son no sustituidos o sustituidos por nitro o según lo descrito arriba para el cicloalquilo;

“poliheteroaril” es un sistema de anillo fundido bicíclico o tricíclico donde cada anillo puede ser independiente de 5 o 6 miembros y contener de 1-4 heteroátomos escogidos de O, N o S tal que el sistema de anillo fundido es aromático, en donde el poliheteroaril es no sustituido o sustituido en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de un alquilo y un sustituyente de la fórmula $-O-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$ y en donde los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por R_{13} , especialmente por un alquilo C_1 - C_4 , acil, aminoacil, y sulfonil;

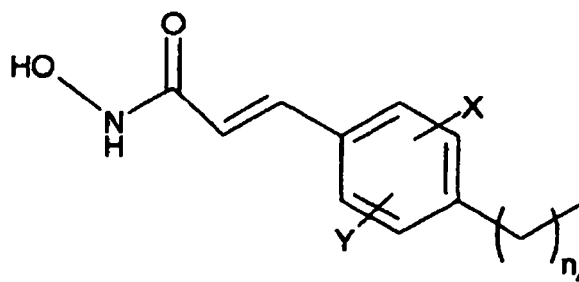
“poliheterociclo no-aromático” es un sistema de anillo fundido bicíclico o tricíclico donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros, contener de 1-4 heteroátomos escogidos de O, N o S y contener cero o uno o más enlaces C-C dobles o triples, en donde un poliheterociclo no-aromático es no sustituido o sustituido en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes alquilo y en donde los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por R_{13} , especialmente por un alquilo C_1 - C_4 , acil, aminoacil, y sulfonil;

“poliheterociclos arilo y no-arilo mezclados” son sistemas de anillos fundidos bicíclicos o tricíclicos donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros, contener uno o más heteroátomos escogidos de O, N o S, y al menos uno de los anillos debe ser aromático, en donde los poliheterociclos arilo y no-arilo mezclados son no sustituidos o sustituidos en un átomo de carbono por uno o más sustituyentes seleccionados de $-N-OH$, $=N-OH$ y alquilo y en donde los átomos de nitrógeno son no sustituidos o sustituidos por R_{13} , especialmente por un alquilo C_1 - C_4 , acil, aminoacil, y sulfonil;

“acil” es un grupo de la fórmula $-C(O)-W$, $-OC(O)-W$, $-C(O)-O-W$ y $-C(O)NR_{13}R_{14}$, donde W es R_{16} , H o cicloalquilalquilo;

“acilamino” es un grupo de la fórmula $-N(R_{12})C(O)-W$, $-N(R_{12})C(O)-O-W$, y $-N(R_{12})C(O)-NHOH$, en donde R_{12} y W son según lo definido arriba; y en donde

“ $HON-C(O)-CH=C(R_1)$ -aril-alquil-” es un grupo de la fórmula



en donde n_4 es 0-3 y X y Y son según lo definido arriba;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un desorden proliferativo en un mamífero.

41. El uso de acuerdo con la reivindicación 40 en donde el compuesto de fórmula I es la N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietil)[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

42. El uso de acuerdo con la reivindicación 40 en donde el compuesto de fórmula I es la N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.