

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 815 561**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 235/18 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2012** **E 17203156 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020** **EP 3321261**

54 Título: **Antagonistas de Hedgehog que tienen restos de unión al zinc**

30 Prioridad:

03.01.2011 US 201161429350 P

29.11.2011 US 201161564549 P

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

30.03.2021

73 Titular/es:

CURIS, INC. (50.0%)

4 Maguire Road

Lexington, MA 02421, US y

GENENTECH, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

CAI, XIONG;

QIAN, CHANGGENG y

ZHAI, HAIXIAO

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 815 561 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

Antagonistas de Hedgehog que tienen restos de unión al zinc

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Nº 61/429.350, presentada el 3 de enero de 2011 y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Nº 61/564.549, presentada el 29 de noviembre de 2011. La totalidad de las enseñanzas de las aplicaciones anteriores se incorporan aquí por referencia.

10

Antecedentes de la invención

La proteína Hedgehog (Hh) se identificó por primera vez en *Drosophila melanogaster* como un gen de polaridad de segmento implicado en el patrón embrionario (Nusslein-Voithard et al., *Roux. Arch. Dev. Biol.*, 193: 267-282 (1984)). Más tarde se encontró que aparecían tres ortólogos de *Drosophila hedgehog* (Sonic, Desert e Indian) en todos los vertebrados, incluyendo peces, aves y mamíferos. Desert hedgehog (Dhh) se expresa principalmente en los testículos, tanto en el desarrollo embrionario del ratón como en el roedor y ser humano adulto; Indian hedgehog (Ihh) está implicada en el desarrollo óseo durante la embriogénesis en la formación de huesos en el adulto; y, Sonic hedgehog (Shh) es expresada con niveles altos en el notocordio y placa del piso de embriones de vertebrados en desarrollo. Los ensayos con explantes así como la expresión ectópica de Shh en animales transgénicos han mostrado que Shh tiene una función clave en el patrón del tubo neural (Echelard et al., *Cell*, 75:1417-1430 (1993); Ericson et al., *Cell*, 81: 747-56 (1995); Marti et al., *Nature*, 375: 322-5 (1995); Krauss et al., *Cell*, 75: 1432-44 (1993); Riddle et al., *Cell*, 75: 1401-16 (1993); Roelink et al., *Cell*, 81: 445-55 (1995); Hynes et al., *Neuron*, 19: 15-26(1997)). Hh también tiene una función en el desarrollo de extremidades (Krauss et al., *Cell*, 75: 143-144 (1993); Laufer et al., *Cell*, 79: 993-1003 (1994)), somitas (Fan and Tessier-Lavigne, *Cell*, 79: 1175-86 (1994); Johnson et al., *Cell*, 79: 1165-73 (1994)), pulmones (Bellusci et al., *Develop.*, 124: 53-63 (1997) y piel (Oro et al., *Science*, 276: 817-21 (1997)).

Igualmente, Ihh y Dhh están implicadas en el desarrollo de células óseas, del intestino y germinales (Apelqvist et al., *Curr. Biol.*, 7: 80 1-4 (1997); Bellusci et al., *Development*, 124: 53-63 (1997); Bitgood et al., *Curr. Biol.*, 6: 298-304 (1996); Roberts et al., *Development*, 121: 3163-74 (1995)).

Shh humana es sintetizada como una proteína precursora de 45 kDa que es escindida de forma autocatalítica para dar un fragmento N-terminal de 20 kDa que es responsable de la actividad de señalización de hedgehog normal; y un fragmento C-terminal de 25 kDa que es responsable de la actividad de autoproteccionamiento en el que el fragmento N-terminal se conjuga con un resto de colesterol (Lee, J.J., et al. (1994) *Science*, 266: 1528- 1536; Bumcrot, D.A., et al. (1995), *Mol. Cell Biol.*, 15 : 2294-2303; Porter, J.A., et al. (1995) *Nature*, 374: 363-366). El fragmento N-terminal consiste en los restos de aminoácidos 24-197 de la secuencia precursora de longitud completa que permanece asociado a membrana a través del colesterol en su extremo C (Porter, J.A., et al. (1996) *Science*, 274: 255-258; Porter, J.A., et al. (1995) *Cell*, 86(2): 1-34). La conjugación del colesterol es responsable de la localización tisular de la señal de hedgehog.

En la superficie celular, se cree que la señal de Hh es transmitida por la proteína de 12 dominios transmembrana Patched (Ptc) (Hooper and Scott, *Cell*, 59: 751-65 (1989); Nakano et al., *Nature*, 341: 508-13 (1989)) y Smoothed similar a receptor acoplado a proteína G (Smo) (Alcedo et al., *Cell*, 86(22): 1-232 (1996); van den Heuvel and Ingham, *Nature*, 382: 547-551 (1996)). Pruebas tanto genéticas como bioquímicas apoyan un modelo de receptor donde Ptc y Smo son parte de un complejo de receptor de multicomponentes (Chen y Struhl, *Cell*, 87: 553-63 (1996); Marigo et al., *Nature*, 384: 176-9 (1996); Stone et al., *Nature*, 384: 129-34 (1996)). Tras la unión de Hh a Ptc, el efecto inhibitorio normal de Ptc en Smo se libera, dejando que Smo transduzca la señal de Hh a través de la membrana plasmática. Sin embargo, todavía no se ha aclarado el mecanismo exacto por que el Ptc controla la actividad de Smo.

La cascada de señalización iniciada por Smo da como resultado la activación de factores de transcripción Gli que se translocan al núcleo donde controlan la transcripción de genes diana. Se ha mostrado que Gli influye en la transcripción de los inhibidores de la ruta de Hh tales como Ptc y Hip 1 en un bucle de retroalimentación negativo que indica que es necesario un estrecho control de la actividad de la ruta de Hh para la diferenciación celular y formación de órganos adecuados.

La ruta de señalización de Hedgehog se ha implicado en la oncogénesis cuando es reactivada en tejidos en adultos por mutaciones esporádicas u otros mecanismos. Se han propuesto tres mecanismos para la implicación de la ruta de Hedgehog en el cáncer: Los cánceres de tipo 1 son causados por mutaciones de pérdida de función en Patched 1 (PTCH1) o mutaciones de ganancia de función en Smoothed (SMOH) que conducen a la activación de la ruta de Hedgehog (Hh) constitutiva. Los cánceres de tipo 2 se basan en un modelo autocrino en el que las propias células tumorales producen y responden al ligando Hh. El tipo 3 es un modelo paracrino en el que las células tumorales producen ligando Hh y las células de estroma de alrededor responden produciendo factores de crecimiento adicionales para mantener el crecimiento o supervivencia tumoral, por ejemplo, IGF (factor de crecimiento similar a

insulina) y VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) (Rubin, L.L. y de Sauvage, F.J. *Nature Rev. Drug Discovery*, 5: 1026-1033 (2006)).

Las mutaciones del gen *Ptc* disfuncionales también se han asociado con un porcentaje grande de tumores carcinoma de células basales esporádicos (Chidambaram et al., *Cancer Research*, 56: 4599-601 (1996); Gailani et al., *Nature Genet.*, 14: 78- 81 (1996); Haim et al., *Cell*, 85: 841-51 (1996); Jolmson et al., *Science*, 272: 1668-71 (1996); Uden et al., *Cancer Res.*, 56: 4562-5; Wicking et al., *Am. J. Hum. Genet.*, 60: 21-6 (1997)). La pérdida de la función de *Ptc* se cree que causa una señalización de *Smo* incontrolada en carcinoma de células basales. De forma similar, se han identificado mutaciones de *Smo* activadoras en tumores BCC esporádicos (Xie et al., *Nature*, 391: 90-2 (1998)), lo que enfatiza la función de *Smo* como subunidad de señalización en el complejo receptor para *SHh*.

Se ha observado el desarrollo de resistencia a los inhibidores de la ruta de *Shh* en modelos de tumores en animales (Buonamici, S. et al., *Science Trans. Med.*, 2010, 2: 51ra70; Osheroovich, L. *SciBX* 2010, 3(40)) y en seres humanos (Yauch, R. et al, *Science*, 2009). Se identificaron varios mecanismos para la resistencia, que incluían mutaciones de *SMO*, amplificación de *Gli2* y regulación por aumento de la ruta de señalización de *IGF-1R-PI3K*.

Se han investigado varios inhibidores de la señalización de hedgehog. El primer inhibidor de la señalización de Hedgehog que se descubrió fue la ciclopamina, un alcaloide natural que se ha mostrado que detiene el ciclo celular en G0-G1 e induce la apoptosis en CPCP. Actualmente se están desarrollando una serie de moléculas pequeñas inhibidores de la ruta de Hedgehog (Trembley, M.R. et al., *Expert Opin. Ther. Patents*, 19(8):1039-56 (2009)). A pesar de los avances con estos y otros compuestos, siguen siendo necesarios inhibidores potentes de la ruta de señalización de Hedgehog.

La acetilación de histonas es una modificación reversible, siendo catalizada la desacetilación por una familia de enzimas denominadas histona desacetilasas (HDAC). Las HDAC están representadas por 18 genes en seres humanos y se dividen en cuatro clases distintas (J. *Mol Biol*, 2004, 338(1): 17-31). En los mamíferos las HDAC de clase I (HDAC1-3, y HDAC8) están relacionadas con HDAC RPD3 de levaduras, las HDAC de clase 2 (HDAC4-7, HDAC9 y HDAC10) están relacionadas con HDAC1 de levaduras, las HDAC de clase 4 (HDAC11), y clase 3 (una clase diferente que abarca las sirtuinas) están relacionadas con Sir2 de levaduras.

Csordas (*Biochem. J.*, 1990, 286: 23-38) enseña que las histonas están sometidas a acetilación postraduccional de los grupos ϵ -amino de los restos de lisina N-terminales, una reacción que es catalizada por la histona acetil transferasa (HAT1). La acetilación neutraliza la carga positiva de la cadena lateral de lisina, y se cree que tiene impacto en la estructura de la cromatina. De hecho, el acceso de los factores de transcripción a moldes de cromatina es potenciado por la hiperacetilación de histonas y se ha encontrado enriquecimiento en histona H4 subacetilada en regiones transcripcionalmente silenciosas del genoma (Taunton et al., *Science*, 1996, 272:408-411). En el caso de genes supresores de tumores, el silenciamiento transcripcional debido a la modificación de histonas puede conducir a la transformación oncogénica y al cáncer.

Actualmente están comercializados o en evaluación en ensayos clínicos varias clases de inhibidores de HDAC. Los ejemplos incluyen los derivados de ácido hidroxámico, ácido hidroxámico-suberoilánilida (SAHA) y Romidepsina, que están comercializados, y PXD101, LH-589 y LAQ824, que están actualmente en desarrollo clínico. En la clase de benzamidas de los inhibidores HDAC, se están investigando actualmente en ensayos clínicos MS-275, MGCD0103 y CI-994. Mourne et al. (Abstract nº 4725, AACR 2005), demuestra que la modificación con tiofenilo de benzamidas potencia significativamente la actividad inhibidora de HDAC contra HDAC1.

Además, estudios recientes han mostrado que la acetilación de proteínas *Gli* funciona como un punto de control transcripcional clave de la señalización de Hedgehog. Se encontró que existe un bucle autorregulador por el cual *Shh* aumenta los niveles de HDAC1 y a su vez HDAC1 aumenta la activación de la señal inducida por *Hh* por desacetilación de *Gli1* y *Gli2*. Además, los inhibidores de HDAC de clase 1 suprimen la activación de *Gli1* y *Gli2*, suprimiendo así el crecimiento dependiente de *Hh* de progenitores neurales y células tumorales. (Canettieri, G. et al., *Nature Cell Biology*, 2010, 12: 132 -142).

Algunos cánceres se han tratado eficazmente con agentes que se dirigen a múltiples rutas de señalización. Un estudio reciente demostraba que el objetivo combinado de HDAC y la señalización de *Hh* potenciaba la citotoxicidad en adenocarcinoma pancreático. (Chun, S. et al., *Cancer Biol. & Therapy*, 2009, 8(14): 1328-1339). Sin embargo, los regímenes de tratamiento que usan un cóctel de fármacos citotóxicos a menudo están limitados por las toxicidades limitantes de la dosis y las interacciones fármaco-fármaco. Avances más recientes con fármacos dirigidos molecularmente han proporcionado nuevos procedimientos para el tratamiento de combinación para el cáncer, permitiendo usar simultáneamente múltiples agentes dirigidos, o combinando estos nuevos tratamientos con tratamientos quimioterapéuticos o de radiación convencionales para mejorar el resultado sin alcanzar las toxicidades limitantes de la dosis. Sin embargo, en muchos casos, se alcanzan las toxicidades limitantes de la dosis antes de lograr niveles farmacológicamente significativos de exposición, y la capacidad de usar dichas combinaciones actualmente está limitada a fármacos que muestran propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas compatibles. Además, los requisitos reguladores para demostrar seguridad y eficacia de los tratamientos de combinación pueden ser más costosos y prolongados que los correspondientes ensayos de agentes

individuales. Una vez aprobadas, las estrategias de combinación también se pueden asociar con mayores costes para los pacientes, así como una menor observancia del paciente.

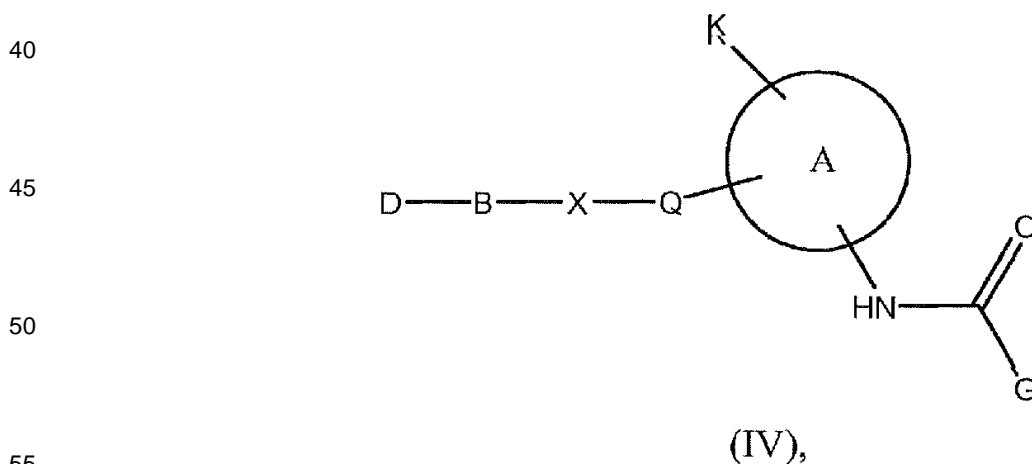
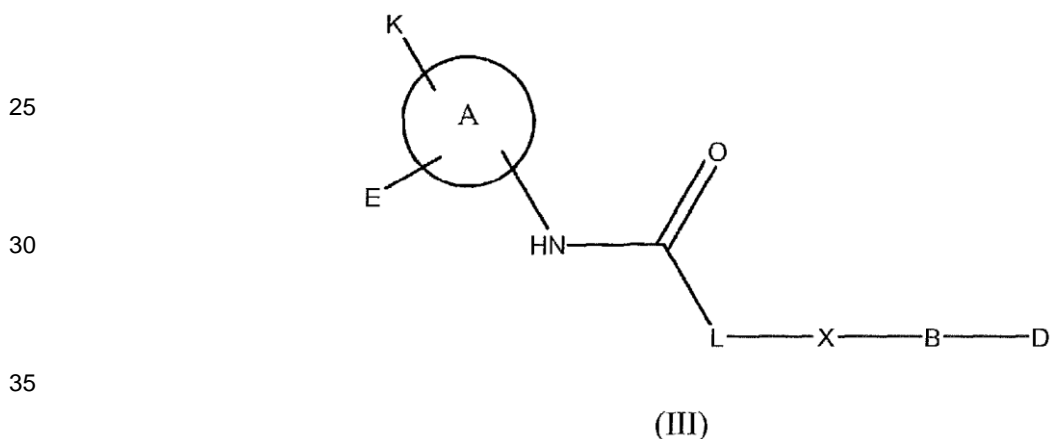
Resumen de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos antagonistas de hedgehog que tienen restos que se unen al cinc y a su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con hedgehog y HDAC tales como el cáncer y otras enfermedades y trastornos caracterizados por la proliferación celular no controlada. Los compuestos de la presente invención actúan como inhibidores de HDAC en virtud de su capacidad para unir iones de cinc y como inhibidores de la ruta de señalización de Hedgehog. La combinación del antagonismo de hedgehog y la inhibición de HDAC en una sola molécula puede proporcionar un efecto sinérgico en aplicaciones terapéuticas, y en particular, para el tratamiento del cáncer.

15 Por consiguiente, un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula XII que se define según la reivindicación 1.

Descripción detallada de la invención

20 En una modalidad se describen compuestos que se representan por la Fórmula III o la Fórmula IV



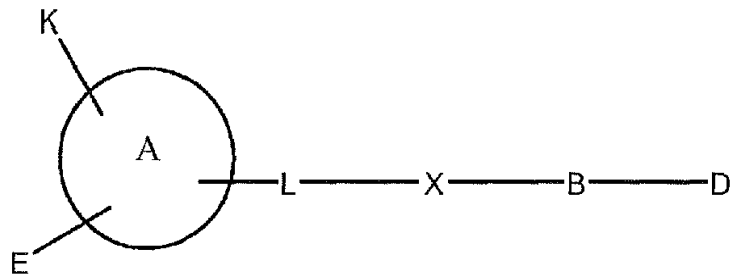
60 donde los anillos A, K, G, Q, X, B, D, L y E tienen los significados indicados anteriormente.

En otra modalidad los compuestos de la descripción se representan por la Fórmula V o VI

65

5

10

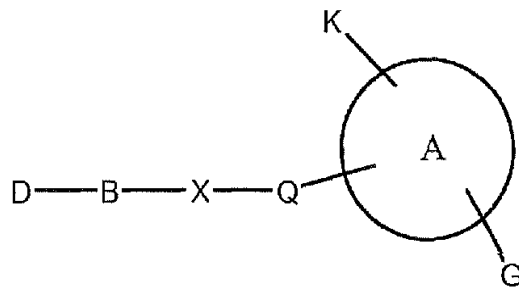


(V)

15

20

25



(VI)

30

y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, donde E, K, L, X, B, G, Q y D tienen los significados indicados anteriormente.

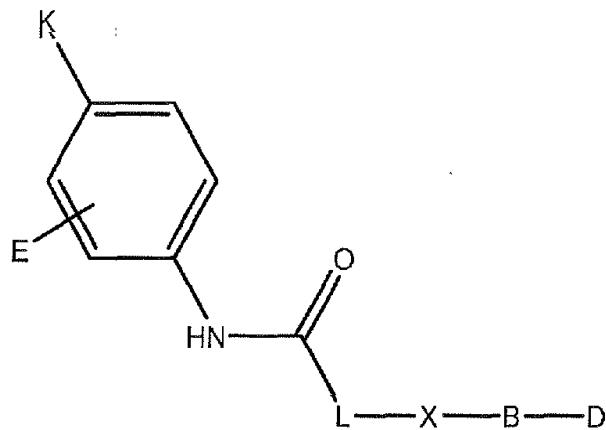
En una modalidad los compuestos de la descripción se representan por la Fórmula VII o VIII

35

40

45

50



(VII)

55

60

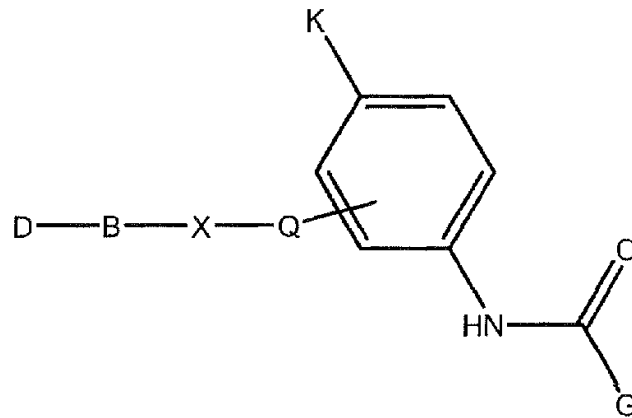
65

5

10

15

20



(VIII)

25

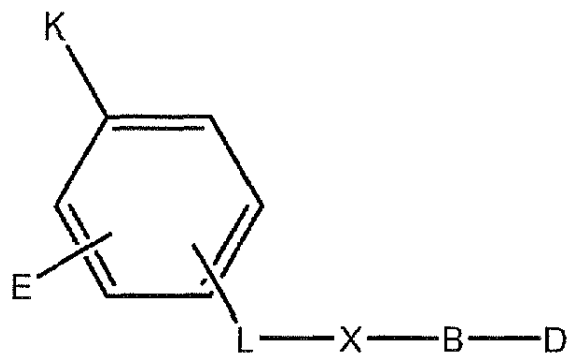
y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, sales farmacéuticas aceptables y profármacos de los mismos, en los que E, K, L, X, B, G, Q y D tienen los significados indicados anteriormente. G y L son cada uno preferiblemente, de manera independiente arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, G y L son cada uno más preferiblemente, de manera independiente fenilo sustituido o no sustituido o piridilo sustituido o no sustituido. E y Q son cada uno preferiblemente, de manera independiente heteroarilo sustituido o no sustituido. En una modalidad los compuestos de la descripción se representan por la Fórmula IX o X

30

35

40

45

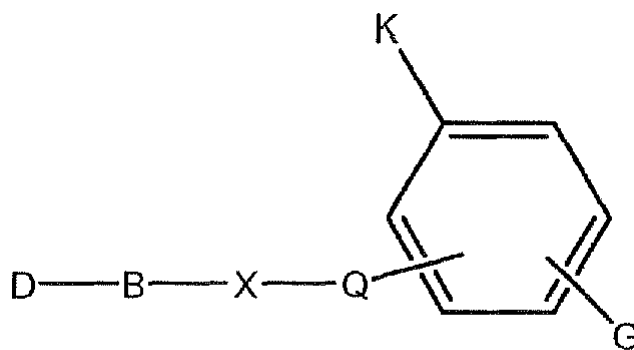


(IX)

50

55

60

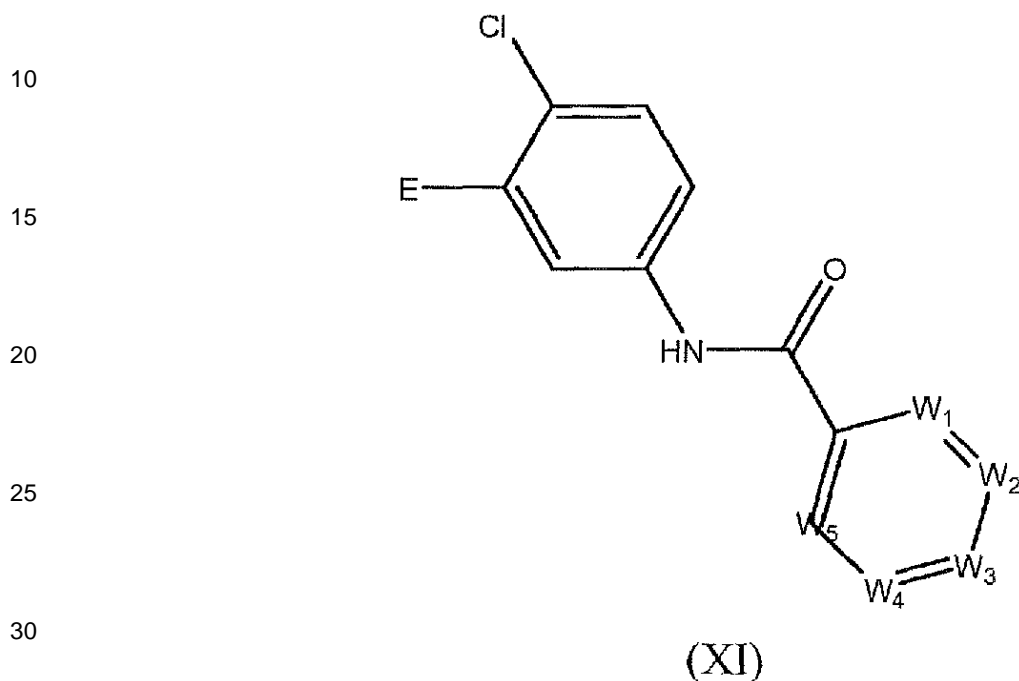


(X)

65

y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, sales farmacéuticas aceptables y profármacos de los mismos, donde E, K, L, X, B, G, Q y D tienen los significados dados anteriormente. G y L son cada uno preferiblemente, de manera independiente heterociclo; preferiblemente, de manera independiente heterocicloalquilo.

5 En una modalidad se describen compuestos que se representan por la Fórmula XI

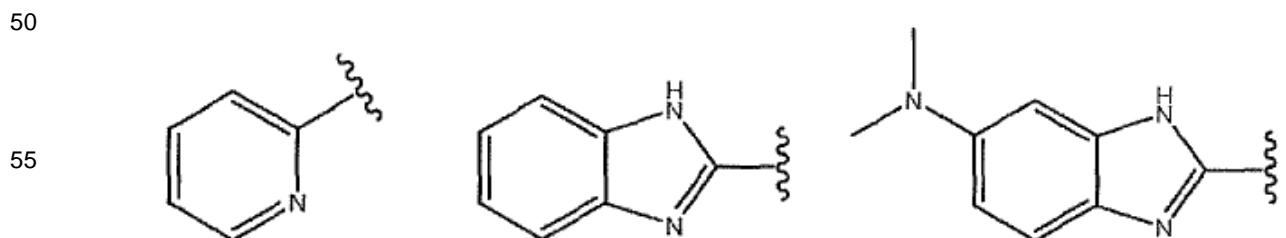


35 y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, sales farmacéuticas aceptables y profármacos de los mismos, en donde

uno de W_1 - W_5 es C(X-B-D) y los otros son cada uno independientemente N o CR_3 , con la condición de que no más de tres de W_1 - W_5 sean N;

40 cada R_3 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, CF_3 , CN, NO_2 , sulfonilo, acilo, alifático, alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, grupo heterocíclico y heterocíclico sustituido; y X, B y D tienen los significados indicados para las variables anteriores

45 En realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula XI, E es piridilo sustituido o no sustituido, tal como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo sustituido o no sustituido, o bencimidazolilo sustituido o no sustituido, tal como bencimidazol-2-ilo sustituido o no sustituido. En realizaciones particularmente preferidas, E se selecciona de los grupos expuestos a continuación:



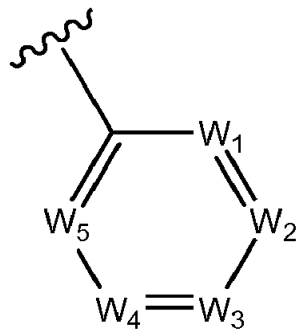
En otra realización preferida de los compuestos de fórmula XI, el grupo

65

5

10

15

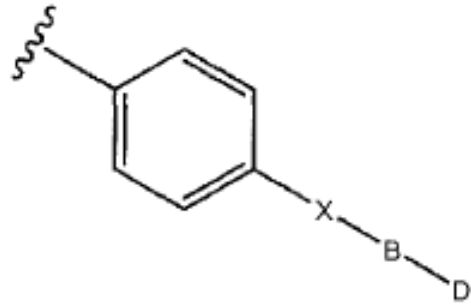
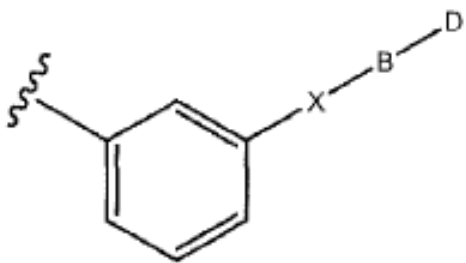


se selecciona de los grupos mostrados a continuación:

20

25

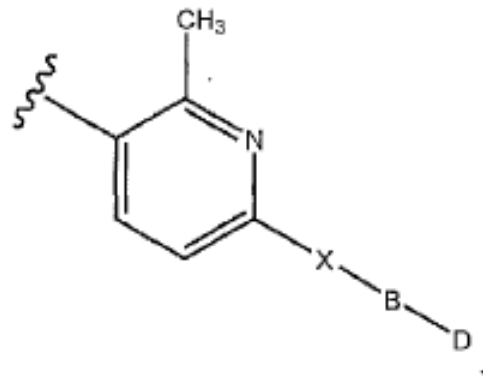
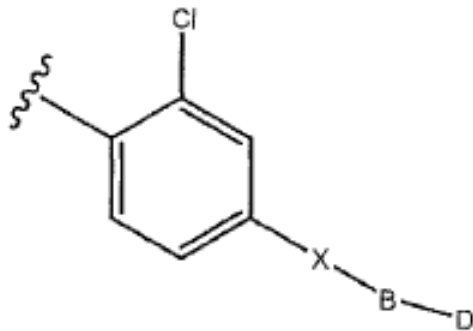
30



35

40

45



De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos que están representados por la Fórmula XII:

55

60

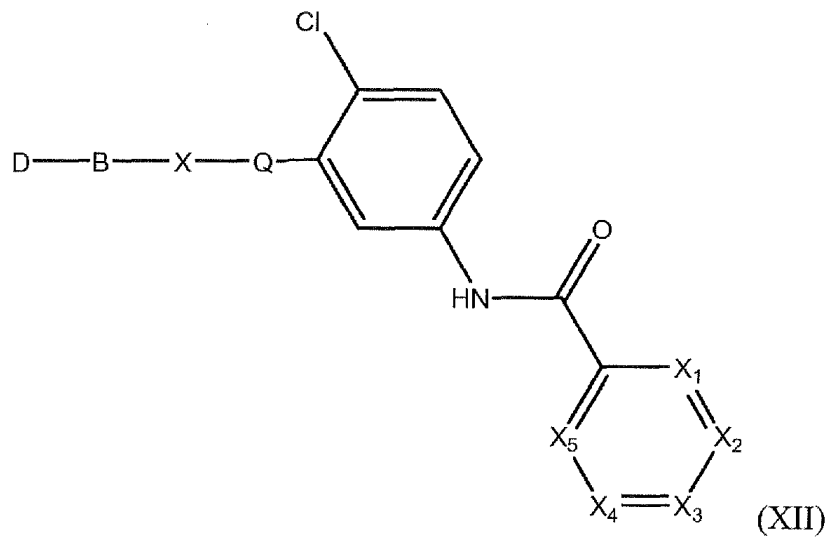
65

5

10

15

20



25

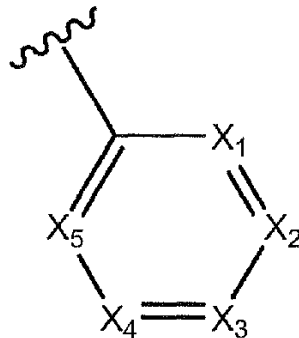
como se define en las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que la presente invención está definida únicamente por las reivindicaciones y cualquier incorporación que se extienda más allá de estas reivindicaciones es sólo de naturaleza ilustrativa.

En otras reivindicaciones preferidas de los compuestos de la Fórmula XII, el grupo

30

35

40



45

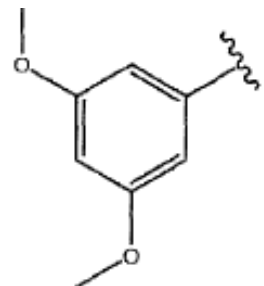
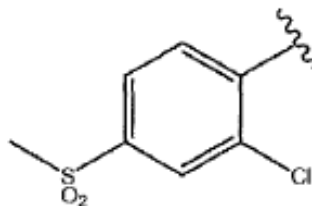
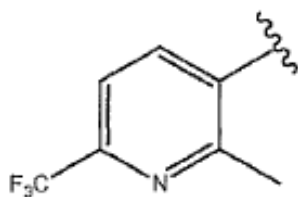
es fenilo sustituido o no sustituido, piridilo sustituido o no sustituido, tal como el pirid-2-ilo, el pirid-3-ilo o el pirid-4-ilo sustituido o no sustituido, o pirimidilo sustituido o no sustituido, tal como el pirimid-2-ilo, el pirimid-4-ilo o el pirimid-5-ilo.

En modalidades particulares preferidas, este grupo está seleccionado de aquellos expuestos a continuación.

50

55

60



65

En una modalidad preferida, el bivalente B es un enlace directo o lineal - o ramificado -, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, heteroarilalquilo,

heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alilarilalquilo, alquilarilalquenilo, alkilarilalquinilo, alquenilarilalquilo, alquenilarilalquenilo, alquenilarilalquinilo, alquinarilalquilo, alkinilarilalquenilo, alquinarilalquinilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheteroarilalquenilo, alquilheteroarilalquinil, alquinheteroarilalquilo, alquinheteroarilalquenilo, alquinheteroarilalquinilo, alquinheteroarilalquinilo, alquinheteroarilalquilo, alquinheteroarilalquenilo, alquinheteroarilalquinilo, alquinheterociclilalquilo, alquinheterociclilalquenilo, alquinheterociclilalquinilo, alquinheterociclilalquilo, alquinheterociclilalquenilo, alquinheterociclilalquinilo, alquinheteroarilo, alquinheteroarilo, o alquinheteroarilo sustituido o no sustituido; en los que los grupos de uno o más metilenos pueden ser interrumpidos o terminados por O, S, S(O), SO₂, N(R₂), C(O), arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; tales como conectores bivalentes B que incluyen pero no se limitan a alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilarilo, alquenilarilo, alquinarilo, alquilheterociclilarilo, alquilheterociclilarilalquilo, alquilheterociclilheteroarilo, alquilheterociclilheteroarilalquilo, alcoxiarilo, alquilaminoarilo, alcoxialquilo, alquilaminoalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheteroarilalquilo, alquilaminoalquilo, N(R₂)alquinarilo, N(R₂)alquinarilo, N(R₂)alcoxialquilol, N(R₂)alquilaminoalquilo, N(R₂)alquilaminocarbonilo, N(R₂)alquilarilo, N(R₂)alquenilarilo, N(R₂)alquinarilo, N(R₂)alcoxialilol, N(R₂)alquilaminoarilo, N(R₂)cicloalquilo, N(R₂)aril, N(R₂)heteroarilo, N(R₂)heterocicloalquilo, N(R₂)alquilheterocicloalquilo, alcoxilo, O-alquenilo, O-alquinilo, O-alcoxialquilo, O-alquilaminoalquilo, O-alquilaminocarbonilo, O-alquilarilo, O-alquenilarilo, O-alquinarilo, O-alcoxiarilo, O-alquilaminoarilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-heterocicloalquilo, O-alquilheterocicloalquilo, C(O)alquilo, C(O)-alquenilo, C(O)alquinilo, C(O)alquilarilo, C(O)alquenilarilo, C(O)alquinarilo, C(O)alcoxialquilo, C(O)alquilaminoalquilo, C(O)alquilaminocarbonilo, C(O)cicloalquilo, C(O)arilo, C(O)heteroarilo, C(O)heterocicloalquilo, CON(R₂), CON(R₂)alquilo, CON(R₂)alqueno, CON(R₂)alqueno, CON(R₂)alquinarilo, CON(R₂)alquenilarilo, CON(R₂)alquinarilo, CON(R₂)alcoxialquilo, CON(R₂)alquilaminoalquilo, CON(R₂)alquilaminocarbonilo, CON(R₂)alcoxiarilo, CON(R₂)alquilaminoarilo, CON(R₂)cicloalquilo, CON(R₂)arilo, CON(R₂)heteroarilo, CON(R₂)heterocicloalquilo, CON(R₂)alquilheterocicloalquilo, N(R₂)C(O)alquilo, N(R₂)C(O)alquenilo, N(R₂)C(O)-alquinilo, N(R₂)C(O)alquilarilo, N(R₂)C(O)alquenilarilo, N(R₂)C(O)alquinarilo, N(R₂)C(O)alcoxialquilo, N(R₂)C(O)alquilaminoalquilo, N(R₂)C(O)alquilaminocarbonilo, N(R₂)C(O)alcoxiarilo, N(R₂)C(O)alquilaminoarilo, N(R₂)C(O)cicloalquilo, N(R₂)C(O)arilo, N(R₂)C(O)heteroarilo, N(R₂)C(O)heterocicloalquilo, N(R₂)C(O)alquilheterocicloalquilo, NHC(O)NH, NHC(O)NH-alquilo, NHC(O)NH-alquenilo, NHC(O)NH-alquinilo, NHC(O)NH-alquinarilo, NHC(O)NH-alquilarilo, NHC(O)NH-alquenilarilo, NHC(O)NH-alquinarilo, NHC(O)NH-alcoxiarilo, NHC(O)NH-alquilaminoarilo, NHC(O)NH-cicloalquilo, NHC(O)NH-arilo, NHC(O)NH-heteroarilo, NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(O)NH-alquilheterocicloalquilo, S-alquilo, S-alquenilo, S-alquinilo, S-alcoxialquilo, S-alquilaminoalquilo, S-alquilarilo, S-alquilaminocarbonilo, S-alquilarilo, S-alquinarilo, S-alcoxiarilo, S-alquilaminoarilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-heterocicloalquilo, S-alquilheterocicloalquilo, S(O)alquilo, S(O)alquenilo, S(O)alquinilo, S(O)alcoxialquilo, S(O)alquilaminoalquilo, S(O)alquilaminocarbonilo, S(O)alquilarilo, S(O)alquenilarilo, S(O)alquinarilo, S(O)alquinarilo, S(O)alcoxiarilo, S(O)alquilaminoarilo, S(O)cicloalquilo, S(O)arilo, S(O)heteroarilo, S(O)heterocicloalquilo, S(O)alquilheterocicloalquilo, S(O)₂alquilo, S(O)₂alquenilo, S(O)₂alquinilo, S(O)₂alcoxialquilo, S(O)₂alquilaminoalquilo, S(O)₂alquilaminocarbonilo, S(O)₂alquilarilo, S(O)₂alquenilarilo, S(O)₂alquinarilo, S(O)₂alcoxiarilo, S(O)₂alquilaminoarilo, S(O)₂cicloalquilo, S(O)₂arilo, S(O)₂heteroarilo, S(O)₂heterocicloalquilo, S(O)₂alquilheterocicloalquilo, S(O)₂heterociclilalquilo, S(O)₂heterociclilalquenilo, S(O)₂heterociclilalquinilo, SO₂NH, SO₂NH-alquilo, SO₂NH-alquenilo, SO₂NH-alquinilo, SO₂NH-alquilarilo, SO₂NH-alquenilarilo, SO₂NH-alquinarilo, SO₂NH-cicloalquilo, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, SO₂NH-heterocicloalquilo, SO₂NH-alquilheterocicloalquilo, alquilariloxialcoxi, alquilariloxialquilamino, alquilarilaminoalcoxi, alquilarilaminoalquilamino, alquilarilalquilaminoalcoxi, alquilarilalquilaminoalcoxi, alquenilariloxialcoxi, alquenilariloxialcoxi, alquenilariloxialquilamino, alquenilarilaminoalcoxi, alquenilarilalquilaminoalcoxi, alquenilarilalquilaminoalquilamino.

En una modalidad más preferida B es una cadena lineal de: alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilarilalquilo, alquilarilalquenilo, alquilarilalquinilo, alquenilarilalquilo, alquenilarilalquenilo, alquenilarilalquinilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheteroarilalquenilo, alquilheteroarilalquinilo, alquinheteroarilalquilo, alquinheteroarilalquenilo, alquinheteroarilalquinilo, alquinheteroarilalquilo, alquinheteroarilalquenilo, alquinheteroarilalquinilo, alquilheterociclilalquilo, alquilheterociclilalquenilo, alquilheterociclilalquinilo, alquilheterociclilalquilo, alquilheterociclilalquenilo, alquilheterociclilalquinilo, alquinheteroarilo, alquinheteroarilo, o alquinheteroarilo. En estos conectores, uno o más metilenos pueden ser interrumpidos o terminados por -O-, -N(R₂)-, -C(O)-, -C(O)N(R₂)-, o -C(O)O-.

En una modalidad, el conector B está entre 1-24 átomos de carbono, preferiblemente 4-24 átomos de carbono, preferiblemente 4-18 átomos de carbono, más preferencia 4-12 átomos de carbono, y mayor preferencia unos 4-10 átomos de carbono.

En una modalidad preferida B se selecciona de la cadena ramificada de: C₁-C₁₀ alquilo, C₁-C₁₀ alquenilo, C₁-C₁₀ alquinilo, C₁-C₁₀ alcoxi, alcoxiC₁-C₁₀alcoxi, C₁-C₁₀ alquilamino, alcoxiC₁-C₁₀alquilamino, C₁-C₁₀ alquilcarbonilamino, C₁-C₁₀ alquilaminocarbonilo, ariloxiC₁-C₁₀alcoxi, ariloxiC₁-C₁₀alquilamino, ariloxiC₁-C₁₀alquilamino carbonilo, C₁-C₁₀ -alquilaminoalquilaminocarbonilo, C₁-C₁₀ alquil(N-alquil)aminoalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilamino, alquilcar-

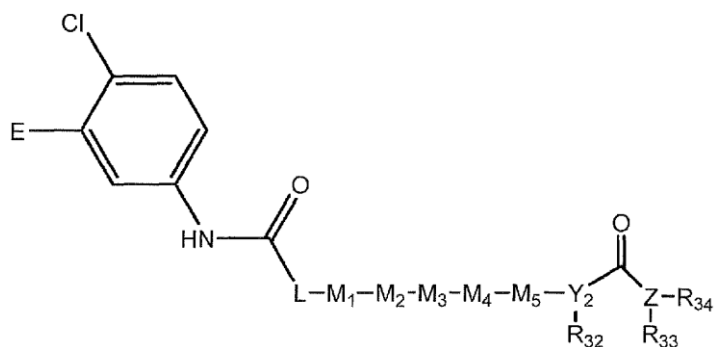
bonilaminoalquilamino, alquil(N-alquil)aminoalquilamino, (N-alquil)alquilcarbonilaminoalquilamino, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquilaminoalquilo, alquilpiperazinoalilo, piperazinoalquilo, alquilpiperazino, alquenilariloxiC₁-C₁₀alcoxi, alquenilarilaminoC₁-C₁₀alcoxi, alquenilarilalquilaminoC₁-C₁₀alcoxi, alquenilariloxiC₁-C₁₀alquilamino, alquenilariloxiC₁-C₁₀alquilaminocarbonilo, piperazinoalquilarilo, heteroariloC₁-C₁₀alquilo, heteroariloC₂-C₁₀alquenilo, heteroariloC₂-C₁₀alquinilo, heteroariloC₁-C₁₀alquilamino, heteroariloC₁-C₁₀alcoxi, heteroariloxiC₁-C₁₀alquilo, heteroariloxiC₂-C₁₀alquenilo, heteroariloxiC₂-C₁₀alquinilo, heteroariloxiC₁-C₁₀alquilamino, heteroariloxiC₁-C₁₀alcoxi.

En modalidades de mayor preferencia, el grupo D está unido a B mediante una cadena carbonada con restos alifáticos, un grupo arilo o un grupo heteroarilo dentro de B.

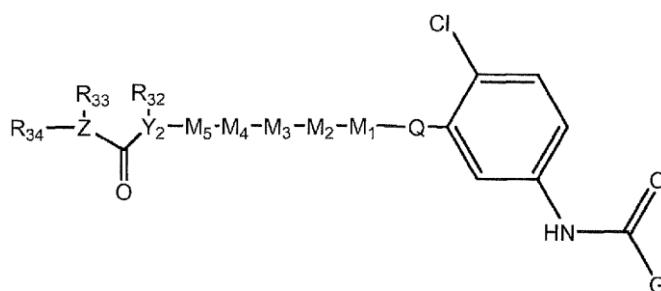
En otra modalidad preferente B es un enlace directo, arilo, heteroarilo, C₂-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, arilo-C₂-C₁₀-alquilo, arilo-C₂-C₁₀-alquenilo, ariloxi-C₁-C₁₀-alquilo, heterocicliheteroarilo, C₁-C₁₀-alquilheterocicliheteroarilo, o C₁-C₁₀-alquilaminoheteroarilo.

Se entiende que alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicli y similares pueden ser posteriormente sustituidos.

En ciertas modalidades, los compuestos de las Fórmulas I y II están representados por las Fórmulas XIII y XIV, respectivamente:



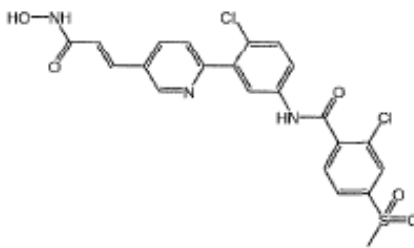
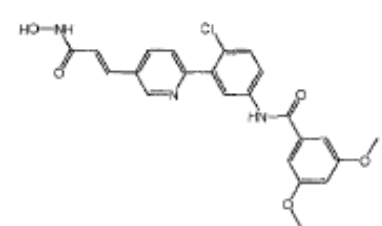
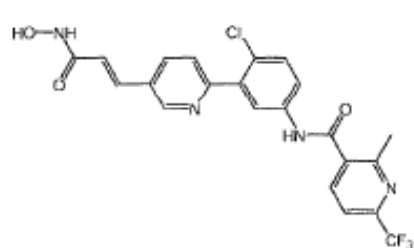
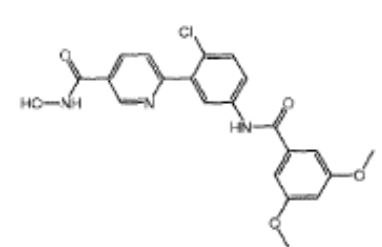
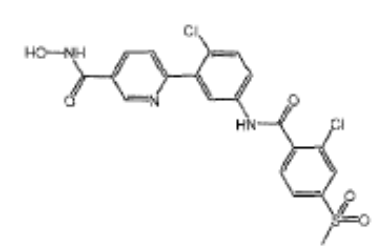
(XIII)



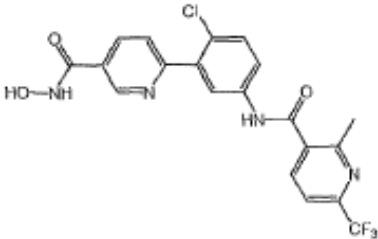
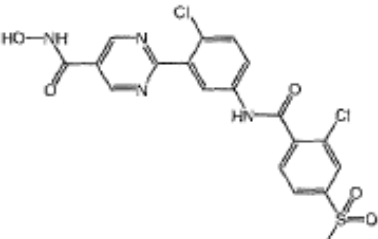
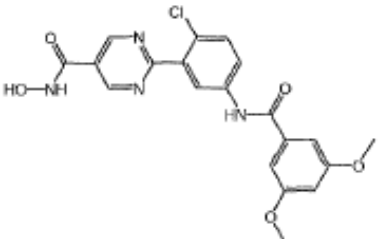
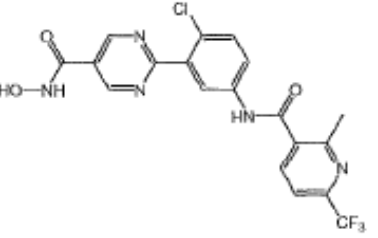
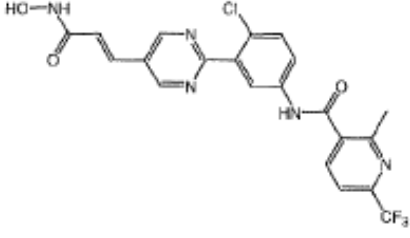
(XIV)

En donde M1 está ausente, O, S, NR₂, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, SO, SO₂ o C=O; M2 está ausente, C₁-C₆ alquilo, O, NR₂, heterociclico, arilo, heteroarilo, o C=O; M3 está ausente, O, NR₂, S, SO, SO₂, CO, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, arilo, heteroarilo, o heterociclico; M4 está ausente, O, NR₂, heteroarilo, heterociclico o arilo; y M5 está ausente, C₁-C₈ alquilo, C₂-C₈ alquenilo, C₂-C₈alquinilo, heteroarilo, heterociclico o arilo; y E, L, Q, G, Z, Y₂, R₃₂, R₃₃ y R₃₄ tienen las definiciones dadas antes para estas variables. Preferentemente, Y₂ y R₃₂ están ausentes, Z es N, R₃₃ es H y R₃₄ es hidroxilo.

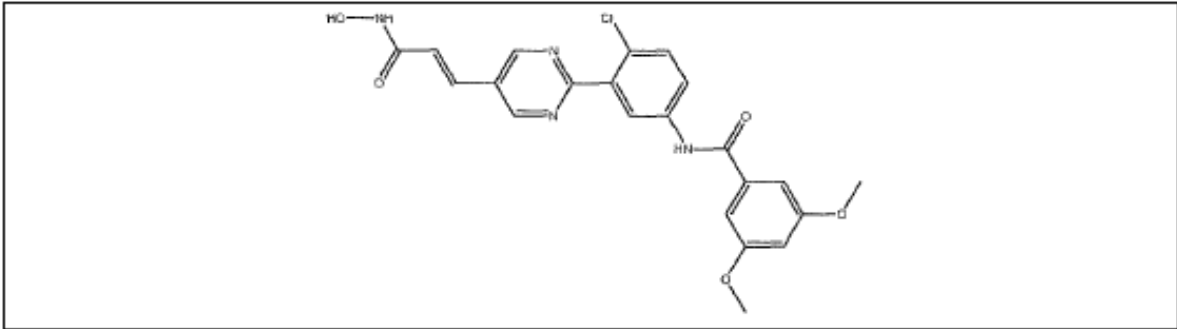
Los compuestos específicos se indican en la siguiente tabla.

1	
2	
3	
4	
5	
6	

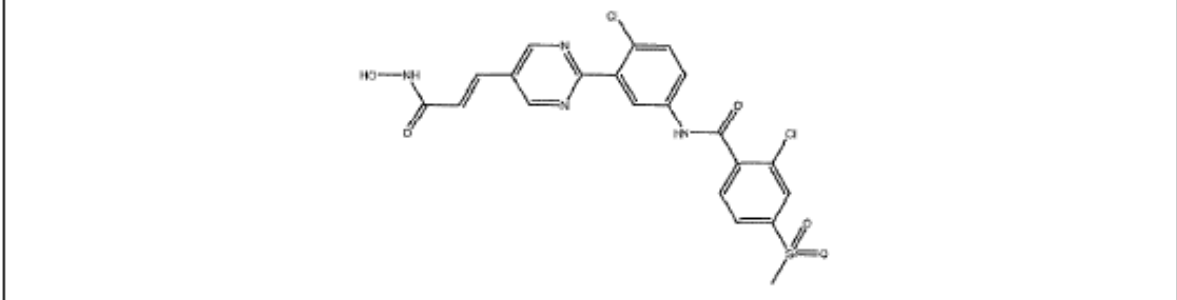
Continuación

	
7	
8	
9	
10	
11	

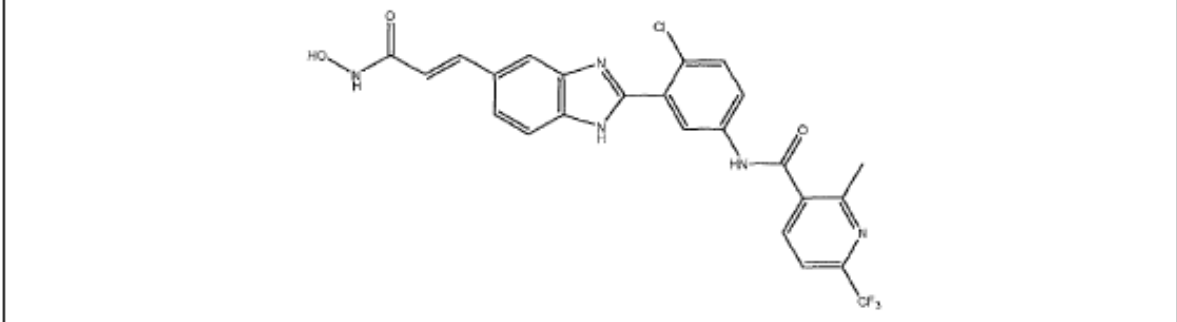
Continuación



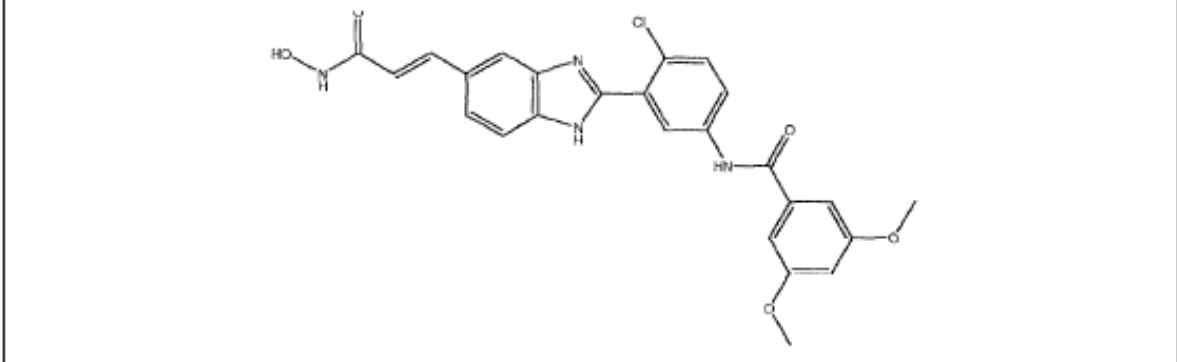
12



13

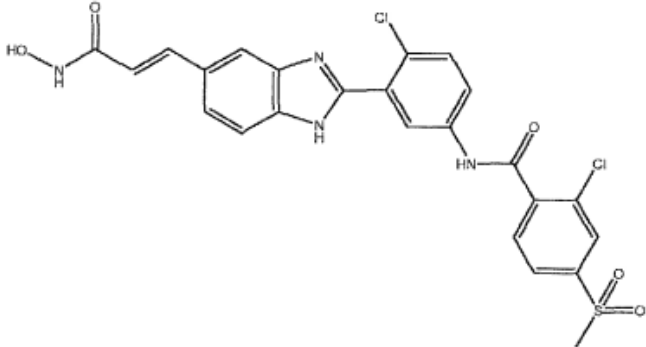
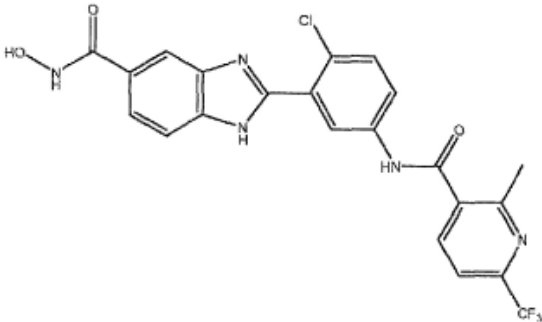
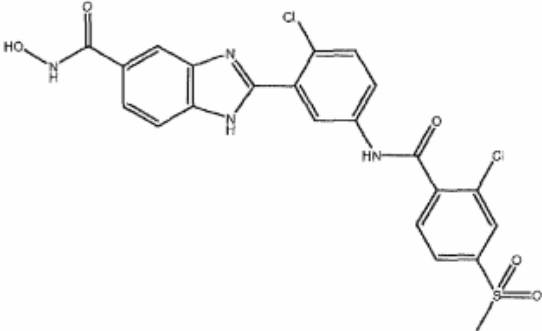
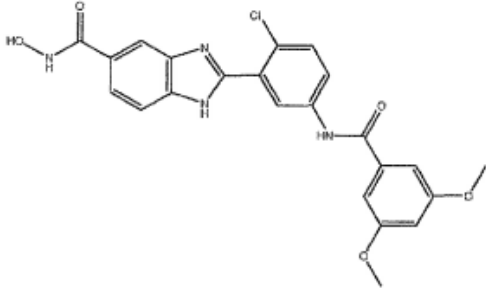


14

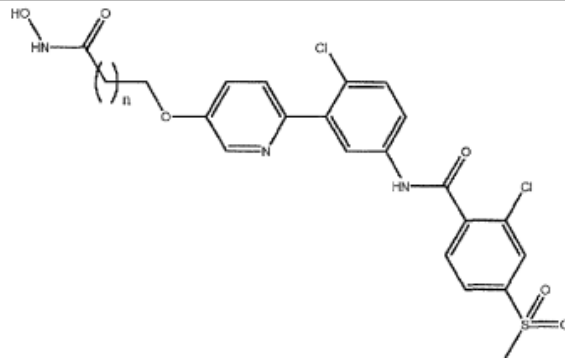


15

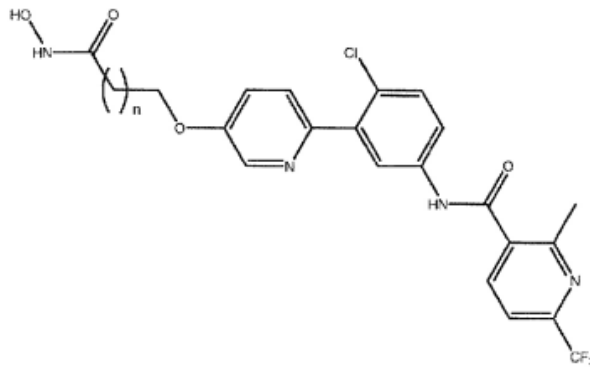
Continuación


<p>16</p> 
<p>17</p> 
<p>18</p>  <p>19: n=1; 20: n=2; 21: n=3; 22: n=4; 23: n=5; 24: n=6</p>

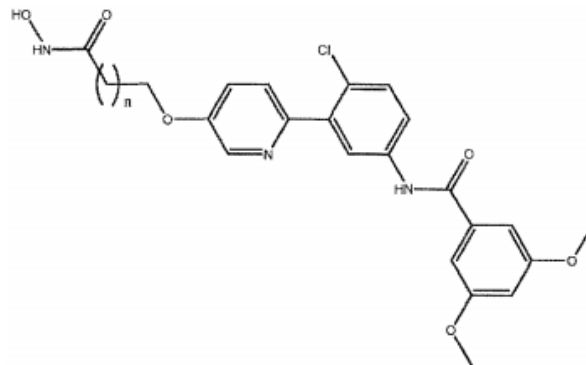
Continuación



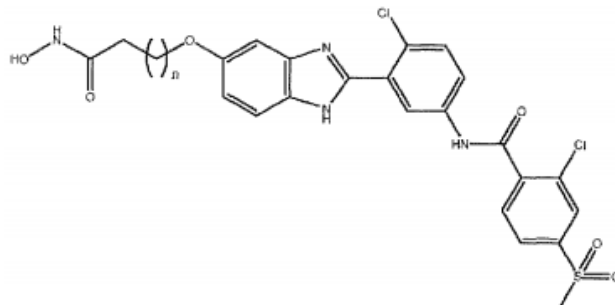
25: n=1; 26: n=2; 27: n=3; 28: n=4; 29: n=5; 30: n=6



31: n=1; 32: n=2; 33: n=3; 34: n=4; 35: n=5; 36: n=6

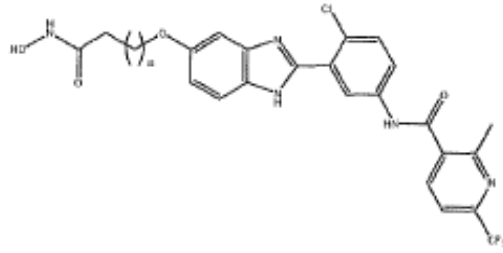


37: n=1; 38: n=2; 39: n=3; 40: n=4; 41: n=5; 42: n=6

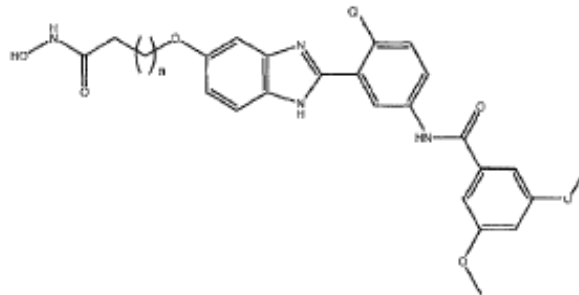


43: n=1; 44: n=2; 45: n=3; 46: n=4; 47: n=5; 48: n=6

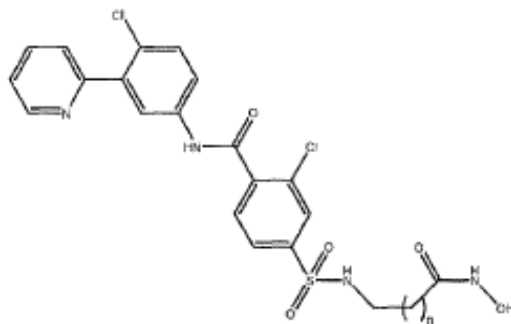
Continuación



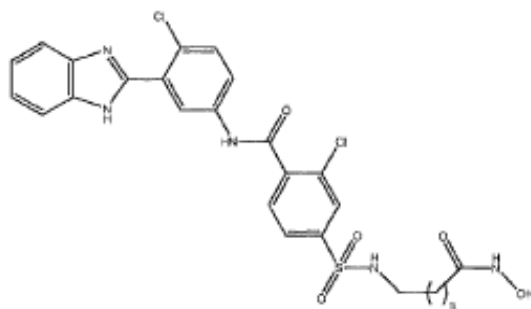
49: n=1; 50: n=2; 51: n=3; 52: n=4; 53: n=5; 54: n=6



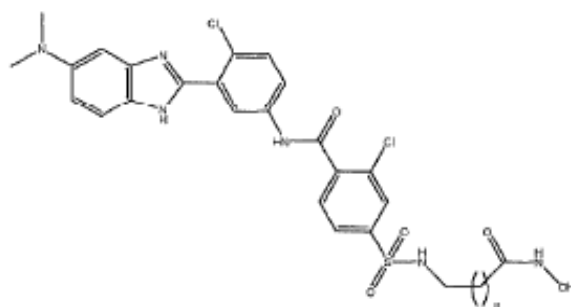
55: n=1; 56: n=2; 57: n=3; 58: n=4; 59: n=5; 60: n=6



61: n=1; 62: n=2; 63: n=3; 64: n=4; 65: n=5; 66: n=6

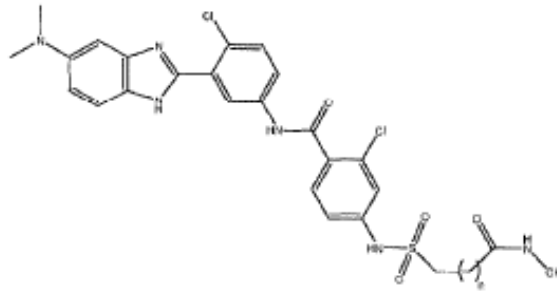


67: n=1; 68: n=2; 69: n=3; 70: n=4; 71: n=5; 72: n=6

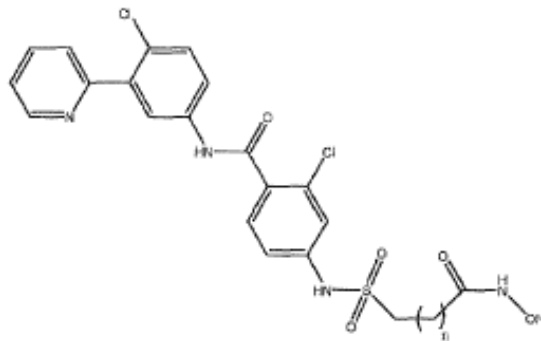


Continuación

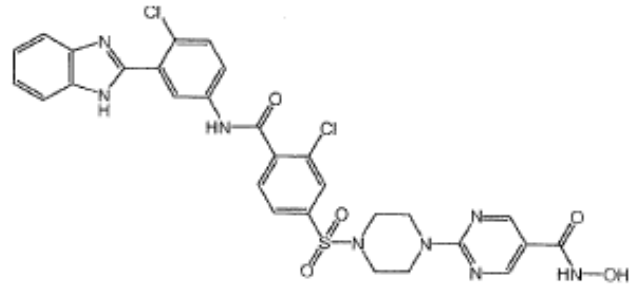
73: n=1; 74: n=2; 75: n=3; 76: n=4; 77: n=5; 78: n=6



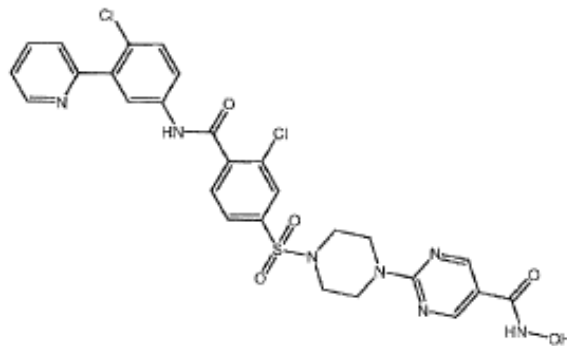
79: n=1; 80: n=2; 81: n=3; 82: n=4; 83: n=5; 84: n=6



85

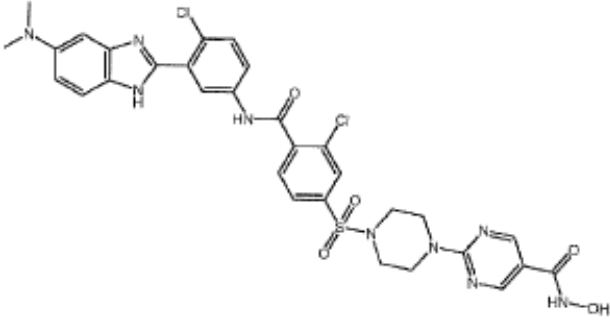
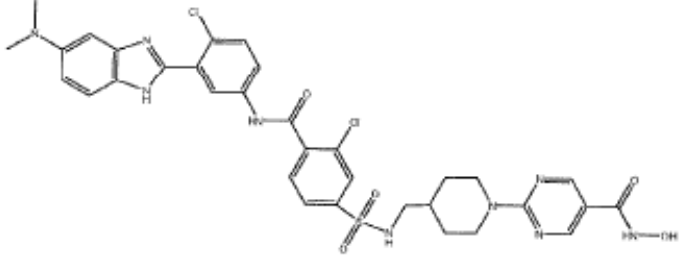
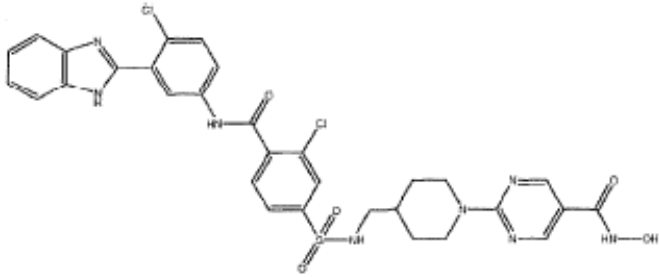
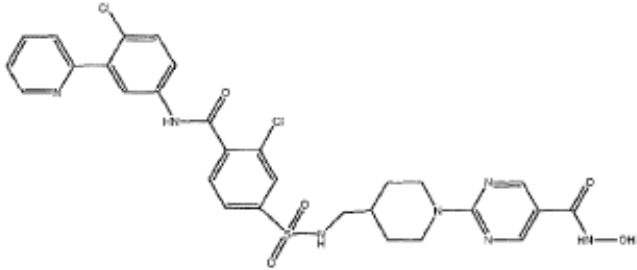


86

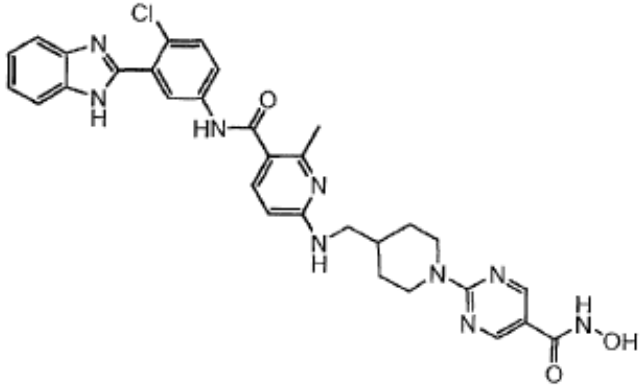
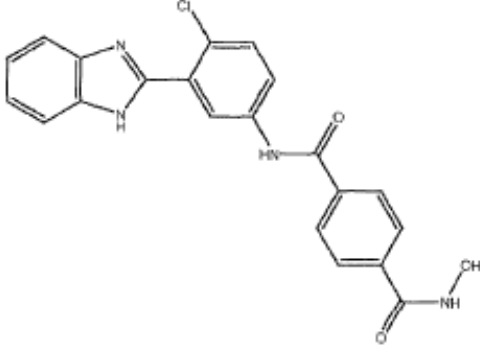
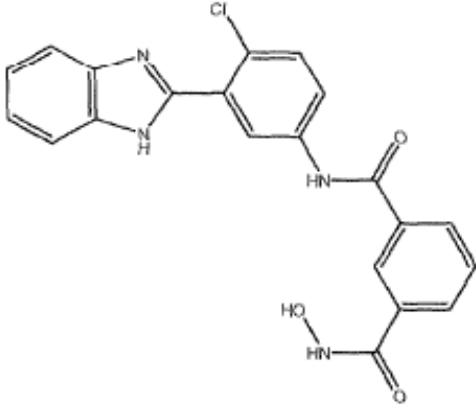


87

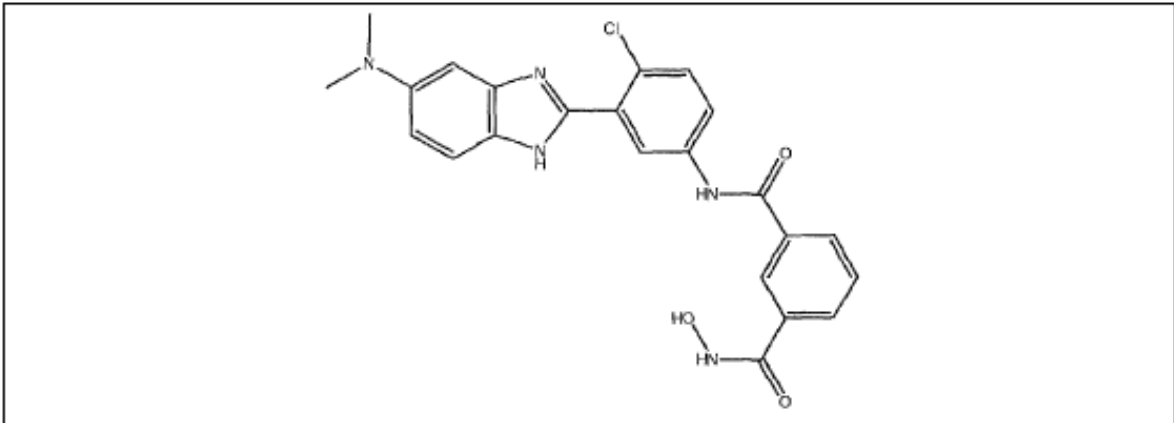
Continuación

	 <p>Chemical structure of compound 88: A complex molecule featuring a dimethylamino-substituted benzimidazole ring system connected via an amide bond to a 2,4-dichlorophenyl ring. This is further linked to another 2,4-dichlorophenyl ring, which is connected to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a pyridine ring, which is in turn connected to a hydroxamic acid group (-NH-OH).</p>
88	 <p>Chemical structure of compound 89: Similar to compound 88, but the dimethylamino group on the benzimidazole ring is replaced by an isopropylamino group (-NH-CH(CH₃)₂).</p>
89	 <p>Chemical structure of compound 90: Similar to compound 88, but the benzimidazole ring system is replaced by a benzofuran ring system.</p>
90	 <p>Chemical structure of compound 91: Similar to compound 88, but the benzimidazole ring system is replaced by a pyridine ring.</p>
91	

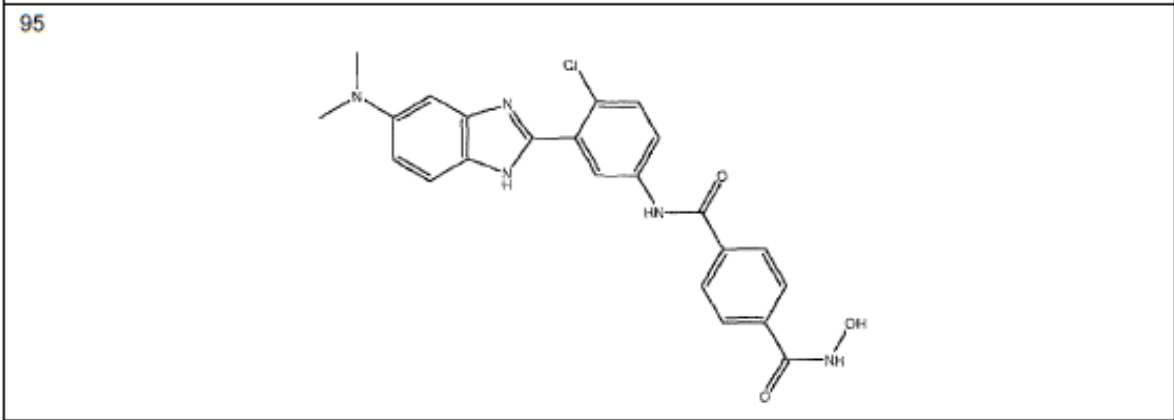
Continuación

	
92	
93	
94	

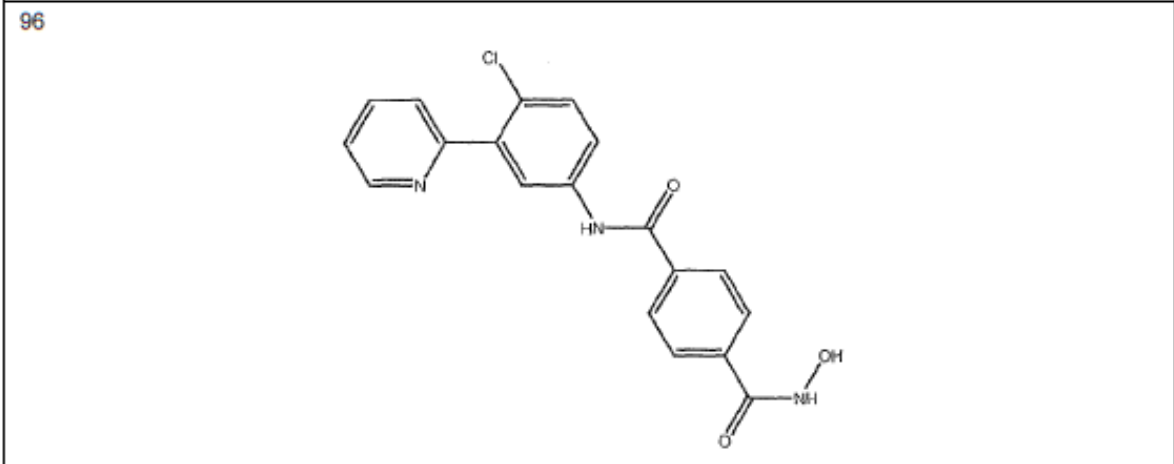
Continuación



95

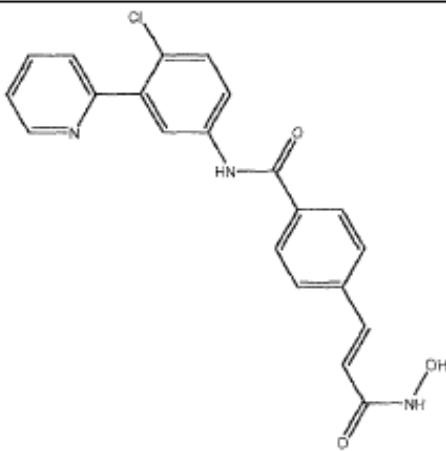
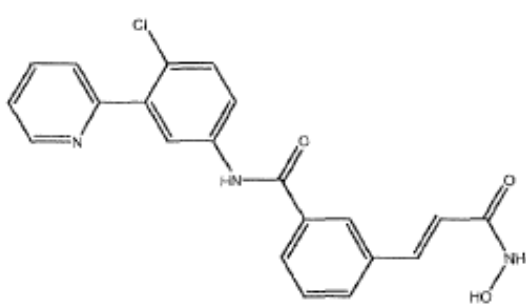
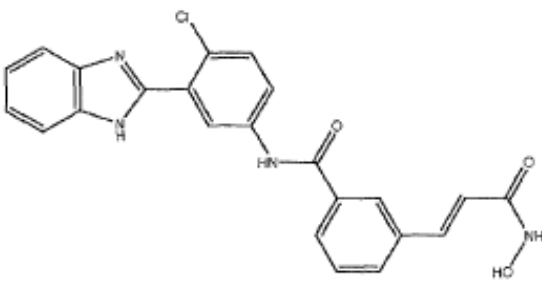
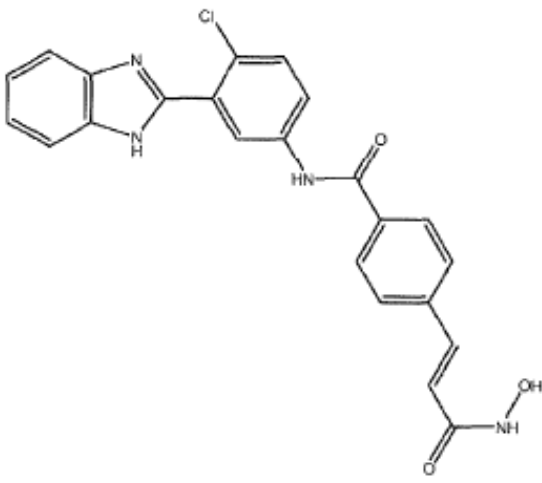


96



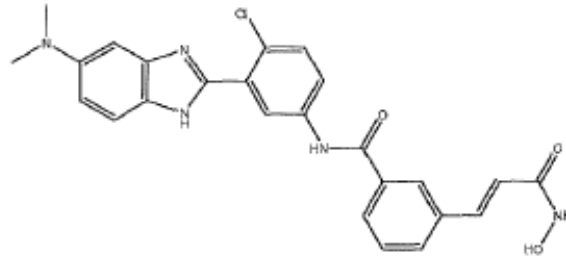
97

Continuación

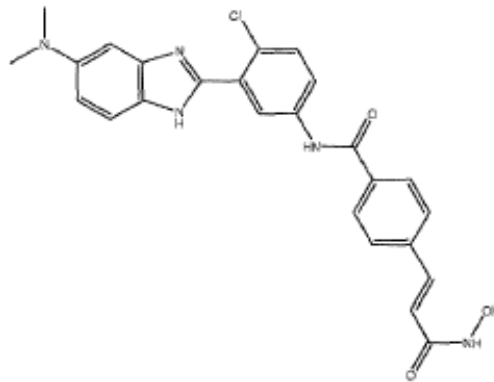
	
98	
99	
100	

Continuación

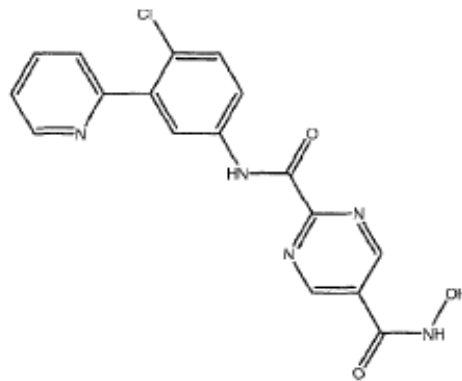
102



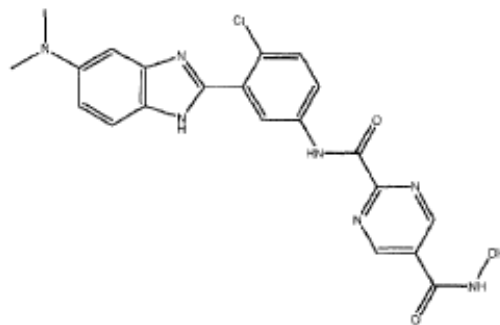
103



104

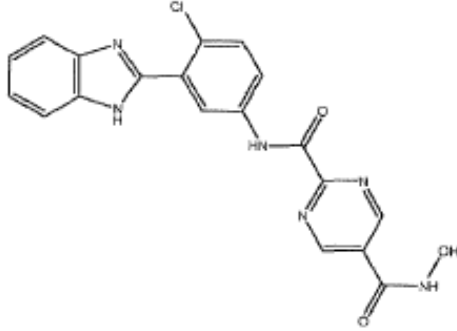
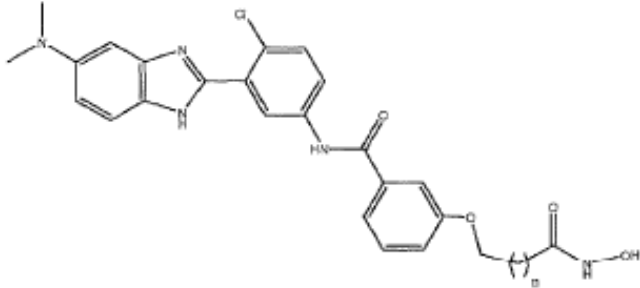
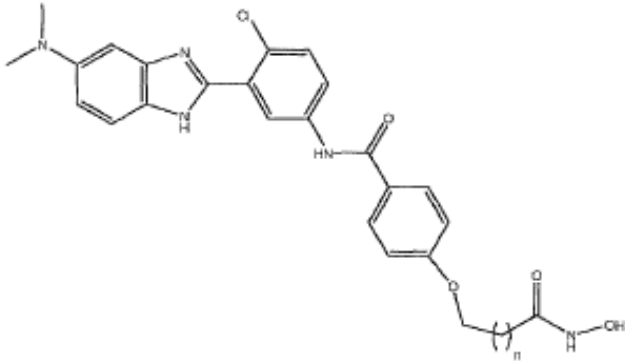
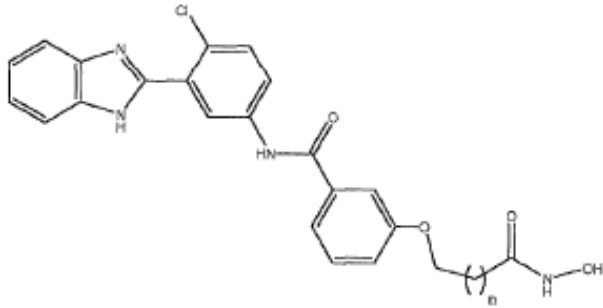


105

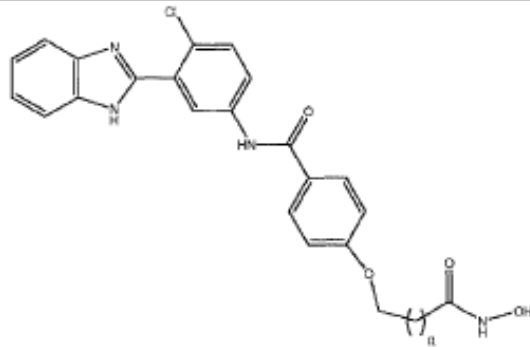


106

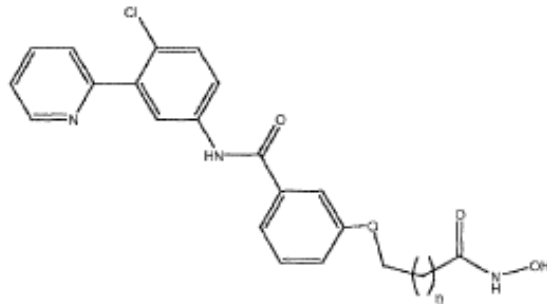
Continuación


<p>107: n=1; 108: n=2; 109: n=3; 110: n=4; 111: n=5; 112: n=6</p> 
<p>113: n=1; 114: n=2; 115: n=3; 116: n=4; 117: n=5; 118: n=6</p> 
<p>119: n=1; 120: n=2; 121: n=3; 122: n=4; 123: n=5; 124: n=6</p> 
<p>125: n=1; 126: n=2; 127: n=3; 128: n=4; 129: n=5; 130: n=6</p>

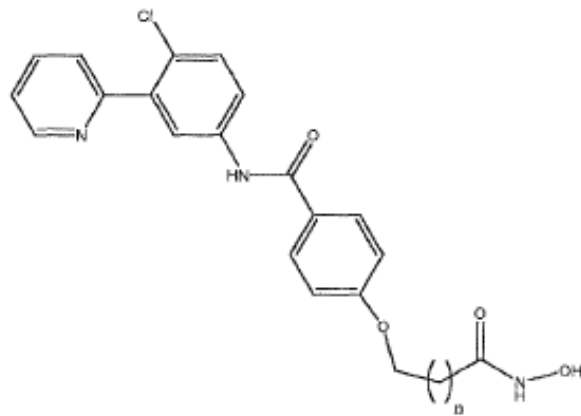
Continuación



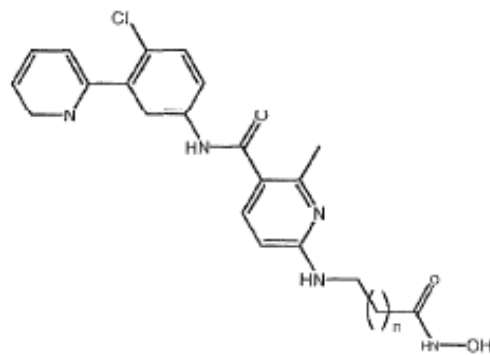
131: n=1; 132: n=2; 133: n=3; 134: n=4; 135: n=5; 136: n=6



137: n=1; 138: n=2; 139: n=3; 140: n=4; 141: n=5; 142: n=6

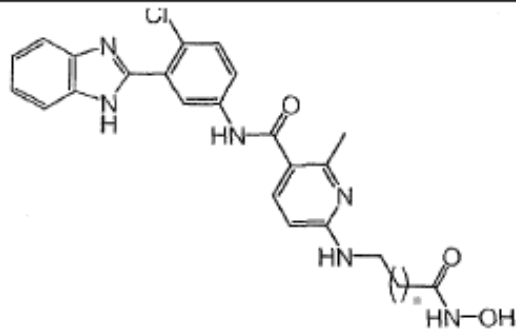


143: n=1; 144: n=2; 145: n=3; 146: n=4; 147: n=5; 148: n=6

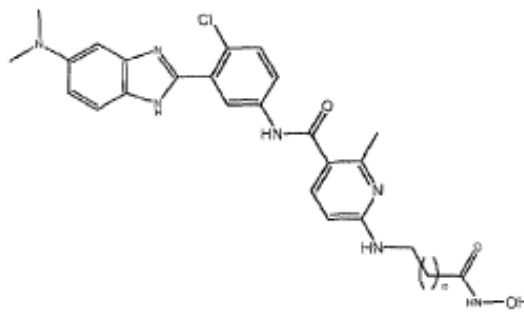


149: n=1; 150: n=2; 151: n=3; 152: n=4; 153: n=5; 154: n=6

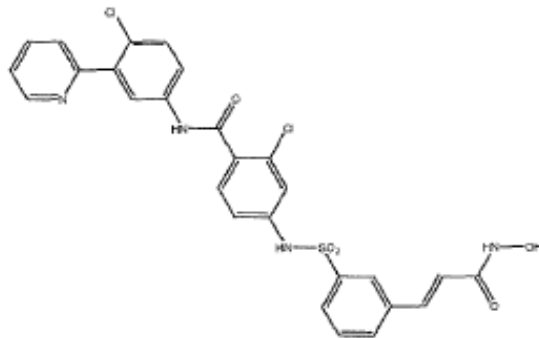
Continuación



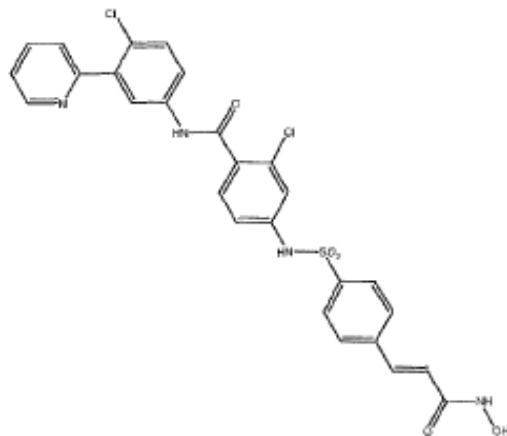
155: n=1; 156: n=2; 157: n=3; 158: n=4; 159: n=5; 160: n=6



161

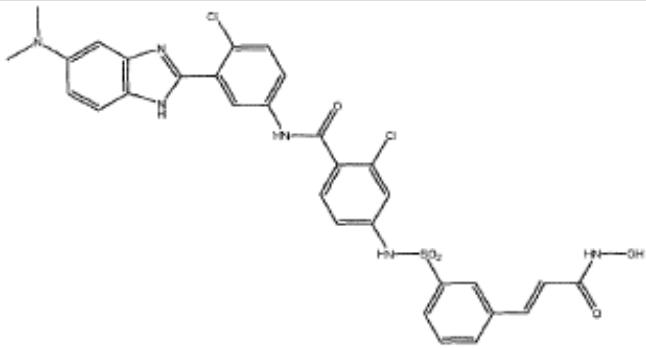
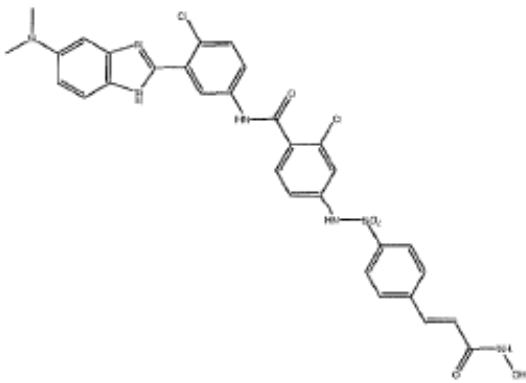
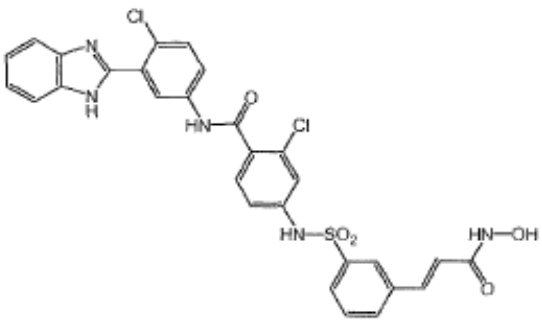
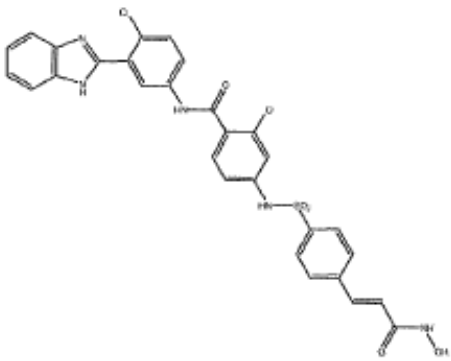


162

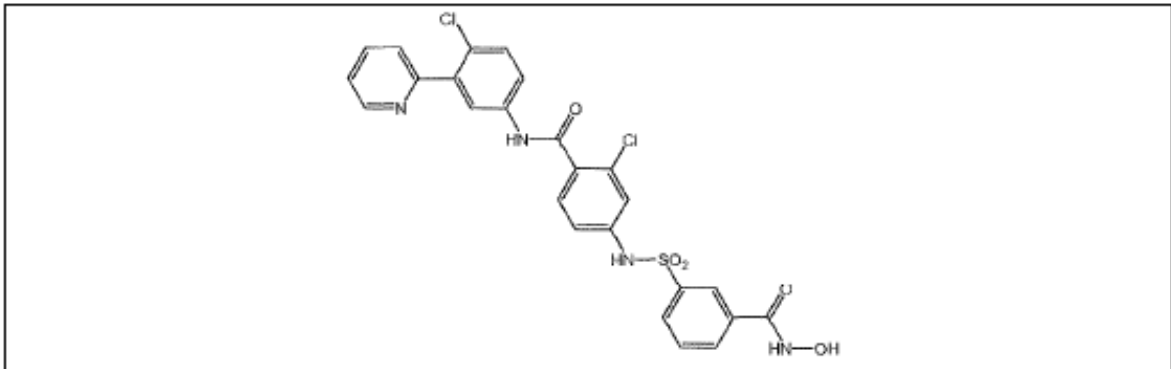


163

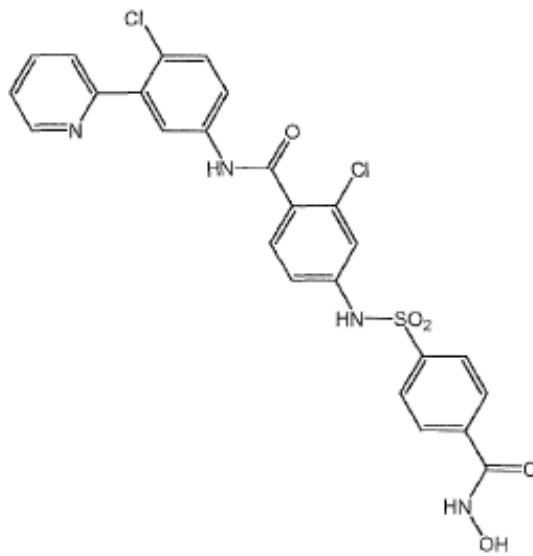
Continuación

 <p>Chemical structure of compound 163: A complex molecule featuring a 2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine core. This core is linked via an amide bond to a 2,4-dichlorophenyl ring. This ring is further connected to another 2,4-dichlorophenyl ring, which is linked via a sulfonamide group (-NH-SO₂-) to a 4-allylphenyl ring. The allyl group is attached to a hydroxamic acid moiety (-C(=O)-NH-OH).</p>	
164	 <p>Chemical structure of compound 164: A complex molecule featuring a 2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine core. This core is linked via an amide bond to a 2,4-dichlorophenyl ring. This ring is further connected to another 2,4-dichlorophenyl ring, which is linked via a sulfonamide group (-NH-SO₂-) to a 4-(prop-1-en-2-yl)phenyl ring. The prop-1-en-2-yl group is attached to a hydroxamic acid moiety (-C(=O)-NH-OH).</p>
165	 <p>Chemical structure of compound 165: A complex molecule featuring a 2-(1H-benzimidazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine core. This core is linked via an amide bond to a 2,4-dichlorophenyl ring. This ring is further connected to another 2,4-dichlorophenyl ring, which is linked via a sulfonamide group (-NH-SO₂-) to a 4-allylphenyl ring. The allyl group is attached to a hydroxamic acid moiety (-C(=O)-NH-OH).</p>
166	 <p>Chemical structure of compound 166: A complex molecule featuring a 2-(1H-benzimidazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine core. This core is linked via an amide bond to a 2,4-dichlorophenyl ring. This ring is further connected to another 2,4-dichlorophenyl ring, which is linked via a sulfonamide group (-NH-SO₂-) to a 4-(prop-1-en-2-yl)phenyl ring. The prop-1-en-2-yl group is attached to a hydroxamic acid moiety (-C(=O)-NH-OH).</p>
167	

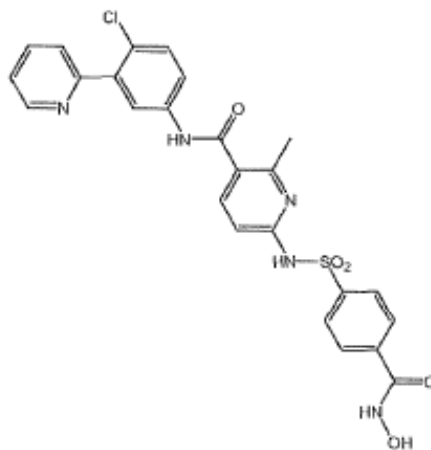
Continuación



168

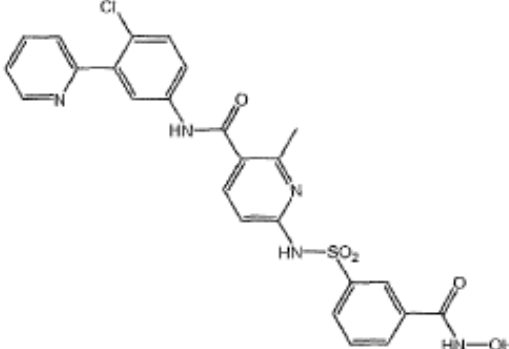
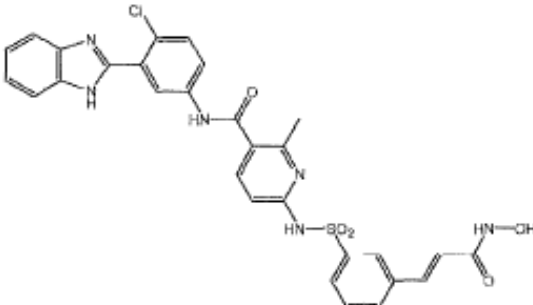
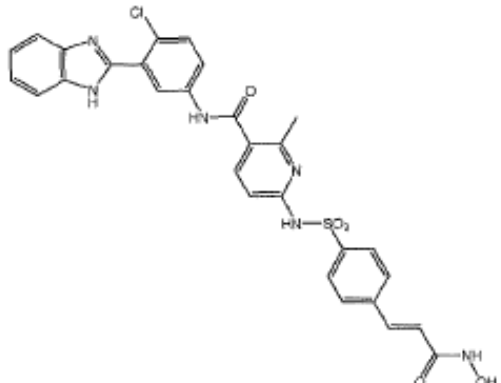
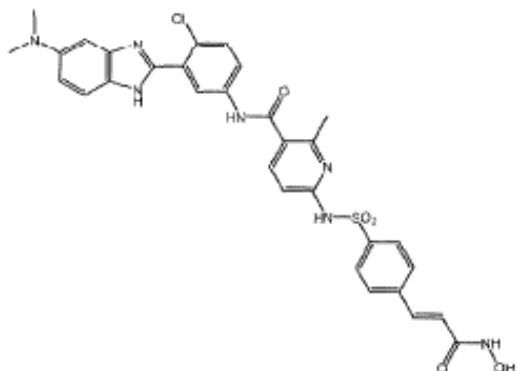


169

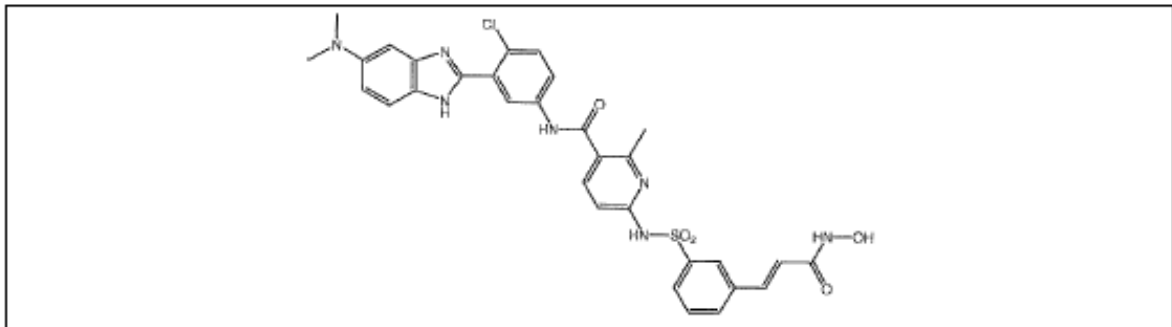


170

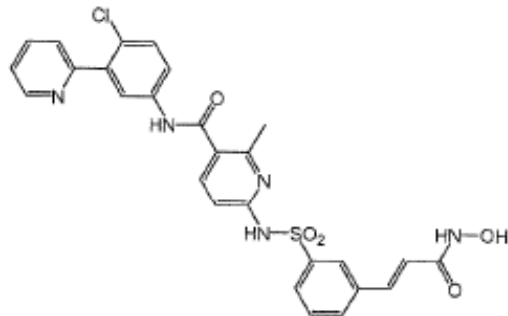
Continuación

	 <p>Chemical structure of compound 170: A pyridine ring is connected at its 2-position to a 4-chlorophenyl ring. This phenyl ring is further substituted at the 3-position with an amide group (-NH-C(=O)-) attached to a 2-methyl-5-pyridyl ring. The 5-position of this second pyridine ring is substituted with a sulfonamide group (-NH-SO₂-) attached to a phenyl ring, which is in turn substituted at the 2-position with a hydroxamic acid group (-C(=O)-NH-OH).</p>
171	 <p>Chemical structure of compound 171: Similar to 170, but the pyridine ring is substituted at the 2-position with an indolizine ring system. The sulfonamide group is attached to a phenyl ring substituted at the 2-position with a trans-alkene chain (-CH=CH-C(=O)-NH-OH).</p>
172	 <p>Chemical structure of compound 172: Similar to 170, but the pyridine ring is substituted at the 2-position with an indole ring system. The sulfonamide group is attached to a phenyl ring substituted at the 2-position with a trans-alkene chain (-CH=CH-C(=O)-NH-OH).</p>
173	 <p>Chemical structure of compound 173: Similar to 171, but the indolizine ring system is substituted at the 2-position with a methyl group (-CH₃).</p>
174	

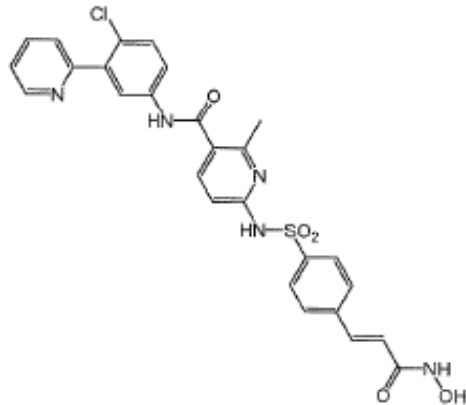
Continuación



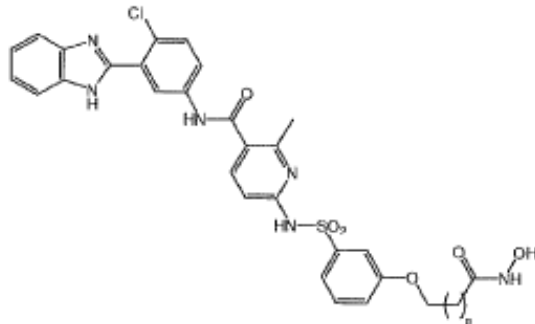
175



176

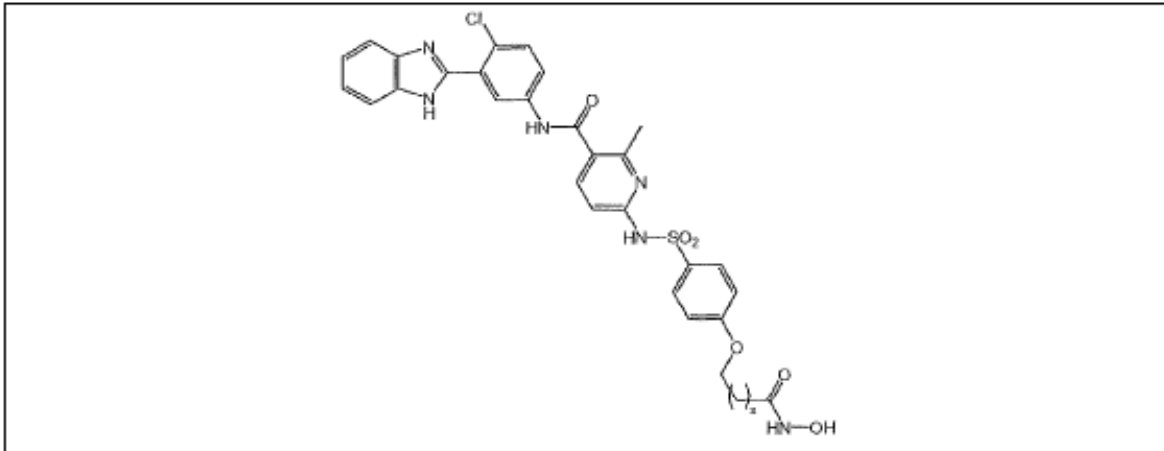


177: n=1; 178: n=2; 179: n=3; 180: n=4; 181: n=5; 182: n=6

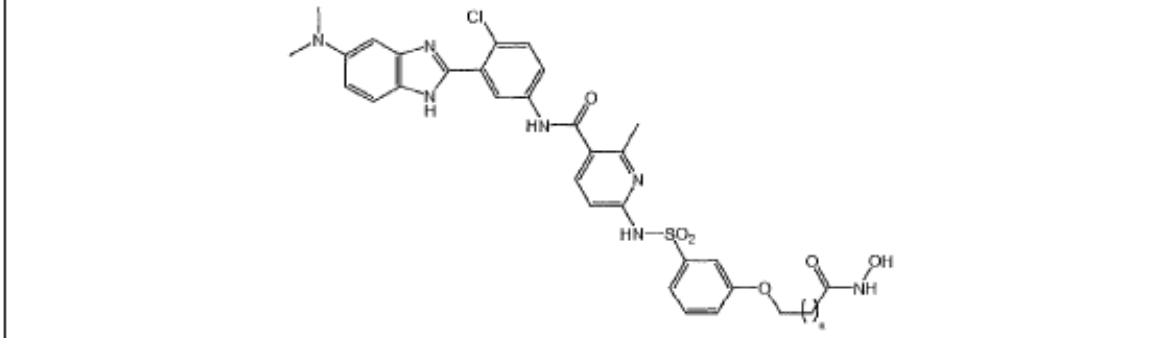


183: n=1; 184: n=2; 185: n=3; 186: n=4; 187: n=5; 188: n=6

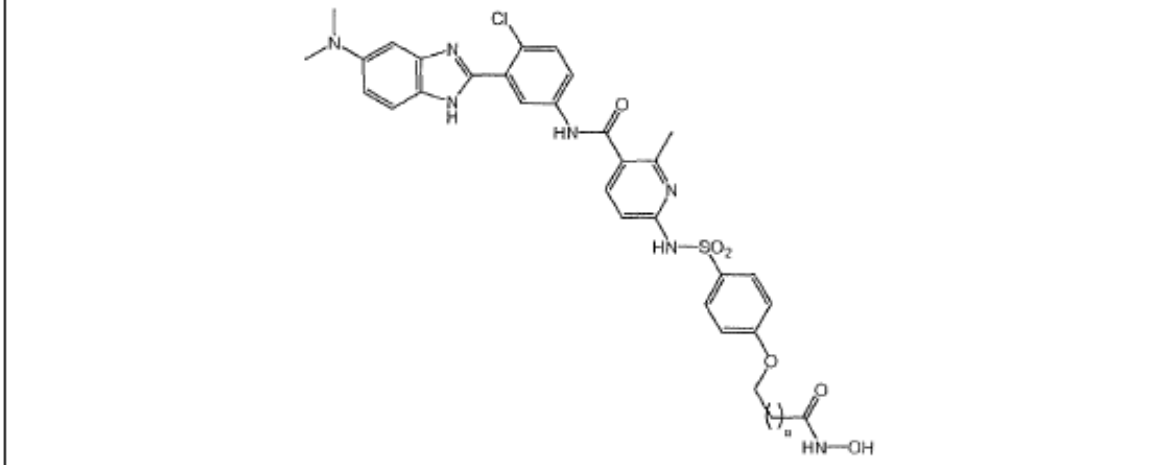
Continuación



189: n=1; 190: n=2; 191: n=3; 192: n=4; 193: n=5; 194: n=6

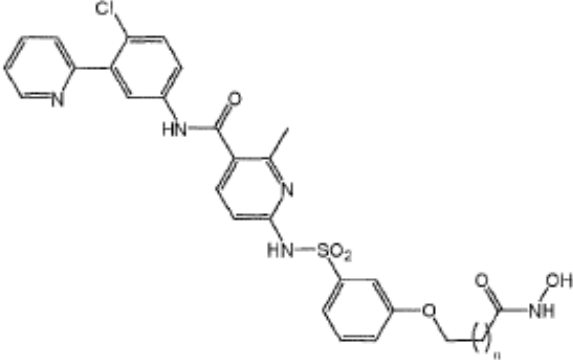
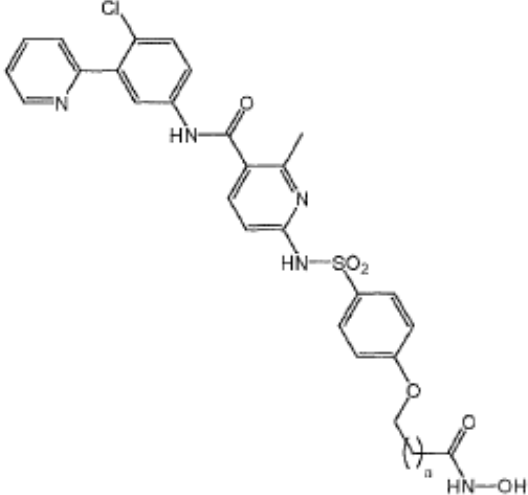
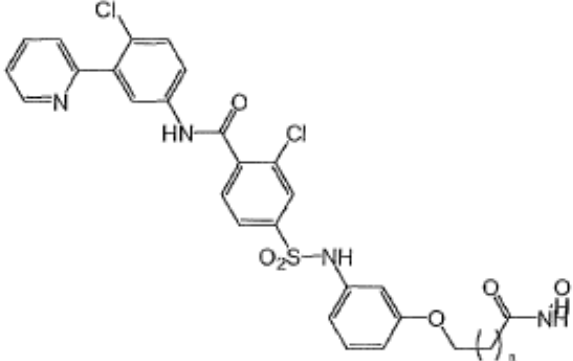


195: n=1; 196: n=2; 197: n=3; 198: n=4; 199: n=5; 200: n=6

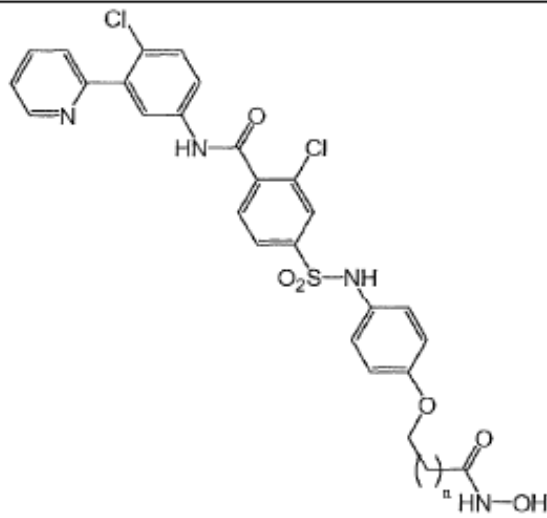


201: n=1; 202: n=2; 203: n=3; 204: n=4; 205: n=5; 206: n=6

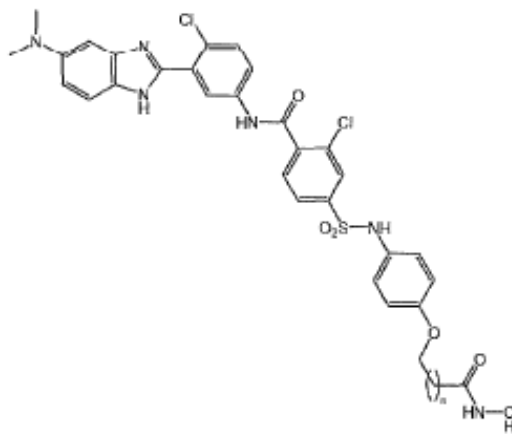
Continuación

 <p>The structure shows a pyridine ring connected to a 4-chlorophenyl ring. This phenyl ring is linked via an amide bond to a 2-methyl-5-(hydroxylamino)sulfanylidenebenzimidazole ring. The benzimidazole ring is further connected via a sulfonamide group (-SO₂-NH-) to a para-substituted phenyl ring. This phenyl ring is linked via an ether bond to a polyether chain of length <i>n</i>, which terminates in a hydroxylamide group (-NH-OH).</p>
<p>207: n=1; 208: n=2; 209: n=3; 210: n=4; 211: n=5; 212: n=6</p>
 <p>The structure is identical to the one above, but the sulfonamide group is oriented in the opposite direction, connecting the benzimidazole ring to the para-substituted phenyl ring via an -NH-SO₂- linkage.</p>
<p>213: n=1; 214: n=2; 215: n=3; 216: n=4; 217: n=5; 218: n=6</p>
 <p>The structure is identical to the one above, but the benzimidazole ring is substituted with a chlorine atom at the 2-position.</p>
<p>219: n=1; 220: n=2; 221: n=3; 222: n=4; 223: n=5; 224: n=6</p>

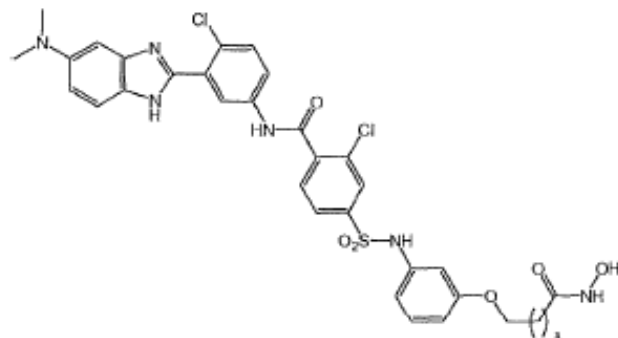
Continuación



225: n=1; 226: n=2; 227: n=3; 228: n=4; 229: n=5; 230: n=6

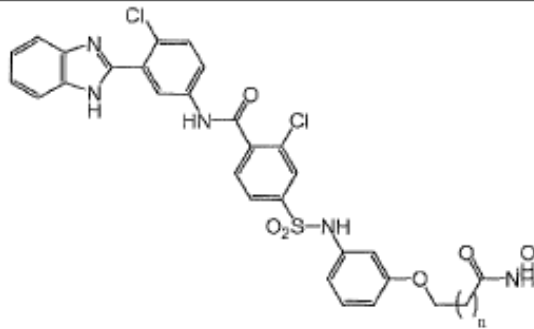


231: n=1; 232: n=2; 233: n=3; 234: n=4; 235: n=5; 236: n=6

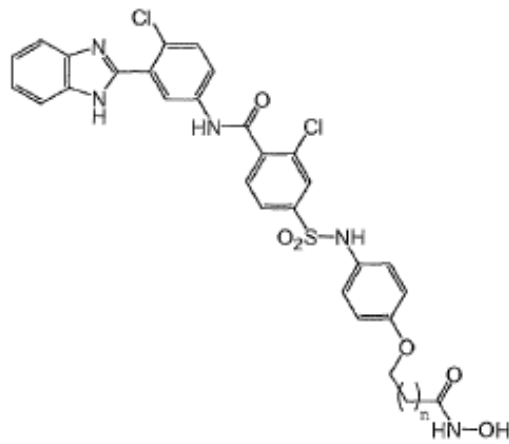


237: n=1; 238: n=2; 239: n=3; 240: n=4; 241: n=5; 242: n=6

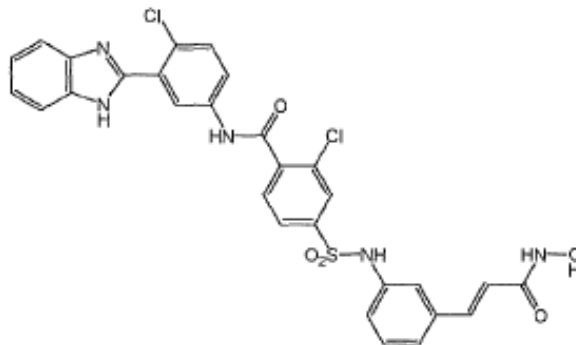
Continuación



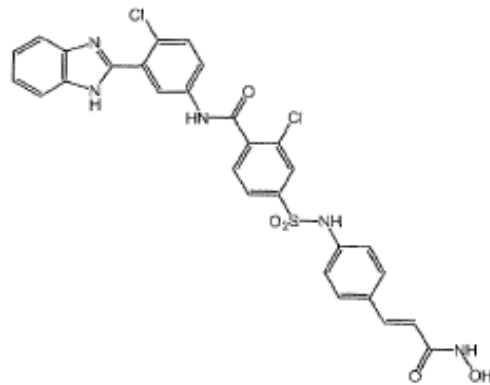
243: n=1; 244: n=2; 245: n=3; 246: n=4; 247: n=5; 248: n=6



249

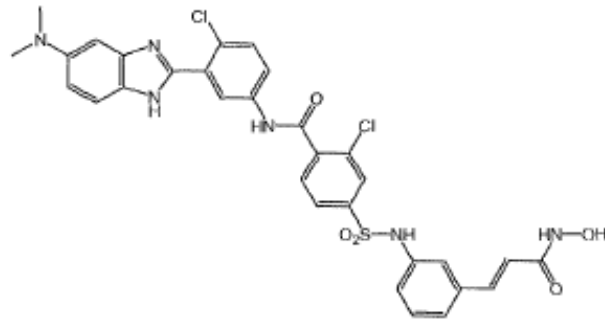


250

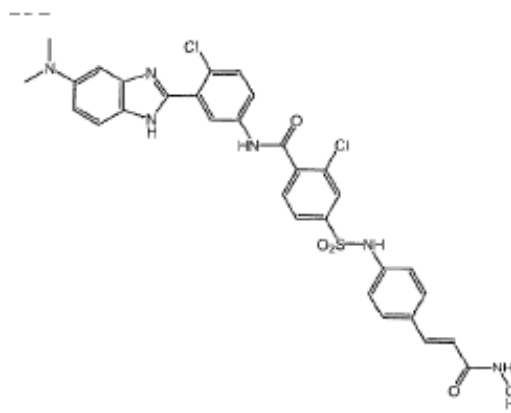


Continuación

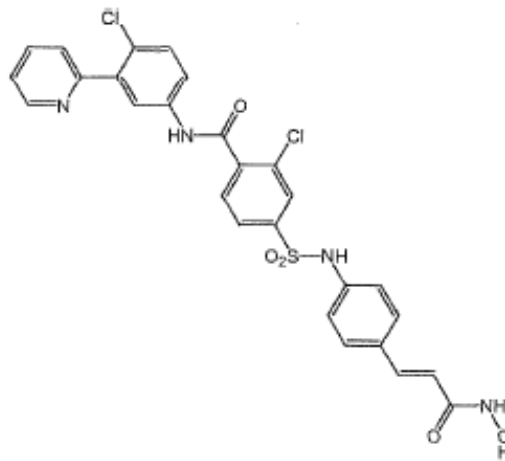
251



252

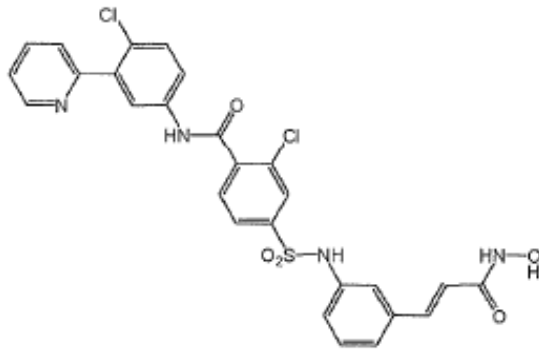


253

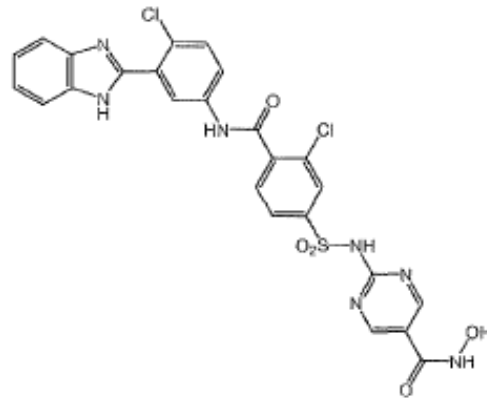


254

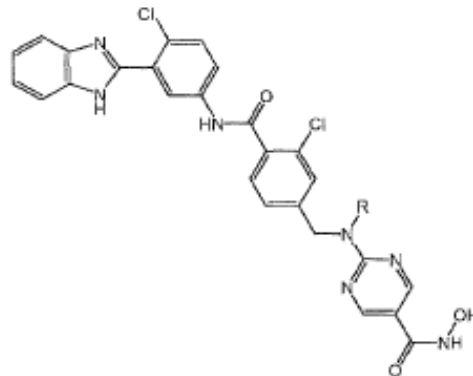
Continuación



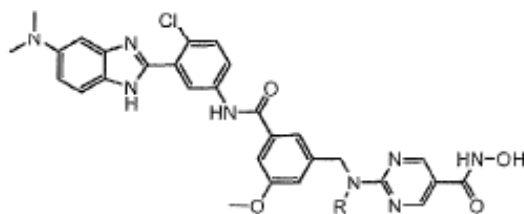
255



256: R=H; 257: R=Me

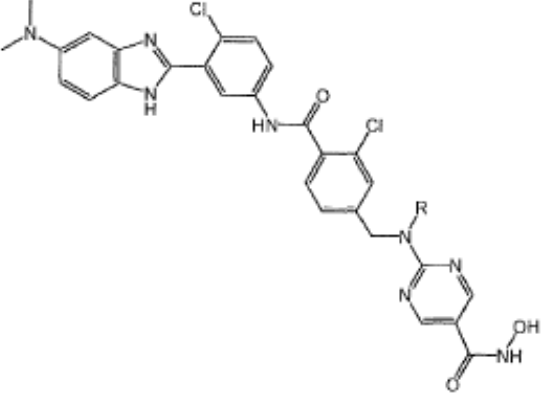
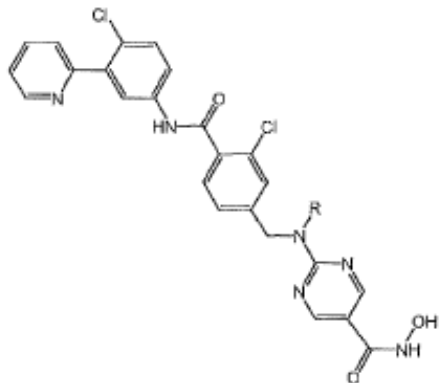
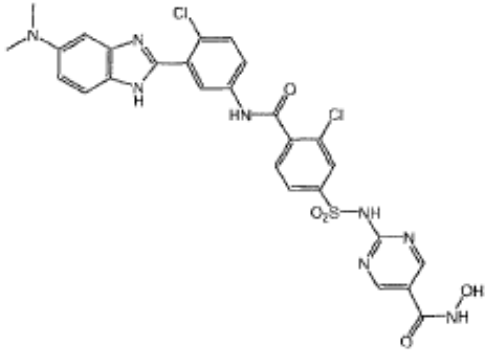


258: R=H; 259: R=Me



260: R=H; 261: R=Me

Continuación

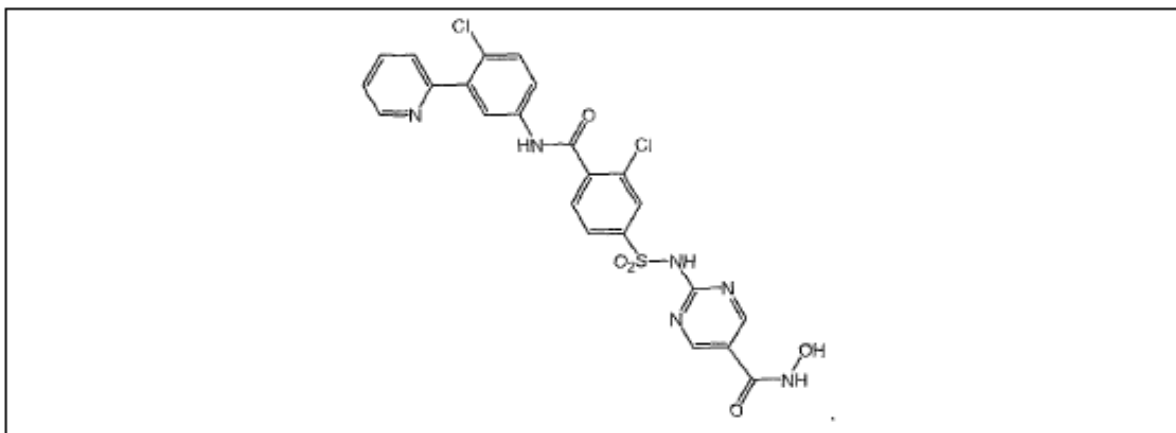
 <p>The structure shows a 7-methyl-1H-indole ring system connected at its 2-position to a 4-chlorophenyl ring. This phenyl ring is further substituted at the 1-position with an amide group (-NH-C(=O)-) that is linked to a 2,6-dichlorophenyl ring. This second phenyl ring is connected at its 1-position to a methylene group (-CH2-), which is in turn connected to a nitrogen atom (N-R). This nitrogen atom is also bonded to a pyrimidine ring system, which has a hydroxamic acid group (-C(=O)-NH-OH) attached at its 4-position.</p>
<p>262: R=H; 263: R=Me</p>  <p>This structure is identical to the one above, but the 7-methyl group on the indole ring is replaced by a pyridine ring attached at its 2-position.</p>
<p>264</p>  <p>This structure is identical to the one above, but the amide group (-NH-C(=O)-) connecting the two phenyl rings is replaced by a sulfonamide group (-SO2-NH-).</p>
<p>265</p>

Continuación

5

10

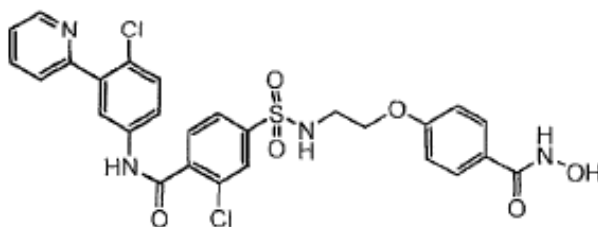
15



20

25

266

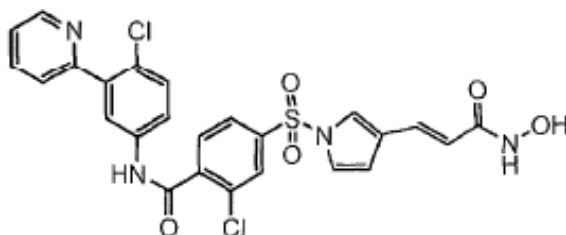


30

35

40

267



Se han descrito otros métodos para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con hedgehog, y en particular, enfermedades o trastornos que implican proliferación, diferenciación o supervivencia aberrantes de células. En una realización, la invención proporciona además el uso de uno más compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para detener o disminuir enfermedades que implican la proliferación, diferenciación o supervivencia aberrantes de células. En realizaciones preferidas, la enfermedad es el cáncer. En una realización, la descripción se refiere a un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que necesite tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En otra realización, la invención proporciona además métodos para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con hedgehog que no son cáncer, tal como la psoriasis. Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar enfermedades o trastornos asociados con la angiogénesis aberrante o no controlada, incluyendo la degeneración macular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, artritis reumatoide y obesidad. Además, los compuestos de la invención se pueden usar para la regulación por disminución del crecimiento del pelo.

En virtud de las actividades inhibitoras dobles de HDAC y hedgehog de los compuestos de la presente invención, se describe un método para el tratamiento de determinados cánceres que son resistentes a la acción de los inhibidores de la ruta de señalización de hedgehog solos. Dicha resistencia se puede caracterizar por una o más mutaciones en proteínas implicadas en la cascada de señalización de hedgehog por encima del nivel de activación de la transcripción de Gli. Los presentes compuestos que tienen actividad de inhibición de HDAC pueden ser útiles, no obstante, para el tratamiento de cánceres que tienen niveles de hedgehog aumentados por inhibición de la desacetilación de los activadores de transcripción Gli1 y Gli2.

El término "cáncer" se refiere a cualquier cáncer causado por la proliferación de células neoplásicas malignas, tales como tumores, neoplasmas, carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas y similares. Por ejemplo, los cánceres incluyen, pero no se limitan a mesotelioma, leucemias y linfomas tales como linfomas cutáneos de linfocitos T

(CTCL), linfomas de linfocitos T periféricos no cutáneos, linfomas asociados con el virus linfotrófico de linfocitos T humanos (HTLV), tales como leucemia/linfoma de linfocitos T adultos (ATLL), linfoma de linfocitos B, leucemias no linfocíticas agudas, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, linfomas y mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, leucemia linfática aguda (LLA), leucemia linfática crónica (LLC), linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfoma de leucemia de linfocitos T en adultos, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC) o carcinoma hepatocelular. Ejemplos adicionales incluyen síndrome mielodisplásico, tumores sólidos infantiles tales como tumores cerebrales, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de Wilms, tumores óseos y sarcomas de tejidos blandos, tumores sólidos comunes de adultos tales como cánceres de cabeza y cuello (p. ej., oral, laríngeo, nasofaríngeo y esofágico), cánceres genitourinarios (p. ej., de próstata, vejiga, renal, uterino, ovárico, testicular), cáncer de pulmón (p. ej., microcítico y no microcítico), cáncer de mama, cáncer de páncreas, melanoma y otros cánceres de piel, cáncer de estómago, tumores cerebrales, tumores relacionados con el síndrome de Gorlin (p. ej., meduloblastoma, meningioma, etc.) y cáncer de hígado. Formas de cáncer de ejemplo adicionales que se pueden tratar con los presentes compuestos incluyen, pero no se limitan a cáncer de músculo esquelético o liso, cáncer de estómago, cáncer de intestino delgado, carcinoma de recto, cáncer de glándula salival, cáncer de endometrio, cáncer suprarrenal, cáncer anal, cáncer rectal, cáncer paratiroideo y cáncer hipofisario.

En realizaciones preferidas, el cáncer está asociado con la señalización de hedgehog aberrante, por ejemplo, cuando Patched no reprime, o lo hace de forma inadecuada, Smoothened (fenotipo de pérdida de función de Ptc) y/o cuando Smoothened es activado independientemente de la represión de Patched (fenotipo de ganancia de función de Smo) y/o cuando el ligando Hedgehog es regulado por aumento independientemente del estadio de mutación de patched o smoothened. Los ejemplos de dichos tipos de cáncer incluyen carcinoma de células basales, tumores neuroectodérmicos, tales como meduloblastoma, meningioma, hemangioma, glioblastoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma de pulmón escamoso, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de hígado, condrosarcoma, carcinoma de mama, rhabdomyosarcoma, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de vías biliares, carcinoma renal y carcinoma de tiroides. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de tumores hematológicos tales como leucemias, linfomas y mielomas como se ha citado antes.

Cánceres adicionales en los que los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser útiles en el tratamiento son, por ejemplo, carcinoma de colon, carcinoma poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorectal no poliposo hereditario, o melanoma. Además, los cánceres incluyen, pero no se limitan a carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de glándulas salivales, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, cáncer de tiroides (carcinoma medular y papilar de tiroides), carcinoma renal, carcinoma de parénquima renal, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma coriónico, carcinoma testicular, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma corioidea, seminoma, rhabdomyosarcoma, craneofaringeoma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

En un aspecto de la invención, la presente invención proporciona el uso de uno o más compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

En una realización, la presente invención incluye el uso de uno o más compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento que previene además la proliferación, diferenciación o supervivencia aberrantes de las células. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para prevenir que los tumores aumenten de tamaño o que alcancen un estado metastásico. Los presentes compuestos se pueden administrar para detener el progreso o avance del cáncer o para inducir apoptosis tumoral o para inhibir la angiogénesis tumoral. Además, la presente invención incluye el uso de los presentes compuestos para prevenir una recurrencia del cáncer.

Esta invención abarca además el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos de células tales como hiperplasias, displasias y lesiones precancerosas. La displasia es la forma más temprana de lesión precancerosa reconocible en una biopsia por un patólogo. Los presentes compuestos se pueden administrar para fines de prevenir que dichas hiperplasias, displasias o lesiones precancerosas continúen expandiéndose o se hagan cancerosas. Los ejemplos de lesiones precancerosas pueden ocurrir en la piel, tejido esofágico y tejido intraepitelial de mama y cuello uterino.

La "terapia de combinación incluye la administración de los presentes compuestos en combinación además con otros ingredientes biológicamente activos (tales como, pero no limitados a un segundo y diferente agente antineoplásico) y tratamientos que no son con fármacos (tales como, pero no limitado a tratamiento quirúrgico o de radiación). Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, preferiblemente compuestos que pueden potenciar el efecto de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención se pueden administrar simultáneamente (como una preparación individual o preparación separada) o de forma secuencial con el otro tratamiento con fármacos. En general, una terapia de combinación prevé la administración de dos o más fármacos durante un solo ciclo o tratamiento.

En un aspecto de la invención, los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con uno o más agentes separados que modulan las proteínas quinasas implicadas en diferentes estados patológicos o se dirigen corriente abajo de las mismas. Los ejemplos de dichas quinasas incluyen, pero no se limitan a: serina/treonina quinasas específicas, receptores tirosina quinasas específicos y no receptores tirosina quinasas específicas. Las serina/treonina quinasas incluyen proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK), quinasas específicas de meiosis (MEK), RAF y aurora quinasas. Los ejemplos de familias de receptores quinasas incluyen el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (p. ej., HER2/neu, HER3, HER4, ErbB, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Xmrk, DER, Let23); receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) (p. ej., FGF-R1, GFF-R2/BEK/CEK3, FGF-R3/CEK2, FGF-R4/TKF, KGF-R); receptor del factor de dispersión/crecimiento de hepatocitos (HGFR) (p. ej., MET, RON, SEA, SEX); receptor insulínico (p. ej., IGF1-R, PI3K, AKT, mTor); Eph (p. ej., CEK5, CEK8, EBK, ECK, EEK, EHK-1, EHK-2, ELK, EPH, ERK, HEK, MDK2, MDK5, SEK); Axl (p. ej., Mer/Nyk, Rse); RET; y receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) (p. ej., PDGF α -R, PDGF β -R, CSF1-R/FMS, SCF-R/C-KIT, VEGF-R/FLT, NEK/FLK1, FLT3/FLK2/STK-1). Las familias de tirosina quinasas no receptoras incluyen, pero no se limitan a BCR-ABL (p. ej., p43^{abl}, ARG); BTK (p. ej., ITK/EMT, TEC); CSK, FAK, FPS, JAK, SRC, BMX, FER, CDK y SYK.

En otro aspecto de la invención, los compuestos presentes se pueden administrar en combinación con uno o más agentes separados que modulan las dianas o procesos biológicos no quinasas. Dichas dianas incluyen histona desacetilasas (HDAC), ADN metiltransferasa (DNMT), proteínas de choque térmico (p. ej., HSP90), y proteosomas.

En una realización preferida, los presentes compuestos se pueden combinar con agentes antineoplásicos (p. ej., moléculas pequeñas, anticuerpos monoclonales, ARN de sentido contrario y proteínas de fusión) que inhiben una o más dianas biológicas, tales como Zolanza, Tarceva, Iressa, Tykerb, Gleevec, Sutent, Sprycel, Nexavar, CNF2024, RG108, BMS387032, Affinitak, Avastina, Herceptina, Erbitux, AG24322, PD325901, ZD6474, PD184322, Obatodax, ABT737 y AEE788. Dichas combinaciones pueden potenciar la eficacia terapéutica frente a la eficacia lograda por cualquiera de los agentes solos y puede prevenir o retrasar la aparición de variantes mutacionales de resistencia. Por ejemplo, los presentes compuestos se pueden usar ventajosamente en combinación con un inhibidor de BCL-ABL tal como Sprycel para el tratamiento de tumores hematológicos tales como leucemias, linfomas y mielomas.

En algunas realizaciones preferidas, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos abarcan una amplia variedad de tratamientos terapéuticos en el campo de la oncología. Estos agentes se administran en diferentes etapas de la enfermedad con fines de encogimiento de tumores, destrucción de células de cáncer restantes que quedan después de cirugía, inducción de remisión, inducción de mantenimiento y/o alivio de síntomas relacionados con el cáncer o su tratamiento. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, pero no se limitan a agentes alquilantes como los derivados de gas mostaza (mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, ifosfamida), etileniminas (tiotepá, hexametilmelanina), alquilsulfonatos (busulfán), hidrazinas y triazinas (altretamina, procarbazona, dacarbazina y temozolomida), nitrosoureas (carmustina, lomustina y estreptozocina), ifosfamida y sales de metales (carboplatino, cisplatino y oxaliplatino); alcaloides de plantas tales como podofilotoxinas (etopósido y tenipósido), taxanos (paclitaxel y docetaxel), alcaloides de la vinka (vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina), y análogos de camptotecán (irinotecán y topotecán); antibióticos antitumorales tales como comomicinas (cactinomicina y plicamicina), antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, mitoxantrona, valrubicina e idarubicina), y antibióticos varios tales como mitomicina, actinomicina y bleomicina; anti-metabolitos tales como antagonistas del ácido fólico (metotrexato, pemetrexed, raltitrexed, aminopterina), antagonistas de pirimidina (5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, capecitabina y gemcitabina), antagonistas de purina (6-mercaptopurina y 6-tioguanina) e inhibidores de adenosina desaminasa (cladribina, fludarabina, mercaptopurina, clofarabina, tioguanina, nelarabina y pentostatina); inhibidores de topoisomerasa tales como inhibidores de topoisomerasa I (irinotecán, topotecán) e inhibidores de topoisomerasa II (amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido); anticuerpos monoclonales (alemtuzumab, gemtuzumab, ozogamicina, rituximab, trastuzumab, ibritumomab, tioxetán, cetuximab, panitumumab, tositumomab, bevacizumab); y antineoplásicos varios tales como inhibidores de la ribonucleótido reductasa (hidroxiurea); inhibidor de esteroides suprarrenales (mitotano); enzimas (asparaginasa y pegaspargasa); agentes anti-microtúbulos (estramustina); y retinoides (bexaroteno, isotretinoína, tretinoína (ATRA)). Por ejemplo, los compuestos objeto se pueden usar de forma ventajosa en combinación con un antagonista de pirimidina tal como gemcitabina para el tratamiento de tumores sólidos tales como cánceres pancreáticos tales como adenocarcinoma pancreático.

En algunas realizaciones preferidas, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente quimioprotector. Los agentes quimioprotectores actúan para proteger al cuerpo o minimizar los efectos secundarios de la quimioterapia. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, pero no se limitan a amfostina, mesna y dexrazoxano.

En un aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con terapia de radiación. La radiación normalmente se suministra de forma interna (implantación de material radiactivo cerca del sitio del cáncer) o de forma externa de una máquina que usa radiación de fotones (rayos x o rayos gamma) o partículas. Cuando la terapia de combinación comprende además tratamiento de radiación, el tratamiento de radiación se puede llevar a cabo en cualquier momento adecuado, siempre que se logre un efecto beneficioso de la coacción de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento de radiación. Por ejemplo, en casos adecuados, el efecto beneficioso se logra todavía cuando el tratamiento de radiación se retira temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás días o incluso semanas.

Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con un agente inmunoterapéutico. Una forma de inmunoterapia es la generación de una respuesta inmunitaria específica del tumor sistémica activa procedente del hospedante, por administración de una composición de vacuna en un sitio distante del tumor. Se han propuesto diferentes tipos de vacunas, incluyendo vacunas contra antígeno tumoral aislado y vacunas antiidiotipo. Otro procedimiento es usar células tumorales del sujeto que se va a tratar o un derivado de dichas células (revisado por Schirrmacher et al. (1995) J. Cancer Res. Clin. Oncol., 121:487). En la patente de EE.UU. nº 5.484.596, Hanna Jr. et al., reivindican un método para tratar un carcinoma resecable para prevenir la recurrencia o metástasis, que comprende la eliminación quirúrgica del tumor, dispersión de las células con colagenasa, irradiación de las células, y vacunación del paciente con al menos tres dosis consecutivas de aproximadamente 10^7 células.

Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden usar ventajosamente junto con uno o más agentes terapéuticos complementarios. Los ejemplos de agentes adecuados para terapia complementaria incluyen un agonista de 5HT₁, tal como triptán (p. ej. sumatriptán o naratriptán); un inhibidor de la familia de fosfoinositol-3-quinasa (PI3K); un inhibidor de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR); un inhibidor de Bcr-Abl; un agonista de adenosina A₁; un ligando de EP; un modulador de NMDA, tal como un antagonista de glicina; un bloqueador de canales de sodio (p. ej. lamotrigina); un antagonista de la sustancia P (p. ej. un antagonista de NK₁); un canabinoide; acetaminofeno o fenacetina; un inhibidor de 5-lipoxigenasa; un antagonista de receptor de leucotrienos; un DMARD (p. ej. metotrexato); gabapentina y compuestos relacionados; un antidepresivo tricíclico (p. ej. amitriptilina); un fármaco antiepiléptico estabilizador neuronal; un inhibidor de la captación monoaminérgica (p. ej. venlafaxina); un inhibidor de metaloproteína de la matriz; un inhibidor de la óxido nítrico sintasa (NOS), tal como un iNOS o un inhibidor de nNOS; un inhibidor de la liberación o acción del factor de necrosis tumoral alfa; una terapia con anticuerpos, tal como una terapia con anticuerpos monoclonales; un agente antivírico, tal como un inhibidor de nucleósido (p. ej. lamivudina) o un modulador del sistema inmunitario (p. ej. interferón); un analgésico opioide; un anestésico local; un estimulante, incluyendo cafeína; un antagonista de H₂ (p. ej. ranitidina); un inhibidor de la bomba de protones (p. ej. omeprazol); un antiácido (p. ej., hidróxido de aluminio o magnesio); un antiflatulento (p. ej. simeticona); un descongestionante (p. ej. fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxiefedrina); un antitusivo (p. ej. codeína, hidrocodona, carmifeno, carbetapentano o dextramorfano); un diurético; o una antihistamina sedante o no sedante.

Los compuestos también se pueden usar en el tratamiento de un trastorno que implica, se refiere a o está asociado con la desregulación de la histona desacetilasa (HDAC). Hay una serie de trastornos que se han implicado o que se sabe que son mediados al menos en parte por la actividad de HDAC, donde la actividad de la HDAC se sabe que tiene una función en desencadenar el inicio de la enfermedad, o cuyos síntomas se sabe que son aliviados por inhibidores de HDAC. Los trastornos de este tipo que se esperaría que se pudieran tratar con los compuestos de la invención incluyen los siguientes, pero no se limitan a: trastornos antiproliferativos (p. ej. cánceres); enfermedades neurodegenerativas que incluyen enfermedad de Huntington, enfermedad de la poliglutamina, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, convulsiones, degeneración estriatonigral, parálisis supranuclear progresiva, distonía de torsión, tortícolis espasmódica y discinesia, temblor familiar, síndrome de Gilles de la Tourette, enfermedad difusa del cuerpo de Lewy, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, hemorragia intracerebral, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, polineuropatía intersticial hipertrófica, retinitis pigmentosa, atrofia óptica hereditaria, paraplejía espástica hereditaria, ataxia progresiva y síndrome de Shy-Drager; enfermedades metabólicas incluyendo diabetes tipo 2; enfermedades degenerativas de los ojos incluyendo glaucoma, degeneración macular asociada con la edad, glaucoma rubeótico; enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario que incluyen la artritis reumatoide (AR), osteoartritis, artritis crónica juvenil, enfermedad de injerto contra huésped, psoriasis, asma, espondiloartropatía, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, hepatitis alcohólica, diabetes, síndrome de Sjogrens, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, glomerulopatía membranosa, dolor discogénico, lupus eritematoso sistémico; enfermedades que implican angiogénesis que incluyen cáncer, psoriasis, artritis reumatoide; trastornos psicológicos que incluyen enfermedad bipolar, esquizofrenia, manía, depresión y demencia; enfermedades cardiovasculares que incluyen la prevención y tratamiento de daño del tejido miocárdico y vascular asociado con isquemia o asociado con reperfusión, insuficiencia cardíaca, reestenosis y arteriosclerosis; enfermedades fibróticas que incluye fibrosis hepática, fibrosis quística y angiofibroma; enfermedades infecciosas que incluyen enfermedades fúngicas, tales como candidiasis o Candida Albicans, infecciones bacterianas, infecciones víricas, tales como por Herpes simple, poliovirus, rinovirus y coxsackievirus, infecciones protozoarias tales como malaria, infección por leishmania, infección por trypanosoma brucei, toxoplasmosis y coccidiosis y trastornos hematopoyéticos que incluyen talasemia, anemia y anemia de células falciformes.

Los compuestos de la invención inhiben la angiogénesis y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por angiogénesis tales como tumores, en particular tumores sólidos tales como de colon, pulmón, pancreático, ovario, mama y glioma. Además, los compuestos de la invención son útiles para tratar la degeneración macular, p. ej., la degeneración macular húmeda asociada con la edad. Los compuestos de la invención también son útiles para tratar enfermedades inflamatorias/inmunitarias tales como la enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjogren, asma, rechazo de trasplante de órgano, lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica, psoriasis y esclerosis múltiple. Los compuestos también se pueden usar

para la regulación por disminución del crecimiento del pelo o como un depilatorio con fines cosméticos o en el tratamiento del hirsutismo.

5 La invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención como se ha descrito antes. La invención también abarca solvatos de los compuestos de la invención y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos solvatos, tales como hidratos, metanolatos o etanolatos. El término "solvato" se refiere a una forma sólida, preferiblemente cristalina, de un compuesto que incluye la presencia de moléculas de disolvente dentro de la red cristalina. Un solvato de un compuesto que comprende un disolvente dado se prepara típicamente por cristalización del compuesto en ese disolvente. Los solvatos pueden incluir una variedad de disolventes que incluyen agua, metanol y etanol. El término "hidrato" se refiere a un solvato en el que el disolvente es agua, e incluye, pero no se limita a hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato y similares. La invención abarca además composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier forma física sólida o líquida del compuesto de la invención, que incluyen formas cristalinas y de solvatos cristalinos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar en una forma cristalina, en forma amorfa y tener cualquier tamaño de partículas. Las partículas pueden estar micronizadas, o pueden ser aglomerados, gránulos en partículas, polvos, aceites, suspensiones de aceite o cualquier otra forma física sólida o líquida.

20 Los compuestos de la invención, y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, se pueden incorporar en composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones comprenden típicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la cantidad eficaz cuando se trata el cáncer es una cantidad eficaz para inducir selectivamente la diferenciación terminal de células neoplásicas adecuadas y menos que una cantidad que causa toxicidad en un paciente.

25 Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo, sin limitación, administraciones parenterales, intravenosas, intramusculares, subcutáneas, implantes, orales, sublinguales, bucales, nasales, pulmonares, transdérmicas, tópicas, vaginales, rectales, y transmucosales o similares. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. Las preparaciones farmacéuticas incluyen una preparación sólida, semisólida o líquida (comprimido, pelet, pastilla para chupar, cápsula, supositorio, crema, pomada, aerosol, polvo, líquido, emulsión, suspensión, jarabe, inyección, etc.) que contiene un compuesto de la invención como un principio activo, que es adecuado para el modo de administración seleccionado. En una realización, las composiciones farmacéuticas se administran por vía oral y, por lo tanto, se formulan en una forma adecuada para la administración oral, es decir, como una preparación sólida o líquida. Las formulaciones orales sólidas adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, pelets, sobres y formas efervescentes, polvos, y similares. Las formulaciones orales líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites, y similares. En una realización de la presente invención, la composición se formula en una cápsula. De acuerdo con esta realización, las composiciones de la presente invención comprenden además del compuesto activo y el vehículo o diluyente inerte, una cápsula de gelatina dura.

40 Se puede usar cualquier excipiente inerte que se usa normalmente como vehículo o diluyente en la formulación de la presente invención, tal como, por ejemplo, una goma, un almidón, un azúcar, un material celulósico, un acrilato, o mezclas de los mismos. Un diluyente preferido es celulosa microcristalina. Las composiciones pueden comprender además un agente disgregante (p. ej., croscarmelosa sódica) y un lubricante (p. ej., estearato magnésico), y puede comprender además uno o más aditivos seleccionados de un aglutinante, un tampón, un inhibidor de proteasa, un tensioactivo, un agente solubilizante, un plastificante, un emulsionante, un agente estabilizante, un agente de aumento de la viscosidad, un edulcorante, un agente de formación de película, o cualquier combinación de los mismos. Además, las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de formulaciones de liberación controlada o liberación inmediata.

50 Para formulaciones líquidas, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones o aceites. Los ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, incluyendo solución salina y medios tamponados. Los ejemplos de aceites son los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de girasol y aceite de hígado de pescado. Las soluciones o suspensiones también pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA); tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido sódico.

65 Además, las composiciones pueden comprender además aglutinantes (p. ej., goma arábiga, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etilcelulosa, goma guar, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona), agentes disgregantes (p. ej., almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica,

5 crosopovidona, goma guar, glicolato sódico de almidón, Primogel), tampones (p. ej., tris-HCl., acetato, fosfato) de diferente pH y fuerza iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para prevenir la absorción a superficies, detergentes (p. ej., Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), inhibidores de proteasa, tensoactivos (p. ej., laurilsulfato sódico), potenciadores de la permeación, agentes solubilizantes (p. ej., glicerol, polietilenglicerol), un agente deslizante (p. ej., dióxido de silicio coloidal), anti-oxidantes (p. ej., ácido ascórbico, metabisulfito sódico, hidroxianisol butilado), estabilizantes (p. ej., hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), agentes de aumento de la viscosidad (p. ej., carbómero, dióxido de silicio coloidal, etilcelulosa, goma guar), edulcorantes (p. ej., sacarosa, aspartamo, ácido cítrico), agentes de sabor (p. ej., menta, salicilato de metilo, o aroma de naranja), conservantes (p. ej., timerosal, alcohol bencílico, parabenos), lubricantes (p. ej., ácido esteárico, 10 estearato magnésico, polietilenglicol, laurilsulfato sódico), ayudantes de fluidez (p. ej., dióxido de silicio coloidal), plastificantes (p. ej., ftalato de dietilo, citrato de trietilo), emulsionantes (p. ej., carbómero, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato sódico), recubrimientos poliméricos (p. ej., poloxámeros o poloxaminas), agentes de formación de recubrimiento y de película (p. ej., acrilatos de etilcelulosa, polimetacrilatos) y/o adyuvantes.

15 En una realización, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán el compuesto frente a la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etilenoacetato de vinilo, polianhídridos, poli(ácido glicólico), colágenos, poliortoésteres y poli(ácido láctico). Los métodos de preparación de dichas formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también se 20 pueden obtener comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. También se pueden usar suspensiones liposomales (que incluyen liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos víricos) como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.522.811.

25 Es especialmente ventajoso formular composiciones orales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. Las formas de unidad de dosificación como se usan en la presente memoria se refieren a unidades físicamente discretas como dosificaciones unitarias para el sujeto que se va a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculado para producir el efecto 30 terapéutico deseado asociado con el vehículo farmacéuticamente requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la invención está dictada y dependen directamente de las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que se va a lograr, y las limitaciones inherentes en la técnica de la formulación de dicho compuesto activo para el tratamiento de individuos.

35 Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un recipiente, envase o dispensador junto con instrucciones para la administración.

40 La administración diaria se puede repetir de forma continua durante un periodo de varios días a varios años. El tratamiento oral se puede continuar durante entre una semana y toda la vida del paciente. Preferiblemente, la administración puede tener lugar durante cinco días consecutivos después de cuyo tiempo se puede evaluar al paciente para determinar si se requiere administración adicional. La administración puede ser continua o intermitente, p. ej., tratamiento durante una serie de días consecutivos seguido de un periodo de descanso. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía intravenosa el primer día de tratamiento, con administración oral el segundo día y todos los días consecutivos en lo sucesivo.

45 La preparación de las composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo es bien conocida en la técnica, por ejemplo, por procedimientos de mezclado, granulación o formación de comprimidos. El ingrediente terapéuticamente activo a menudo se mezcla con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el principio activo. Para administración oral, los agentes activos se mezclan con aditivos habituales para este fin, 50 tales como vehículos, estabilizantes o diluyentes inertes, y mediante métodos habituales se convierten en formas adecuadas para la administración, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones acuosas, alcohólicas o de aceite, y similares, como se ha detallado antes.

55 La cantidad del compuesto administrado al paciente es menor que la cantidad que produciría toxicidad en el paciente. En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto que se administra al paciente es menor que la cantidad que produce una concentración del compuesto en el plasma del paciente igual o superior al nivel tóxico del paciente. Preferiblemente, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 10 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 25 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 50 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 100 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 500 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 1000 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 2500 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 5000 nM. La cantidad óptima del compuesto que debería 65

administrarse al paciente en la práctica de la presente invención dependerá del compuesto particular usado y el tipo de cáncer que se va a tratar.

Definiciones

5 A continuación, se citan definiciones de diferentes términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos según se usan a lo largo de esta memoria descriptiva y reivindicaciones, salvo que se limite de otra forma en casos específicos, sea de forma individual o como parte de un grupo mayor.

10 Un "grupo alifático" o "alifático" es un resto no aromático que puede ser saturado (p. ej., enlace sencillo) o contener una o más unidades de insaturación, p. ej. dobles y/o triples enlaces. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica, contiene carbono, hidrógeno u, opcionalmente, uno o más heteroátomos y pueden estar sustituidos o no sustituidos. Un grupo alifático, cuando se usa como un conector, preferiblemente contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos, más preferiblemente entre aproximadamente 4 y

15 aproximadamente 24 átomos, más preferiblemente entre aproximadamente 4-12 átomos, más típicamente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 átomos. Un grupo alifático, cuando se usa como un sustituyente, preferiblemente contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos, más preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 átomos, más preferiblemente entre aproximadamente 1-8 átomos, más típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 átomos. Además de grupos hidrocarbonados alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxilalquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Dichos grupos alifáticos pueden estar además sustituidos. Se entiende que los grupos alifáticos pueden incluir grupos alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, descritos en la presente memoria.

25 La expresión "carbonilo sustituido" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno, y sus formas tautómeras. Los ejemplos de restos que contienen un carbonilo sustituido incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc. La expresión "resto carbonilo" se refiere a grupos tales como grupos "alquilcarbonilo" en donde un grupo alquilo está covalentemente unido a un grupo carbonilo, grupos "alquenoilcarbonilo" en donde un grupo alqueno está covalentemente unido a un grupo carbonilo, grupos "alquinoilcarbonilo" en donde un grupo alquino está covalentemente unido a un grupo carbonilo, grupos "arilcarbonilo" en donde un grupo arilo está covalentemente unido al grupo carbonilo. Además, la expresión también se refiere a grupos en donde uno o más heteroátomos están covalentemente unidos al resto carbonilo. Por ejemplo, la expresión incluye restos tales como, por ejemplo, restos aminocarbonilo (en donde un átomo de nitrógeno está unido al carbono del grupo carbonilo, p. ej., una amida).

35 El término "acilo" se refiere a hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado, heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado, arilo y heteroarilo sustituido con carbonilo. Por ejemplo, acilo incluye grupos tales como alcanilo (C₁-C₆) (p. ej., formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo, t-butilacetilo, etc.), cicloalquilcarbonilo (C₃-C₆) (p. ej., ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico (p. ej., pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-onil-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, etc.), aroilo (p. ej., benzoilo) y heteroarilo (p. ej., tiofenil-2-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, furanil-2-carbonilo, furanil-3-carbonilo, 1H-pirrol-2-carbonilo, 1H-pirrol-3-carbonilo, benzo[b]tiofenil-2-carbonilo, etc.). Además, la parte de alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede ser uno cualquiera de los grupos descritos en las respectivas definiciones. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes (típicamente, de uno a tres sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo de sustituyentes citados más adelante en la definición de "sustituido" o la parte de alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo, puede estar sustituida como se ha descrito antes en la lista de sustituyentes preferidos y más preferidos, respectivamente.

50 El término "alquilo" abarca radicales lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o preferiblemente de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquilo más preferidos son "alquilo inferior" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquilo inferior que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo y similares.

60 El término "alqueno" abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferiblemente, de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alqueno más preferidos son radicales "alqueno inferior" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono y más preferiblemente de aproximadamente dos a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alqueno incluyen etenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos "alqueno" y "alqueno inferior" abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z".

65

El término "alquinilo" abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferiblemente, de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquinilo más preferidos son radicales "alquinilo inferior" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono y más preferiblemente de aproximadamente dos a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen propargilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butino, 2-butinilo y 1-pentinilo.

El término "cicloalquilo" abarca radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono. El término "cicloalquilo" abarca radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales cicloalquilo más preferidos son radicales "cicloalquilo inferior" que tienen de tres a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquenilo" abarca radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que tienen de tres a doce átomos de carbono. Los radicales cicloalquenilo que son radicales carbocíclicos que están parcialmente insaturados que contienen dos dobles enlaces (que pueden estar o no conjugados) se pueden llamar "cicloalquildienilo". Los radicales cicloalquenilo más preferidos son radicales "cicloalquenilo inferior" que tienen de cuatro a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

El término "alcoxi" abarca radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados, que tienen cada uno partes alquilo de uno a aproximadamente veinte átomos de carbono, o preferiblemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alcoxi más preferidos son radicales "alcoxi inferior" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono y más preferiblemente que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y terc-butoxi.

El término "alcoxialquilo" abarca radicales alquilo que tienen un o más radicales alcoxi unidos al radical alquilo, es decir, para formar radicales monoalcoxialquilo y dialcoxialquilo.

El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en donde dichos anillos pueden estar unidos entre sí de una forma colgante o pueden estar condensados. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo.

Los términos "heterociclilo", "heterociclo" "heterocíclico" o "heterociclo" abarcan radicales con forma de anillo que contienen heteroátomo, parcialmente insaturados o insaturados, que también se pueden llamar "heterociclilo", "heterocicloalquenilo" y "heteroarilo" de forma correspondiente, donde los heteroátomos se pueden seleccionar de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de radicales heterociclilo saturados incluyen grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros, que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno (p. ej. pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.); grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (p. ej. morfolinilo, etc.); grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (p. ej. tiazolidinilo, etc.). Los ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente insaturados incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano y dihidrotiazol. Los radicales heterociclilo pueden incluir un nitrógeno pentavalente, tal como en radicales tetrazolio y piridinilo. El término "heterociclo" también abarca radicales donde los radicales heterociclilo están condensados con radicales arilo o cicloalquilo. Los ejemplos de dichos radicales bicíclicos incluyen benzofurano, benzotiofeno, y similares.

El término "heteroarilo" abarca radicales heterociclilo insaturados. Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (p. ej., 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (p. ej., 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc.; grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo (p. ej., tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.), etc.; grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros, que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, furilo, etc.; grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros, que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros, que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (p. ej., 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.) etc.; grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (p. ej. benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros, que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo (p. ej., 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.) etc.; grupo heterociclilo insaturado condensado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (p. ej., benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.) y similares.

El término "heterocicloalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con heterociclo. Los radicales heterocicloalquilo más preferidos son radicales "heterocicloalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono en los radicales heterociclo.

El término "alquiltio" abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a aproximadamente diez átomos de carbono unidos a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio preferidos tienen radicales alquilo de uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferiblemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquiltio más preferidos tienen radicales alquilo, son radicales "alquiltio inferior" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquiltio que tienen radicales alquilo inferior de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales alquiltio inferior son metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y hexiltio.

Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" abarcan radicales alquilo sustituidos con arilo tales como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo.

El término "ariloxi" abarca radicales arilo unidos por un átomo de oxígeno a otros radicales.

Los términos "aralcoxi" o "arilalcoxi" abarcan radicales aralquilo unidos por un átomo de oxígeno a otros radicales.

El término "aminoalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con radicales amino. Los radicales aminoalquilo preferidos tienen radicales alquilo que tienen de aproximadamente uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferiblemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales aminoalquilo más preferidos son "aminoalquilo inferior" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son radicales aminoalquilo que tienen radicales alquilo inferior que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, y similares.

El término "alquilamino" indica grupos amino que están sustituidos con uno o dos radicales alquilo. Los radicales alquilamino preferidos tienen radicales alquilo que tienen de aproximadamente uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferiblemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquilamino más preferidos son "alquilamino inferior" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquilamino que tienen radicales alquilo inferior que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los alquilamino inferior adecuados pueden ser N-alquilamino monosustituido o N,N-alquilamino disustituido, tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, o similares.

El término "conector" se refiere a un resto orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los conectores normalmente comprenden un enlace directo o un átomo tal como el oxígeno o el azufre, una unidad como NR₂, C(O), C(O)NH, SO, SO₂, SO₂NH o una cadena de átomos, tal como alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, heterociclicilalquilo, heterociclicilalqueno, heterociclicilalquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilarilalquilo, alquilarilalqueno, alquilarilalquino, alquenilarilalquilo, alquenilarilalqueno, alquenilarilalquino, alquilarilalqueno, alquilarilalquino, alquilheteroarilalquilo, alquilheteroarilalqueno, alquilheteroarilalquino, alquenheteroarilalquilo, alquenheteroarilalqueno, alquenheteroarilalquino, alquinheterociclicilalqueno, alquinheterociclicilalqueno, alquinheterociclicilalquino, alquinheterociclicilalqueno, alquinheterociclicilalquino, alquilheteroarilo, alquenheteroarilo, alquinheteroarilo, alquinheteroarilo sustituido o no sustituido.

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada, por el radical de un sustituyente especificado que incluye, pero no se limita a: halógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, halogenoalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxi-alquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxicarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, grupo heterocíclico y alifático. Se entiende que el sustituyente puede ser sustituido posteriormente.

Por simplicidad, los restos químicos que se definen y a los que se hace referencia pueden ser restos químicos univalentes (p. ej., alquilo, arilo, etc.) o restos multivalentes en las circunstancias estructurales adecuadas claras para los expertos en la materia. Por ejemplo, un "alquilo" puede referirse a un radical monovalente (p. ej. CH₃-CH₂-), o en otros casos, un resto conector bivalente puede ser "alquilo" en cuyo caso los expertos en la técnica entenderán que el alquilo es un radical divalente (p. ej., -CH₂-CH₂-), que es equivalente al término "alquileo". De forma similar, en circunstancias en las que se requieren restos divalentes y se ha expuesto que son "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo" "alqueno", "alquino", "alifático", o "cicloalquilo", los expertos en la técnica entenderán que los términos "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alqueno", "alquino", "alifático", o "cicloalquilo" se refieren a los correspondientes restos divalentes.

Los términos "halógeno" o "halo" como se usa en la presente memoria, se refiere a un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

- 5 Como se usa en la presente memoria, la expresión "proliferación aberrante" se refiere al crecimiento anómalo de células.

10 La frase "terapia adyuvante" abarca el tratamiento de un sujeto con agentes que reducen o evitan efectos secundarios asociados con la terapia de combinación de la presente invención, que incluyen, pero no se limitan, a los agentes, por ejemplo, que reducen el efecto tóxico de los fármacos antineoplásicos, p. ej., inhibidores de la resorción ósea, agentes cardioprotectores; previenen o reducen la incidencia de náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia, radioterapia u operación; o reducen la incidencia de infección asociada con la administración de fármacos antineoplásicos mielosupresores.

15 El término "angiogénesis," como se usa en la presente memoria, se refiere a la formación de vasos sanguíneos. Específicamente, la angiogénesis es un proceso de múltiples etapas en el que las células endoteliales degradan focalmente e invaden su propia membrana basal, migran a través del estroma intersticial hacia un estímulo angiogénico, proliferan próximas al extremo de migración, se organizan en vasos sanguíneos, y se vuelven a unir a la membrana basal recién sintetizada (véase, Folkman et al., Adv. Cancer Res., Vol. 43, pp. 175-203 (1985)). Los
20 agentes antiangiogénicos interfieren con este proceso. Los ejemplos de agentes que interfieren con varias de estas etapas incluyen trombospondina-1, angiostatina, endostatina, interferón alfa y compuestos tales como inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP) que bloquean las acciones de enzimas que eliminan y crean caminos para que sigan los vasos sanguíneos que se están formando de nuevo; compuestos tales como inhibidores de $\alpha.v.\beta.3$, que interfieren con moléculas que usan las células de vasos sanguíneos para formar puente entre un vaso
25 sanguíneo original y un tumor; agentes, tales como inhibidores de la COX-2 específicos, que previenen el crecimiento de células que forman nuevos vasos sanguíneos; y compuestos basados en proteínas que interfieren simultáneamente con varios de estas dianas.

30 El término "apoptosis" como se usa en la presente memoria se refiere a la muerte celular programada según señalización por los núcleos en células humanas y animales que funcionan normalmente, cuando la edad o estado de salud de la célula y las condiciones lo dictan. Un "agente inductor de la apoptosis" desencadena el proceso de muerte celular programada.

35 El término "cáncer" como se usa en la presente memoria, indica una clase de enfermedades o trastornos caracterizados por la división no controlada de células y la capacidad de estas células para invadir otros tejidos, por crecimiento directo en tejidos adyacentes por invasión o por implementación en sitios distantes por metástasis.

40 El término "compuesto" se define en la presente memoria para incluir sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y similares de los compuestos que tienen una fórmula como se expone en la presente memoria.

El término "dispositivo" se refiere a cualquier aparato, normalmente mecánico o eléctrico, diseñado para llevar a cabo una función particular.

- 45 Como se usa en la presente memoria, el término "displasia" se refiere al crecimiento celular anómalo, y típicamente se refiere a la forma más temprana de lesión precancerosa reconocible en una biopsia por un patólogo.

50 Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz de los presentes compuestos", con respecto al presente método de tratamiento, se refiere a una cantidad del presente compuesto que, cuando se suministra como parte de la pauta posológica deseada, produce, p. ej., un cambio en la velocidad de proliferación de las células y/o el estado de diferenciación y/o la velocidad de supervivencia de una célula a estándares clínicamente aceptables. Esta cantidad puede aliviar además en alguna medida, uno o más de los síntomas de un trastorno de neoplasia, incluyendo, pero no limitado a: 1) reducción en el número de células de cáncer; 2) reducción del tamaño tumoral; 3) inhibición (es decir, ralentización en cierta medida, preferiblemente detención) de la infiltración de células de cáncer
55 en órganos periféricos; 4) inhibición (es decir, ralentización en cierta medida, preferiblemente detención) de la metástasis tumoral; 5) inhibición, en cierta medida, del crecimiento tumoral; 6) alivio o reducción en cierta medida de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno; y/o 7) alivio o reducción de los efectos secundarios asociados con la administración de agentes antineoplásicos.

60 El término "hiperplasia," como se usa en la presente memoria, se refiere a la división o crecimiento celular excesivo. La frase un "agente inmunoterapéutico" se refiere a agentes usados para transferir la inmunidad de un donador inmune, p. ej., otra persona o un animal, a un hospedante por inoculación. La expresión abarca el uso de suero o gammaglobulina que contiene anticuerpos preformados producidos por otro individuo o un animal; estimulación sistémica no específica; adyuvantes; inmunoterapia específica activa; e inmunoterapia adoptiva. La inmunoterapia adoptiva se refiere al tratamiento de una enfermedad por terapia o agentes que incluyen inoculación al hospedante de linfocitos sensibilizados, factor de transferencia, ARN inmune o anticuerpos en suero o gammaglobulina.
65

5 El término "inhibición", en el contexto de neoplasias, crecimiento tumoral o crecimiento de células tumorales, se puede evaluar por la aparición retrasada de tumores primarios o secundarios, desarrollo ralentizado de tumores primarios o secundarios, menor aparición de tumores primarios o secundarios, gravedad ralentizada o disminuida de efectos secundarios de la enfermedad, crecimiento tumoral detenido y remisión de tumores, entre otros. En el extremo, la inhibición completa se denomina en la presente memoria prevención o quimioprevención.

10 El término "metástasis," como se usa en la presente memoria, se refiere a la migración de células de cáncer del sitio original del tumor a través de los vasos sanguíneos y linfáticos, para producir cánceres en otros tejidos. Metástasis también es el término usado para el crecimiento de cáncer secundario en un sitio distante.

15 El término "neoplasma", como se usa en la presente memoria, se refiere a una masa anómala de tejido que es resultado de la excesiva división celular. Los neoplasmas pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos) y también se pueden llamar un tumor. El término "neoplasia" es el proceso patológico que da como resultado la formación de tumor.

20 Como se usa en la presente memoria, el término "pre-canceroso" se refiere a una afección que no es maligna, pero es probable que se vuelva maligna si se deja sin tratar.

El término "proliferación" se refiere a células que experimentan mitosis.

25 La frase "enfermedad o trastorno relacionados con hedgehog" se refiere a una enfermedad o trastorno caracterizado por la actividad de señalización de hedgehog inadecuada. Dicha actividad de señalización de hedgehog inadecuada se puede producir cuando Patched no reprime, o lo hace inadecuadamente, a Smoothened (fenotipo de pérdida de función Ptc) y/o cuando Smoothened es activo independientemente de la represión de Patched (fenotipo de ganancia de función Smo).

La frase "agente radioterapéutico" se refiere al uso de radiación electromagnética o de partículas en el tratamiento de la neoplasia.

30 El término "recaída", como se usa en la presente memoria, se refiere a la vuelta del cáncer después de un periodo de remisión. Esto puede deberse a la eliminación incompleta de las células del cáncer inicial y se puede producir de forma local (el mismo sitio del cáncer inicial), de forma regional (en la proximidad del cáncer inicial, posiblemente en los ganglios linfáticos o tejidos), y/o de forma distal como resultado de metástasis.

35 El término "tratamiento" se refiere a cualquier proceso, acción, aplicación, terapia o similar, en donde un mamífero, incluyendo un ser humano, se somete a ayuda médica con el objeto de mejorar la afección del mamífero, directa o indirectamente.

40 El término "vacuna" incluye agentes que inducen al sistema inmunitario del paciente a montar una respuesta inmunitaria contra el tumor atacando células que expresan antígenos asociados al tumor (Teas).

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

65

Como se usa en la presente memoria, la expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que se hidrolizan in vivo e incluyen los que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una de sus sales. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular ácidos alcanóico, alquenoico, cicloalcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

"Profármaco", como se usa en la presente memoria, significa un compuesto que se puede convertir in vivo por medios metabólicos (p. ej., por hidrólisis) en un compuesto de la invención. Se conocen diferentes formas de profármacos en la técnica, por ejemplo, como se describe en Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed.) "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Deliver Reviews*, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of *Pharmaceutical Sciences*, 77:285 y sucesivas (1988); Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975); y Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

Como se usa en la presente memoria, se pretende que "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluya todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica, tal como agua exenta de pirógenos estéril. Se describen vehículos adecuados en la edición más reciente de Remington's *Pharmaceutical Sciences*, un libro de referencia estándar en el campo, que se incorpora en la presente memoria por referencia. Los ejemplos preferidos de dichos vehículos o diluyentes incluyen, pero no se limitan a agua, solución salina, soluciones de finger, solución de dextrosa y albúmina de suero humano al 5%. También se pueden usar liposomas y vehículos no acuosos tales como aceites fijos. El uso de dichos medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo. También se pueden incorporar compuestos activos complementarios en las composiciones.

Como se usa en la presente memoria, el término "pre-canceroso" se refiere a una afección que no es maligna, pero es probable que se vuelva maligna si se deja sin tratar.

El término "sujeto" como se usa en la presente memoria se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Más preferiblemente, el mamífero es un ser humano. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayas, peces, aves y similares.

Los compuestos de esta invención se pueden modificar agregando grupos funcionales adecuados para potenciar las propiedades biológicas selectivas. Dichas modificaciones son conocidas en la técnica y pueden incluir aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (p. ej., sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumenta la disponibilidad oral, aumenta la solubilidad para permitir la administración por inyección, altera el metabolismo y altera la tasa de excreción.

Los compuestos sintetizados se pueden separar de una mezcla de reacción y purificar más por un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión o recristalización. Como puede apreciar el experto en la técnica, métodos adicionales de síntesis de compuestos de las fórmulas de la presente invención, serán evidentes para los expertos en la técnica. Además, las diferentes etapas sintéticas se pueden llevar a cabo en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Las transformaciones químicas sintéticas y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria, son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, los que se describen en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y sus ediciones posteriores.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto, dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros y otras formas estereoisómeras que se pueden definir en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos dichos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos se pueden preparar a partir de sus respectivos precursores ópticamente activos por los procedimientos descritos antes, o resolviendo las mezclas racémicas. La resolución se puede llevar a cabo en presencia de un agente de resolución, por cromatografía o por cristalización repetida, o por combinación de estas técnicas que son conocidas por los expertos en la técnica. Se pueden encontrar detalles relacionados con las resoluciones en Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos, otras insaturaciones, u otros centros de asimetría geométrica, y salvo que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos tanto E como Z, y/o isómeros cis y trans. Igualmente, también se pretende que estén incluidas todas las

formas tautómeras. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece en la presente invención se selecciona solo por conveniencia y no se pretende que designe una configuración particular salvo que el texto así lo indique; por lo tanto, un doble enlace carbono-carbono o doble enlace carbono-heteroátomo representado arbitrariamente en la presente memoria como *trans*, puede ser *cis*, *trans*, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa una carga sólida, semisólida o líquida, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación inerte, no tóxico, de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares, tales como lactosa, glucosa o sacarosa; ciclodextrinas tales como alfa- (α), beta- (β) y gamma- (γ) ciclodextrinas; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como laurilsulfato sódico y estearato magnésico, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes de sabor y perfumantes, conservantes y antioxidantes, pueden estar presentes también en la composición, según el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverizador de inhalación, vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado, preferiblemente por administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualesquiera soportes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables, para potenciar la estabilidad del compuesto formulado o su forma suministrada. El término parenteral como se usa en la presente memoria incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intracisternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

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

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

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de usar.

Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de una forma de fármaco administrado por vía parenteral se lleva a cabo disolviendo o

suspendiendo el fármaco en un vehículo aceite. Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero usada, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

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

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos o gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico, o fosfato dicálcico y/o: a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido salicílico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos y carbonato sódico, e) agentes de retraso de disolución tales como la parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes de tamponamiento.

También se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina dura y blanda cargadas, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser una composición que libera el o los ingredientes activos solo, o de forma preferida, en alguna parte del tracto intestinal, opcionalmente de una forma retrasada. Los ejemplos de composiciones insertadas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para administración tópica y transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes o tampones necesarios, según se requiera. La formulación oftálmica, gotas para oídos, pomadas, polvos y soluciones oculares, también está contemplado que están dentro del alcance de esta invención.

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

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

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Dichas formas farmacéuticas se pueden hacer disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. También se puede usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

Para el suministro pulmonar, una composición terapéutica de la invención se formula y administra al paciente en forma de partículas sólidas o líquidas por administración directa, p. ej., inhalación en el sistema respiratorio. Las formas en partículas sólidas o líquidas del compuesto activo preparadas para la práctica de la presente invención incluyen partículas de tamaño respirable: es decir, partículas de un tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de la boca y laringe tras inhalación en los bronquios y alveolos de los pulmones. El suministro de productos terapéuticos aerosolizados, en particular antibióticos aerolizados, es conocido en la técnica (véase, por ejemplo, patente de EE.UU. nº 5.767.068 de VanDevanter et al., patente de EE.UU. nº 5.508.269 de Smith et al., y WO 98/43650 de Montgomery, todas las cuales se incorporan en la presente memoria por referencia). También se

encuentra una descripción del suministro pulmonar de antibióticos en la patente de EE.UU. nº 6.014.969, incorporada en la presente memoria por referencia.

5 Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención se entiende una cantidad del compuesto que confiere un efecto terapéutico en el sujeto tratado, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible por alguno ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación o siente un efecto). Una cantidad eficaz del compuesto descrito antes puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/Kg a aproximadamente 500 mg/Kg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/Kg. Las dosis eficaces también variarán dependiendo de la vía de administración, así como de la posibilidad del uso simultáneo con otros agentes. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario de los compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el médico que atiende basándose en el buen criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico usado; la composición específica usada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o al mismo tiempo con el compuesto específico usado; y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

20 La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un ser humano u otro animal en dosis individuales o en dosis divididas, puede ser en cantidades, por ejemplo, de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal o más habitualmente de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis individuales pueden contener dichas cantidades o submúltiples de las mismas para hacer la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente que lo necesite de dicho tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg del(los) compuesto(s) de esta invención por día, en una sola dosis o múltiples dosis.

30 Los compuestos de las fórmulas descritas en la presente memoria se pueden administrar, por ejemplo, por inyección intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular, o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosis entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requisitos del fármaco particular. Los métodos de la presente memoria contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o establecido. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día, o alternativamente, como una infusión continua. Dicha administración se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los excipientes o vehículos farmacéuticos para producir una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo del hospedante tratado y el modo de administración particular. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). Alternativamente, dichas preparaciones pueden contener de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% de compuesto activo.

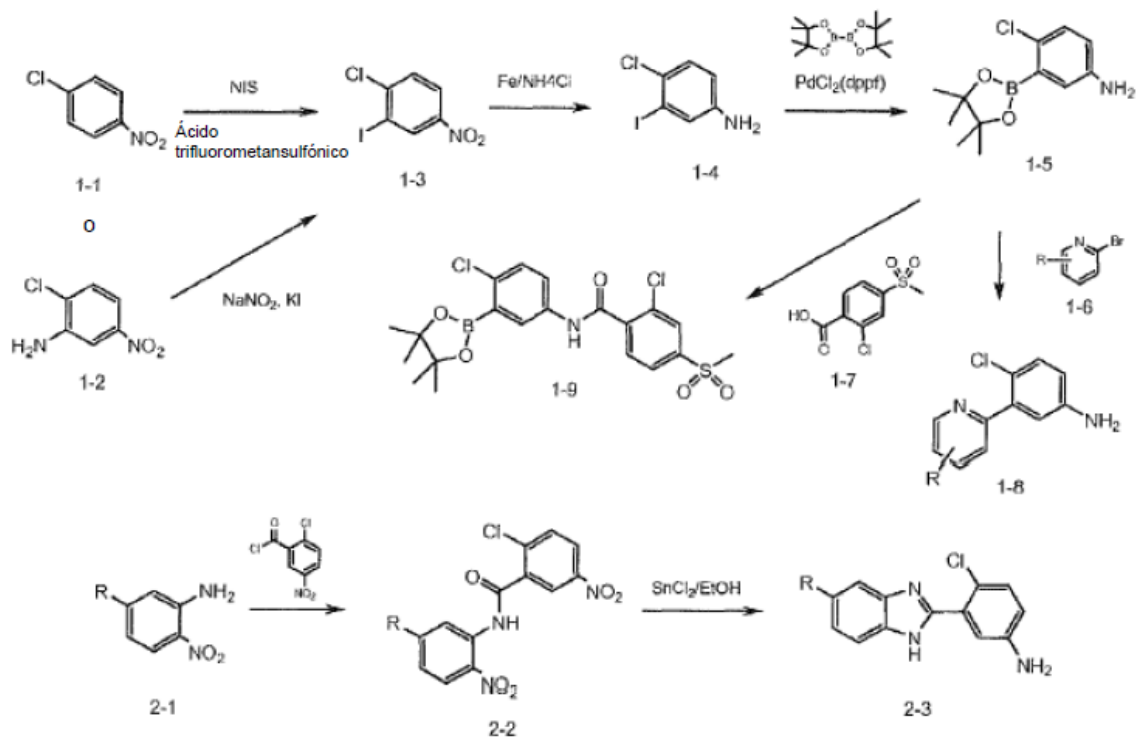
40 Pueden ser necesarias dosis menores o mayores que las citadas antes. Las dosis específicas y regímenes de tratamiento para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y evolución de la enfermedad, afección o síntomas, la disposición del paciente frente a la enfermedad, afección o síntomas, y el criterio del médico que lo trata.

50 Tras la mejora de la afección de un paciente, si es necesario, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención. Posteriormente, la dosis o frecuencia de administración, o ambos, se pueden reducir, en función de los síntomas, a un nivel al que la afección mejorada se mantiene cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado. Sin embargo, los pacientes pueden requerir el tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recaída de los síntomas de la enfermedad.

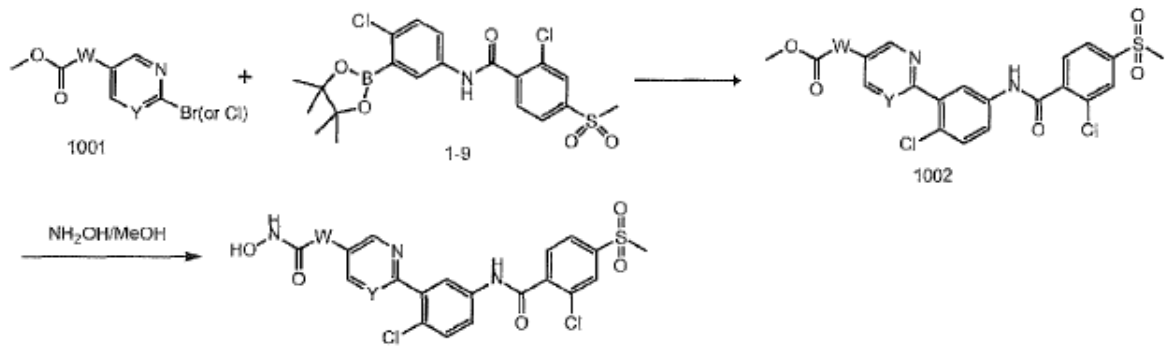
Métodos sintéticos

55 Los compuestos y procedimientos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes esquemas sintéticos y ejemplos que ilustran los métodos por los cuales se pueden preparar los compuestos de la invención, que se consideran solo como una ilustración y no limitantes del alcance de la invención.

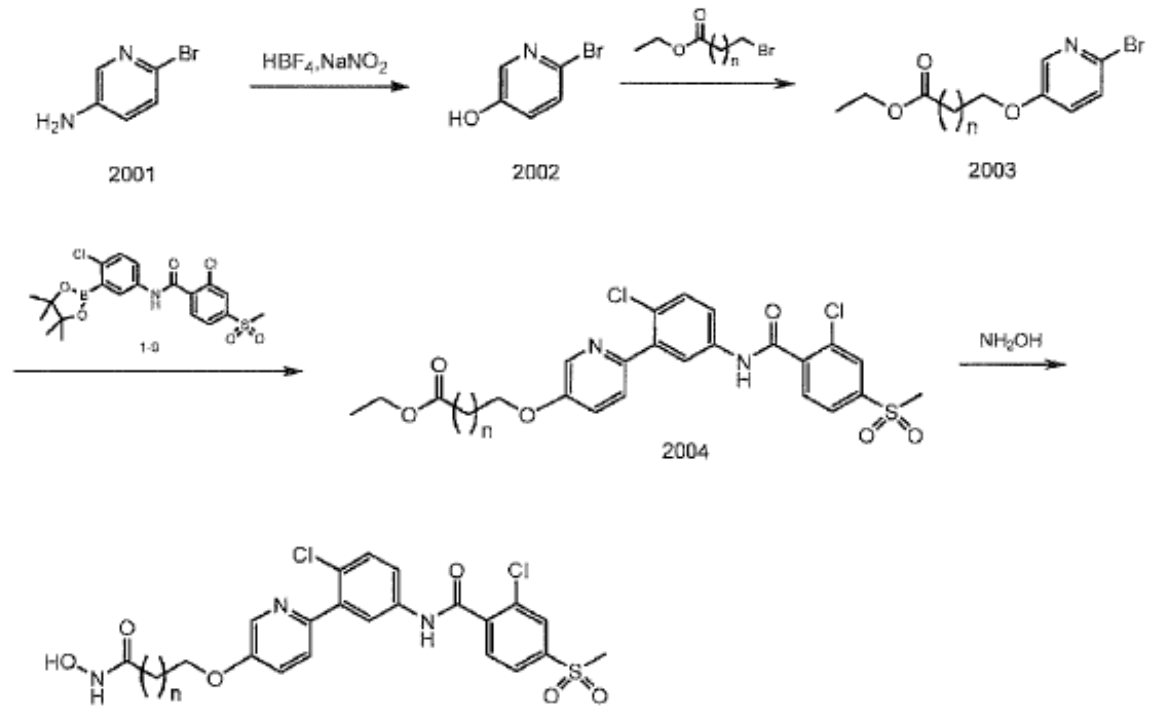
Métodos generales para la síntesis de compuestos intermedio clave



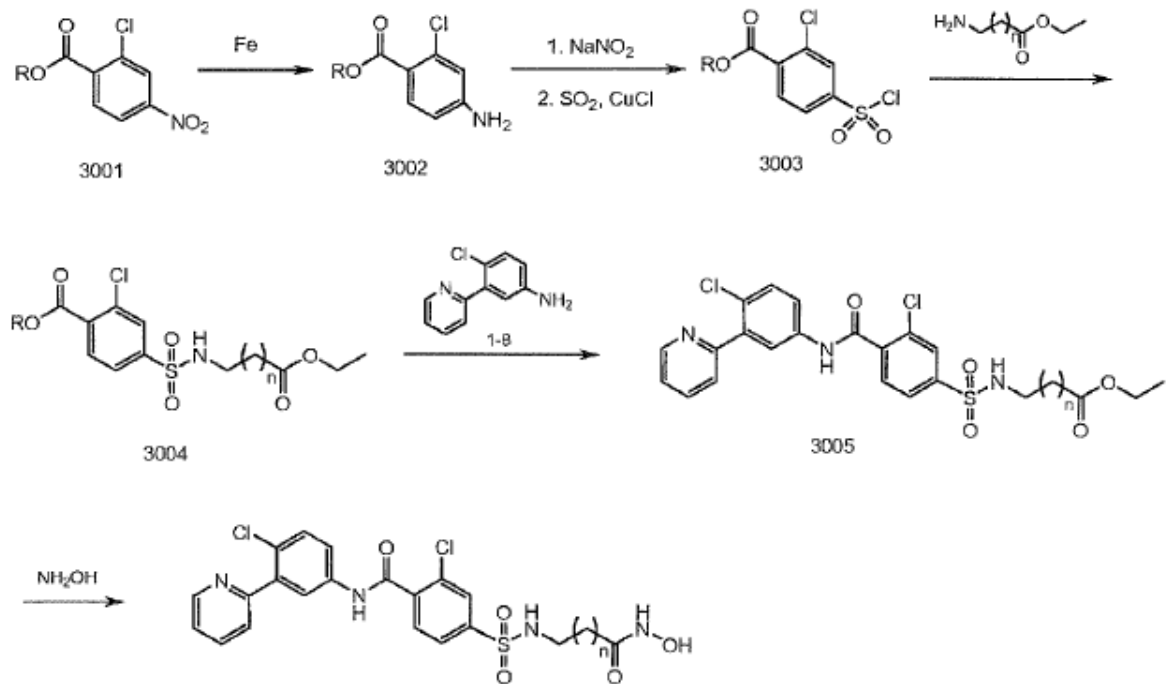
Esquema 1



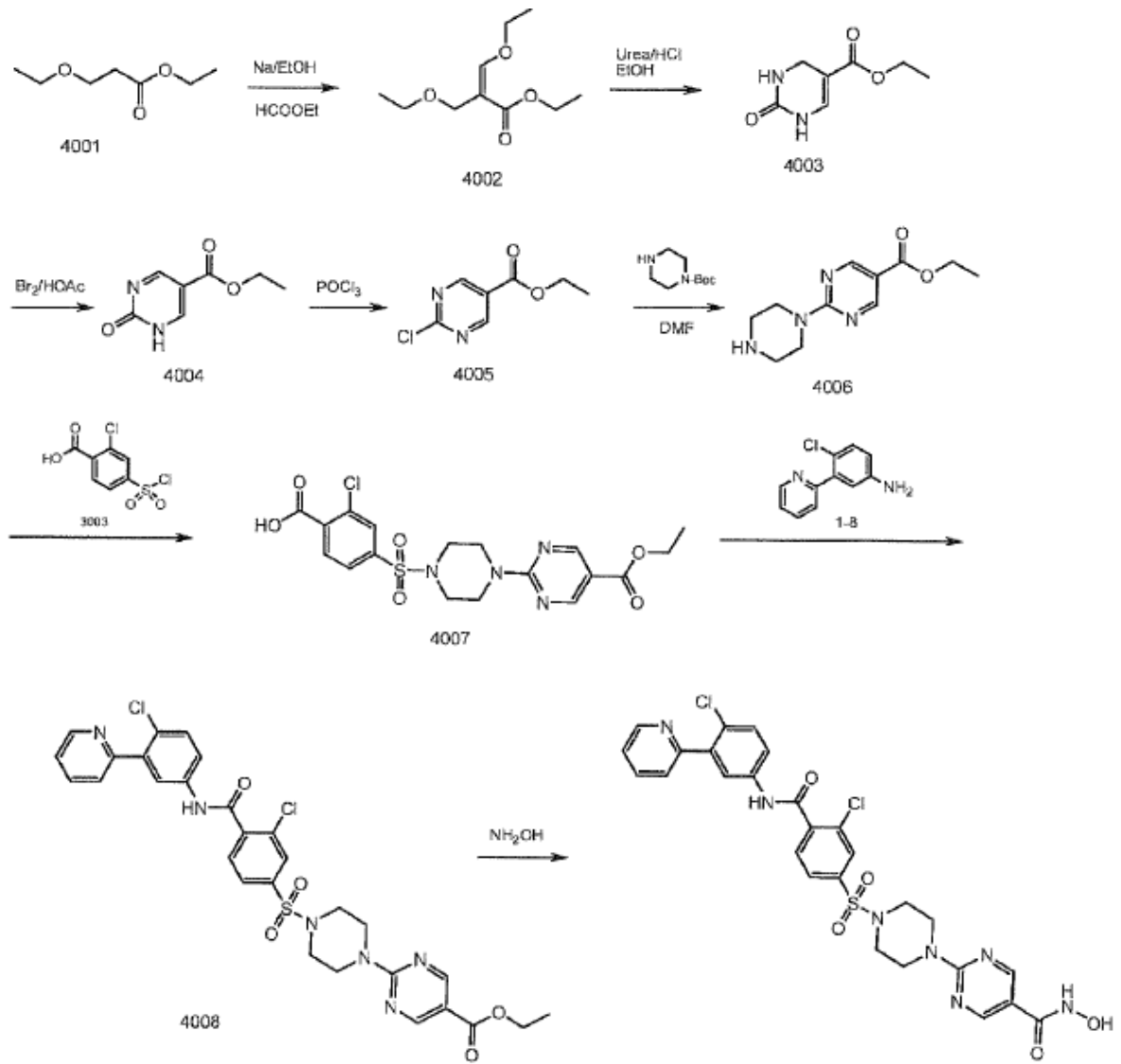
Esquema 2



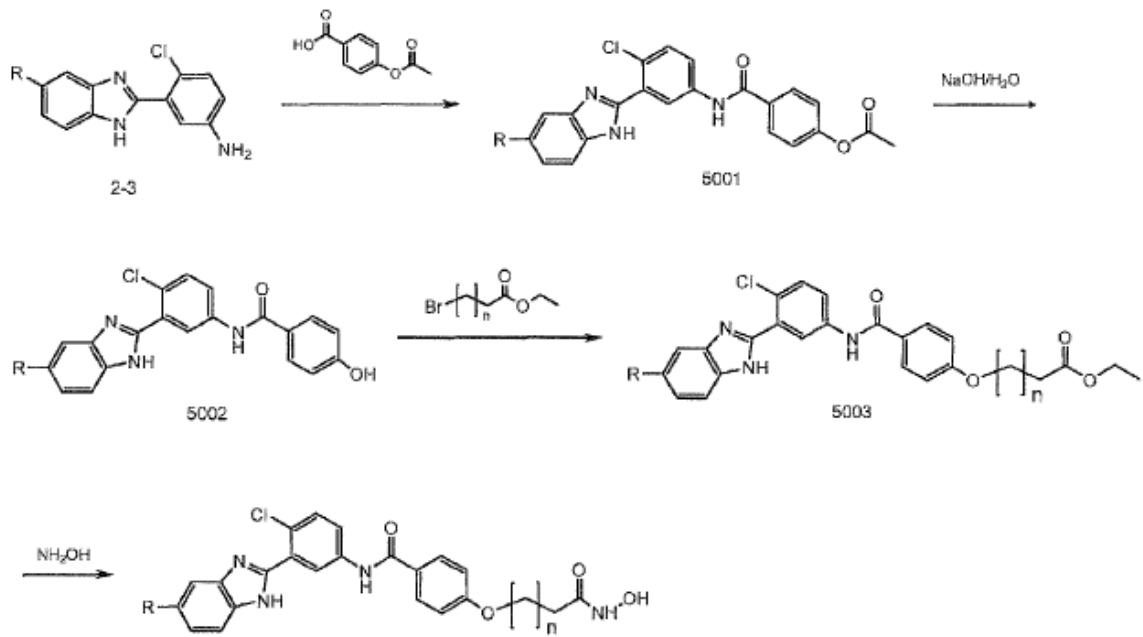
Esquema 3



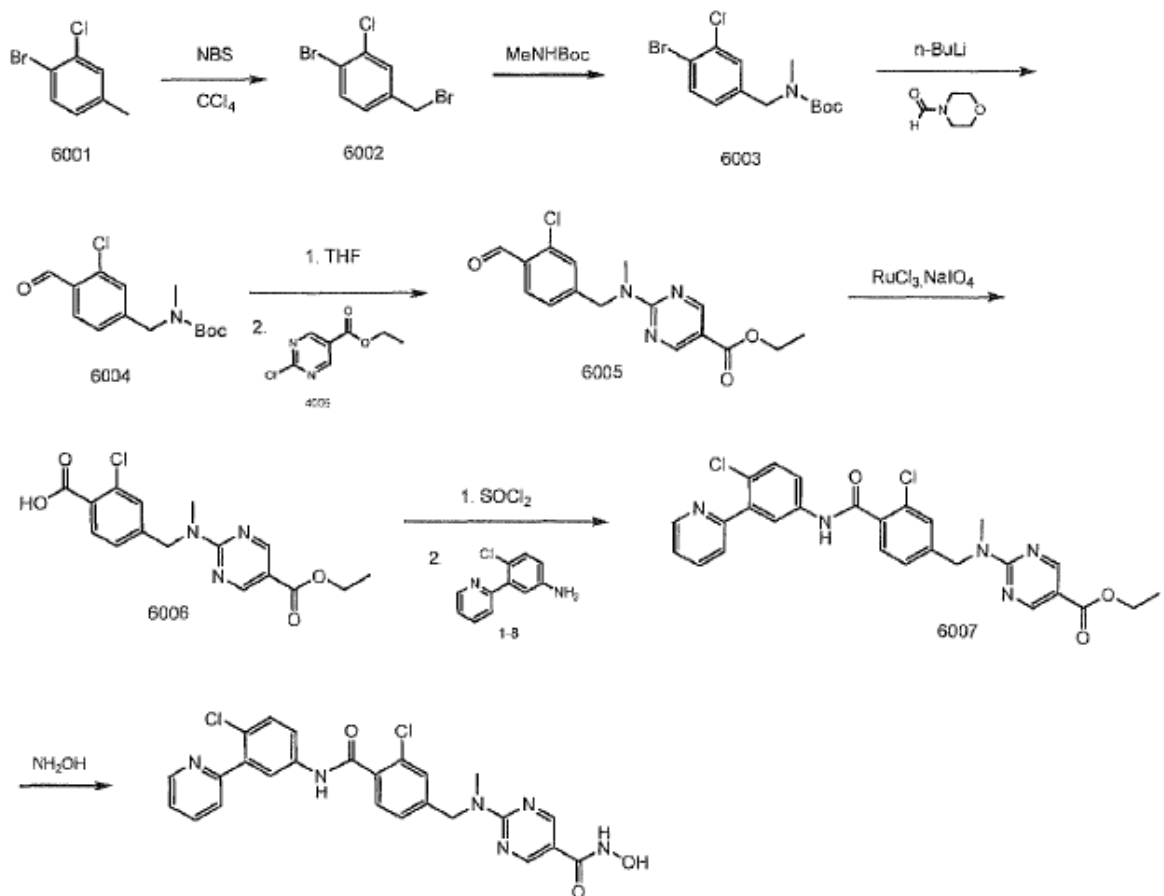
Esquema 4



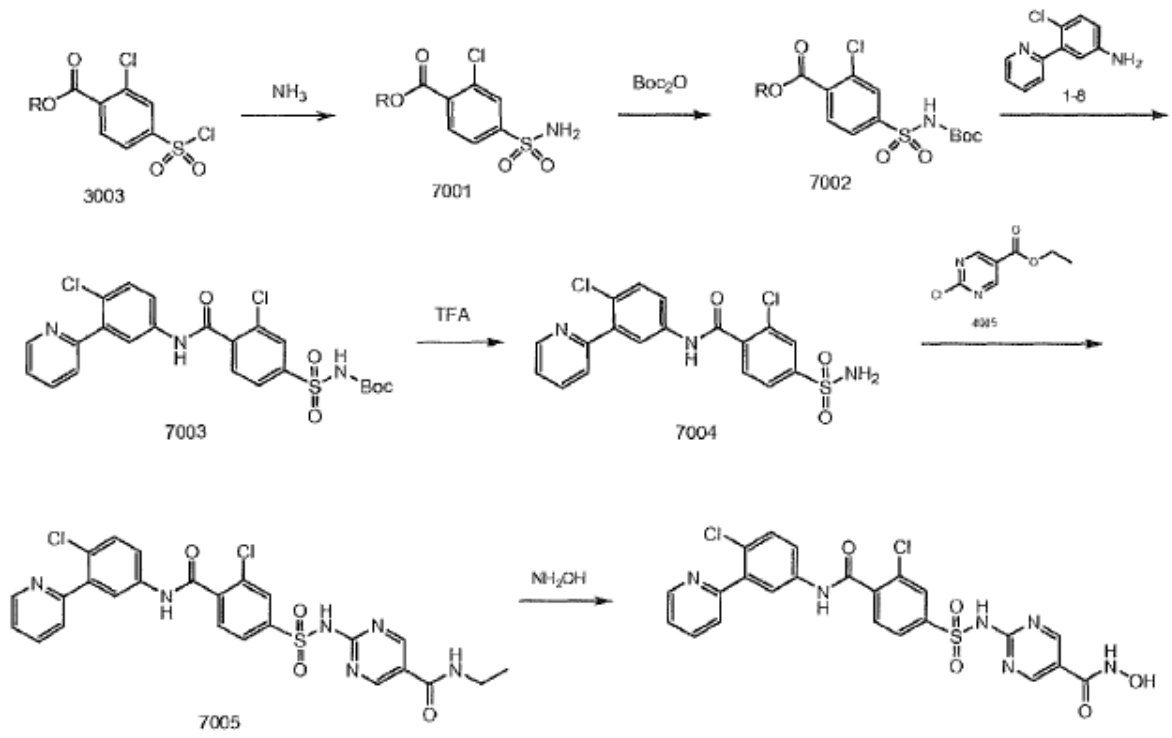
Esquema 5



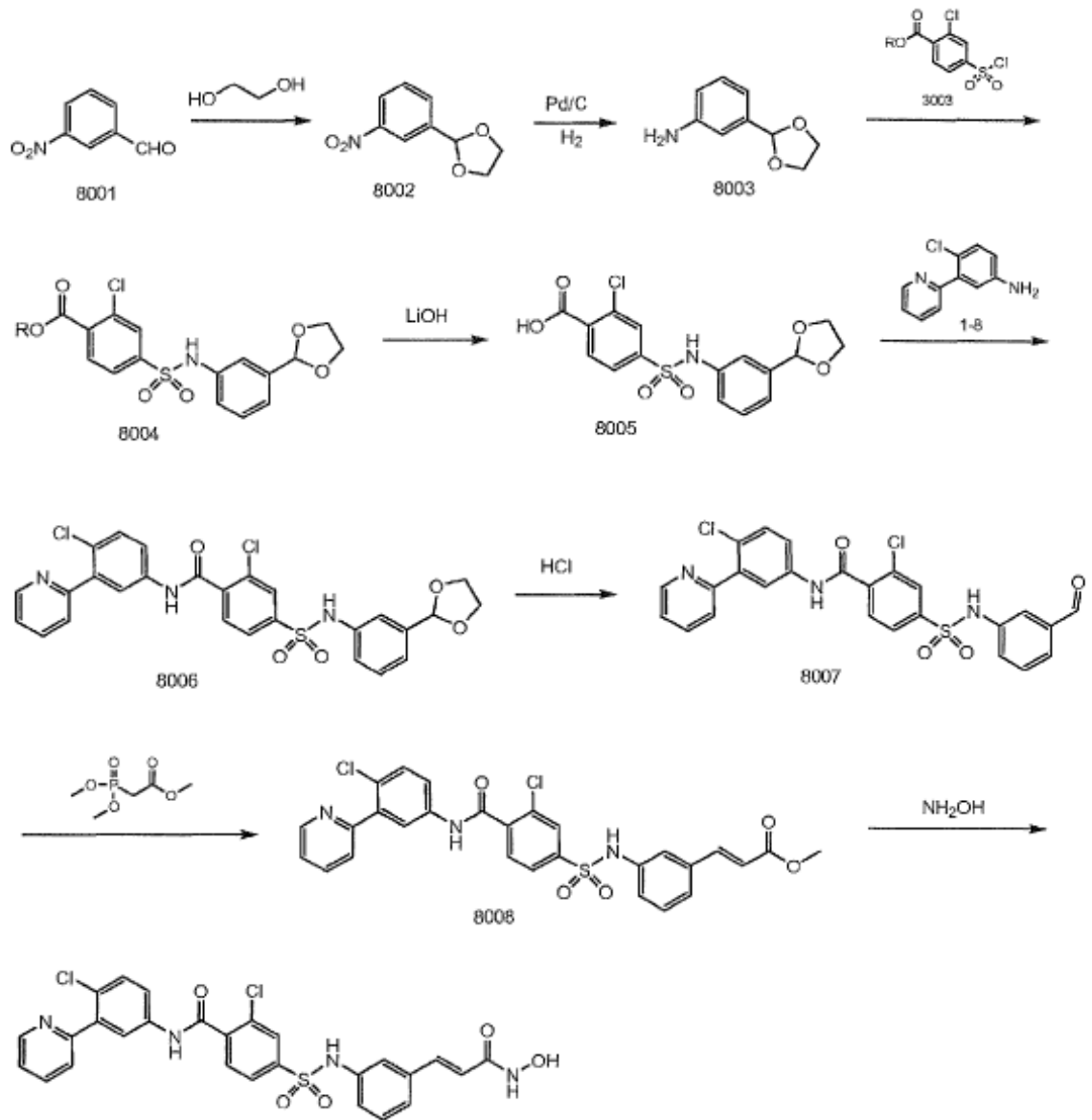
Esquema 6



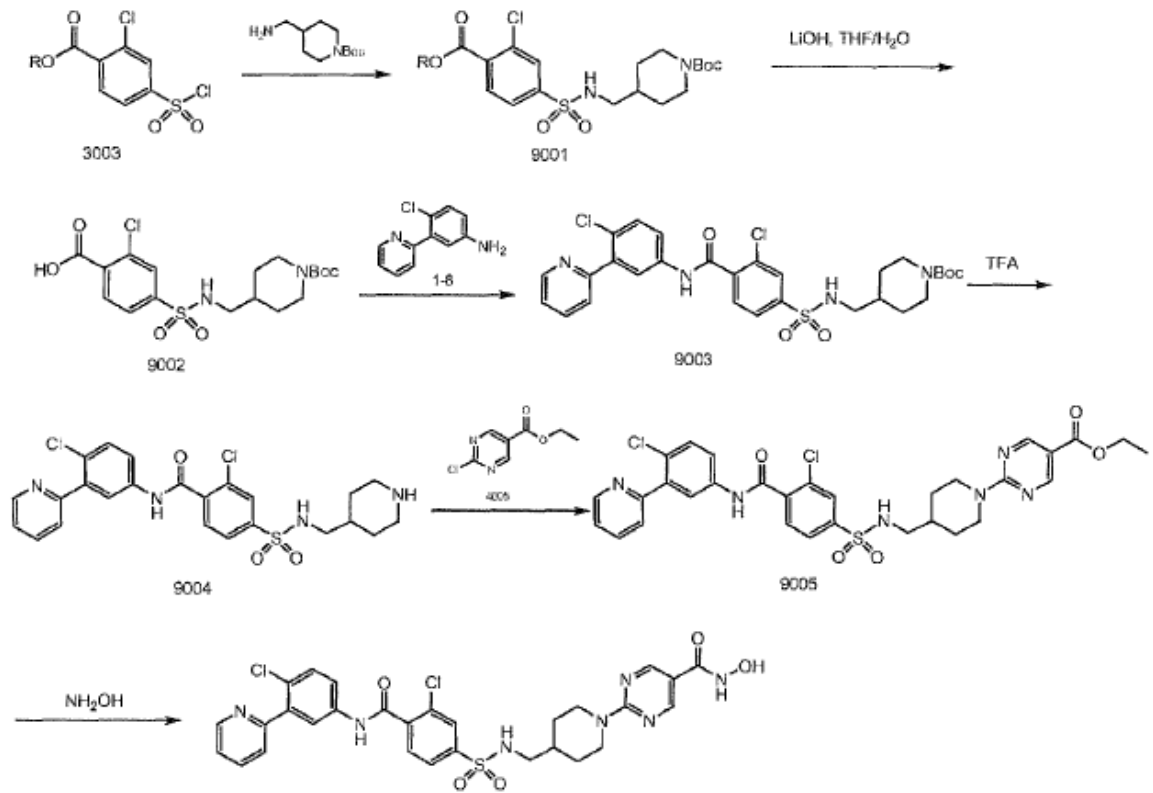
Esquema 7



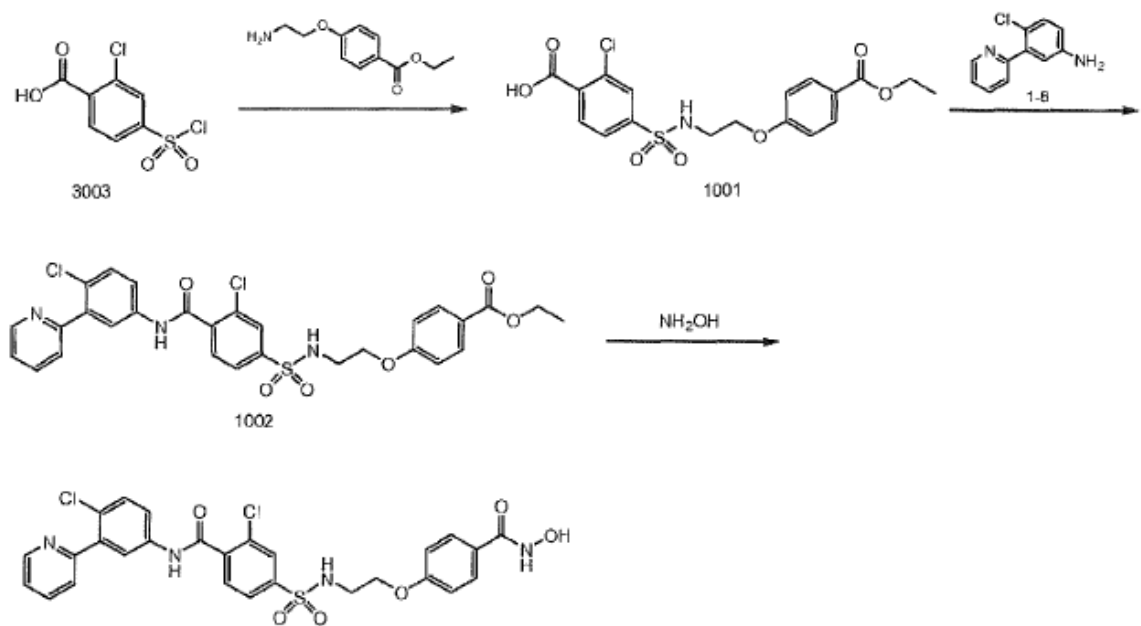
Esquema 8



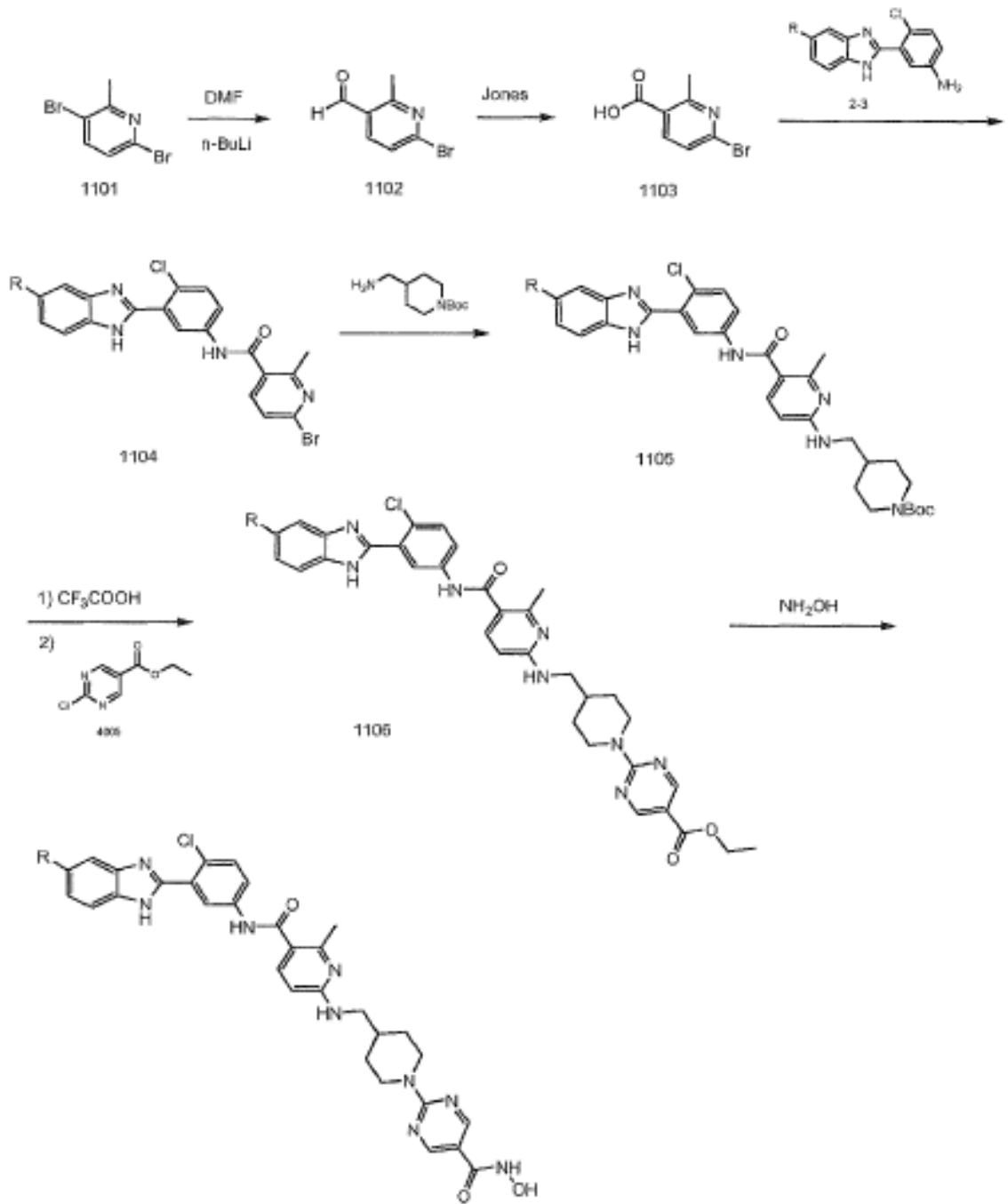
Esquema 9



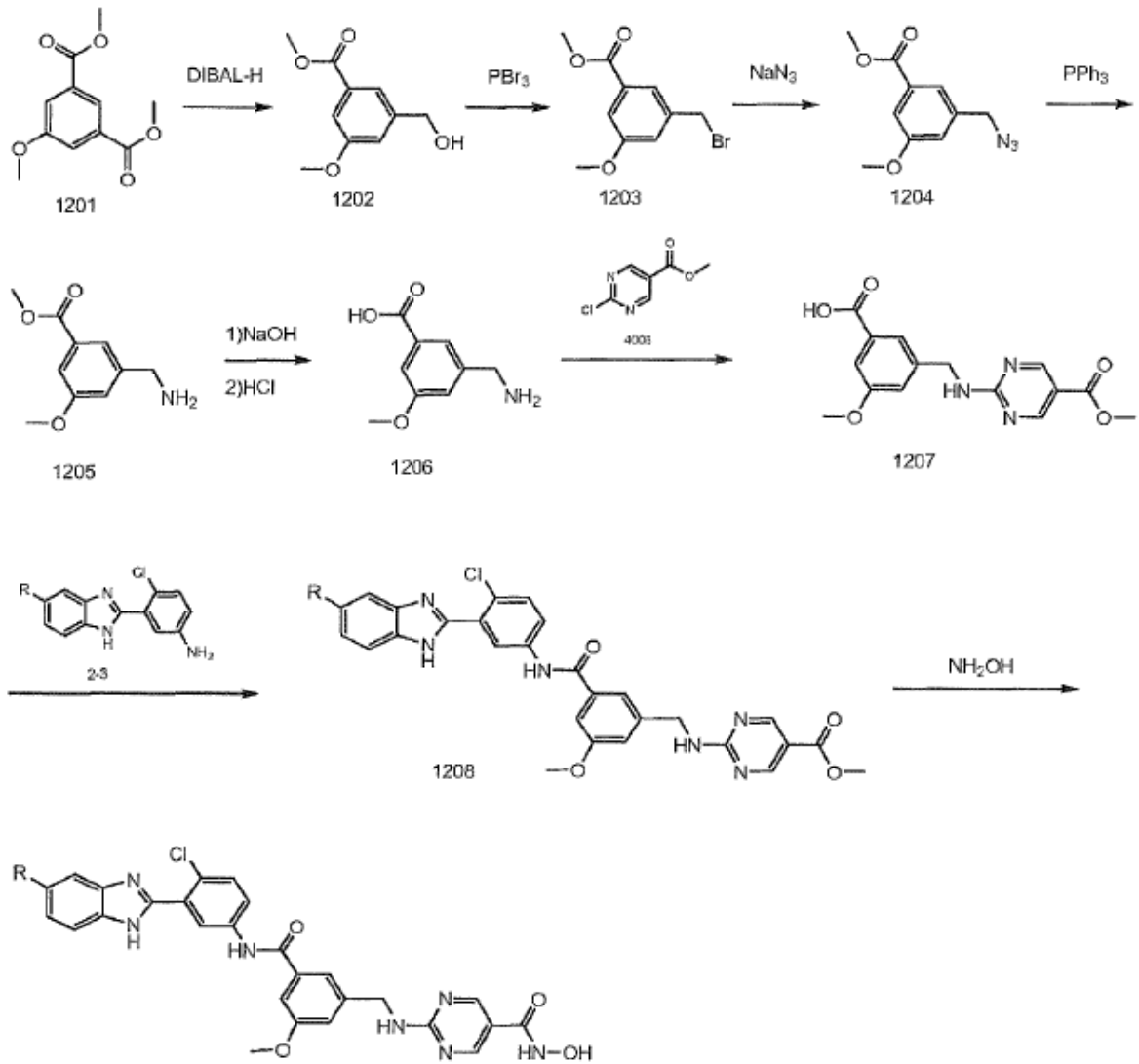
Esquema 10



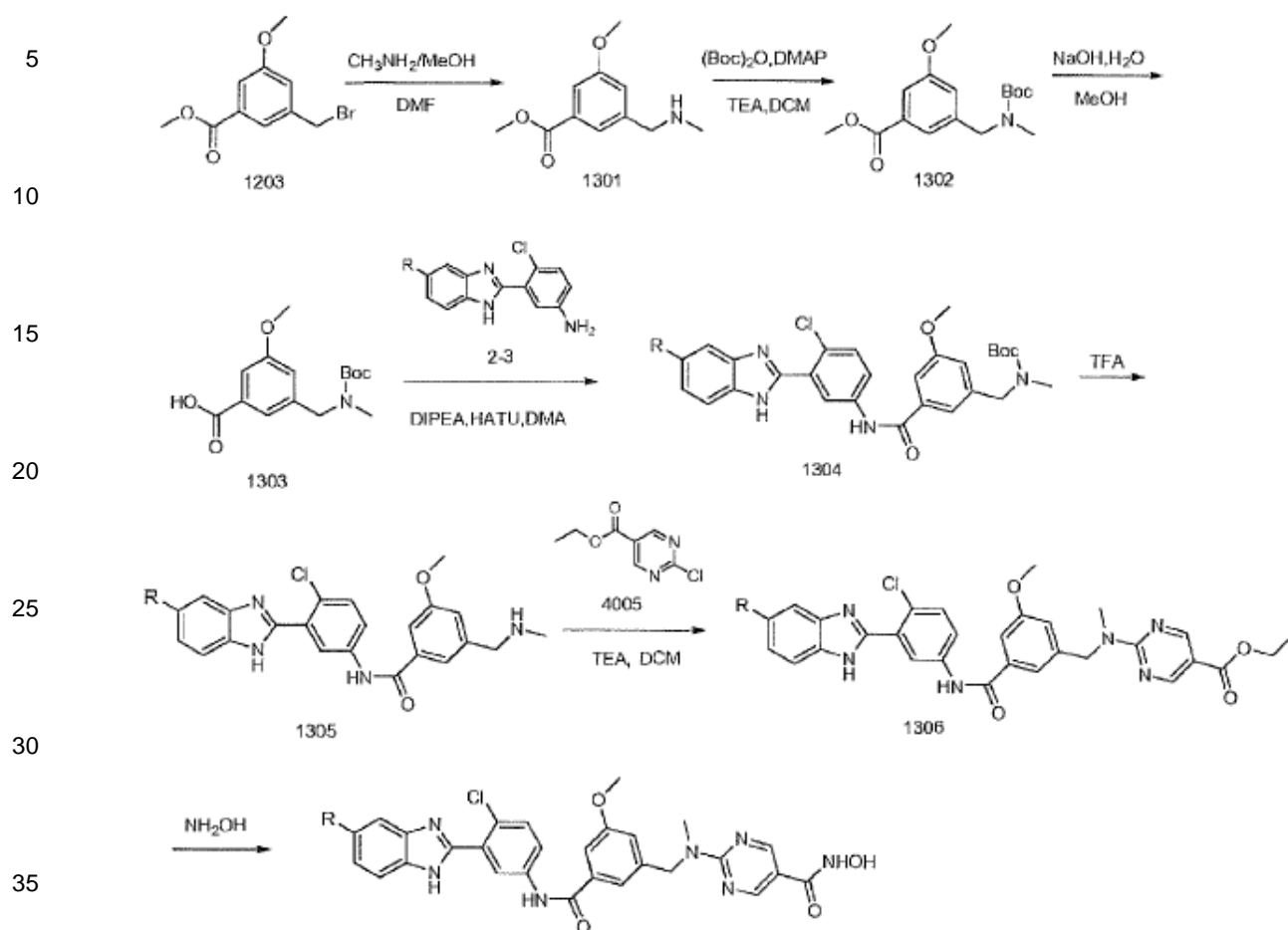
Esquema 11



Esquema 12



Esquema 13



40 Síntesis de compuestos intermedarios

1) Preparación de 1-cloro-2-yodo-4-nitrobenzenceno (compuesto 1-3)

45 Se añadió 2-cloro-5-nitroanilina (40 g, 232,0 mmol) a una disolución de ácido sulfúrico concentrado (32 ml) en agua (320 ml) con agitación mecánica. La disolución se enfrió a -5°C y se añadió lentamente una disolución de nitrito sódico (18,2 g, 0,26 mol) en agua (69 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 h en un baño de hielo y después se añadió gota a gota una disolución de yoduro potásico (69,3 g, 0,41 mol) en agua (277 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5°C . La disolución se agitó durante 3 h a 0°C seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se recristalizó en $i\text{PrOH}$ /hexanos (300 ml/100 ml) para dar el compuesto 1-3 en forma de un sólido cristalino marrón claro (38 g, 58% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,61 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J=8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,70 (d, $J=2,8$ Hz, 1H).

55 2) Preparación de 4-cloro-3-yodoanilina (compuesto 1-4)

Una mezcla del compuesto 1-3 (37 g, 0,13 mol), hierro en polvo (29,3 g, 0,52 mol), y NH_4Cl (7 g, 0,13 mol) en $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (200 ml / 100 ml) se agitó a 75°C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para eliminar la mayor parte del EtOH . La mezcla restante que extrajo con acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . El compuesto del título 1-4 se obtuvo en forma de un sólido amarillo (32 g, 97% de rendimiento) después de concentración. LCMS: m/z 254,0 $[\text{M}+1]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,65 (ancho, 2H), 6,58 (dd, $J=8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,15-7,17 (m, 2H).

65 3) Preparación de 4-cloro-3-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (compuesto 1-5)

Una mezcla del compuesto 1-4 (10 g, 39,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (20,0 g, 79,0 mmol), KOAc (11,6 g, 118,5 mmol), y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (960 mg, 1 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se agitó a 105°C

durante 8 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos/diclorometano: de 3/1 a 1/1) para dar el compuesto 1-5 en forma de un sólido amarillo claro (6,0 g, 60% de rendimiento). LCMS: m/z 295,1 [M+42]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (s, 12H), 3,61 (ancho, 2H), 6,65 (dd, J=8,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J=8,8 Hz, 1H).

5

4) Preparación de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina (compuesto 1-8)

Una mezcla del compuesto 1-5 (1,50 g, 5,9 mmol), 2-bromopiridina (1,87 g, 11,8 mmol), bicarbonato sódico (1,49 g, 17,8 mmol), PdCl₂(Ph₃P)₂ (100 mg, 0,09 mmol) en 1,4-dioxano/agua (20 ml / 10 ml) se calentó a 110°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo: 3/1) para dar el compuesto 1-8 en forma de un sólido amarillo (1,38 g, ~100%). LCMS: m/z 205,1 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5,32 (s, 2H), 6,61 (dd, J=8,4 Hz, 2,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,57 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 8,63-8,65 (m, 1H).

10

15

5) Preparación de 2-cloro-N-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil)benzamida (compuesto 1-9)

Una mezcla del compuesto 1-5 (1 g, 3,9 mmol), ácido 2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoico (1,1 g, 4,7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1 g, 7,8 mmol) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2,6 g, 7,8 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se filtró. El sólido se recogió y se secó a vacío para dar el compuesto 1-9 en forma de un sólido blanco (1,2 g, 65% de rendimiento). LCMS: m/z 470,1 [M+1]⁺. RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,32 (s, 12H), 3,35 (s, 3H), 7,43 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J=8,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,98-8,01 (m, 2H), 8,12 (d, J=1,6 Hz, 1H), 10,82 (s, 1H).

20

25

6) Preparación de 2-cloro-5-nitro-N-(2-nitrofenil)benzamida (compuesto 2-2)

A una disolución de 2-nitroanilina (5,0 g, 0,036 mol) en CH₃CN (50 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 2-cloro-5-nitrobenzoilo (8,0 g, 0,037 mol) en CH₃CN (10 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 25°C en atmósfera de N₂. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se filtró. El sólido se aclaró con CH₃CN frío para dar el compuesto 2-2 en forma de un sólido amarillo claro (5,3 g, 50%).

30

35

7) Preparación de 3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-cloroanilina (compuesto 2-3)

El compuesto 2-2 (5,3 g, 0,017 mol) se recogió en EtOH (100 ml) y se calentó a 40°C. Cuando la temperatura interna había alcanzado 40°C, se añadió una 1ª parte alícuota de SnCl₂/HCl (3 vol respectivamente, divididos en 3 porciones). La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se añadió una 2ª parte alícuota de SnCl₂/HCl. La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se añadió la 3ª parte alícuota de SnCl₂/HCl y se continuó a reflujo 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió NaOH (disolución acuosa 1 N) por debajo de 10°C para ajustar el pH a 12-13. La mezcla se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluida con diclorometano/ metanol (60:1) para dar el compuesto 2-3 en forma de un sólido amarillo (2,7 g, 68% de rendimiento). LCMS: m/z 244,1[M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5,48 (s, 2H), 6,71 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,21-7,24 (m, 3H), 7,57 (ancho, 1H), 7,64 (ancho, 1H), 12,52 (s, 1H).

40

45

Ejemplo 1: Preparación de (E)-2-cloro-N-(4-cloro-3-(5-(3-(hidroxiamino)-3-oxoprop-1-enil)piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil)benzamida (compuesto 1)

50

Etapas 1a. (E)-3-(6-bromopiridin-3-il)acrilato de metilo (compuesto 1001-1)

Una mezcla de 6-bromonicotinaldehído (500 mg, 2,7 mmol) y metil(trifenilfosforanilideno) (1 g, 3,2 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío y se filtró. El sólido se lavó con hexanos para dar el compuesto 1001-1 bruto en forma de un sólido blanco (1,5 g).

55

Etapas 1b. (E)-3-(6-(2-cloro-5-(2-cloro-4-(metilsulfonil)benzamido)fenil)piridin-3-il)acrilato de metilo (1002-1)

Una mezcla de 1001 (121 mg, 0,5 mmol), 1-9 (200 mg, 0,4 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (30 mg) en 1,4-dioxano (6 ml) y NaHCO₃ ac. (2 ml) se agitó a 110 °C durante 3 h en atmósfera de N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (metanol /diclorometano: 1/20) para dar el compuesto 1002 en forma de un sólido amarillo (160 mg, 74% de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,09 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,57 (d, J=16,0 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,73 (d, J=16,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,81-7,86 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,89-7,95 (m, 2H), 8,03 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,80 (d, J=2,0 Hz, 1H).

60

65

Etapa 1c. (E)-2-cloro-N-(4-cloro-3-(5-(3-(hidroxiamino)-3-oxoprop-1-enil)piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonyl)benzamida (compuesto 1)

5 Una mezcla de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (80 g, 1,15 mol) en MeOH (400 ml) se calentó a 60-65°C mientras se agitaba para formar una disolución transparente. Después de 1 h adicional a temperatura de reflujo se enfrió a 0 - 10°C. A la mezcla de reacción se añadió una disolución previamente formada de KOH (96 g, pureza >85%) en MeOH (237 ml) (preparada por adición de KOH en porciones a metanol a 0 - 10°C) mientras se mantenía la temperatura interna <10°C. La mezcla resultante se continuó agitando a 0 - 10°C durante 30 min. La suspensión se vertió en un embudo de adición con igualador de presión (1 litro) preempacado con Na_2SO_4 anhidro (700 g) y se dejó agitar durante 10 0,5 h. El filtrado transparente se recogió como disolución metanólica de NH_2OH .

15 Una mezcla de 1002 (150 mg, 0,3 mmol) en disolución metanólica de NH_2OH (5 ml, 1,79 M) se agitó a temperatura ambiente durante 3~4 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6-7 con HCl 1,2 M y se concentró. El residuo se trituró con agua y se filtró, se secó a vacío para dar el compuesto 1 en forma de un sólido blanquecino (90 mg, 60% de rendimiento). P.f.: 185~187°C. LCMS: m/z 506,1 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,35 (s, 3H), 6,65 (d, J=16,0 Hz, 1H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,74-7,78 (m, 2H), 7,91 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,11-8,13 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 10,90 (ancho, 1H), 10,96 (s, 1H).

20 Ejemplo 2: Preparación de 6-(2-cloro-5-(2-cloro-4-(metilsulfonyl)benzamido)fenil)-N-hidroxinicotinamida (compuesto 5)

Etapa 2a. 6-bromonicotinato de metilo (compuesto 1001-5)

25 A una disolución de ácido 6-bromonicotínico (500 mg, 2,5 mmol) en diclorometano (10 ml) y THF (5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (1,4 ml, 0,016 mol) seguido de la adición de una gota de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de separación del disolvente, el residuo se disolvió en metanol anhidro (5 ml) y se continuó agitando durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se filtró para proporcionar 1001-5 en forma de un sólido amarillo pálido (212 mg, 40%). LCMS: m/z 213,1 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,96 (s, 3H), 7,42 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 9,00 (d, J=2,0 Hz, 1H).

Etapa 2b. 6-(2-cloro-5-(2-cloro-4-(metilsulfonyl)benzamido)fenil)nicotinato de metilo (compuesto 1002-5)

35 Una mezcla del compuesto 1001-5 (200 mg, 0,9 mmol), 1-9 (367 mg, 0,8 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 0,018 mmol) en disolución saturada de NaHCO₃ (2 ml) y 1,4-dioxano (6 ml) se agitó a 100°C durante 3 h. Se añadió a la mezcla de reacción NaOH (37mg, 0,9 mmol) y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con HCl 1,2 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro. El éster de metilo se hidrolizó durante estas condiciones de reacción y el producto ácido bruto obtenido (365 mg) (LCMS: m/z 465,1 [M+1]⁺) se usó en la siguiente etapa sin más purificación. La mezcla del producto ácido bruto (365 40 mg, 0,8 mmol) en MeOH (15 ml) y H₂SO₄ (0,25 ml) se agitó a 85°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol: 20/1) para dar 1002-5 en forma de un sólido blanco (176 mg, 39% de rendimiento por las dos etapas). LCMS: m/z 479,1 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,07 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,52 (d, J=8,8Hz,1H), 7,81-7,86 (m, 4H), 7,88 (dd, J=8,8 Hz, 2,8Hz ,1H), 7,97 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, J=8,4 Hz, 2,4 Hz ,1H), 8,62 (s, 1H), 9,17 (d, J=1,2Hz, 1H).

Etapa 2c. 6-(2-cloro-5-(2-cloro-4-(metilsulfonyl)benzamido)fenil)-N-hidroxinicotinamida (compuesto 5)

50 Una mezcla de 1002-5 (176 mg, 0,4mmol) en disolución metanólica de NH_2OH (5 ml, 1,79 M) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6~7 con HCl 1,2 M. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua, se secó a vacío para dar el compuesto 5 en forma de un sólido blanquecino (120 mg 70% de rendimiento). P.f.: 190~193°C. LCMS: m/z 480,2 [M+1]⁺. RMN de H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,35 (s, 3H), δ 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,8 Hz, 2,4 Hz ,1H), 7,82 (d, J=8,0 Hz ,1H), 7,91 (d, J=8,0 Hz ,1H), 8,01 (dd, J=8,0Hz, 1,6Hz , 1H), 8,05 (d, J=2,4 Hz ,1H), 8,13 (d, J=1,6 Hz ,1H), 8,22 (dd, J=8,0 Hz, 2,0 Hz ,1H), 9,02 (d, J=1,6 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 11,48 (s, 1H).

60 Ejemplo 3: Preparación de hidroxiamida del ácido 2-[2-cloro-5-(2-cloro-4-metanosulfonyl-benzoilamino)-fenil]-pirimidina-5-carboxílico (compuesto 7)

Etapa 3a. éster metílico del ácido 2-cloro-pirimidina-5-carboxílico (compuesto 1001-7)

65 Una mezcla de NaH (27 g, 60% en aceite mineral, 0,675 mol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (300 ml) se calentó a 40-50°C. Se añadió gota a gota 3,3-dimetoxi-propionato de metilo (100 g, 0,675 mol). La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h y se añadió gota a gota formiato de metilo anhidro (81 g, 1,35 mol) a 40-50°C. La mezcla resultante se agitó a 40-50°C (temperatura interna) durante 2 h antes de enfriar a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a

25°C lentamente y se agitó durante la noche. Se añadió Et₂O (150 ml) y se agitó durante 30 min. La suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó con Et₂O (100 ml), se recogió y se secó para dar el (Z)-2-(dimetoximetil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato sódico en forma de un sólido blanquecino (82 g, 61%). LCMS: m/z 130,8 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 3,36 (s, 6H), 3,60 (s, 3H), 5,34 (s, 1H), 8,92 (s, 1H).

5 A una mezcla de hidrocloreto de guanidina (42,2 g, 0,44 mol) en DMF (300 ml) se añadió el sólido blanquecino anterior (80 g, 0,40 mol). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró antes de enfriar. La torta de filtración se lavó con 50 ml de DMF y los filtrados combinados se concentraron para dejar un residuo que se suspendió en EtOH frío y se lavó con EtOH frío (50 ml) para dar el éster de metilo del ácido 2-amino-pirimidina-5-carboxílico intermedio en forma de un sólido amarillo (38 g, 61,5%). LCMS: m/z 154,2 [M+1]⁺, 195,1 [M+42]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 3,88 (s, 3H), 8,77 (s, 2H).

15 El compuesto intermedio anterior (7 g, 0,046 mol) se añadió a una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (15,2 ml) y CH₂Cl₂ (60 ml). Después de enfriar, se añadió ZnCl₂ (18,6 g, 0,138 mol) a 15-20°C. La mezcla se agitó a 15-20°C durante 0,5 h y se enfrió a 5-10°C. Se añadió NaNO₂ (9,5 g, 0,138 mol) en porciones mientras se mantenía la temperatura interna a 5-10°C. La reacción se continuó durante ~ 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para dar el producto bruto (4,2 g). El compuesto bruto se suspendió en hexano (20 ml), se calentó a 60°C durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título 1001-7 (3,5 g, 44,4 %) en forma de un sólido blanquecino. LCMS: m/z 214,1 [M+42]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,00 (s, 3H), 9,15 (s, 2H).

Etapa 3b. Éster de metilo del ácido 2-[2-cloro-5-(2-cloro-4-metanosulfonil-benzoilamino)-fenil]-pirimidina-5-carboxílico (compuesto 1002-7)

25 Una mezcla de 1001-7 (200 mg, 1,1 mmol), 1-9 (756 mg, 1,6 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0,05 mmol) en disolución saturada de NaHCO₃ (2 ml) y DMSO (6 ml) se agitó a 100°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió NaOH (43 mg, 1,1 mmol) a la disolución de reacción y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a pH 6 con HCl 1,2 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para dar el ácido bruto (300 mg) sin más purificación.

35 La mezcla del ácido bruto (300 mg) en MeOH (15 ml) y H₂SO₄ (0,25 ml) se agitó a 85°C durante 1 h. Después de eliminar el disolvente, el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo: 1/1) para dar el compuesto 1002-7 en forma de un sólido blanco (160 mg, 78% de rendimiento por dos etapas). LCMS: m/z 480,2 [M+1]⁺. RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ 3,36 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,65 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J=2,4 Hz, 1H), 9,40 (s, 2H), 11,02 (s, 1H).

40 Etapa 3c. Hidroxiamida del ácido 2-[2-cloro-5-(2-cloro-4-metanosulfonil-benzoilamino)-fenil]-pirimidina-5-carboxílico (compuesto 7)

45 Una mezcla del compuesto 1002-7 (160 mg, 0,3 mmol) en disolución metanólica de NH₂OH (5 ml, 1,79 M) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6~7 con HCl 1,2 M y se concentró. El residuo se trituró con agua y se filtró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto 7 en forma de un sólido blanquecino (28 mg, 18% de rendimiento). P.f.: 170~172°C. LCMS: m/z 481,1 [M+1]⁺. RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,35 (s, 3H), 7,63 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J=2,4 Hz, 1H), 9,23 (s, 2H), 11,01 (s, 1H).

50 Ejemplo 4: 2-cloro-N-{4-cloro-3-[5-(6-hidroxicarbamoil-hexiloxi)-piridin-2-il]-fenil}-4-metanosulfonil-benzamida (compuesto 23)

Etapa 4a. 6-Bromo-piridin-3-ol (compuesto 2002)

55 Se disolvió la 3-amino-6-bromopiridina (1 g, 5,8 mmol) en HBF₄ (3,6 ml, 40% ac.) y agua (3 ml). A la disolución parduzca enfriada en un baño de hielo se añadió gota a gota disolución de NaNO₂ (441 mg, 6,4 mmol) en agua (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a esta temperatura. Después de añadir agua (3 ml), la mezcla se agitó a 100°C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se neutralizó con disolución acuosa de NaHCO₃ (5%) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo: 9/1) para dar el compuesto 2002 en forma de un sólido blanco (270 mg, 27% de rendimiento). LCMS: m/z 174,0 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,65 (ancho, 1H), 7,13 (dd, J=8,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=3,2 Hz, 1H).

65 Etapa 4b. Éster etílico del ácido 7-(piridin-3-iloxi)-heptanoico (compuesto 2003-23)

Una mezcla de 2002 (270 mg, 1,5 mmol), 7-bromoheptanoato de etilo (736 mg, 3,1 mmol) y K_2CO_3 (430 mg, 3,1 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 75°C durante 1 h. La disolución se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo: 20/1) para dar el compuesto 2003-23 en forma de un sólido blanco (440 mg, 86% de rendimiento). LCMS: m/z 330,1 $[M+1]^+$. RMN de 1H : (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,36-1,52 (m, 4H), 1,62-1,68 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 2H), 2,31 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,97 (t, J=6,4 Hz, 2H), 4,13 (q, J=7,2 Hz, 2H), 7,08 (dd, J=8,8 Hz, 3,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J=2,8 Hz, 1H).

Etapa 4c. Éster etílico del ácido 7-{6-[2-cloro-5-(2-cloro-4-metanosulfonil-benzoilamino)-fenil]-piridin-3-iloxi}-heptanoico (compuesto 2004-23)

Una mezcla de 2003-23 (168 mg, 0,51 mmol), 1-9 (200 mg, 0,43 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (24,6 mg, 0,03 mmol) en disolución saturada de $NaHCO_3$ (2 ml) y 1,4-dioxano (6 ml) se agitó a 100°C durante 3 h. La disolución se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol: 100/1) para dar 2004-23 en forma de un sólido blanco (130 mg, 43% de rendimiento). LCMS: m/z 593,2 $[M+1]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,26 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,37-1,54 (m, 4H), 1,63-1,71 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 2,32 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,98 (t, J=6,4 Hz, 2H), 4,12 (q, J=7,2 Hz, 2H), 7,19 (dd, J=8,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=8,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J=2,8 Hz, 1H), 9,88 (s, 1H).

Etapa 4d. 2-cloro-N-{4-cloro-3-[5-(6-hidroxicarbamoil-hexiloxi)-piridin-2-il]-fenil}-4-metanosulfonil-benzamida (compuesto 23)

Una mezcla de 2004-23 (130 mg, 0,22 mmol) en disolución metanólica de NH_2OH (5 ml, 1,79 M) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6-7 con HCl 1,2 M. La mezcla resultante se filtró. El sólido recogido se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto 23 en forma de un sólido blanco (27 mg, 21% de rendimiento). P.f.: 140-145°C. LCMS: m/z 580,2 $[M+1]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,29-1,35 (m, 2H), 1,40-1,47 (m, 2H), 1,49-1,56 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,96 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 4,10 (t, J=6,4 Hz, 2H), 7,50 (dd, J=8,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J=8,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 8,13 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 5: 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)sulfamoil)benzamida (compuesto 59)

Etapa 5a. Ácido 4-amino-2-clorobenzoico (compuesto 3002)

Una mezcla de ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico (5,0 g, 24,8 mmol), hierro en polvo (8,0 g, 142,9 mmol) y NH_4Cl (7,6 g, 142,9 mmol) en EtOH/agua (50/50 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla caliente se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. La mezcla se separó y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo: 5/1, 3/1, 1/1) para dar el compuesto 3002 en forma de un sólido blanco (1,0 g, 24% de rendimiento). RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 6,04 (s, 2H), 6,49 (dd, J=8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J=8,8 Hz, 1H), 12,21 (ancho, 1H).

Etapa 5b. Ácido 2-cloro-4-(clorosulfonil)benzoico (compuesto 3003)

A una disolución de 3002 (1,00 g, 5,4 mmol) en HOAc (20 ml) se añadió HCl conc. (5 ml) a 0°C. Después de 15 min, se añadió gota a gota disolución acuosa de $NaNO_2$ (1,10 g, 16,2 mmol en agua 4,5 ml) a -5~-10°C y se continuó agitando a esta temperatura durante 45 min. La mezcla de reacción anterior se añadió gota a gota a cloruro cuproso (0,14 g, 1,4 mmol) y dióxido de azufre saturado en ácido acético (40 ml) a 0°C. Después de completarse la adición, la mezcla resultante se calentó a 10°C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol: 100/2, 100/5, 100/10) para dar el compuesto 3003 en forma de un sólido blanquecino (500 mg, 34% de rendimiento).

Etapa 5c. Ácido 2-cloro-4-(N-(7-etoxi-7-oxoheptil)sulfamoil)benzoico (compuesto 3004-59)

A una mezcla de hidrocloreto del 7-aminoheptanoato de etilo (777 mg, 3,7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,0 g, 31,2 mmol) en diclorometano (80 ml) se añadió el compuesto 3003 (1,0 g, 3,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6~7 con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico

anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol: 100/2, 100/5, 100/10) para dar el compuesto 3004-59 en forma de un sólido blanco (520 mg, 44% de rendimiento). LCMS: m/z 392,1 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,25-1,33 (m, 7H), 1,44-1,62 (m, 4H), 2,28 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,98-3,02 (m, 2H), 4,13 (q, J=7,2Hz, 2H), 5,07 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,0Hz, 1H).

5

Etapa 5d. 7-(3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenilsulfonamido)heptanoato de etilo (3005-59)

Una mezcla de 3004-59 (520 mg, 1,3 mmol), cloruro de oxalilo (1,59 g, 12,5 mmol) y DMF (0,05 ml) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de evaporación, el residuo se disolvió en diclorometano, se añadieron el compuesto 1-8 (244 mg, 1,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (325 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo: 5/1, 3/1, 1/1) para dar el compuesto 3005-59 en forma de un sólido blanco (250 mg, 33% de rendimiento). LCMS: m/z 578,2 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,13-1,22 (m, 7H), 1,38-1,49 (m, 4H), 2,22-2,27 (m, 2H), 2,76 (t, J=6,8Hz, 2H), 4,03 (q, J=6,8 Hz, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,59 (dd, J=8,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,74-7,79 (m, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,91-7,95 (m, 3H), 8,02 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,71 (d, J=4,8 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H).

Etapa 5e. 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)sulfamoil)benzamida (compuesto 59)

Una mezcla de 3005-59 (150 mg, 0,2 mmol) en disolución metanólica de NH₂OH (10 ml, 1,79 M) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. El análisis por TLC mostró la reacción completa. La mezcla de reacción se ajustó a pH 5~6 con HCl 2 M, se concentró. El residuo se trituró con agua y se filtró, se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto 59 en forma de un sólido blanco (46 mg, 32%). P.f.: 158,7~159,3°C. LCMS: m/z 565,2 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,14-1,23 (m, 2H), 1,36-1,46 (m, 4H), 1,91 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,77 (q, J=6,4Hz, 2H), 3,40-3,47 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,58 (d, J=8,8H, 1H), 7,69 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H), 7,83-7,85 (m, 3H), 7,91-7,95 (m, 2H), 8,02 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,71 (d, J=4,8 Hz, 1H), 10,32 (s, 1H), 10,89 (s, 1H).

Ejemplo 6: Hidroxiamida del ácido 2-{4-[2-cloro-4-(4-cloro-3-piridin-2-il-fenilcarbamoil)-bencenosulfonil]-piperazin-1-il}-pirimidine-5-carboxílico (compuesto 86)

Etapa 6a. (Z)-2-(etoximetil)-3-metoxiacrilato de etilo (compuesto 4002)

Se añadió sodio (27,6 g, 1,2 mol) a hexano (400 ml) y se añadió gota a gota etanol (27 g, 1,17 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió gota a gota 3-etoxipropanoato de etilo (88,0 g, 602 mmol) a 0°C seguido de formiato de etilo (90 g, 1,22 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h, y se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (160 g, 1,27 mol) a la misma temperatura. La mezcla resultante se calentó a 50°C durante la noche, se filtró y se lavó con hexano (300-500 ml). A los filtrados combinados se añadió cloruro de trietilamonio (80 g, 0,58 mol) e hidróxido sódico (14,00 g, 0,35 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por destilación para dar el compuesto deseado 4002 (63,5 g, 56%) en forma de un aceite incoloro. LCMS: m/z 211 [M+23]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,50 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,20 (m, 4H), 7,45 (s, 1H).

45

Etapa 6b. 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto 4003)

Una mezcla del compuesto 4002 (63,5 g, 337 mmol), urea (18,7 g, 312 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (16 ml) en etanol (300 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después de evaporar la mayor parte del etanol (~250 ml), la suspensión resultante se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de etanol y se secó para dar el compuesto 4003 (23,5 g, 44%) en forma de un sólido blanco. LCMS: m/z 171 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,19 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H).

50

Etapa 6c. 2-oxo-1,2-dihidropirimidine-5-carboxilato de etilo (compuesto 4004)

A una disolución del compuesto 4003 (23,5 g, 138 mmol) en ácido acético (300 ml) se añadió bromo (22,7 g, 142 mmol). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h y se concentró a vacío para dar la sal de hidrobromuro del compuesto 4004 bruto en forma de un sólido amarillo. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: m/z 169 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 8,85 (s, 2H), 12,19 (ancho, s, 2H).

60

Etapa 6d. 2-cloropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto 4005)

Una mezcla del compuesto 4004 bruto y tricloruro de fosforilo (300 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió en acetato de etilo (500 ml). La disolución de EtOAc se trató con hielo-agua (300 ml) con cuidado, se lavó con hielo-

65

agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (eluida con EtOAc/hexano: 10%) para dar el compuesto 4005 (14 g, 54%, dos etapas) en forma de un sólido blanco. LCMS: m/z 187 $[\text{M}+1]^+$. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 4,48 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 9,15 (s, 2H).

5 Etapa 6e. 2-(piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto 4006)

Una mezcla de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 5,9 mmol) y 4005 (1 g, 5,4 mmol), Et_3N (1,1 g, 10,8 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con H_2O . La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con hexano/EtOAc = 250:10, después 250:20 para dar el compuesto 2-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (900 mg, 45,4%) en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,37 (t, 3H, $J=6,8\text{Hz}$), 1,49 (s, 9H), 3,51 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 3,92 (t, 4H, $J=5,2\text{Hz}$), 4,35 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 8,85 (s, 2H).

Una mezcla del producto anterior (500 mg, 1,49 mmol) y HCl /dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto del título 4006 (370 mg, 88,2%) en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,39 (t, 3H, $J=6,8\text{Hz}$), 2,96 (t, 4H, $J=4,8\text{Hz}$), 3,95 (t, 4H, $J=5,2\text{Hz}$), 4,36 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 8,86 (s, 2H).

20 Etapa 6f. Éster metílico del ácido 2-[4-(4-carboxi-3-cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico (compuesto 4007)

A una mezcla de 4006 (1,04 g, 4,7mmol) y DIPEA (4,0 g, 31,2mmol) en diclorometano (80 ml) se añadió el compuesto 3003 (1,0 g, 3,9 mmol). La disolución de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6~7 con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (metano /diclorometano: 1/20) para dar el compuesto 4007 en forma de un sólido blanco (520 mg, 30% de rendimiento). LCMS: m/z 455,2 $[\text{M}+1]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,27 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 3,08 (ancho, 4H), 3,96 (ancho, 4H), 4,25 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,72 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 1,6Hz, 1H), 7,78 (d, $J=1,2\text{Hz}$, 1H), 7,87 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 8,76 (s, 2H).

35 Etapa 6g. Éster metílico del ácido 2-{4-[2-cloro-4-(4-cloro-3-piridin-2-il-fenilcarbamoil)-bencenosulfonil]-piperazin-1-il}-pirimidina-5-carboxílico (compuesto 4008)

Una mezcla de 4007 (500 mg, 1,1 mmol), cloruro de oxalilo (1,59 g, 12,5 mmol) y DMF (0,05 ml) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (15 ml). Se añadieron el compuesto 1-8 (278 mg, 1,2 mmol) y DIPEA (325 mg, 2,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (metanol /diclorometano: 1/20) para dar el compuesto 4008 en forma de un sólido blanco (180 mg, 25% de rendimiento). LCMS: m/z 641,2 $[\text{M}+1]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,28 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 3,11 (ancho, 4H), 3,99 (ancho, 4H), 4,26 (q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,58 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,69 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,72 (dd, $J=8,8$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 1,2Hz, 1H), 7,88-7,91 (m, 2H), 7,93 (dd, $J=8,0$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,78 (s, 2H), 10,84 (s, 1H).

50 Etapa 6h. Hidroxiamida del ácido 2-{4-[2-cloro-4-(4-cloro-3-piridin-2-il-fenilcarbamoil)-bencenosulfonil]-piperazin-1-il}-pirimidine-5-carboxílico (compuesto 86)

Una mezcla de 4008 (180 mg, 0,3 mmol) y disolución metanólica de NH_2OH (15 ml, 1,79 M) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 5~6 con HCl 2 M y se evaporó. La mezcla resultante se filtró. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto 86 en forma de un sólido blanco (50 mg, 26% de rendimiento). P.f.:158,7-159,3°C, LCMS: m/z 628,2 $[\text{M}+1]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,09 (ancho, 4H), 3,93 (ancho, 4H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,58 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,69-7,73 (m, 2H), 7,83 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 1,2Hz, 1H), 7,87-7,90 (m, 2H), 7,93 (dd, $J=7,6$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,70 (d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

60 Ejemplo 7: N-(4-cloro-3-(5-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-3-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptiloxi)benzamida (compuesto 111)

65 Etapa 7a. Acetato de 3-(4-cloro-3-(5-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenilcarbamoil)fenilo (compuesto 5001-111)

Se añadió ácido 3-acetoxibenzoico (2,6 g, 0,015 mol) a una mezcla del compuesto 2-3 (3,5 g, 0,012 mol), HATU (6,9 g, 0,018 mol) y Et_3N (2,5 ml, 0,018 mol) en diclorometano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo: 1/1) para dar el compuesto 5001-111 en forma de un sólido blanco (2,6 g, 49% de rendimiento). LCMS: m/z 449,2 [M+1]⁺.

5 Etapa 7b. N-(4-cloro-3-(5-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-3-hidroxibenzamida (compuesto 5002-111)

10 A una disolución del compuesto 5001-111 (1,0 g, 0,002 mol) en MeOH (15 ml) se añadió una disolución de NaOH (0,89 g, 0,02 mol) en H₂O (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después de enfriar a la temperatura del baño de hielo, la mezcla se ajustó a pH 7~8 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 5002-111 bruto en forma de un sólido amarillo (0,81 g, 100% de rendimiento). LCMS: m/z 407,2 [M+1]⁺.

15 Etapa 7c. 7-(3-(4-cloro-3-(5-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenilcarbamoil)fenoxi)heptanoato de etilo (compuesto 5003-111)

20 A una mezcla del compuesto 5002-111 (1,40 g, 0,0034 mol), 7-hidroxiheptanoato de etilo (0,89 g, 0,0052 mol) y PPh₃ (1,8 g, 0,0069 mol) en THF anhidro (20 ml) se añadió DIAD (1,39 g, 0,0069 mol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se calentó a 65°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/ acetato de etilo: 1:1) para dar el compuesto 5003-111 en forma de un sólido blanco (0,9 g, 47% de rendimiento). LCMS: m/z 563,3 [M+1]⁺.

25 Etapa 7d. N-(4-cloro-3-(5-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-3-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptiloxi)benzamida (compuesto 111)

30 El compuesto 5003-111 (120 mg, 0,21 mmol) se recogió en disolución metanólica de NH₂OH (10 ml, 1,79 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8-9 con ácido acético y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto 111 en forma de un sólido blanco (30 mg, 26% de rendimiento). P.f.: 140~142°C. LCMS: m/z 550,3 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,28-1,35 (m, 2H), 1,40-1,56 (m, 4H), 1,72-1,76 (m, 2H), 1,96 (t, J=3,2 Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 4,05 (t, J=6,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,43-7,61 (m, 5H), 7,97 (dd, J=8,8Hz, 2,4Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,4 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 12,23 (ancho, 1H).

35 Ejemplo 8: 2-((3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)encil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (compuesto 263)

Etapa 8a. 1-Bromo-4-(bromometil)-2-clorobenceno (compuesto 6002)

40 Una mezcla de 1-bromo-2-cloro-4-metilbenceno (5 g, 24 mmol), NBS (5,19 g, 29 mmol), AIBN (0,39 g, 2,0 mmol) en CCl₄ (50 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción caliente se filtró y se lavó con CCl₄. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron a vacío para dar el compuesto 6002 en forma de un sólido blanco (5,6 g, 82% de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,39 (s, 2H), 7,14 (dd, J=8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,4 Hz, 1H).

45 Etapa 8b. 4-bromo-3-clorobencil(metil)carbamato de terc-butilo (compuesto 6003)

50 A una disolución agitada de MeNHBoc en DMF (10 ml) enfriada a 0°C se añadió hidruro sódico (590 mg, 24,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 min seguido de la adición de una disolución de 6002 (4,67g, 16,0 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos: 1/10) para dar 6003 en forma de un sólido blanco (1,8 g, 34% de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,47 (s, 9H), 2,83 (d, J=18,4 Hz, 3H), 4,35 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,4 Hz, 1H).

55 Etapa 8c. 3-cloro-4-formilbencil(metil)carbamato de terc-butilo (compuesto 6004)

60 A una disolución de 6003 (2,15g, 6,4 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (3,8 ml, 2,5 M, 9,5 mmol) a -78°C. La mezcla resultante se continuó agitando durante 2 h seguido de la adición de N-formil-morfolina (884 mg, 7,7 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos: 1/10) para dar el compuesto 6004 en forma de un aceite rojo (570 mg, 25% de rendimiento). LCMS: m/z 282,1 [M-1]⁻. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,45, 1,50 (dos picos individuales, 9H), 2,85, 2,90 (dos picos individuales, 3H), 4,46 (ancho, 2H), 7,23 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,0Hz, 1H), 10,45 (s, 1H).

65

Etapa 8d. 2-((3-cloro-4-formilbencil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto 6005)

5 Una mezcla de 6004 (570 mg, 2,0 mmol) en TFA (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se mezcló con 4005 (560 mg, 3,0 mmol) y TEA (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos: 1/5) para dar el compuesto 6005 en forma de un sólido amarillo (425 mg, 65% de rendimiento). LCMS: m/z 334,1 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,29 (t, J=7,2 Hz, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,27 (q, J=7,2 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 7,36 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,79, 8,86 (dos picos individuales, 2H), 10,29 (s, 1H).

Etapa 8e. Ácido 2-cloro-4-(((5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)(metil)amino)metil)benzoico (compuesto 6006)

15 Una mezcla del compuesto 6005 (425 mg, 1,27 mmol), NaIO₄ (408 mg, 1,9 mmol), RuCl₃ (40 mg, 0,2 mmol) en CH₃CN (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. El compuesto 6006 bruto se obtuvo en forma de un sólido blanco (188 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS: m/z 350,1 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,29 (t, J=7,2 Hz, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,28 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 7,26 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,80, 8,86 (dos picos individuales, 2H).

Etapa 8f. 2-((3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)bencil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto 6007)

25 Una mezcla de 6006 (118 mg, 0,3 mmol) en DMF (0,10 ml), cloruro de tionilo (2 ml, 27,5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano anhidro (5 ml) y se enfrió en un baño de hielo. A la mezcla se añadió DIPEA (1,0 ml, 6,0 mmol) y el compuesto 1-8 (83 mg, 0,4 mmol) y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/ diclorometano: 5/1) para dar el compuesto 6007 en forma de un sólido blanco (100 mg 50% de rendimiento). LCMS: m/z 536,2 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,29 (t, J=7,2 Hz, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,28 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 7,31 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,68 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 8,02 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,70 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,82-8,86 (m, 2H), 10,71 (s, 1H).

Etapa 8g. 2-((3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)bencil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (compuesto 263)

40 El compuesto 6007 (100 mg, 0,2 mmol) se recogió en disolución metanólica de NH₂OH (10 ml, 1,79 M). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 ~ 8 con ácido acético y se concentró a vacío. El residuo se trituró con agua y se filtró para dar el compuesto 263 en forma de un sólido blanco (60 mg, 60% de rendimiento). LCMS: m/z 523,2 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 3,19 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 7,29 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,54-7,57 (m, 2H), 7,67 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 8,01 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,70 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 11,21 (s, 1H).

50 Ejemplo 9: 2-(3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenilsulfonamido)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (compuesto 265)

Etapa 9a. 2-Cloro-4-sulfamoilbenzoato de metilo (compuesto 7001)

55 El compuesto 3003 (200 mg, 0,7 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) seguido de la adición de disolución metanólica saturada de NH₃ (0,5 ml) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 min. Después de evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo: 3/1) para dar el compuesto 7001 en forma de un sólido blanco (160 mg, 86% de rendimiento). LCMS: m/z 248,0 [M-1]⁻. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,91 (s, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,88 (dd, J=8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J=8,0 Hz, 1H).

Etapa 9b. Ácido 4-(N-(terc-butoxicarbonil)sulfamoil)-2-clorobenzoico (compuesto 7002)

65 Una mezcla de 7001 (1,44 g, 5,8 mmol), Boc₂O (2,51 g, 11,5 mmol) y DMAP (71 mg) en diclorometano (30 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/acetato de

etilo: 2/1) para dar el compuesto 4-(N-(terc-butoxicarbonil)sulfamoil)-2-clorobenzoato de metilo en forma de un sólido blanco (1,20 g, 60% de rendimiento). LCMS: m/z 350,2 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,32 (s, 9H), 3,91 (s, 3H), 7,94 (dd, J=8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J=8,0 Hz, 1H), 12,03 (ancho, 1H).

5 Una mezcla del producto anterior (1,22g, 3,5 mmol), LiOH (1,46 g, 34,9 mmol) en THF/H₂O (10 ml /10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporación, la mezcla se ajustó a pH 1~2 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se evaporaron a vacío para dar el compuesto 7002 en forma de un sólido blanco (1,00 g, 85% de rendimiento). LCMS: m/z 334,0 [M-1]⁻. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,32 (s, 1H), 7,90 (dd, J=8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J=8,4 Hz, 1H), 11,99 (ancho, 1H).

Etapa 9c. 3-Cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenil-sulfonilcarbamato de terc-butilo (compuesto 7003)

15 Una mezcla del compuesto 7002 (328 mg, 1,0 mmol), 1-8 (100 mg, 0,5 mmol), HATU (559 mg, 1,5 mmol), DIPEA (253 mg, 2,0 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (diclorometano / acetato de etilo: 2/1) para dar el compuesto 7003 en forma de un sólido blanco (270 mg, 100% de rendimiento). LCMS: m/z 522,2 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,36 (s, 9H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz, 1H), 7,91-7,98 (m, 4H), 8,01 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,71 (d, J=4,4 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H), 11,98 (ancho, 1H).

Etapa 9d. 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-sulfamoilbenzamida (compuesto 7004)

25 Una mezcla de 7003 (270 mg, 0,5 mmol) en TFA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de evaporación, la mezcla se inactivó con disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 7004 en forma de un sólido blanco (180 g, 84% de rendimiento). LCMS: m/z 422,1[M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,43-7,47 (m, 1H), 7,58 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,69 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 2H), 7,91-7,96 (m, 2H), 8,01 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,71 (d, J=4,8 Hz, 1H), 10,88 (s, 1H).

Etapa 9e. 2-(3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenil-sulfonamido)pirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto 7005)

35 Una mezcla del compuesto 7004 (460 mg, 1,1 mmol), 4005 (203 mg, 1,1 mmol), carbonato de cesio (533 mg, 1,6 mmol), Xantphos (20 mg, 0,03 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se calentó a 85°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (diclorometano / acetato de etilo: 2/1) para dar el compuesto 7005 en forma de un sólido amarillo (300 mg, 48% de rendimiento). LCMS: m/z 572,1[M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,29 (t, J=7,2 Hz, 3H), 4,29 (q, J=7,2 Hz, 2H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,84 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 7,99 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,69-8,71 (m, 1H), 8,96 (s, 2H), 9,05 (s, 1H).

Etapa 9f. 2-(3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenil-sulfonamido)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (compuesto 265)

50 El compuesto 7005 (300 mg, 0,5 mmol) se recogió en disolución metanólica de NH₂OH (10 ml, 1,79 M). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 ~ 8 con ácido acético y se concentró a vacío. El residuo se trituró con agua y se filtró. El sólido se suspendió en diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró. El sólido recogido se secó a vacío para dar el compuesto 265 en forma de un sólido blanco (60 mg, 21% de rendimiento). P.f.: 215~220°C.

55 LCMS: m/z 559,2 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,42-7,46 (m, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=8,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,90-7,94 (m, 2H), 8,01 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,70 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 10,96 (ancho, 1H).

Ejemplo 10: (E)-2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N-(3-(3-(hidroxiamino)-3-oxoprop-1-enil)fenil)sulfamoil)benzamida (compuesto 254)

Etapa 10a. 2-(3-Nitrofenil)-1,3-dioxolano (compuesto 8002)

65 Una mezcla de 3-nitrobenzaldehído (7,0 g, 46,3 mmol), etilenglicol (14,4 g, 231,5 mmol), ácido *p*-toluenosulfónico (0,79 g, 4,6 mmol) en tolueno (80 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo

con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 8002 en forma de un aceite amarillo (8,6 g, 95% de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,05-4,11 (m, 2H), 4,12-4,16 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 7,56 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,21-8,24 (m, 1H), 8,35-8,36 (m, 1H).

5

Etapa 10b. 3-(1,3-Dioxolan-2-il)anilina (compuesto 8003)

Una mezcla de 8002 (215 mg, 1,1 mmol), Pd/C (100 mg, 50%) en etanol (10 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo: 8/1) para dar el compuesto 8003 en forma de un sólido amarillo (100 mg, 55%). LCMS: m/z 166,1[M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,86-4,03 (m, 4H), 5,10 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 6,54 (d, J=7,6 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,99 (t, J=7,6 Hz, 1H).

10

Etapa 10c. 4-(N-(3-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil)sulfamoil)-2-clorobenzoato de metilo (compuesto 8004)

15

Una mezcla de 8003 (1,12 g, 6,8 mmol), 3003 (2,21 g, 8,2 mmol), piridina anhidra (1,3 g, 16,4 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml) se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se inactivó con agua y se ajustó a pH 2-3 con HCl (1,0 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo: 10/1) para dar el compuesto 8004 en forma de un aceite amarillo (2,16 g, 80%). LCMS: m/z 398,1[M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,87 (s, 3H), 3,91-3,93 (m, 2H), 3,94-3,96 (m, 2H), 5,66 (s, 1H), 7,10-7,17 (m, 3H), 7,29 (t, J=8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J=8,0 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H).

20

Etapa 10d. Ácido 4-(N-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)sulfamoil)-2-clorobenzoico (compuesto 8005)

25

Se añadió LiOH (264 mg, 6,25 mmol) a una disolución de 8004 (500 mg, 1,25 mmol) en THF/H₂O (5 ml /5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con HCl (1 M) y se ajustó el pH a 1-2. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a vacío para dar el compuesto 8005 en forma de un sólido rojo (450 mg, 94%). LCMS: m/z 384,1 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 3,91-3,93 (m, 2H), 3,95-3,97 (m, 2H), 5,67 (s, 1H), 7,11-7,18 (m, 3H), 7,30 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J=8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,4 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H).

30

Etapa 10e. 4-(N-(3-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil)sulfamoil)-2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida (compuesto 8006)

35

Una mezcla de 8005 (284 mg, 0,74 mmol), 1-8 (100 mg, 0,49 mmol), HATU (373 mg, 0,98 mmol), DIPEA (159 mg, 1,23 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo: 5/1) para dar el compuesto 8006 en forma de un sólido amarillo (248 g, 88%). LCMS: m/z 570,2 [M+1]⁺.

40

Etapa 10f. 2-Cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N-(3-formilfenil)sulfamoil)benzamida (compuesto 8007)

45

Una mezcla de 8006 (120 mg, 0,18 mmol) y HCl (5 ml) en THF/H₂O (5 ml/5 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera hasta pH 7. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo: 5/1) para dar el compuesto 8007 en forma de un sólido amarillo (90 mg, 82%). LCMS: m/z 526,2 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 7,42-7,50 (m, 2H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,60-7,72 (m, 5H), 7,81-7,86 (m, 2H), 7,91 (dd, J=7,6Hz, 1,6Hz, 1H), 7,94 (ancho, 1H), 7,96 (d, J=2,4Hz, 1H), 8,70 (d, J=4,8 Hz, 2H), 9,94 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

50

Etapa 10g. (E)-3-(3-(3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenilsulfonamido)fenil)acrilato de metilo (compuesto 8008)

55

Una mezcla de 8007 (110 mg, 0,21 mmol), (dimetoxifosforil)acetato de metilo (58 mg, 0,32 mmol) y metóxido sódico (34 mg, 0,63 mmol) en DMF anhidra se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con HCl (1 M) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/acetato de etilo: 6/1) para dar el compuesto 8008 en forma de un sólido amarillo (45 mg, 37%). LCMS: m/z 582,2 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 3,72 (s, 3H), 6,52 (d, J=16,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,80-7,86 (m, 2H), 7,90 (dd, J=8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,93-7,96 (m, 2H), 8,70 (d, J=4,4 Hz, 1H), 10,71 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

60

65

Etapa 10h. (E)-2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N-(3-(3-(hidroxiamino)-3-oxoprop-1-enil)fenil)sulfamoil)benzamida (compuesto 254)

El compuesto 8008 (45 mg, 0,077 mmol) se recogió en disolución metanólica de NH₂OH (10 ml, 1,79 M). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 ~ 8 con ácido acético y se concentró a vacío. El residuo se trituró con agua y se filtró. El sólido recogido se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto 254 en forma de un sólido blanquecino (13 mg, 31% de rendimiento). P.f.: 217~221°C LCMS: m/z 583,2 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 6,41 (d, J=15,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J=7,6, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,25-7,38 (m, 4H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,80-7,90 (m, 1H), 7,90-7,97 (m, 3H), 8,70 (d, J=4,4 Hz, 1H), 10,71 (s, 1H), 10,80 (ancho, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ejemplo 11: 2-(4-((3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenilsulfonamido)metil)piperidin-1-il)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (compuesto 90)

Etapa 11a. 4-((3-Cloro-4-(metoxicarbonil)fenilsulfonamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 9001)

A una mezcla de 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (570 mg, 2,6 mmol) y 3003 (600 mg, 2,2 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,6 ml, 4,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N. La capa de acetato de etilo se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (hexanos: acetato de etilo = 5:1) para dar el compuesto 9001 en forma de un sólido blanco (610 mg, 62% de rendimiento). LCMS: m/z 445,1 [M-1]⁻. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,87-0,98 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,49-1,60 (m, 3H), 2,62-2,70 (m, 4H), 3,86 (ancho, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,84 (dd, J=8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,94 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,0 Hz, 1H).

Etapa 11b. Ácido 4-(N-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)sulfamoil)-2-clorobenzoico (compuesto 9002)

A la disolución de 9001 (610 mg, 1,4 mmol) en THF (16 ml) y H₂O (8 ml) se añadió LiOH (286 mg, 12,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH=5 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto 9002 en forma de un sólido blanco (530 mg, 90% de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,89-0,98 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,52-1,61 (m, 3H), 2,65-2,69 (m, 4H), 3,89 (d, J=12,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,91 (t, J=6,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,0 Hz, 1H).

Etapa 11c. 4-((3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenil-sulfonamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 9003)

A una mezcla de 9002 (530 mg, 1,2 mmol) y 1-8 (200 mg, 1,0 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió DIPEA (300 mg, 2,3 mmol) seguido de HATU (733 mg, 1,9 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución de NH₄Cl, agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El sólido bruto se purificó por cromatografía en columna eluido con acetato de etilo:diclorometano = 3:1 para dar el compuesto 9003 en forma de un sólido amarillo (120 mg, 16%). LCMS: m/z 619,2 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,90-1,09 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,52-1,63 (m, 3H), 2,66-2,69(m, 4H), 3,90 (d, J=10,8Hz, 2H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,68 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,90-7,92 (m, 3H), 8,01 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,65, 8,70 (2 picos dobletes, J=5,2Hz, 1H), 10,87 (s, 1H).

Etapa 11d. 2-Cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N-(piperidin-4-ilmetil)sulfamoil)benzamida (compuesto 9004)

A una disolución de 9003 (120 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución de reacción se concentró. El residuo se disolvió con acetato de etilo y se lavó con disolución de NaHCO₃. La capa de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto 9004 en forma de un sólido amarillo (100 mg, 99% de rendimiento).

LCMS: m/z 519,2 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10-1,15 (m, 2H), 1,57 (ancho, 1H), 1,69 (d, J=13,2Hz, 2H), 2,60-2,69 (m, 4H), 3,10 (d, J=12,0 Hz, 2H), 7,43 (t, J=6,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,91-7,94 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,71 (d, J=4,4 Hz, 1H), 10,88 (s, 1H).

Etapa 11e. 2-(4-((3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenil-sulfonamido)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto 9005)

A la disolución de 9004 (100 mg, 0,2 mmol) y Et₃N (0,2 ml, 1,4 mmol) en DCM (2 ml) se añadió 4005 (39 mg, 0,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N. La capa de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto 9005 en forma de un sólido amarillo (135 mg, 96% de rendimiento). LCMS: m/z 669,3 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10-1,18 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,76 (d, J=6,0Hz, 2H), 2,68-2,72 (m,

2H), 2,94-3,00 (m, 2H), 4,27 (q, J=6,8Hz, 2H), 4,72 (d, J=12,8 Hz, 2H), 7,45 (t, J=6,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,92-8,01 (m, 3H), 8,71 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 2H), 9,28 (ancho, 1H), 10,89 (s, 1H).

5 Etapa 11f. 2-(4-((3-Cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenilsulfonamido)metil)piperidin-1-il)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (compuesto 90)

10 El compuesto 9005 (135 mg, 0,2 mmol) se recogió en disolución metanólica de NH₂OH (1,79 M, 10 ml). La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis de TLC mostró completada la reacción. Se añadió ácido acético para ajustar el pH a 6~7 seguido de la adición de agua helada. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto 90 en forma de un sólido blanco (30 mg, 22% de rendimiento). P.f.: 172-173°C. LCMS: m/z 656,2 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,04-1,07 (m, 2H), 1,73-1,76 (m, 3H), 2,70-2,72 (m, 2H), 2,89-2,95 (m, 2H), 4,69 (d, J=12,8 Hz, 2H), 7,45 (t, J=6,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,91-7,95 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,71 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,99 (ancho, 1H), 10,88 (s, 1H), 10,99 (ancho, 1H).

15 Ejemplo 12: 2-Cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N-(2-(4-(hidroxicarbamoil)fenoxi)etil)sulfamoil)benzamida (compuesto 266)

20 Etapa 12a. Ácido 2-cloro-4-(N-(2-(4-(etoxicarbonil)fenoxi)etil)sulfamoil)benzoico (compuesto 1001)

25 A una mezcla de 4-(2-aminoetoxi)benzoato de etilo (330 mg, 1,6 mmol) y 3003 (400 mg, 1,6 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,6 ml, 4,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N. La capa de acetato de etilo se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano: MeOH = 50:1) para dar el compuesto 1001 en forma de un sólido amarillo (270 mg, 40% de rendimiento). LCMS: m/z 428,0 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30 (t, J=7,2 Hz, 3H), 3,20-3,22 (m, 2H), 4,04 (t, J=4,8 Hz, 2H), 4,27 (q, J=7,2Hz, 2H), 6,93 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,66 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,12 (ancho, 1H).

30 Etapa 12b. 4-(2-(3-Cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenil-sulfonamido)etoxi)benzoato de etilo (compuesto 1002)

35 A una mezcla del compuesto 1001 (270 mg, 0,6 mmol) y 1-8 (108 mg, 0,5 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió DIPEA (164 mg, 1,3 mmol) seguido de HATU (289 mg, 0,8 mmol). La disolución resultante se agitó ambiente durante la noche a temperatura. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución de HCl 1 N, agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El sólido bruto se purificó por cromatografía en columna eluida con diclorometano/MeOH = 100/1 para dar el compuesto 1002 en forma de un sólido amarillo (130 mg, 33%). LCMS: m/z 614,2 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,28 (t, J=6,8Hz, 3H), 3,24-3,26 (m, 2H), 4,06- 4,09 (m, 2H), 4,25 (q, J=6,8Hz, 2H), 6,89 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,80-7,95 (m, 7H), 8,01 (s, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,70-8,72 (d, J=4,0 Hz, 1H), 10,86 (s, 1H).

45 Etapa 12c. 2-Cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N-(2-(4-(hidroxicarbamoil)fenoxi)etil)sulfamoil)benzamida (compuesto 266)

El compuesto 1002 (130 mg, 0,2 mmol) se recogió en disolución metanólica de NH₂OH (1,79 M, 10 ml). La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis de TLC mostró completada la reacción. Se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 6~7 seguido de la adición de agua helada. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto 266 en forma de un sólido amarillo (41 mg, 32% de rendimiento). P.f.: 138-139°C. LCMS: m/z 601,2 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,23 (t, J=4,0 Hz, 2H), 4,06 (t, J=4,8 Hz, 2H), 6,92 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,45 (t, J=6,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,68-7,76 (m, 4H), 7,86-7,96 (m, 4H), 8,02 (s, 1H), 8,19 (d, J=4,0Hz, 1H), 8,71 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,89 (ancho, 1H), 10,88 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

55 Ejemplo 13: 2-(4-((5-(3-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-4-clorofenilcarbamoil)-6-metilpiridin-2-ilamino)metil)piperidin-1-il)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (compuesto 91)

Etapa 13a. 6-Bromo-2-metilnicotinaldehído (compuesto 1102)

60 A una disolución agitada de 3,6-dibromo-2-metilpiridina (2,0 g, 8,0 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió n-BuLi (1,6 M, 6,0 ml) gota a gota a -78°C. Cuando se completó la adición, la reacción se continuó durante 1 h. Se añadió diclorometano (642,4 mg, 8,8 mmol) a -78°C y se continuó agitando durante 1 h. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente seguido de la adición de HCl (1 M, 10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluida con diclorometano/ metanol (30:1) para dar el compuesto 1102 en forma de un sólido blanco (1,4 g, 90%).

65

Etapa 13b. Ácido 6-bromo-2-metilnicotínico (compuesto 1103)

A una disolución agitada del compuesto 1102 (1,4 g, 6,7 mmol) en acetona (20 ml) se añadió reactivo de Jones (2,67 M, 5,2 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió disolución saturada de NaHCO₃ para ajustar a pH=5-6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluida con acetato de etilo/hexano (1:8) para dar el compuesto 1103 en forma de un sólido blanco (1,0 g, 66%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,87 (s, 3H), 7,46 (d, J=8,4Hz, 1H), 8,15 (d, J=8,4Hz, 1H).

Etapa 13c. N-(3-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-4-clorofenil)-6-bromo-2-metilnicotinamida (compuesto 1104)

El compuesto 1103 (1,0 g, 4,6 mmol) se añadió a una mezcla del compuesto 2-3 (1,2 g, 4,6 mmol), HATU (3,5 g, 5,5 mmol) y Et₃N (19 ml, 13,8 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluida con hexano/acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto 1104 en forma de un sólido blanco (1,0 g, 50%). LCMS: m/z 443,1 [M+1]⁺.

Etapa 13d. 4-((5-(3-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-4-clorofenilcarbamoil)-6-metil piridin-2-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 1105)

A una disolución agitada del compuesto 1104 (500 mg, 1,13 mmol) en i-PiOH (10 ml) se añadió 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (930 mg, 4,4 mmol) y K₂CO₃ (1,2 g, 8,7 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 48 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluida con hexano/acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto 1105 en forma de un sólido amarillo (250 mg, 38% de rendimiento). LCMS: m/z 575,4 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,06-1,12 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,73-1,76 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,73-2,75 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,98-4,02 (m, 2H), 6,43 (d, J= 8,8Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,63-7,66 (m, 3H), 7,76 (d, J= 7,6Hz, 1H), 7,92 (d, J= 8,8Hz, 2H), 8,41 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 12,72 (s, 1H).

Etapa 13e. 2-(4-((5-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-clorofenilcarbamoil)-6-metil piridin-2-ilamino)metil)piperidina-1-il)pirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto 1106)

A una disolución agitada del compuesto 1105 (70 mg, 0,12 mmol) en diclorometano se añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. La disolución de reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (10 ml). A la disolución se añadió 4005 (31 mg, 0,14 mmol) y Et₃N (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluida con hexanos/acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto 1106 en forma de un sólido amarillo (70 mg, 94%). LCMS: m/z 611,3 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08-1,14 (m, 2H), 1,72-2,02 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,94-3,05 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,77 (d, J= 13,2Hz, 2H), 6,39 (d, J= 8,8Hz, 1H), 7,03 (d, J= 5,2Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,58-7,60 (m, 2H), 7,71 (d, J= 7,2Hz, 1H), 7,87 (d, J= 7,6Hz, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 10,23 (s, 1H), 12,69 (s, 1H).

Etapa 13f. 2-(4-((5-(3-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-4-clorofenilcarbamoil)-6-metilpiridin-2-ilamino)metil)piperidina-1-il)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (compuesto 91)

El compuesto 1106 (70 mg, 0,11 mmol) se recogió en disolución metanólica de NH₂OH (10 ml, 1,79 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8-9 con ácido acético y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título 91 en forma de un sólido blanco (37 mg, 53%). P.f.: 194-196°C. LCMS: m/z 612,3 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,13-1,18 (m, 2H), 1,78-2,00 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,91- 2,98 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 4,73 (d, J= 12,4Hz, 2H), 6,38 (d, J= 8,4Hz, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,57-7,60 (m, 3H), 7,69-7,71 (d, J= 7,2Hz, 1H), 7,86 (d, J= 8,8Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,97 (ancho, 1H), 10,23 (s, 1H), 10,98 (ancho, 1H), 12,68 (s, 1H).

Ejemplo 14: 2-(3-(4-Cloro-3-(5-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenilcarbamoil)-5-metoxibencilamino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (compuesto 258)

Etapa 14a. 3-(Hidroximetil)-5-metoxibenzoato de metilo (compuesto 1202)

A una disolución agitada de 5-metoxiisofalato de dimetilo (1,0 g, 4,5 mmol) en THF (10 ml) se añadió DIBAL-H (6,6 ml, 6,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluida con hexano/EA (2:1) para dar el compuesto 1202 en forma de un sólido amarillo (600 mg, 68% de rendimiento). LCMS: m/z 197,1 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,80 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,53 (d, J=6,0 Hz, 2H), 5,35 (t, J=5,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,54 (s, 1H). Etapa 14b. 3-(Bromometil)-5-metoxibenzoato de metilo (compuesto 1203)

A una disolución agitada del compuesto 1202 (800 mg, 4,0 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió PBr_3 (0,4 ml, 4,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluida con hexanos/acetato de etilo (5:1) para obtener el compuesto 1203 en forma de un aceite amarillo. (640 mg, 61% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,85 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,12 (ancho, 1H), 7,49 (ancho, 1H), 7,65 (ancho, 1H).

Etapa 14c. 3-(Azidometil)-5-metoxibenzoato de metilo (compuesto 1204)

A una disolución agitada del compuesto 1203 (640 mg, 2,5 mmol) en DMF (5 ml) se añadió NaN_3 (1,1 g 16,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluida con hexanos/acetato de etilo (5:1) para dar el compuesto 1204 en forma de un aceite amarillo (500 mg, 91% de rendimiento). LCMS: m/z 263,2 $[\text{M}+1+41]^+$.

Etapa 14d. 3-(Aminometil)-5-metoxibenzoato de metilo (compuesto 1205)

A una disolución agitada del compuesto 1204 (500 mg, 2,3 mmol) en THF (10 ml) se añadió PPh_3 (650 mg, 2,5 mmol) y se agitó durante 30 min. Se añadió agua (100 mg, 5,5 mmol). La mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluida con diclorometano/MeOH (50:1) para dar el compuesto 1205 en forma de un aceite amarillo (300 mg, 68% de rendimiento). LCMS: m/z 196,1 $[\text{M}+1]^+$.

Etapa 14e. Ácido 3-(aminometil)-5-metoxibenzoico (compuesto 1206)

El compuesto 1205 (300 mg, 1,5 mmol) se añadió a una mezcla de LiOH (180 mg, 7,5 mmol) en EtOH (2 ml) y H_2O (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con HCl 2 N. La mezcla se concentró y se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 14f. Ácido 3-metoxi-5-((5-(metoxicarbonil)pirimidin-2-ilamino)metil)benzoico (compuesto 1207)

A una disolución agitada de 1206 (200 mg, 1,0 mmol) y Et_3N (300 mg, 3,0 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió 4005 (176 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluida con diclorometano/MeOH (50:1) para dar el compuesto 1207 en forma de un sólido amarillo (110 mg, 31% de rendimiento). LCMS: m/z 318,2 $[\text{M}+1]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,78 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,60 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,67 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,75 (s, 2H).

Etapa 14g. 2-(3-(4-Cloro-3-(5-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenilcarbamoil)-5-metoxibencilamino)pirimidina-5-carboxilato de metilo (compuesto 1208)

A una disolución agitada del compuesto 1207 (110 mg, 0,3 mmol), 2-3 (90 mg, 0,3 mmol) y DIPEA (90 mg, 0,7 mmol) en DMF se añadió HATU (160 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluida con hexanos/acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto 1208 en forma de un sólido amarillo (60 mg, 30% de rendimiento). LCMS: m/z 586,3 $[\text{M}+1]^+$.

Etapa 14h. 2-(3-(4-Cloro-3-(5-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenilcarbamoil)-5-metoxibencilamino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (compuesto 258)

El compuesto 1208 (70 mg, 0,1 mmol) se recogió en disolución metanólica de NH_2OH (10 ml, 1,79 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8-9 con ácido acético y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título 258 en forma de un sólido amarillo (35 mg, 50%). P.f.: $158-159^\circ\text{C}$. LCMS: m/z 587,3 $[\text{M}+1]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,93 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 4,60 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 6,78-6,97 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,58 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J=8,8, 2,8$ Hz, 1H), 8,30 (t, $J=6,2$ Hz, 1H), 8,37 (ancho, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,94 (ancho, 1H), 10,42 (s, 1H), 10,98 (ancho, 1H), 12,17, 12,30 (dos picos individuales, 1H).

Ejemplo 15: 2-((3-(4-Cloro-3-(5-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenilcarbamoil)-5-metoxibencil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (compuesto 259)

Etapa 15a. 3-Metoxi-5-((metilamino)metil)benzoato de metilo (compuesto 1301)

A una disolución de 1203 (150 mg, 0,6 mmol) en DMF (3 ml) se añadió disolución en metanol de metilamina (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto 1301 en forma de un aceite amarillo claro (100 mg, 83%). LCMS: m/z 210,1 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,45 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,59 (s, 1H).

Etapa 15b. 3-((terc-Butoxicarbonil(metil)amino)metil)-5-metoxibenzoato de metilo (compuesto 1302)

Se añadieron (Boc)₂O (154 mg, 0,7 mmol), NEt₃ (101 mg, 1,0 mmol) y DMAP (6 mg, 0,05 mmol) a una disolución del compuesto 1301 (100 mg, 0,5 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que el análisis por TLC indicó que el compuesto 1301 se había consumido. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluida con CH₂Cl₂: MeOH (10:1) para dar el compuesto del título 1302 en forma de un aceite amarillo claro (110 mg, 75%).

Etapa 15c. Ácido 3-((terc-butoxicarbonil(metil)amino)metil)-5-metoxibenzoico (compuesto 1303)

Se añadió disolución acuosa de NaOH (4,0 M, 10 ml) a una disolución del compuesto 1302 (160 mg, 0,5 mmol) en metanol (5 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3~4 con disolución conc. de HCl y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2) y se secó sobre Na₂SO₄. El compuesto del título 1303 se obtuvo en forma de un sólido amarillo después de concentración (100 mg, 66%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (s, 9H), 2,78 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).

Etapa 15d. 3-(4-Cloro-3-(5-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenilcarbamoil)-5-metoxibencil(metil)carbamato de terc-butilo (compuesto 1304)

El compuesto 2-3 (97 mg, 0,3 mmol) se añadió a una disolución del compuesto 1303 (100 mg, 0,3 mmol), HATU (137 mg, 0,4 mmol) y DIPEA (78 mg, 0,6 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El compuesto del título 1304 se obtuvo en forma de un sólido amarillo después de concentración (150 mg, 89%). LCMS: m/z 564,3 [M+1]⁺.

Etapa 15e. N-(4-cloro-3-(5-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-3-metoxi-5-((metilamino)metil)benzamida (compuesto 1305)

El compuesto 1304 (150 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después la reacción se concentró para separar la mayor parte del ácido trifluoroacético. El residuo se ajustó a pH 7~8 con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluida con CH₂Cl₂: MeOH (20:1) para dar el compuesto del título 1305 en forma de un sólido amarillo claro (50 mg, 40%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,69 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,85 (s, 2H), 6,90 (dd, J=9,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,33~7,38 (m, 2H), 7,52 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,06~8,11 (m, 2H), 9,03 (ancho, 1H).

Etapa 15f. 2-((3-(4-Cloro-3-(5-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenilcarbamoil)-5-metoxibencil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto 1306)

A una disolución del compuesto 1305 (50 mg, 0,1 mmol) en diclorometano se añadió el compuesto 4005 (19 mg, 0,1 mmol) y NEt₃ (30 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y se concentró para dar el compuesto del título 1306 (90 mg). LCMS: 614,3 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (t, J=7,2Hz, 3H), 3,00 (s, 6H), 3,24 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,34 (q, J=7,2Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,87~6,92 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,47 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,23~8,24 (m, 3H), 8,90 (s, 2H).

Etapa 15g. 2-((3-(4-Cloro-3-(5-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenilcarbamoil)-5-metoxibencil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (compuesto 259)

El compuesto 1306 (90 mg, 0,1 mmol) se disolvió en disolución en metanol de NH₂OH (20 ml, 1,79 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8-9 con HCl 2 N y se evaporó a vacío. El residuo se trituró con agua para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó más por HPLC prep. para dar el compuesto 259 en forma de un sólido amarillo (18 mg, 20%). P.f.: 207-208°C. LCMS: m/z 601,3 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,93 (s, 6H), 3,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 6,78~6,88 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,41~7,51 (m, 3H), 7,57 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,98 (ancho, 1H), 10,42 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 12,15 (s, 1H).

Ejemplo 16: Un ensayo in vitro que determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la actividad enzimática de HDAC

La actividad inhibidora de HDAC se evaluó mediante el sistema Biomol Color de Lys system (AK-500, Biomol, Plymouth Meeting, PA). Brevemente, se usaron extractos nucleares de células HeLa como una fuente de HDAC. Se hicieron diluciones seriadas de diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron a los extractos nucleares de células HeLa en presencia de una sustancia artificial colorimétrica. Las condiciones de ensayo finales contenían Tris/Cl 50 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM y MgCl₂ 1 mM. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (25°C) durante 1 hora antes de la adición del revelador para la terminación. La actividad enzimática relativa se midió en el lector de microplaca WALLAC Victor II 1420 como intensidad de la fluorescencia (excitación: 350-380 nm; emisión: 440-460 nm). Los datos se analizaron usando GraphPad Prism (v4.0a) con ajuste de curva de respuesta a la dosis sigmoidea para el cálculo de la CI50.

Ejemplo 17: Un ensayo in vitro que determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la señalización de Hedgehog

Los compuestos a ensayar se disolvieron en DMSO a una concentración de 10 mM, y se almacenaron a -20°C. Para activar la ruta de Hedgehog en células de ensayo, se usó una forma octilada (modificada con lípido) del fragmento N-terminal de la proteína Hedgehog Sonic (OCT-SHH). Este fragmento de SHH N-terminal se produce de forma bacteriana. Véase, por ejemplo, Taylor FR, et al., *Biochemistry*, 2001, 40: 4359-71.

Los compuestos se ensayaron en el ensayo "Gli-Luc" a continuación, usando la línea celular 10T1/2 (s12), en donde las células contienen una construcción indicadora sensible a Hedgehog, usando luciferasa como el gen indicador. De esta forma, se mide la actividad de la ruta de señalización de Hedgehog mediante la respuesta de Gli-Luc.

Las células 10T1/2 (s12) se pusieron en placas en una placa de microvaloración de 96 pocillos (MTP) con 20.000 células/pocillo en medio completo [DMEM con FBS al 10%]. Después, las placas se pusieron en el incubador para la incubación durante la noche (O/N), a 37 °C y 5% de CO₂. Después de 24 h, el medio se sustituyó por medio de ensayo de luciferasa (DMEM con FBS al 0,5%). Los compuestos de ensayo se descongelaron y se diluyeron en el medio de ensayo a 3: 1000 (aproximadamente 300 veces) dando como resultado una concentración inicial de aproximadamente 0,0003 uM a 30 uM. Posteriormente, se añadieron 150 ul de cada muestra a los primeros pocillos (por triplicado). Las muestras de MTP después se diluyeron en diluciones de 3 veces hasta un total de siete pocillos, dando finalmente un conjunto de siete diluciones por triplicado, para cada compuesto. Después, el ligando proteína OCT-SHH se diluyó en el medio de ensayo de luciferasa y se añadió a cada pocillo en una concentración final de 0,3 µg/ml. Después, las placas se devolvieron al incubador para incubación adicional durante la noche, a 37 °C y 5% de CO₂. Después de aproximadamente 24 h, las placas se retiraron del incubador y el medio se aspiró/descartó.

Los pocillos se lavaron una vez con tampón de ensayo [PBS + Mg²⁺ 1 mM y Ca²⁺ 1 mM]. Después se añadieron 50 µl del tampón de ensayo a cada pocillo. El reactivo de ensayo de luciferasa se preparó como describe el vendedor (kit de LucLite de Packard), y se añadieron 50 µl a cada pocillo. Las placas se incubaron a temperatura ambiente (t.a.) durante aproximadamente 30 minutos después de lo cual las señales se leyeron, de nuevo a temperatura ambiente., en un Topcount (Packard).

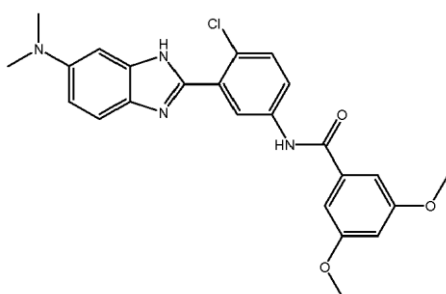
Se llevaron a cabo ensayos similares usando líneas de células humanas (específicamente, células mesenquimales palatales embrionarias humanas, modificadas con la construcción Gli-Luc como se ha descrito antes), en un medio de crecimiento de MEM/piruvato sódico con FBS al 10%, y un medio de ensayo de MEM/piruvato sódico con FBS al 0,5%. Se añadió OCT-SHH para alcanzar una concentración final de 1 µg/ml.

Los resultados de la inhibición de HDAC y ensayos de inhibición de hedgehog descritos en los ejemplos 16 y 17, respectivamente, se exponen en la siguiente a, que indica la CI50 determinada en cada ensayo, como sigue: I > 1000 nM; 1000nM ≥ II > 100 nM; 100 nM ≥ III > 10 nM; 10 nM ≥ IV > 1 nM; 1 nM ≥ V.

Compuesto N°	HDAC	Ensayo de indicador Hh
1	II	II
5	II	II
7	II	I
23	III	II
59	II	III
86	III	III
90	III	IV
91	III	III
111	III	II
254	II	III
258	III	III
259	III	III
263	III	II

Continuación

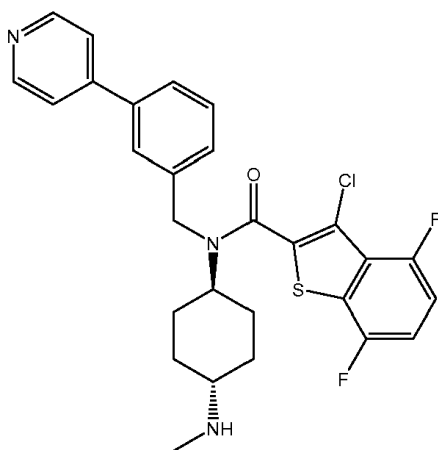
Compuesto N°	HDAC	Ensayo de indicador Hh
265	I	
266	II	IV
SAHA	~40 nM	477 nM
Compuesto A		17/24/13,1 nM
LBH 589	7 nM	



Compuesto A

Ejemplo 18. Un ensayo in vitro que determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la unión de Hedgehog a Smoothened

Smo se expresa en exceso de forma transitoria en células 293T, se recogen las membranas y se lleva a cabo un ensayo de competición de unión a membrana por filtración en una placa de 96 pocillos con [³H]-Hh-Ag 1.5 añadido en cantidad 2 nM. Las membranas se preparan como sigue. Brevemente, se transfectan aproximadamente 10⁸ células con construcciones pCMV6-XL5 que llevan Smoothened humano (OriGene) usando Fugene 6 (Roche). Después de 48 horas, las células se recogen por raspado en PBS, se centrifugan a 1.000 × g durante 10 minutos, y se vuelven a suspender con cuidado en aproximadamente 10 ml de un tampón de Tris 50 mM a pH 7,5, sacarosa 250 mM que contiene un cóctel de inhibidor de proteasa sin EDTA (Roche). Después, esta suspensión celular se pone en un dispositivo de cavitación con nitrógeno (Parr Instrument Co, Moline, EE.UU.) y se expone a nitrógeno gaseoso (16,17 kg/cm² (230 psi)) durante 10 minutos. Las células lisadas son liberadas del dispositivo y centrifugadas a 20.000 rpm en un rotor SS34 durante 20 minutos a 4°C. Los líquidos sobrenadantes se descartan y los sedimentos se vuelven a suspender en solución de sacarosa al 10% Tris, 50 mM a pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM usando pulsos de 10 segundos con un Polytron (Brinkman; Westbury, EE.UU.) con un ajuste de potencia de 12. Usando estas membranas, los ensayos de unión por filtración se llevan a cabo de acuerdo con los protocolos convencionales. Brevemente, se incuba un compuesto de ensayo durante 1 hora a temperatura ambiente en el siguiente tampón de unión (Tris 50 mm 7,5, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM, BSA al 0,1%) que contiene el lisato de membrana celular, [³H]-Hh-Ag 1.5 e inhibidores de proteasa. Después de incubación, la reacción se transfiere a una placa de filtro de 96 pocillos, se aplica vacío para arrastrar el tampón de reacción, los pocillos se lavan dos veces y se añade solución de centelleo. Las reacciones se leen en un lector de microplaca Top Count para determinar la fracción de [³H]-Hh-Ag 1.5 unida a la preparación de membrana que contiene Smoothened.

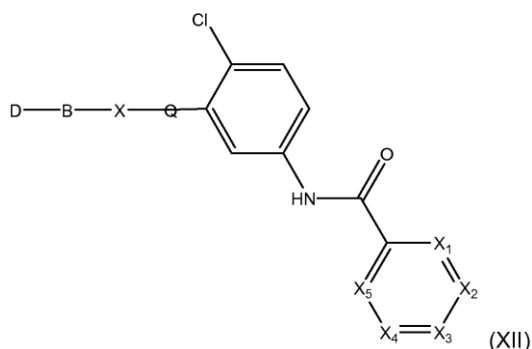


Hh-Ag 1.5

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito en particular con referencia a sus realizaciones preferidas, los expertos en la técnica entenderán que se pueden hacer diferentes cambios en forma y detalles en las mismas sin salirse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula XII:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde

25 X_1 - X_5 se seleccionan cada uno independientemente de N y CR_3 , siempre que al menos 2 de X_1 - X_5 sean CR_3 ;

cada R_3 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, CF_3 , CN, NO_2 , sulfonilo, acilo, alifático, alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido;

Q es heteroarilo sustituido o no sustituido;

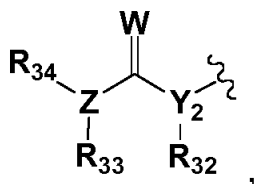
30 X está ausente, -O-, -N(R_2)-, -S-, -S(O)-, -S(O) $_2$ -, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R_2)-, -N(R_2)C(O)-, -S(O) $_2$ N(R_2)-,

o -N(R_2)S(O) $_2$ -;

R_2 es hidrógeno o C_1 - C_6 -alquilo;

35 B es un enlace directo, C_1 - C_{10} alquilo de cadena lineal, C_1 - C_{10} alqueno, C_1 - C_{10} alquino, C_1 - C_{10} alcoxi, alcoxi C_1 - C_{10} alcoxi, C_1 - C_{10} alquilamino, alcoxi C_1 - C_{10} alquilamino, C_1 - C_{10} alquilcarbonilamino, C_1 - C_{10} alquilaminocarbonilo, arilo C_1 - C_{10} alcoxi, arilo C_1 - C_{10} alquilamino, arilo C_1 - C_{10} alquilamino carbonilo, C_1 - C_{10} -alquilaminoalquilaminocarbonilo, C_1 - C_{10} alquil(N-alquil)aminoalquil-aminocarbonilo, alquilaminoalquilamino, alquilcarbonilaminoalquilamino, alquil(N-alquil)aminoalquilamino, (N-alquil)alquilcarbonilaminoalquilamino, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquilaminoalquilo, alquilpiperazinoalquilo, piperazinoalquilo, alquilpiperazino, alquenoarilo C_1 - C_{10} alcoxi, alquenoarilamino C_1 - C_{10} alcoxi, alquenoarilalquilamino C_1 - C_{10} alcoxi, alquenoarilo C_1 - C_{10} alquilamino, alquenoarilo C_1 - C_{10} alquilaminocarbonilo, piperazinoalquilarilo, heteroarilo C_1 - C_{10} alquilo, heteroarilo C_2 - C_{10} alqueno, heteroarilo C_2 - C_{10} alquino, heteroarilo C_1 - C_{10} alquilamino, heteroarilo C_1 - C_{10} alcoxi, heteroarilo C_1 - C_{10} alquilo, heteroarilo C_2 - C_{10} alqueno, heteroarilo C_2 - C_{10} alquino, heteroarilo C_1 - C_{10} alquilamino, o heteroarilo C_1 - C_{10} alcoxi; y

D es



en donde Y_2 y R_{32} están ausentes; Z es N; W es O; R_{33} es H y R_{34} es hidroxilo;
en donde

60 cada grupo arilo es un grupo fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o bifenilo;

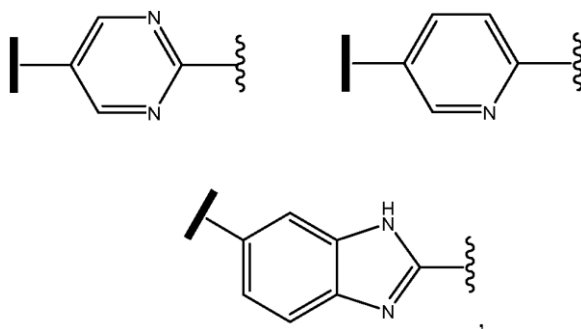
65 cada grupo heteroarilo es un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros, que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno; un grupo heterocíclico condensado insaturado, que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno; un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene

de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno; o un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno; y

cada grupo arilo y heteroarilo sustituido está sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo, alqueno, alquino, tior, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático de 1 a 10 átomos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Q es piridilo sustituido o no sustituido, pirimidilo sustituido o no sustituido o bencimidazolilo sustituido o no sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde Q se selecciona de los grupos expuestos a continuación:



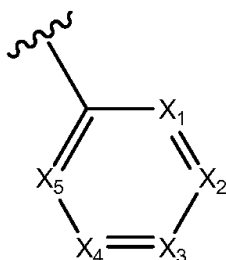
en donde el enlace al anillo de benceno se denota por



y el enlace a X se denota por



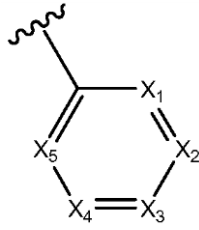
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde



es fenilo sustituido o no sustituido, piridilo sustituido o no sustituido o pirimidilo sustituido o no sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde

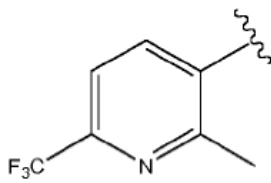
5



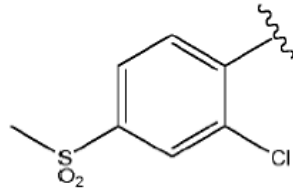
10

se selecciona del grupo que consiste en

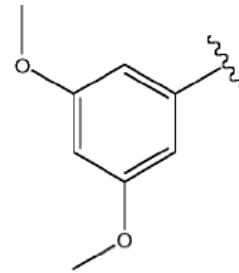
15



,



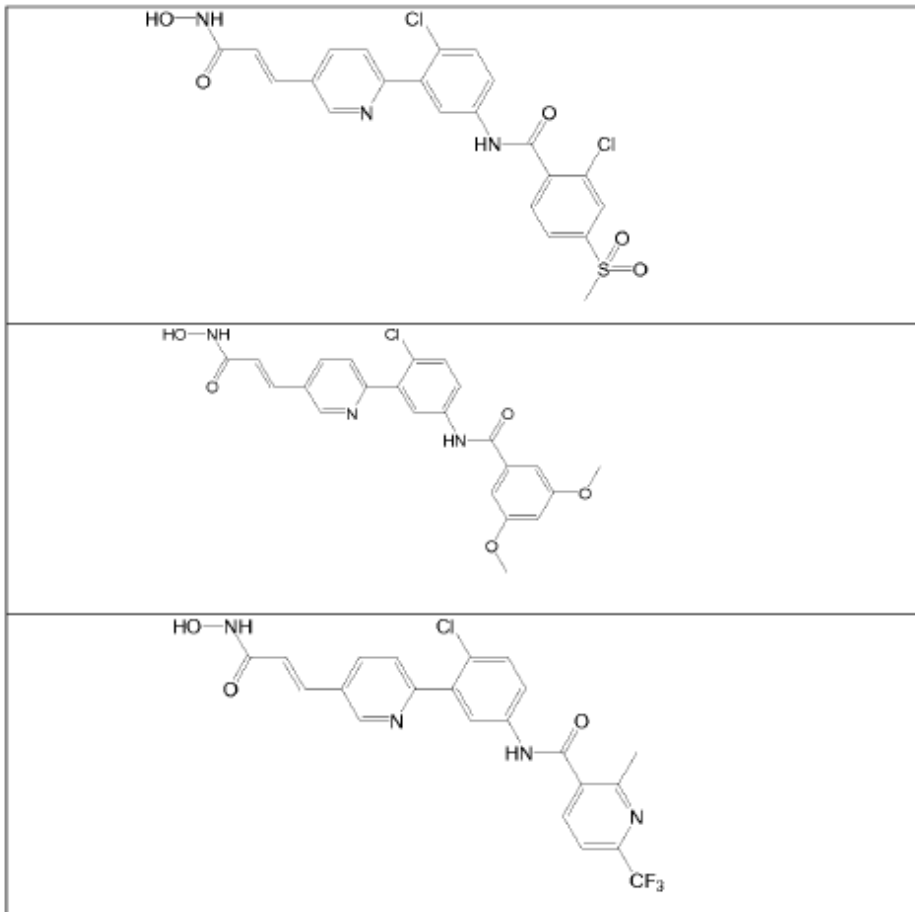
y

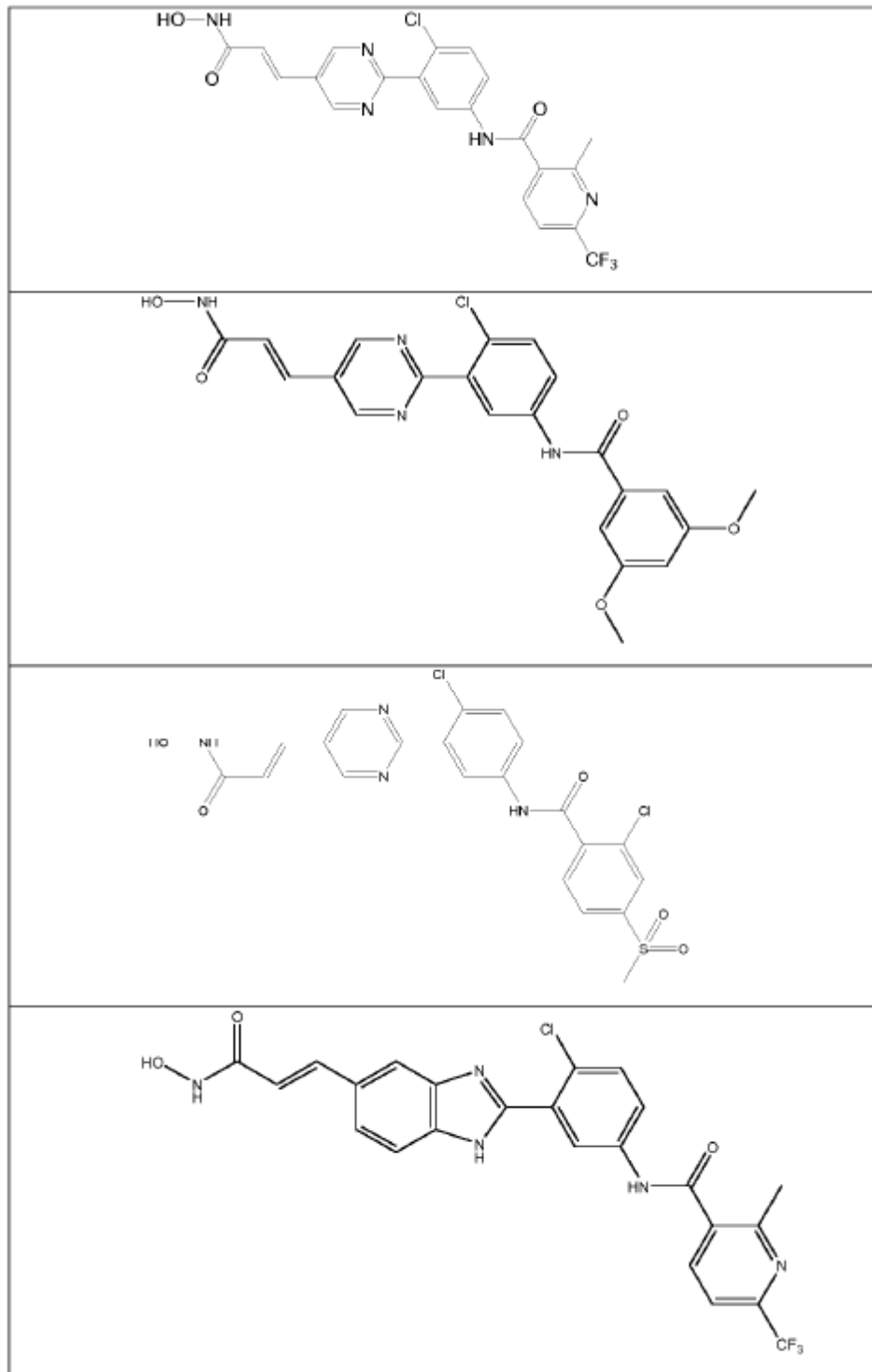


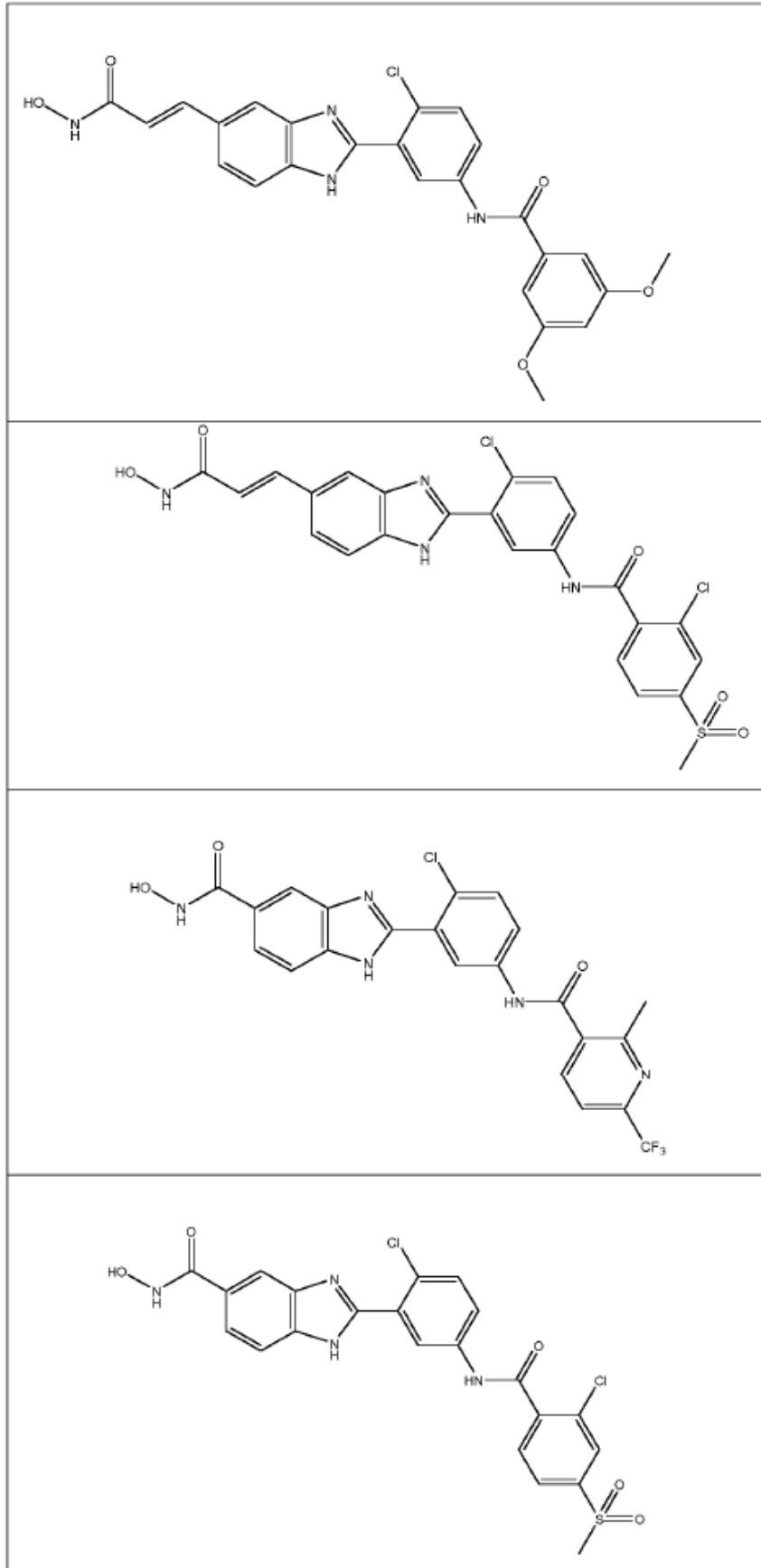
20

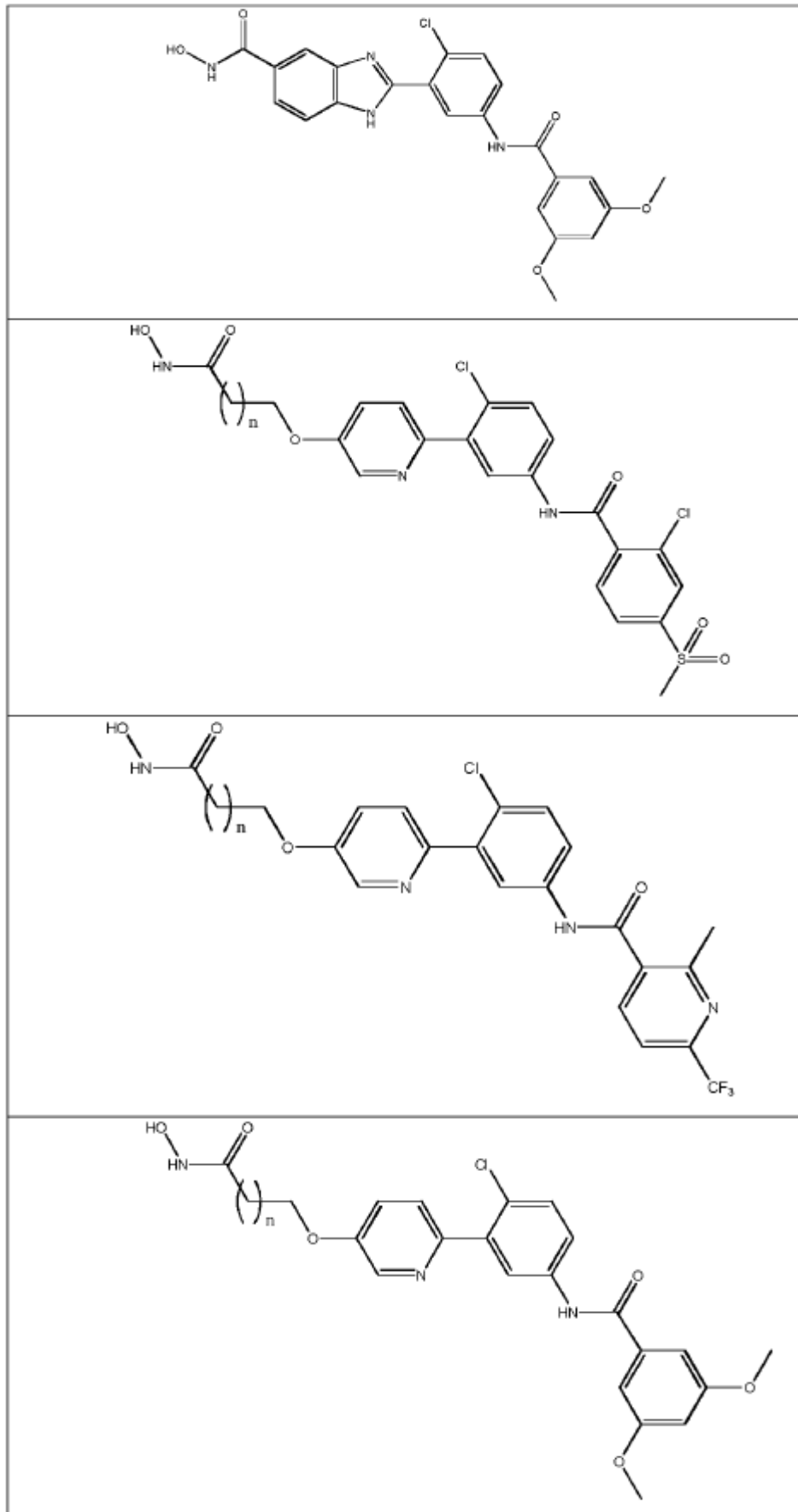
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es un enlace directo, arilo, heteroarilo, C₂-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, arilo-C₂-C₁₀-alquilo, arilo-C₂-C₁₀-alquenilo, ariloxi-C₁-C₁₀-alquilo, heterocicliheteroarilo, C₁-C₁₀-alquilheterocicliheteroarilo o C₁-C₁₀-alquilaminoheteroarilo.
7. El compuesto de la reivindicación 1 en donde B es un enlace directo o C₂-C₁₀-alquilo.
8. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de los compuestos que se exponen en la tabla a continuación,

30

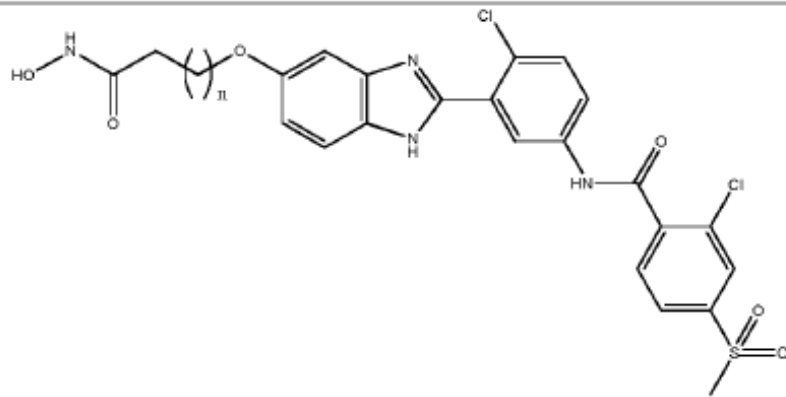








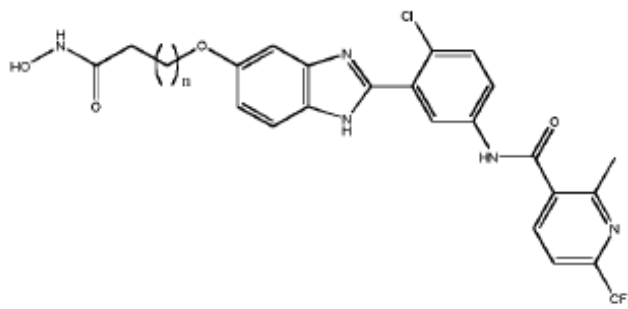
5



10

15

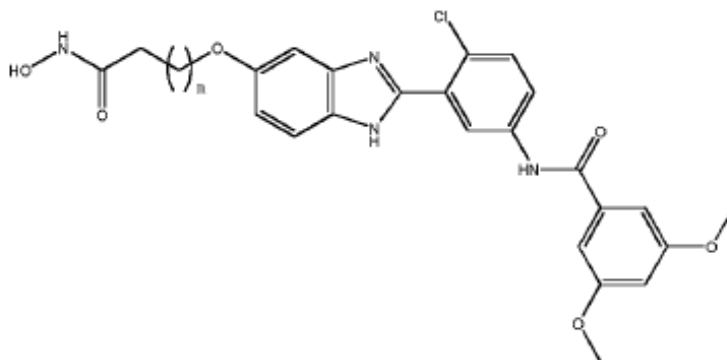
20



25

30

35



40

45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es un número entero de 1 a 6.

50

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para usar en el tratamiento de un trastorno proliferativo celular.

55

11. El compuesto para usar de la reivindicación 10, en donde dicho trastorno proliferativo celular se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de células basales, tumores neuroectodérmicos, tales como meduloblastoma, meningioma, hemangioma, glioblastoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma pulmonar escamoso, condrosarcoma, carcinoma de mama, rhabdomyosarcoma, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer de vías biliares, carcinoma renal, leucemia, linfoma, mieloma y carcinoma tiroideo.

60

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de afecciones inflamatorias y afecciones asociadas con la angiogénesis.

65

13. El compuesto para usar de la reivindicación 12, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona de psoriasis y degeneración macular.