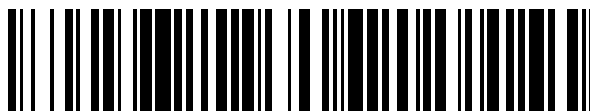


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 592**

51 Int. Cl.:  
**C07D 207/48** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09721108 .0**  
96 Fecha de presentación: **11.03.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2265580**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2010**

54 Título: **NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE SULFONILPIRROLES COMO INHIBIDORES DE HDAC.**

30 Prioridad:  
**12.03.2008 EP 08004567**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.12.2011**

73 Titular/es:  
**4SC AG**  
**Am Klopferspitz 19a**  
**82152 Martinsried**

72 Inventor/es:  
**MÜLLER, Matthias;**  
**MÜLLER, Bernd y**  
**MAIER, Thomas**

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 370 592 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

Nuevo procedimiento para la producción de sulfonilpirroles como inhibidores de HDAC.

5 **Campo de aplicación de la invención**

La invención se refiere a un nuevo procedimiento de producción de derivados de N-sulfonilpirrol y sus sales, que se utilizan en la industria farmacéutica para la producción de composiciones farmacéuticas.

10 **Antecedentes de la técnica**

La regulación de transcripciones en las células es un proceso biológico complejo. Un principio básico es la regulación por modificación tras la traducción de las proteínas histonas, es decir proteínas histonas H2A/B, H3 y H4 que forman el complejo nuclear octamérico de la histona. Estas modificaciones en el terminal N del complejo en restos de lisina por acetilación o metilación y en restos de serina por fosforilación constituyen parte del denominado "código de histona" (Strahl & Ellis, *Nature* 403, 41-45, 2000). En un modelo simple, la acetilación de restos de lisina cargados positivamente disminuye la afinidad al ADN cargado negativamente, que resulta entonces de acceso para la entrada de factores de transcripción.

La acetilación y desacetilación de histonas es catalizada por histona acetiltransferasas (HATS) y histona desacetilasas (HDAC). Las HDAC están asociadas a complejos represores de transcripción, que conectan la cromatina a una estructura inactiva desde el punto de vista de la transcripción, imperceptible (Marks *et al.* *Nature Cancer Rev.* 1, 194-202, 2001). Lo contrario es cierto para las HAT que están asociadas a complejos activadores de transcripciones. Hasta la fecha se han sido descrito tres clases diferentes de HDAC, a saber la clase I (HDAC 1-3, 8) con Mr = 42 a 55 kDa principalmente localizados en el núcleo y sensibles a la inhibición por Tricostatina A (TSA), clase II (HDAC 4-7, 9, 10) con Mr = 120 a 130 kDa y sensibilidad a la TSA y clase III (homólogos de Sir2) que son muy distintas por su dependencia de NAD<sup>+</sup> y la insensibilidad a TSA.

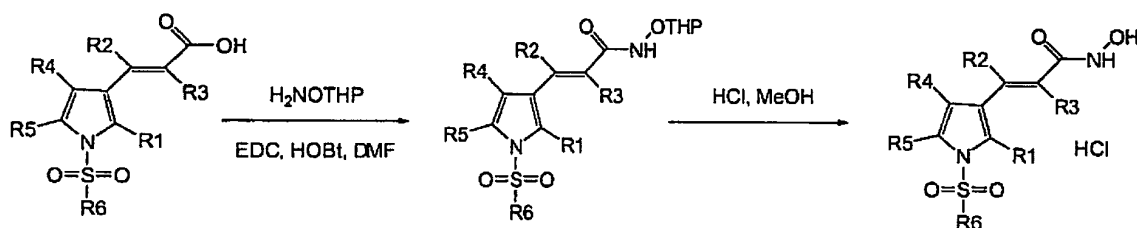
La quimioterapia contra el cáncer se creó basándose en el concepto de que las células cancerosas con proliferación incontrolada y una gran proporción de células en mitosis se destruyen preferentemente. Los fármacos quimioterapéuticos convencionales contra el cáncer destruyen finalmente células cancerosas durante la inducción de la muerte celular programada ("apoptosis") al dirigirse a procesos celulares básicos y a moléculas, a saber ARN/ADN (agentes alquilantes y carbamylantes, análogos del platino e inhibidores de la topoisomerasa), metabolismo (los fármacos de esta clase se denominan antimetabolitos), así como el aparato de huso mitótico (que estabiliza y desestabiliza a los inhibidores de la tubulina). Los inhibidores de histona desacetilasas (IHD) constituyen una nueva clase de fármacos anticancerosos con actividad que produce diferenciación y apoptosis. Al dirigirse a las histona deacetilasas, los IHD afectan a la acetilación de la histona (proteína) y a la estructura de la cromatina, provocando una reprogramación de la transcripción del complejo, ilustrada por la reactivación de los genes supresores del tumor y la represión de oncogenes. Además de efectuar la acetilación de restos de lisina N-terminales en proteínas del núcleo de la histona, existen las dianas distintas de histona importantes para la biología de las células cancerosas como proteína 90 del choque térmico (Hsp90) o la proteína supresora de tumores p53. El uso médico de los IHD no debería restringirse a la terapia contra el cáncer, ya que se demostró la eficacia en modelos de enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide y neurodegeneración.

Las pirrolil-propenamidas sustituidas con benzoilo o acetilo están descritas en la bibliografía pública como inhibidores de HDAC, mientras que la conexión del grupo acilo está en la posición 2 ó 3 de la matriz pirrólica. (Mai *et al.*, *Journal Med. Chem.* 2004, Vol. 47, nº 5, 1098-1109; o Ragno *et al.*, *Journal Med. Chem.* 2004, Vol. 47, nº 5, 1351-1359). En el documento US4960787 se describen más derivados del ácido hidroxámico sustituido con pirrolilo como inhibidores de la lipoxigenasa o en el documento US6432999 como inhibidores de la ciclooxigenasa o en el documento EP570594 como inhibidores del crecimiento celular.

Abordando la necesidad existente en la técnica de nuevos inhibidores de HDAC, bien tolerados y más eficaces, las solicitudes internacionales WO 2005/087724, WO 2007/039403 y WO 2007/039404 describen los derivados N-hidroxi-acrilámidos de N-sulfonilpirroles como inhibidores de HDAC.

Los documentos WO 2005/087724, WO 2007/039403 y WO 2007/039404 también dan a conocer un procedimiento para la preparación de dicho derivados de N-hidroxi-acrilamida.

Este proceso de preparación comprende en la última etapa de la síntesis de derivados de N-hidroxi-acrilamida partiendo de los ácidos acrílicos correspondientes. Durante dicha síntesis, el derivado de ácido acrílico correspondiente está acoplado con O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina por reacción con un reactivo de enlace a la amida (EDCxHCl y HOBtxH<sub>2</sub>O). Después de la eliminación del grupo protector por agitación con una resina de intercambio iónico ácida, se obtiene el respectivo derivado de N-hidroxi-acrilamida:



La utilización de O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina y EDCxHCl es, sin embargo, un inconveniente no sólo bajo el aspecto del coste sino también porque estos reactivos no están disponibles en grandes cantidades. Por otra parte, la O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina es explosiva y es necesario eliminar los subproductos en una etapa de purificación adicional, por ejemplo, cromatografía en columna.

Por lo tanto un objetivo de la invención consiste en proporcionar un procedimiento comercialmente atractivo, menos ostoso pero por lo menos igual de eficaz para preparar derivados N-hidroxi-acrilamídicos de compuestos de N-sulfonilpirrol, derivados que tienen actividad inhibitoria de HDAC, lo que permite obtener el producto de reacción en menos etapas y con rendimiento y pureza elevados.

### Descripción de la invención

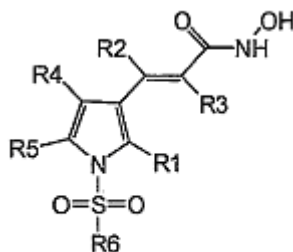
De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se ha desarrollado un nuevo procedimiento para la preparación de derivados N-hidroxi-acrilamídicos de compuestos de N-sulfonilpirrol que tienen actividad inhibitoria de HDAC, que se describe con mayor detalle a continuación, que comprende una etapa de transformación de un cloruro de ácido acrílico intermedio en el derivado de N-hidroxi acrilamida correspondiente. Sorprendentemente, esta reacción puede realizarse con hidroxilamina acuosa sin la formación de subproductos de ácido acrílico y lleva a la formación de la base libre del N-hidroxi-acrilamida N-sulfonilpirrol correspondiente o a su hidrocloreuro respectivo.

Dicho descubrimiento es especialmente sorprendente, ya que los cloruros ácidos como los productos intermedios anteriores son en general muy sensibles a la hidrólisis al entrar en contacto con el agua. En este sentido, el libro de texto muy conocido de Jerry March, *Advanced Organic Chemistry* [4<sup>a</sup> edición, 1992, pág. 377] señala lo siguiente: *Los haluros de acilo son tan reactivos que la hidrólisis se lleva a cabo fácilmente. De hecho, los haluros de acilo más sencillos deben almacenarse en condiciones anhidras para que no reaccionen con el agua en el aire. En consecuencia, el agua normalmente es un nucleófilo lo suficientemente fuerte para la reacción, aunque en casos difíciles el ión hidróxido puede ser necesario.*

De manera todavía más sorprendente, la aplicación de la hidroxilamina protegida ya que en el proceso de la técnica anterior provocó la formación de cantidades significativas de subproductos de ácido acrílico.

Por lo tanto, el procedimiento de preparación recién desarrollado de derivados N-hidroxi-acrilamídicos de compuestos de N-sulfonilpirrol que tienen actividad inhibitoria de HDAC según la presente invención proporciona las ventajas de ser mucho más rentable que el procedimiento conocido constituyen la situación actual de la técnica y de permitir la formación directa de N-hidroxi-acrilamidas sin necesidad de etapas adicionales de desprotección y purificación.

La presente invención se refiere por lo tanto en un primer aspecto general a un nuevo procedimiento novedoso para la preparación de un compuesto de Fórmula I, que es un derivado de N-hidroxi-acrilamida de un compuesto de N-sulfonilpirrol y tiene actividad inhibitoria HDAC:

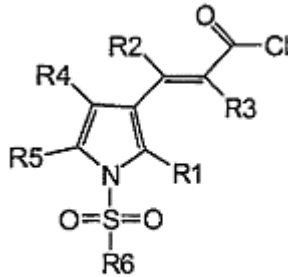


Fórmula I

en la que

- 5 R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxi C1-4,  
 R2 es hidrógeno o alquilo C 1-4,  
 R3 es hidrógeno o alquilo C 1-4,  
 R4 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxi C1-4,  
 R5 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxi C1-4,
- R6 es T1-Q1, en la que
- 10 T1 es un enlace,  
 Q1 es Ar1, Aa1, Hh1 o Ah1, en la que  
 Ar1 es fenilo, o fenil sustituido con R62 y/o R61, en la que  
 R61 es alquilo C1-4, o - T2-N(R611) R612, en la que
- 15 bien
- T2 es un enlace, y  
 R611 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4-alquilo C2-4 o fenilalquilo C1-4  
 R612 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4-alquilo C2-4, o  
 20 R611 y R612 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico  
 Het1, en el que  
 Het1 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino o pirrolidino,
- o
- 25 T2 es alquileo C1-4, o alquileo C2-4 interrumpido por oxígeno, y  
 R611 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4-alquilo C2-4 o fenil-alquilo C1-4  
 R612 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4-alquilo C2-4, o  
 R611 y R612 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno, que están enlazados, forman un anillo heterocíclico  
 30 Het1, en el que  
 Het1 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S, S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, imidazolo, pirrolo o  
 pirazolo,
- R62 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, halógeno, ciano, alcoxi C1-4-alquilo C1-4, alquil C1-4-carbonilamino, o alquil C1-4-  
 35 sulfonilamino,
- Aa1 es un radical bisarilo formado por dos grupos arilo,  
 que se seleccionan independientemente de un grupo formado por fenilo y naftilo, y  
 que están unidos entre sí por un enlace sencillo,
- 40 Hh1 es un radical bisheteroarilo formado por dos grupos de heteroarilo, que se seleccionan independientemente de  
 entre un grupo formado por radicales de heteroarilo monocíclicos de 5 ó 6 eslabones que comprende uno o dos  
 heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, y  
 que están unidos entre sí por un enlace sencillo,
- 45 Ah1 es un radical heteroaril-arilo o un radical aril-heteroarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de  
 entre un grupo constituido por radicales heteroarilo monocíclicos, de 5 ó 6 eslabones que comprenden uno o dos  
 heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo que consta de un grupo arilo seleccionado de  
 un grupo constituido por fenilo y naftilo, mediante el cual dichos grupos heteroarilo y arilo están unidos entre sí por  
 50 un enlace sencillo, en el que Aa1, Hh1 y Ah1 pueden ser sustituidos opcionalmente por R63 y/o R64, en los que
- R63 es alquilo C1-4, fenil-alquilo C1-4, alcoxi C1-4, trifluorometilo, ciano, halógeno, alcoxi C1-4 completa o  
 predominantemente sustituido con flúor, alcoxi C1-4-alquilo C1-4, alquil C1-4-sulfonilamino, toliisulfonilamino,  
 fenilsulfonilamino, alquil C1-4-carbonilamino, carbamoíl, mono- o di-alquil C1-4-aminocarbonilo, mono- o di-alquil C1-  
 55 4-aminosulfonilo, o -T3-N(R631)R632, en las que
- T3 es un enlace, alquileo C1-4, o alquileo C2-4 interrumpido por oxígeno, y  
 R631 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4-alquilo C2-4 o fenil-alquil C1-4,  
 R632 alquilo C1-4, o alcoxi C1-4-alquilo C2-4, o  
 60 R631 y R632 unidos y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico  
 Het2, en el que  
 Het2 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, imidazolo, pirrolo o  
 pirazolo, y
- 65 R64 es alquilo C1-4, alcoxiC1-4 o halógeno,

que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar un compuesto de cloruro de ácido acrílico de fórmula II':

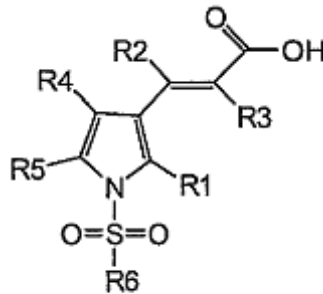


**Fórmula II'**

5 en la que R1, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen los significados definidos anteriormente, con hidroxilamina acuosa y, opcionalmente, convertir el compuesto resultante en una sal de adición de ácido del mismo.

10 En otro aspecto la presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula I según el primer aspecto, que comprende además las etapas siguientes:

i) proporcionar un compuesto de fórmula II:



**Fórmula II**

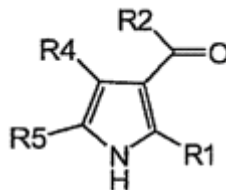
15 en la que R1, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen los significados definidos anteriormente, y

ii) transformar el compuesto de fórmula II en su cloruro ácido de fórmula II'.

20 En un tercer aspecto la presente invención se refiere a un procedimiento en el que la etapa ii) anterior se lleva a cabo con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

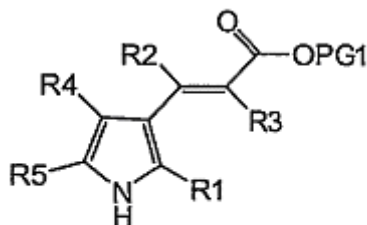
En un cuarto aspecto la presente invención se refiere a un procedimiento en el que la etapa i) anterior se lleva a cabo sintetizando el compuesto de fórmula II según un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

25 alargar la cadena de carbono de un compuesto de fórmula V:



**Fórmula V**

en la que R1, R2, R4 y R5 tienen los significados definidos anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula IV:

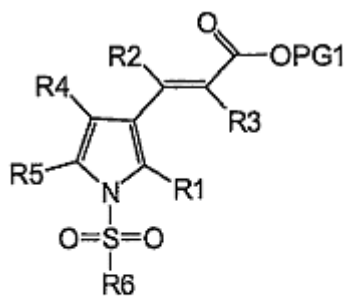


**Fórmula IV**

5

en la que R1, R2, R3, R4 y R5 tienen los significados definidos anteriormente y PG1 representa un grupo protector temporal adecuado para el grupo carboxilo,

10 hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula R6-SO<sub>2</sub>-X, en el cual R6 es como se definió anteriormente y X es un grupo saliente adecuado, para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula III:



**Fórmula III**

15

en la que R1, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen los significados definidos anteriormente y PG1 representa un grupo protector temporal adecuado para el grupo carboxilo, y

20 eliminar el grupo protector PG1 para proporcionar un compuesto de fórmula II.

En un quinto aspecto la presente invención se refiere a un procedimiento según cualquiera de los aspectos anteriores, en el que el compuesto de fórmula I se obtiene en forma de base libre.

25 En un sexto aspecto la presente invención se refiere a un procedimiento según cualquiera de los aspectos uno a cuatro, en el que el compuesto de fórmula I se obtiene directamente en forma de su sal hidroc্লoruro por reacción de un compuesto de fórmula II' con hidroxilamina acuosa.

En un séptimo aspecto la presente invención se refiere a un procedimiento según cualquiera de los aspectos uno a cuatro para la preparación de otras sales de los compuestos de fórmula I además del hidroc্লoruro, que comprende

30 hacer reaccionar a la base libre de un compuesto de fórmula I con un ácido o derivado del ácido adecuado para formar la sal de adición de ácido correspondiente, o

35 convertir la sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I en otra sal de adición de ácido.

En un octavo aspecto la presente invención se refiere a un procedimiento según el aspecto séptimo, en el que la sal de adición de ácido de otros compuestos de Fórmula I además del hidroc্লoruro es el metansulfonato.

En un noveno aspecto la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, que comprende sintetizar el compuesto de fórmula I o su sal de adición de ácido según alguno de los anteriores aspectos y formular el compuesto resultante con excipientes farmacéuticos habituales.

En un décimo aspecto la presente invención se refiere a un procedimiento según el aspecto noveno, en el cual la composición farmacéutica es para tratar, prevenir o mejorar la neoplasia benigna o maligna, como por ejemplo, cáncer, enfermedades hiperproliferantes de comportamiento benigno y/o maligno o trastornos sensibles a la inducción de apoptosis.

Resulta particularmente preferida la preparación de la sal metanosulfonato de los compuestos de fórmula I que según un procedimiento como se describe en cualquiera de los aspectos anteriores, en particular de

(E)-3-[1-(4-dimetililaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofen-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acriamida y

(E)-N-hidroxi-3-[1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acriamida.

Preferentemente, se utiliza el agente de cloración en un proceso según los aspectos anteriores uno a ocho en un exceso molar de 2 a 3 veces relacionado con el compuesto de fórmula II.

La temperatura de la reacción de cloración está preferentemente comprendida en el intervalo entre 40 y 60 °C.

Aún más preferentemente, hidroxilamina acuosa se utiliza en un exceso molar de 10 a 30 veces relacionado con el compuesto de fórmula II'.

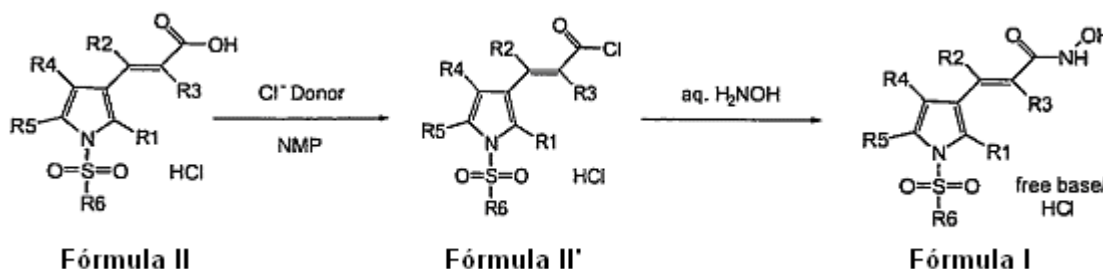
La temperatura de la etapa de formación de la amida está preferentemente comprendida en el intervalo entre 10 y 30 °C, más preferentemente a temperatura ambiente.

En otra forma de realización preferida, la mezcla de reacción se agita durante 20 a 90 minutos después de la finalización de la adición del compuesto de fórmula II' a la hidroxilamina acuosa que contiene la solución.

En una forma de realización más preferida de la invención, la sal metanosulfonato de cualquiera de los tres compuestos preferidos mencionados anteriormente se prepara según un procedimiento utilizando las condiciones de reacción preferidas como se describe en los cinco párrafos anteriores.

### Mejor modo de poner en práctica la invención

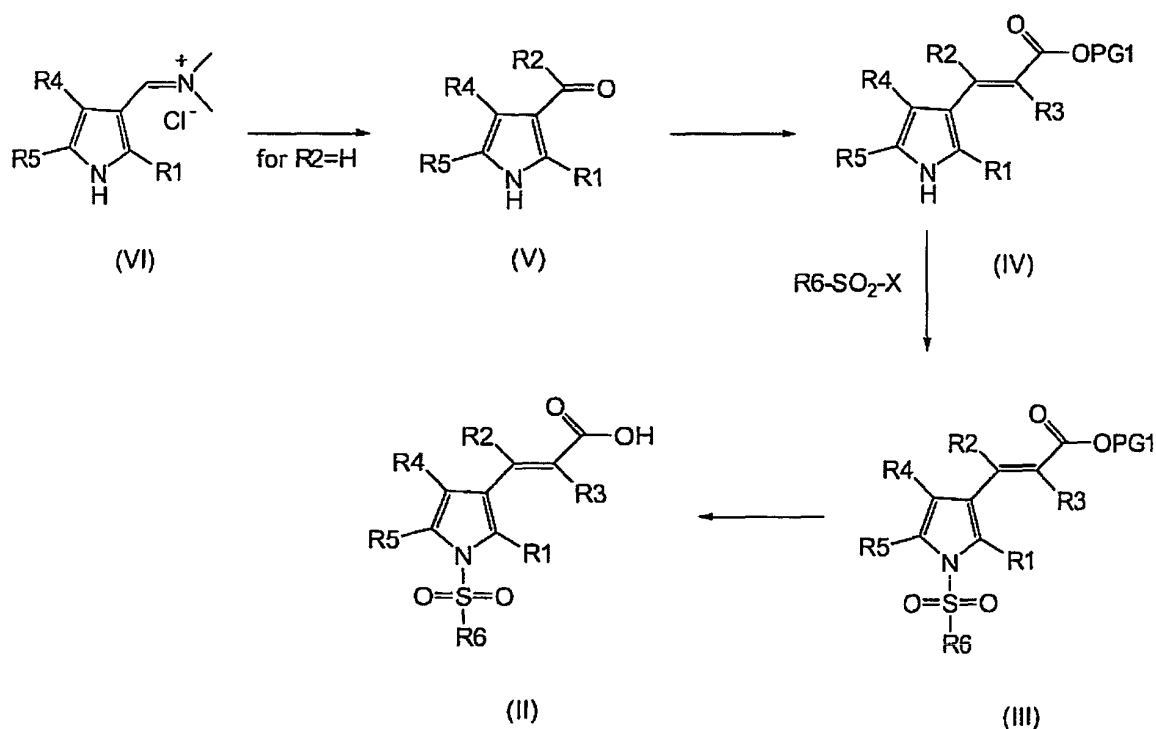
Los compuestos de fórmula I pueden prepararse según el siguiente esquema haciendo reaccionar la sal hidrocloreto de los compuestos de ácido acrílico correspondientes de fórmula II con un agente de cloración y añadiendo el cloruro de ácido obtenido de la fórmula II' a una solución de hidroxilamina acuosa y, preferentemente, THF:



Con lo que, los compuestos de fórmula I precipitan ya sea directamente como base libre o como sal de hidrocloreto, ambos de los cuales pueden aislarse fácilmente por filtración en alta pureza. Si se desea, la base libre puede convertirse en su hidrocloreto por reacción con cloruro de hidrógeno. Existen procedimientos similares para preparar otras sales de adición de ácido y son bien conocidos por los expertos en la materia.

Los ejemplos preferidos del agente de cloración comprenden de manera no limitativa  $\text{SOCl}_2$  y  $(\text{COCl})_2$ .

Los compuestos de fórmula II puede prepararse según el esquema de reacción siguiente:



5 En el esquema de reacción la cadena de carbono de un compuesto de fórmula V, en la que R1, R2, R4 y R5 tienen los significados definidos anteriormente, se alarga, por ejemplo, por una reacción de condensación (con un derivado del ácido malónico) o por una reacción de Wittig o de Julia, o, especialmente en el caso cuando R2 es hidrógeno, por una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (con un éster dialquílico del ácido β-(alcoxicarbonil)-fosfónico) para obtener un compuesto de fórmula IV, en la que R1, R2, R3, R4 y R5 tienen los significados definidos anteriormente y PG1 representa un grupo protector temporal adecuado para el grupo carboxilo, por ejemplo terc-butilo o uno de los grupos protectores conocidos en la materia mencionados en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. Greene y P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3ª Ed.) o en "Protecting Groups" (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" por p. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

15 Los compuestos de Fórmula V son conocidos, o pueden ser preparados según procedimientos conocidos en la materia o pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula VI, para el caso en que R2 es hidrógeno.

Los compuestos de fórmula VI son conocidos o resultan accesibles de una manera conocida.

20 Un compuesto de fórmula IV puede reaccionar con un compuesto de fórmula R6-SO<sub>2</sub>-X, en la que R6 tiene los significados definidos anteriormente y X es un grupo saliente adecuado, como por ejemplo cloro, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula III, en la que R1, R2, R3, R4, R5, R6 y PG1 tienen los significados definidos anteriormente.

25 Los compuestos de fórmula R6-SO<sub>2</sub>-X son conocidos o pueden ser preparados de una manera conocida.

En la etapa de reacción siguiente, el grupo protector PG1 de un compuesto de fórmula III puede eliminarse según una manera conocida en la técnica para dar un compuesto de fórmula II.

30 Un compuesto de fórmula II' puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. La reacción puede llevarse a cabo opcionalmente como un proceso *in situ* sin aislar el compuesto de fórmula II'. Es decir, el compuesto de fórmula II' puede hacerse reaccionar sin aislamiento con hidroxilamina acuosa para formar un compuesto de fórmula I.

35 La presente invención pretende incluir ambas variantes, es decir, la formación *in situ* de un compuesto de fórmula I a partir de un compuesto de fórmula II haciendo reaccionar el producto intermedio no aislado de fórmula II' con hidroxilamina acuosa y la reacción del producto intermedio aislado de fórmula II' con hidroxilamina acuosa para formar un compuesto de fórmula I. Resulta preferido el proceso *in situ*.



Opcionalmente, la forma de base libre de un compuesto de fórmula I puede convertirse en una de sus sales de adición de ácido. Además, el hidrocloreto de un compuesto de Fórmula I o cualquier otra sal de adición de ácido del mismo puede convertirse en su forma de base libre.

Las sales pueden obtenerse disolviendo la forma base libre de los compuestos de Fórmula I en un disolvente adecuado (por ejemplo, una cetona, tal como acetona, metil-etil-cetona o metil-isobutil-cetona, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno, cloroformo o un alcohol alifático de bajo peso molecular tal como etanol o isopropanol) que contiene el ácido o la base deseado, o al que se añade a continuación el ácido o la base deseado. Las sales pueden obtenerse, a continuación, por filtrado, reprecipitación, precipitando con un producto no disolvente de la sal de adición (por ejemplo, isopropanol, acetona o acetonitrilo) o por evaporación del disolvente.

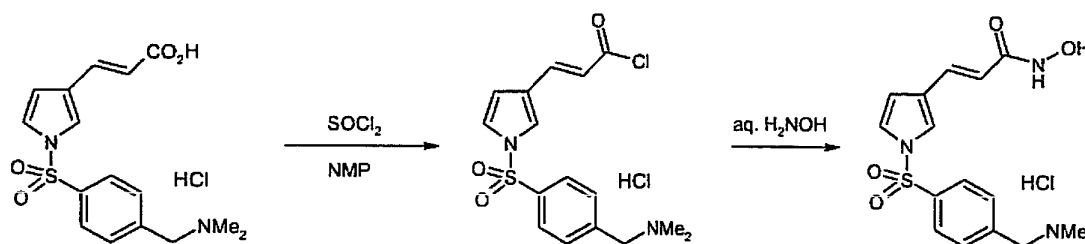
La forma de base libre de los compuestos de fórmula I puede obtenerse de su sal hidrocloreto por alcalinación y, a continuación, pueden seguir convirtiéndose en otras sales como se describió anteriormente.

De esta manera, pueden obtenerse sales farmacológicamente aceptables.

Los ejemplos siguientes son proporcionados a título ilustrativo y no limitativo de la invención.

### Ejemplos

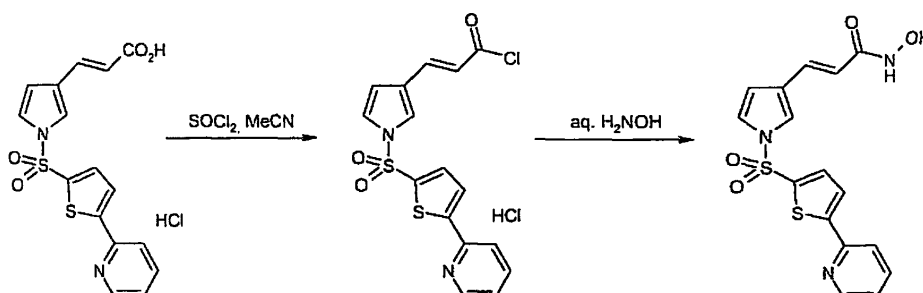
*Hidrocloreto de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida*



Un vaso de reacción se cargó con hidrocloreto del ácido (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (20,0 kg, 53,92 moles), hyflow (10,0 kg) y 1-metil-2-pirrolidona (130,0 l). La suspensión se calentó entre 60 y 68 °C, durante 15 a 45 min y se filtró. Se lavó la torta del filtro con 1-metil-2-pirrolidona (10,0 l) y el filtrado se transfirió a un vaso de reacción. La solución se calentó entre 40 y 50 °C y se añadió cloruro de tionilo (19,0 kg, 159,94 moles) durante un período de 1 a 1,5 h. Al cabo de 20 a 45 minutos de agitación, la solución de cloruro de ácido se enfrió entre 18 y 28 °C.

Un segundo vaso de reacción se cargó con hidroxilamina acuosa (50%, 42,8 kg, 647 moles) y THF (40,0 l). La solución anterior preparada de hidrocloreto del cloruro de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrililo se agregó entre 18 y 30 °C durante un período de 2 a 4 h. Al cabo de 20 a 40 min de agitación, se añadió acetona (47,6 l, 647 mmoles) entre 17 y 25 °C en 45 a 90 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió acetonitrilo (570,0 l) durante un período de 1 a 2 h. La suspensión se agitó entre 17 y 25 °C durante por lo menos 4 horas, se enfrió entre 5 y 13 °C y se agitó durante 1 a 2 h. Se centrifugó el sólido y se utilizó sin secar más en la siguiente etapa de basificación libre.

*(E)-N-hidroxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiopeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida*

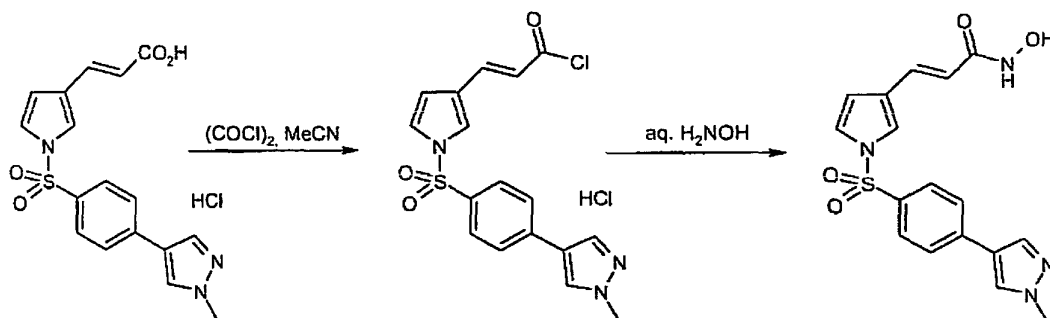


Se puso hidrocloreto de ácido (E)-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (30,0 g, 75,6 mmol) en suspensión en acetonitrilo (540 ml) y cloruro de tionilo (12,1 ml, 166,3 mmoles) se agregó en un período de 10 minutos. La suspensión se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 h.

5 La anterior solución preparada de hidrocloreto del cloruro de (E)-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilóilo se agregó a una solución acuosa de hidroxilamina (50%, 150 g, 2,27 moles) entre 20 y 25 °C durante un período de 45 minutos. Al cabo de 65 minutos de agitación, se agregó agua (300 ml) y se enfrió a 0 °C. Se filtró la suspensión y la torta del filtro se lavó con agua (150 ml). Se obtuvo el compuesto de título como sólido crema (17,3 g).

10

(E)-N-hidroxi-3-[1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida



15 Se puso hidrocloreto del ácido (E)-3-[1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrílico (70,0 g, 177,7 mmoles) en suspensión en acetonitrilo (525 ml) y se agregó cloruro de oxalilo (31,5 ml, 355,4 mmoles) en 5 min. Se calentó la suspensión a 55 °C durante 1 h.

20 La solución anterior preparada de hidrocloreto de cloruro de (E)-3-[1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilóilo se agregó a una solución acuosa de hidroxilamina (50%, 105 ml, 1,78 moles) entre 10 y 20 °C durante un período de 20 min. Al cabo de 90 min. de agitación, la suspensión se filtró y se secó. El producto en bruto (48,4 g) se puso en suspensión en una mezcla de isopropanol (480 ml) y agua (480 ml) y agitó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y se secó. Se obtuvo el compuesto de título como sólido crema (28,1 g).

25

### Utilidad comercial

Los compuestos preparados según la presente invención presentan valiosas propiedades farmacológicas al inhibir la función y actividad de histona desacetilasa. Producen la hiperacetilación de determinadas proteínas del sustrato y como consecuencia funcional por ejemplo la inducción o la represión de la expresión génica, inducción de la degradación de proteínas, la interrupción del ciclo celular, la inducción de la diferenciación y la inducción de la apoptosis.

35 La expresión "inducción de apoptosis" y términos análogos se utilizan para identificar un compuesto que ejecute la muerte celular programada en las células que entran en contacto con ese compuesto. La apoptosis está definida por episodios bioquímicos complejos dentro de la célula contactada, tales como la activación de proteasas específicas de cisteína ("caspasas") y la fragmentación de la cromatina. La inducción de la apoptosis en células en contacto con el compuesto no necesariamente podrían acoplarse con la inhibición de la proliferación celular o diferenciación celular. Preferentemente, la inhibición de la proliferación, la inducción de la diferenciación y la inducción de la apoptosis es específica de las células con crecimiento celular aberrante.

40

"Inducción de diferenciación" se define como un proceso de reprogramación celular que conduce a una interrupción del ciclo celular reversible o irreversible en G0 y reexpresión de un subconjunto de genes típico de un determinado tipo de células normales especializadas o de tejido (por ejemplo la reexpresión de las proteínas de la grasa de la leche y de grasa en células de carcinoma de mama).

45

La invención describe además un procedimiento para preparar una composición farmacéutica destinada a inhibir, tratar, mejorar o prevenir neoplasia la celular. Una "neoplasia" se define por las células que presentan proliferación celular aberrante y/o supervivencia y/o un bloque en diferenciación. El término neoplasia incluye "neoplasia benigna" que está descrita por la hiperproliferación de células, incapaces de formar un tumor agresivo, metastatizante *in vivo*, y, por el contrario, "neoplasia maligna", que está descrita por células con múltiples anomalías celulares y bioquímicas, capaces de formar una enfermedad generalizada, por ejemplo formando metástasis del tumor en órganos distantes.

50

Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I) se utilizan preferentemente para el tratamiento de la neoplasia maligna, descrita también como cáncer, caracterizada por las células tumorales que por último se metastatizan en distintos órganos o tejidos. Los ejemplos de neoplasia maligna tratados con los derivados N-sulfonilpirrol incluyen tumores sólidos y hematológicos. Los tumores sólidos están representados por tumores de mama, vejiga, huesos, cerebro, sistemas nerviosos central y periférico, colon, glándulas endocrinas (tiroides y corteza suprarrenal), esófago, endometrio, las células embrionarias, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejidos blandos, testículos, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Las neoplasias malignas incluyen cánceres hereditarios representados por retinoblastoma y tumor de Wilms. Además, las neoplasias malignas incluyen tumores primarios en dichos órganos y los correspondientes tumores secundarios en órganos distantes ("metástasis del tumor"). Los tumores hematológicos están representados por formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, a saber la enfermedad no hodgkiniana, la leucemia mieloide crónica y aguda (LMC/LMA), la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la enfermedad de Hodgkins, el mieloma múltiple y linfoma de linfocitos T. Están asimismo comprendidos el síndrome mielodisplásico, la neoplasia de células plasmáticas, los síndromes paraneoplásicos, los cánceres de zona primaria desconocida, así como tumores malignos relacionados con el SIDA.

La invención describe además un procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de un mamífero, en particular de un ser humano, que padece una enfermedad diferente a la neoplasia celular, sensible a la terapia con inhibidor de histona desacetilasa. Estas enfermedades no malignas incluyen:

- (i) artropatías y dolencias o enfermedades osteopatológicas como la artritis reumatoide, osteoartritis, gota, poliartritis y artritis psoriásica,
- (ii) enfermedades autoinmunitarias como lupus eritematoso diseminado y rechazo del trasplante,
- (iii) enfermedades hiperproliferantes tales como la proliferación de células de músculo liso, incluyendo los trastornos vasculares proliferantes, aterosclerosis y restenosis,
- (iv) afecciones inflamatorias agudas y crónicas o enfermedades y afecciones dérmicas tales como la colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, fibrosis quística, bronquitis obstructiva crónica y asma,
- (v) endometriosis, fibromas uterinos, hiperplasia de endometrio e hiperplasia benigna de próstata,
- (vi) disfunción cardíaca,
- (vii) afecciones inhibitoras inmunosupresoras como las infecciones por el VIH,
- (viii) trastornos neuropatológicos como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o trastornos relacionados con poliglutamina, y
- (ix) afecciones patológicas propicias al tratamiento por potenciación de la expresión génica endógena, así como el incremento de la expresión transgénica en terapia génica.

El procedimiento de la presente invención proporciona compuestos en forma purificada o sustancialmente pura, tal como por ejemplo, superior a aproximadamente 50%, más preferentemente aproximadamente 60%, más preferentemente aproximadamente 70%, más preferentemente aproximadamente 80%, más preferentemente aproximadamente 90%, más preferentemente aproximadamente 95%, más preferentemente aproximadamente 97%, más preferentemente aproximadamente 99% en peso de pureza según lo determinado por los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (I) se encuentran en forma sólida o líquida, particularmente formas farmacéuticas orales sólidas, tales como comprimidos y cápsulas, así como supositorios y otras formas de dosificación farmacéutica. Comprenden uno o más de los compuestos de fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, puede estar presente un principio activo adicional, particularmente, un fármaco anticancerígeno más.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (I) pueden tener actividad inhibitoria de histona desacetilasas, actividad inductora de apoptosis, efectos antiproliferantes y/o actividad inductora de diferenciación celular.

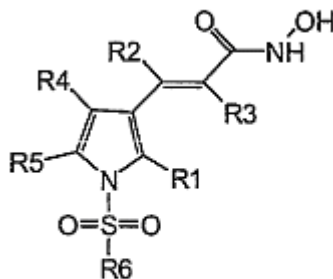
Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con esta invención se formulan por procedimientos que se conocen por si mismos y son conocidos por el experto en la materia. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de fórmula I (= compuestos activos) se utilizan en combinación con adyuvantes y/o excipientes farmacéuticos adecuados, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, cápsulas oblongas, supositorios, parches (por ejemplo, como TTS), emulsiones, suspensiones, geles o soluciones, estando comprendido ventajosamente el contenido en compuesto activo entre 0,1

y 95% y en el que, mediante la selección apropiada de los adyuvantes y/o excipientes, puede conseguirse una forma farmacéutica de administración (por ejemplo una forma de liberación retardada o una forma entérica) exactamente adecuada al compuesto activo y/o al comienzo de actuación deseado.

- 5 Resultarán evidentes para el experto en la materia está familiarizado los excipientes (es decir, auxiliares, vehículos, diluyentes, vehículos o adyuvantes) adecuados para las formulaciones farmacéuticas, preparados o composiciones deseados a partir de sus conocimientos. Además de disolventes, formadores de gel, bases de pomada, pueden utilizarse otros excipientes, por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes, colorantes, agentes acomplejantes o activadores de permeabilidad.
- 10 El experto en la materia apreciará sobre la base de su conocimiento de experto del tipo, dosis diaria(s) total(es) y formas de administración del compuesto de fórmula I y algún o algunos agente(s) terapéutico(s) adicional(es) administrados conjuntamente. Dicha(s) dosis diaria(s) total(es) puede(n) estar comprendida(s) en un amplio intervalo.
- 15 Como para las combinaciones adecuadas para administración conjunta, regímenes de dosificación, medicamentos, kits de partes, envases comerciales, métodos de tratamiento etc. de compuestos según la fórmula I, se hace referencia al documento WO 2007/039404.
- 20 La administración de los compuestos preparados según la presente invención, las combinaciones y composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I) se realizan en cualquiera de los modos de administración generalmente aceptados disponibles en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de los modos adecuados de administración incluyen la administración intravenosa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Resultan preferidas las administraciones oral e intravenosa. Para más detalles, se hace referencia al documento WO
- 25 2007/039404, particularmente a la página 87, penúltimo párrafo.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

5

en la que

10 R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxi C1-4,  
R2 es hidrógeno o alquilo C 1-4,  
R3 es hidrógeno o alquilo C 1-4,  
R4 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxi C1-4,  
R5 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxi C1-4,

15 R6 es T1-Q1, en la que

T1 es un enlace,

Q1 es Ar1, Aa1, Hh1 o Ah1, en la que

20 Ar1 es fenilo, o fenil sustituido con R62 y/o R61, en la que  
R61 es alquilo C1-4, o - T2-N(R611) R612, en la que

o

T2 es un enlace, y

25 R611 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4-alquilo C2-4 o fenilalquilo C1-4

R612 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4-alquilo C2-4, o

R611 y R612 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het1, en la que

30 Het1 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino o pirrolidino,

o

T2 es alquileno C1-4, o alquileno C2-4 interrumpido por oxígeno, y

35 R611 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4-alquilo C2-4 o fenil-alquilo C1-4

R612 es alquilo C1-4 o alcoxi C1-4-alquilo C2-4, o

R611 y R612 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het1, en la que

40 Het1 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S, S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, imidazolo, pirrolo o pirazolo,

R62 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4, halógeno, ciano, alcoxi C1-4-alquilo C1-4, alquil C1-4-carbonilamino, o alquil C1-4-sulfonilamino,

Aa1 es un radical bisarilo formado por dos grupos arilo,

45 que se seleccionan independientemente de entre un grupo constituido por fenilo y naftilo, y que están unidos entre sí por un enlace sencillo,

Hh1 es un radical bisheteroarilo formado por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de entre un grupo constituido por radicales heteroarilo monocíclicos de 5 ó 6 eslabones que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están unidos entre sí por un enlace sencillo,

50

5 Ah1 es un radical heteroaril-arilo o un radical aril-heteroarilo formado por un grupo heteroarilo seleccionado de entre un grupo constituido por radicales heteroarilo monocíclicos, de 5 ó 6 eslabones que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre un grupo constituido por fenilo y naftilo, estando dichos grupos heteroarilo y arilo unidos entre sí por un enlace sencillo,

en la que Aa1, Hh1 y Ah1 pueden ser sustituidos opcionalmente por R63 y/o R64, en la que

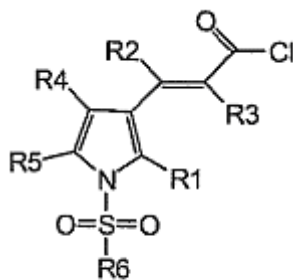
10 R63 es alquilo C1-4, fenil-alquilo C1-4, alcoxi C1-4, trifluorometilo, ciano, halógeno, alcoxi C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor, alcoxi C1-4-alquilo C1-4, alquil C1-4-sulfonilamino, toilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, alquil C1-4-carbonilamino, carbamoíl, mono- o di-alquil C1-4-aminocarbonilo, mono- o di-alquil C1-4-aminosulfonilo, o -T3-N(R631)R632, en las que

15 T3 es un enlace, alquilenos C1-4, o alquilenos C2-4 interrumpido por oxígeno, y R631 es alquilo C1-4, alcoxi C1-4-alquilo C2-4 o fenil-alquil C1-4, R632 alquilo C1-4, o alcoxi C1-4-alquilo C2-4, o R631 y R632 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het2, en la que

20 Het2 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, imidazolo, pirrolo o pirazolo, y

R64 es alquilo C1-4, alcoxiC1-4 o halógeno, que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar un compuesto de cloruro de ácido acrílico de fórmula II':

25



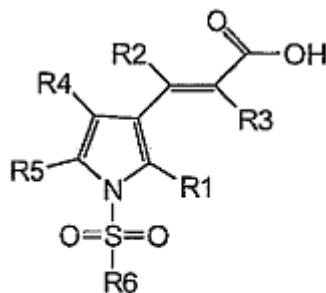
Fórmula II'

en la que R1, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen los significados definidos anteriormente, con hidroxilamina acuosa

30 y, opcionalmente, convertir el compuesto resultante en una sal de adición de ácido del mismo.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además las etapas que consisten en:

35 i) proporcionar un compuesto de fórmula II:



Fórmula II

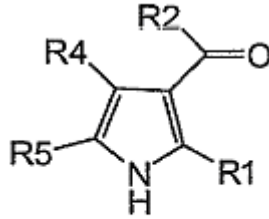
en la que R1, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y

ii) transformar el compuesto de fórmula II en su cloruro ácido de fórmula II'.

3. Procedimiento según la reivindicación 2 en el que la etapa ii) se lleva a cabo con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

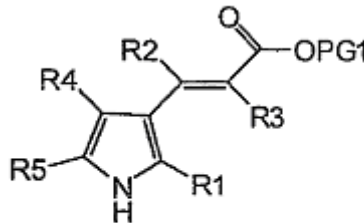
4. Procedimiento según la reivindicación 2 en el que la etapa i) se lleva a cabo sintetizando el compuesto de fórmula II según un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

alargar la cadena de carbono de un compuesto de fórmula V:



Fórmula V

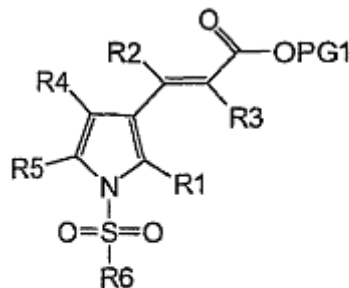
en la que R1, R2, R4 y R5 tienen los significados definidos en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula IV:



Fórmula IV

en la que R1, R2, R3, R4 y R5 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y PG1 representa un grupo protector temporal adecuado para el grupo carboxilo,

hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula R6-SO<sub>2</sub>-X, en el que R6 es como se definió en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente adecuado, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula III:



Fórmula III

en la que R1, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y PG1 representa un grupo protector temporal adecuado para el grupo carboxilo, y

eliminar el grupo protector PG1 para proporcionar un compuesto de fórmula II.

5 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I se obtiene en forma de base libre.

10 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto de fórmula I se obtiene directamente en forma de su sal hidrocioruro por reacción de un compuesto de fórmula II' con hidroxilamina acuosa.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de las otras sales de los compuestos de fórmula I aparte del hidrocioruro, que comprende

15 hacer reaccionar a la base libre de un compuesto de fórmula I con un ácido o derivado del ácido adecuado para formar la sal de adición de ácido correspondiente, o

convertir la sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I en otra sal de adición de ácido.

20 8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la sal de adición de ácido de los otros compuestos de Fórmula I aparte del hidrocioruro es el metansulfonato.

25 9. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende sintetizar el compuesto de fórmula I o su sal de adición de ácido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y formular el compuesto resultante con los excipientes farmacéuticos habituales.

30 10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la composición farmacéutica está destinada al tratamiento, prevención o mejora de la neoplasia benigna y/o maligna, tal como por ejemplo, cáncer, enfermedades hiperproliferantes de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos sensibles a la inducción de la apoptosis.