

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 511**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4184** (2006.01)

**C07D 235/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2012** **E 12165728 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015** **EP 2656843**

54 Título: **Ésteres de bendamustina y compuestos relacionados, y uso médico de los mismos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.05.2015**

73 Titular/es:

**SCHICKANEDER, HELMUT (50.0%)**

**Wiesenstrasse 16**

**90542 Eckental, DE y**

**SCHICKANEDER, CHRISTIAN (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SCHICKANEDER, HELMUT;**

**BUSCHAUER, ARMIN;**

**BERNHARDT, GÜNTHER;**

**SCHICKANEDER, CHRISTIAN;**

**LIMMERT, MICHAEL y**

**HUBER, STEFAN**

74 Agente/Representante:

**TEMIÑO CENICEROS, Ignacio**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 535 511 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

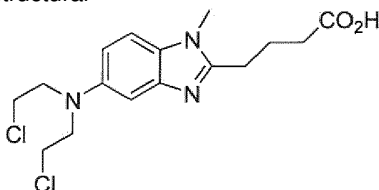
Ésteres de bendamustina y compuestos relacionados, y uso médico de los mismos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a ésteres de bendamustina y compuestos relacionados, y usos médicos de los mismos.

10 **Antecedentes de la invención**

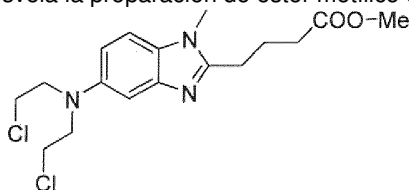
La bendamustina que tiene la fórmula estructural



es una mostaza nitrogenada que pertenece a la familia de los fármacos denominados agentes de alquilación. La bendamustina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de leucemias linfocíticas crónicas y linfomas. La bendamustina se usa normalmente en su forma de sal clorhidrato como agente activo. Sin embargo, la eficacia en cuanto a citotoxicidad y/o citostaticidad es una difícil cuestión y un problema crítico.

Los documentos US 2012/0003305 A1 y WO 20111151086 A1 desvelan composiciones farmacéuticas de bendamustina o derivados de la misma para su administración oral que comprenden un ingrediente farmacéuticamente aceptable en forma de tensioactivo o tensioactivos no iónicos seleccionados entre el grupo que consiste en aceite de ricino polietoxilado o derivados del mismo y copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, donde en las composiciones del documento WO 2011/151086 A1, como alternativa al tensioactivo o los tensioactivos no iónicos, el ingrediente farmacéuticamente aceptable puede ser uno o varios sacáridos seleccionados entre el grupo que consiste en uno o varios monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, oligosacáridos cíclicos, polisacáridos y alcoholes sacáridos. Estos tensioactivos no iónicos o sacáridos se añaden a la composición farmacéutica con el fin de evitar o reducir la degradación de bendamustina en forma del ácido libre en la composición farmacéutica, y en particular para evitar la degeneración en el intestino delgado o grueso después de la captación de bendamustina para mejorar su biodisponibilidad. Además de los productos de degradación no deseados típicos de bendamustina en forma del ácido libre, concretamente ácido [5-[(2-cloroetil)-(2-hidroxi)etil]amino]-1-metil-bencimidazo-2-il]-butanoico, ácido 4-[5-Bis(2-hidroxi)etil]amino]-1-metilbencimidazol-2-il]-butanoico y ácido 4-(5-morfolino-1-metilbencimidazol-2-il)-butanoico, para fines de formulación, la bendamustina también puede estar presente en forma de ésteres con alcoholes de azúcar y alcoholes de alquilo C1-C6.

El documento WO 20101042568 A1 desvela la preparación de éster metílico de bendamustina puro



como material de partida para la preparación de clorhidrato de bendamustina.

El documento CN 10169359 A desvela un proceso para preparar clorhidrato de bendamustina en el que se obtiene éster etílico de bendamustina en forma de un producto en bruto que se convierte adicionalmente sin purificación. El documento WO 2009/120386 A2 desvela un proceso para preparar clorhidrato de bendamustina en el que se usa éster etílico de bendamustina como el material de partida, en el que el documento no hace referencia a la preparación y pureza del éster etílico de bendamustina aplicado.

El documento WO 2011/079193 A2 desvela la preparación de éster isopropílico de bendamustina puro como material de partida para la preparación de clorhidrato de bendamustina.

El documento DE 10 2010 055499 A1 desvela la preparación de ésteres alquílicos de bendamustina como material de partida para la preparación de clorhidrato de bendamustina.

También se desvela una ruta de síntesis para la preparación de ésteres de bendamustina en Werner, W. y col. 5 "Hydrolyseprodukte des Cancerostatikums Cytostasan (Bendamustine)", Die Pharmazie, Govi Pharmazeutischer Verlag, Val. 42 (1987), páginas 272 a 273.

A. M. Scutaru y col., "Bivalent bendamustine and melphalan derivatives as anticancer agents", European Journal of Medical Chemistry, Vol. 46 (2011), páginas 1604 a 1615 se centra principalmente en un concepto de fármacos 10 bivalentes y en este contexto muestran datos de citotoxicidad para compuestos de bendamustina bivalentes acoplados a maleimida que comprenden dos restos obtenidos a partir del éster de bendamustina formado con N-(2-hidroxi-etil)maleimida. Estos compuestos de bendamustina bivalentes se comparan con bendamustina y un éster de bendamustina monovalente formado con N-(2-hidroxi-etil)maleimida.

15 M. Scutaru y col., "Optimization of the N-Lost Drugs Melphalan and Bendamustine: Synthesis and Cytotoxicity of a New Set of Dendrimer-Drug Conjugates as Tumor Therapeutic Agents", Bioconjugate Chem., 2010, 21, páginas 1728 a 1743 desvelan entre otros que la modificación de bendamustina con un separador de N-(2-hidroxi-etil)maleimida aumenta la estabilidad hidrolítica del resto de N perdido de bendamustina.

20 Aún existe la necesidad de derivados de bendamustina y, por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos relacionados con bendamustina con propiedades y efectos terapéuticos útiles, y usos terapéuticos de los mismos.

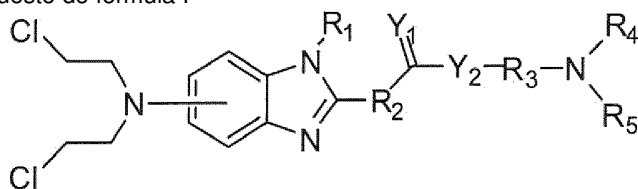
### Resumen de la invención

25

El objeto se resuelve por un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y un compuesto de fórmula II de acuerdo con la reivindicación 6. Las realizaciones preferidas se exponen a continuación y en las reivindicaciones dependientes.

30 Los diversos aspectos, características ventajosas y realizaciones preferidas de la presente invención como se resumen en los siguientes puntos, respectivamente en solitario o en combinación, contribuyen a resolver el objeto de la invención:

(1) Un compuesto de fórmula I



I

35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

en la que R<sub>1</sub> es alquilo C1-C3, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> independientemente entre sí representan alcanodiílo C1-C3, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan oxígeno, y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman una estructura anular junto con el nitrógeno situado entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, en la que la estructura anular se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolino. Las expresiones "alquilo" y "alcanodiílo" como se usa en el presente documento, se refiere a hidrocarburos lineales, ramificados o cíclicos que tienen un significado típico, preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono y más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono.

40

El término "aril(eno)" como se usa en el presente documento, se refiere a hidrocarburos aromáticos que tienen un significado típico, preferiblemente de 3 a 12 átomos de carbono, preferiblemente anillos sencillos o condensados de seis miembros, más preferiblemente fenilo.

45

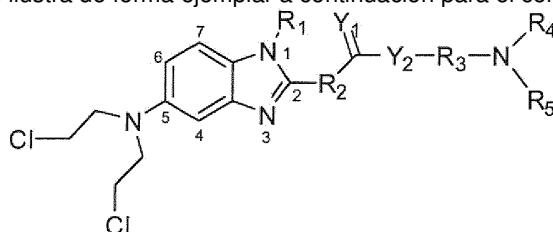
Las expresiones "alquilaril(eno)" y "arilalcanodiílo" como se usan en el presente documento, se refieren que los restos aril(eno) que se han mencionado anteriormente se incorporan en los restos alquilo o alcanodiílo lineales o ramificados que se han mencionado anteriormente en uno de los extremos proximales o distales de la cadena alquilo o alcanodiílo o entre las cadenas alquilo o alcanodiílo. Por ejemplo, para R<sub>1</sub>, el extremo proximal significa adyacente al átomo de nitrógeno del anillo benzimidazol del compuesto de fórmula II, mientras que distal se refiere al carbono terminal del resto alquilo o arilo que está más alejado de dicho átomo de nitrógeno. Para R<sub>2</sub>, extremo proximal se refiere a adyacente a -CY<sub>1</sub>- del grupo éster -CY<sub>1</sub>-Y<sub>2</sub>- del

50

compuesto de fórmula II, mientras que distal se refiere al carbono terminal del resto alquilo o alcanodiílo que está más alejado de dicho resto -CY<sub>1</sub>-.

El grupo bis-(2-cloroetil)amino situado en la estructura anular de bencimidazol del compuesto de fórmula I puede situarse en una cualquiera de las posiciones 4, 5, 6 o 7 de la estructura anular de bencimidazol. Preferiblemente, el grupo bis-(2-cloroetil)amino se sitúa en la posición 5 de la estructura anular de bencimidazol, como se ilustra de forma ejemplar a continuación para el compuesto de fórmula I:

5



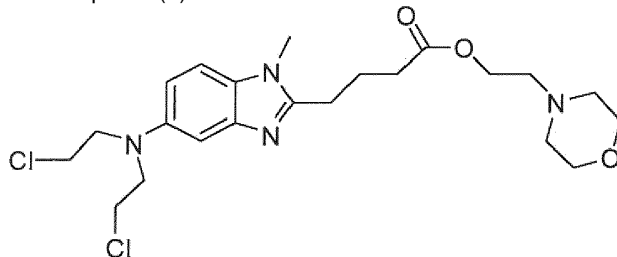
(2) El compuesto de acuerdo con el punto (1), en el que los átomos de la estructura anular formada por R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el nitrógeno situado entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> están sin sustituir, o sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, alquilsulfuro C1-C4, amino sin sustituir (-NH<sub>2</sub>), dialquilamino en el que alquilo es alquilo C1-C4; prefiriéndose alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4; y siendo más preferida una estructura anular no estructurada.

10

(3) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es propanodiílo, R<sub>3</sub> es etanodiílo, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan oxígeno, y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman un resto morfolino junto con el nitrógeno situado entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

15

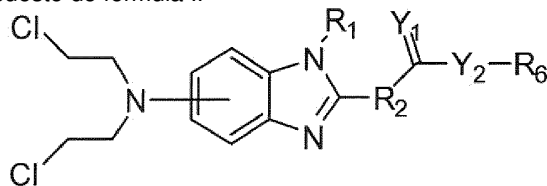
El compuesto definido en el punto (3) tiene la fórmula estructural



(4) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores para su uso en un tratamiento terapéutico de seres humanos y animales.

20

(5) Un compuesto de fórmula II



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> independientemente entre sí representan alquilo C1-C3, R<sub>2</sub> es alcanodiílo C1-C3, e Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan oxígeno para su uso en un tratamiento terapéutico de seres humanos o animales,

en la que el compuesto de fórmula II se usa en forma de una composición farmacéutica, con la condición de que se excluya una composición farmacéutica que contenga uno o más tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre el grupo que consiste en aceite de ricino polietoxilado o derivados del mismo, copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, o un sacárido o sacáridos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre el grupo que consiste en uno o varios monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, oligosacáridos cíclicos, polisacáridos y alcoholes sacáridos cuyo sacárido o sacáridos están contenidos en la composición farmacéutica en una relación en peso del compuesto de fórmula II con respecto al excipiente o excipientes de sacárido dentro de un intervalo de 1:1 a 5:1.

25

30

35

Respecto al significado de los términos "alquilo", "alcanodiílo", "aril(eno)", "alquilaryl(eno)" y "arilalcanodiílo", se hace referencia a las explicaciones en el punto (1) anterior.

Con respecto a la posición del grupo bis(2-cloroetil)amino situado en la estructura anular de bencimidazol, para el compuesto de fórmula II, se aplican patrones de sustitución análogos como se ha explicado en el punto (1) anterior para el compuesto de fórmula I.

5 (6) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (11) a (13), en el que R1 y R6 es metilo, R2 es propanodilo, e Y1 e Y2 representan oxígeno.

10 (7) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que el compuesto de fórmula I o II está en forma de una sal de adición de ácidos en la que el ácido se selecciona entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido glutámico, ácido (+)-L-tartárico, ácido cítrico, ácido (-)-L-málico, ácido DL-láctico, ácido L-ascórbico, ácido succínico, ácido adípico, ácido acético, ácido esteárico, ácido carbónico, ácido tiocianico, ácido glicerol-fosfórico, L-ácido aspártico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido galactárico. ácido D-glucurónico, ácido glicólico, Ácido D-glucoheptónico, ácido hipúrico, ácido D-glucónico, ácido glutárico, ácido sebáico, ácido cáprico  
15 (decanoico), ácido láurico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido benzoico, ácido nicotínico, ácido propiónico, ácido caprílico (octanoico), ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido ciclámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido dodecilsulfúrico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido oxálico, 2-hidroxi ácido etanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido panoico (embónico), ácido 2-oxoglutarico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido malónico, ácido gentísico, ácido lactobiónico, ácido (-)-L-piroglutarico, ácido oleico, ácido (+)-canfórico, ácido isobutírico y ácido orótico.

25 (8) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores para su uso en el tratamiento terapéutico de enfermedades seleccionadas entre el grupo que consiste en leucemia aguda de linfocitos T, Eritroleucemia, osteosarcoma de Ewing, carcinoma mamario (dependiente de hormonas), carcinoma del cuello uterino, cáncer colorrectal, meduloblastoma, glioblastoma y astrocitoma, melanoma maligno, linfoma histocítico, carcinoma pancreático, cáncer de próstata (metástasis de un nódulo linfático subclavicular), carcinoma broncogénico de células grandes, adenocarcinoma colorrectal y osteosarcoma; y en el que la enfermedad se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en leucemia aguda de linfocitos T, Eritroleucemia, osteosarcoma de Ewing, melanoma maligno, linfoma histocítico, carcinoma pancreático,  
30 cáncer de próstata (metástasis de un nódulo linfático subclavicular), carcinoma broncogénico de células grandes, adenocarcinoma colorrectal y osteosarcoma; más preferiblemente, la enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en osteosarcoma de Ewing, melanoma maligno, carcinoma pancreático, cáncer de próstata (metástasis de un nódulo linfático subclavicular), adenocarcinoma colorrectal y osteosarcoma.

35 (9) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I y/o el compuesto de fórmula II de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores como un agente farmacéuticamente activo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 La expresión "agente farmacéuticamente activo" como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier principio activo farmacéutico destinado al tratamiento o profilaxis de una enfermedad de un sujeto a tratar, específicamente un mamífero, tal como seres humanos. En general, se refiere a cualquier principio activo farmacéutico que tiene un efecto sobre las condiciones fisiológicas del sujeto.

45 La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier material fisiológicamente dañino o inerte y farmacológicamente inactivo compatible con las características físicas y químicas del agente activo. Se conocen generalmente excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en la técnica.

(10) La composición farmacéutica de acuerdo con el punto (9) para administración oral y/o parenteral.

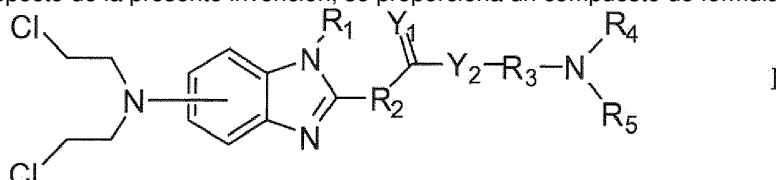
50 (11) La composición farmacéutica de acuerdo con el punto (9) o (10), en la que la composición farmacéutica está libre de tensioactivo o tensioactivos no iónicos seleccionados entre el grupo que consiste en aceite de ricino polietoxilado o derivados del mismo, copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno y libre de sacárido o sacáridos seleccionados entre el grupo que consiste en uno o varios monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, oligosacáridos cíclicos, polisacáridos y alcoholes sacáridos.

## 55 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se describe ahora en más detalle haciendo referencia a realizaciones y ejemplos adicionalmente preferidos y adicionalmente ventajosos y ejemplos, que, sin embargo, se presentan únicamente con fines de ilustración.

De forma convencional, la bendamustina comercializada en forma del ácido libre, típicamente en forma de su clorhidrato, tiene el inconveniente de que se limita a la administración por medio de infusión intravenosa. Además, la bendamustina en dicha forma convencional se descompone fácilmente en presencia de agua, ya que la bendamustina representa un agente de alquilación (también denominado "alquilo-perdido" o "N-perdido") debido a su resto  $N(CH_2-CH_2-Cl)_2$ .

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I

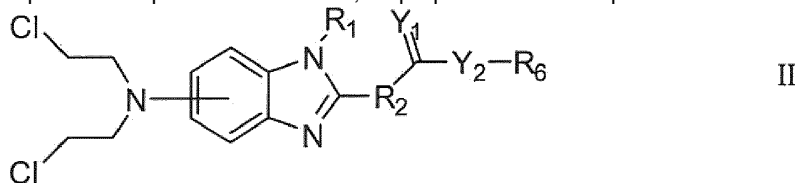


- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 en la que  $R_1$  es alquilo C1-C3,  $R_2$  y  $R_3$  independientemente entre sí representan alcanodiilo C1-C3,  $Y_1$  e  $Y_2$  representan oxígeno, y  $R_4$  y  $R_5$  forman una estructura anular junto con el nitrógeno situado entre  $R_4$  y  $R_5$ , en la que la estructura anular se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolino.
- 15 Sorprendentemente, se descubrió que los compuestos de fórmula I muestran una eficiencia antiproliferativa significativamente mejorada en comparación con la bendamustina HCl usada convencionalmente como principio activo. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que los compuestos de éster de fórmula I proporcionan una mejor captación celular en comparación con la bendamustina en forma del ácido libre y su forma de sal debido a una combinación mejorada de solubilidad en un medio acuoso y un aumento de la movilidad de la membrana en  
 20 comparación con la bendamustina (HCl).

De acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula I puede tener una estructura en la que:  $R_1$  es metilo,  $R_2$  es propanodiilo,  $R_3$  es etanodiilo,  $Y_1$  e  $Y_2$  representan oxígeno, y  $R_4$  y  $R_5$  forman un resto morfolino junto con el nitrógeno situado entre  $R_4$  y  $R_5$ .

- 25 De acuerdo con una realización adicionalmente preferida, los átomos de la estructura anular están sin sustituir, o sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, alquilsulfuro C1-C4, amino sin sustituir ( $-NH_2$ ), dialquilamino en el que alquilo es alquilo C1-C4; prefiriéndose alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4; y siendo más preferido una estructura anular sin sustituir.
- 30 La modificación estructural anterior proporciona modificaciones particularmente ventajosas en cuanto a solubilidad en solución acuosa y eficacia en cuanto a citotoxicidad y/o citostaticidad.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula II



- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo  
 $R_1$  y  $R_6$  independientemente entre sí representan alquilo C1-C3,  $R_2$  es alcanodiilo C1-C3, e  $Y_1$  e  $Y_2$  representan oxígeno para su uso en un tratamiento terapéutico de seres humanos o animales, en la que el compuesto de fórmula II se usa en forma de una composición farmacéutica, con la condición de que se excluya una composición  
 40 farmacéutica que contenga uno o más tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre el grupo que consiste en aceite de ricino polietoxilado o derivados del mismo, copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, o un sacárido o sacáridos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre el grupo que consiste en uno o varios monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, oligosacáridos cíclicos, polisacáridos y alcoholes sacáridos cuyo sacárido o sacáridos están contenidos en la composición farmacéutica en una relación en  
 45 peso del compuesto de fórmula II con respecto al excipiente o excipientes de sacárido dentro de un intervalo de 1:1 a 5:1.

Sorprendentemente, se descubrió por la presente invención que los compuestos de fórmula II muestran una

eficiencia antiproliferativa significativamente mejorada en comparación con la bendamustina convencional. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que los compuestos de éster de fórmula II proporcionan una mejor captación celular en comparación con la bendamustina en forma del ácido libre debido a una combinación mejorada de la solubilidad en un medio acuoso y un aumento de la movilidad de la membrana en comparación con la bendamustina (HCl). Por lo tanto, los compuestos de fórmula II representan ingredientes farmacéuticos activos valiosos que proporcionan captación parenteral y/o oral. En particular, los compuestos de fórmula II hacen posible prescindir del tensioactivo o tensioactivos no iónicos seleccionados entre el grupo que consiste en aceite de ricino polietoxilado o derivados del mismo, copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, uno o más monosacáridos, uno o más disacáridos, uno o más oligosacáridos, uno o más oligosacáridos cíclicos, uno o más polisacáridos y uno o más alcoholes sacáridos.

De acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula II puede tener una estructura en la que:

$R_1$  y  $R_6$  es metilo,  $R_2$  es propanodilo, e  $Y_1$  e  $Y_2$  representan oxígeno.

Sorprendentemente, el éster metílico estructuralmente muy sencillo ya proporciona una citotoxicidad y/o citostaticidad significativamente mejorada en comparación con la bendamustina en forma del ácido libre o su sal farmacéutica.

De acuerdo con realizaciones particulares de la presente invención, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) pueden usarse como un medicamento para el tratamiento terapéutico de enfermedades seleccionadas entre el grupo que consiste en leucemia aguda de linfocitos T (Jurkat, TI B-152), Eritroleucemia (HEL 92.1.7, TIB-180), osteosarcoma de Ewing (SK-ES1, HTB-86), carcinoma mamario (dependiente de hormonas) (MCF-7, HTB-22), carcinoma del cuello uterino (KB-V1 resistente a múltiples fármacos), cáncer colorrectal, meduloblastoma (Daoy, HTB-186), glioblastoma (U-118MG, HTB-15; LN-18, CRL-2610) y astrocitoma (SW1783, HTB-13), melanoma maligno (SK-Mel3, HTB-69), linfoma histiocítico (U-937; CRL-1593,2), carcinoma pancreático (Capan-1, HTB-80), cáncer de próstata (metástasis de un nódulo linfático subclavicular) (FGC del clon LnCap, CRL-1740), carcinoma broncogénico de células grandes (NCI-H460, HTB-177), colorrectal, adenocarcinoma (HT-29, HTB-38), osteosarcoma (MG-63, CRL-1427), donde los términos entre paréntesis después de la enfermedad respectiva representan respectivamente especificidades del cáncer preferidas definidas por la línea celular y su número ATCC.

Sorprendentemente, se descubrió que los compuestos de fórmula I muestran una citotoxicidad y/o citostaticidad significativamente mejorada en comparación con la bendamustina (clorhidrato) para un gran número de enfermedades cancerosas diferentes. En particular, esta sorprendente citotoxicidad y/o citostaticidad mejorada puede demostrarse experimentalmente para los compuestos de éster representativos como se describe en los Ejemplos que se indican a continuación y, por lo tanto, es creíble para los ésteres de bendamustina modificados de forma análoga de fórmula I y II.

De acuerdo con una realización adicionalmente preferida, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I y/o el compuesto de fórmula II como un agente farmacéuticamente activo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

De esta manera, se proporciona una composición farmacéutica particularmente ventajosa que tiene una semivida mejorada, ya que el compuesto de fórmula I no tiene ningún resto de ácido carboxílico libre que pueda reaccionar con y/o afecte negativamente a otros componentes de la composición debido a su acidez y, además, el compuesto de fórmula I como tal tiene una mejor semivida en comparación con la bendamustina (clorhidrato) en forma del ácido libre.

Preferiblemente, el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se seleccionan entre el grupo que consiste en aglutinantes, disgregantes, polímeros en masa, emolientes, lubricantes y conservantes, sin limitarse a los mismos.

El término "aglutinante" como se usa en el presente documento, se refiere a un agente de unión que mejora la adhesión entre las partículas del agente farmacéuticamente activo.

El término "disgregante" como se usa en el presente documento, se refiere a un agente que proporciona una desintegración rápida de una composición farmacéutica en fragmentos más pequeños en contacto con agua, donde se mejora la disolución de la composición farmacéutica y, en particular, de un agente farmacéuticamente activo comprendido en la misma.

La expresión "polímero en masa" como se usa en el presente documento, se refiere a un agente de carga polimérico que se añade típicamente a una composición farmacéutica en cantidades adecuadas.

- 5 La expresión "emolientes y lubricantes" como se usa en el presente documento, se refiere a componentes que actúan como adyuvantes de formulación y procesamiento.

El término "conservantes" como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia o mezcla de sustancias que impide la descomposición de una composición farmacéutica, por ejemplo una descomposición microbiana o bacteriana.

De acuerdo con una realización preferida, la composición farmacéutica está libre de tensioactivo o tensioactivos no iónicos seleccionados entre el grupo que consiste en aceite de ricino polietoxilado o derivados del mismo, copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, y libre de sacárido o sacáridos seleccionados entre el grupo que consiste en uno o varios monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, oligosacáridos cíclicos, polisacáridos y alcoholes sacáridos.

De esta manera, debido a la selección específica de los compuestos de fórmula I y II como el principio activo farmacéutico, puede prescindirse ventajosamente del uso del tensioactivo o tensioactivos no iónicos y el sacárido o sacáridos que se han definido anteriormente como excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención. Se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ningún modo. Los ejemplos y modificaciones u otros equivalentes de los mismos serán evidentes para los versados en la técnica a la luz de toda la presente divulgación.

### Ejemplos

Procedimientos analíticos

#### 30 HPLC/MS

Solución de ensayo: (c = 1 mg/ml), disolvente: acetonitrilo/metanol = 8/2 (v/v).

Columna: Merck LiChrospher 100 DIOL, 6 µm, (250 x 4,0) mm

Fase móvil A: acetonitrilo/metanol = 9/1 (v/v) + 0,5 g/l de acetato amónico + 1,4 ml/l de ácido acético.

35 Fase móvil B: acetonitrilo/metanol = 6/4 (v/v) + 0,5 g/l de acetato amónico + 1,4 ml/l de ácido acético.

Gradiente: 0 min al 100 % de A; 10 min al 100 % de A; 15 min al 10 % de A; 18 min al 10 % de A; 20 min al 100 % de A; 25 min al 100 % de A.

Inyección: 10 µl

Caudal: 1,3 ml/min

40 Detección UV: 254 nm

Procedimiento de espectrometría de masas: ESI+

#### RMN

45 Bruker Avance, 500 MHz, Temperatura 295 °K

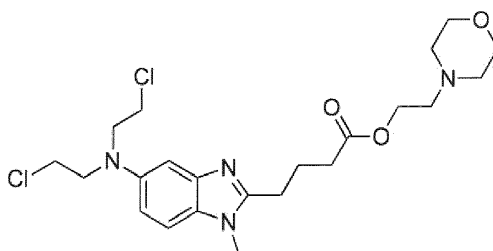
#### Ejemplo 1: Preparación de compuestos de fórmula I

##### a) Morfolinetiléster de bendamustina

50

La morfolinetiléster de bendamustina (notación alternativa: mofetiléster de bendamustina o, de acuerdo con la nomenclatura de la IUPAC 4-(5-(bis(2-cloroetil)amino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)butanoato de 2-morfolinético) que tiene la fórmula estructural





se preparó como se indica a continuación:

5 Se añadieron con agitación con agitación una base libre de bendamustina (1,0 g, 2,79 mmol) en diclorometano (90 ml), morfolinoetanol (0,44 ml, 3,35 mmol) y DMAP (20 mg). Se añadió gota a gota una solución de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0,63 g, 3,05 mmol) en diclorometano (90 ml) durante 50 min. Después de 15 min, se obtuvo una solución de reacción transparente y después de 70 min se produjo un precipitado de dicitohexil urea. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un tiempo total de 24 h. Después de la concentración a la mitad del volumen y la refrigeración a 0 °C, el precipitado se retiró por filtración. Después, la solución se extrajo con HCl diluido (1 ml de HCl al 37 % con respecto 60 ml de agua, 30 ml + 2 x 15 ml en porciones). La fase acuosa se trató con NH<sub>3</sub> al 25 % (1,6 ml, pH 7-8) y se extrajo con diclorometano (20 + 2 x 10 ml). La evaporación de los disolventes orgánicos combinados dio como resultado un aceite en bruto (1,38 g) que se purificó a través de cromatografía en columna (40 g de sílice, MeOH al 10 %/diclorometano) para proporcionar un aceite de color ligeramente amarillento (1,26 g) que cristalizó después del sembrado. El secado adicional al vacío dio como resultado 1,08 g (82 %) de producto en forma de cristales de color ligeramente amarillento.

10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ = 7,33 (d, 8,8 Hz, 1 H, H<sub>6</sub>), 6,93 (d, 2,2 Hz, 1 H, H<sub>4</sub>), 6,79 (dd, 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H, H<sub>7</sub>), 4,12 (t, 5,9 Hz, 2 H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Morfolino), 3,71 (m (singlete aparente), 8 H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl), 3,67 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3,54 (m, 4 H, N-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 2,85 (t, 7,3 Hz, 2 H, COOR-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,51 (t, 6 Hz, 2 H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Morfolino, que interfiere con la señal del disolvente DMSO), 2,48 (t, 7,3 Hz, 2 H, COOR-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,40 (m, 4 H, N-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 2,02 (pent., 7,3 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>R-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-{H}-RMN (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ = 172,5 (C<sup>15</sup>OOR), 154,3 (C<sup>2</sup>), 143,4 (C<sup>6</sup>), 142,1 (C<sup>4</sup>), 129,2 (C<sup>9</sup>), 110,0 (C<sup>8</sup>), 109,8 (C<sup>7</sup>), 102,2 (C<sup>5</sup>), 66,0 (C<sup>19,20</sup>), 60,8 (C<sup>16</sup>), 56,4 (C<sup>17</sup>), 53,4 (C<sup>10,10</sup>), 53,3 (C<sup>18,21</sup>), 41,3 (C<sup>11,11</sup>), 32,8 (C<sup>14</sup>), 29,3 (C<sup>23</sup>), 25,5 (C<sup>12</sup>), 22,0 (C<sup>13</sup>). LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 471,1 (M + H<sup>+</sup>);

25 HPLC: pico a los 2,26 min de tiempo de retención.  
IR (KBr) Número de onda = 2939 (m, C-H), 1734 (s, C=O), 1628 (m), 1589 (m), 1497 (s), 1458 (m), 1443 (m), 1408 (w), 1384 (m), 1346 (m), 1322 (m), 1277 (m), 1169 (s), 1117 (s), 1070 (w), 1036 (w), 1010 (m), 988 (w), 916 (w), 866 (m), 830 (m), 788 (m), 731 (w), 658 (w), 521 (w).

30 IR (solución en CHCl<sub>3</sub>): Número de onda = 3009 (m), 2965 (s, CH), 2865 (m), 1730 (s, C=O), 1629 (m), 1591(m), 1496 (s), 1456 (m), 1405 (m), 1387 (w), 1353 (m), 1302 (m), 1250 (m), 1151 (s), 1117 (s), 1068 (w), 1013 (w), 915 (w), 859 (w).

punto de fusión: 82 °C-82,7 °C determinado con un aparato para punto de fusión Büchi.

#### Datos de difracción de polvo de rayos X (XRD):

35

2θ	[°]	7,48	11,24	12,27	13,15	13,69	14,03	14,31	15,02	15,99
d	[Å <sup>-1</sup> ]	11,80	7,87	7,21	6,73	6,46	6,31	6,18	5,89	5,54
FWHM	[°]		0,16	0,16					0,17	
		17,21	17,58	18,80	18,94	19,43	19,57	20,05	20,25	20,45
		5,15	5,04	4,72	4,68	4,57	4,53	4,43	4,38	4,34
		0,15								
		21,81	22,61	22,86	23,17	23,40	24,59	24,71	25,05	25,39
		4,07	3,93	3,89	3,84	3,80	3,62	3,60	3,55	3,51
		0,22								
		27,94	28,83	29,53	30,01	30,39	31,59	31,73	32,57	32,96
		3,19	3,09	3,02	2,98	2,94	2,83	2,82	2,75	2,72
				0,16	0,19	0,12				

	35,36	36,36	36,99	40,78	41,88	44,30	44,93	45,24	46,17
	2,54	2,47	2,43	2,21	2,16	2,04	2,02	2,00	1,96
				0,17					
FWHM = anchura a media altura ( <i>Full Width at Half Maximum</i> )									

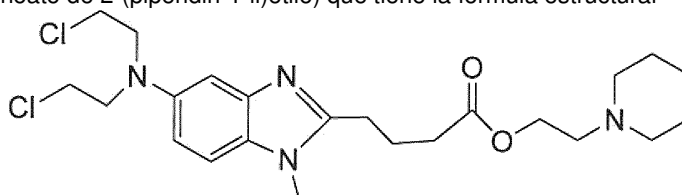
### b) Clorhidrato de morfolinetil éster de bendamustina

Se disolvió morfolinetil éster de bendamustina (120 mg, 0,25 mmol) en acetato de etilo (8 ml). Se burbujeó gas HCl a través de esta solución. El producto precipitó en forma de copos incoloros (la precipitación de clorhidrato a partir de diclorometano no tuvo éxito), se aisló por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para producir un sólido higroscópico incoloro (110 mg, 81 %), que se convirtió rápidamente en una sustancia tipo pasa tras la exposición al aire.

- 10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  = 14,98 (s, 1 H, Ar-NH $^+$ ), 11,82 (s, 1 H, NH $^+$  morfolino), 7,73 (d, 9,2 Hz, 1 H, H6), 7,13 (dd, 2,2 Hz, 9,2 Hz, 1 H, H7), 6,92 (d, 2,2 Hz, 1 H, H4), 4,55 (t, 5,9 Hz, 2 H, O-CH $_2$ -CH $_2$ -Morfolino), 3,91 (m, 7 H, CH $_3$ , N(-CH $_2$ -CH $_2$ ) $_2$ O), 3,83 (t, 6,5 Hz, 4 H, CH $_2$ Cl), 3,77 (t, 6,5 Hz, 4 H, NCH $_2$ CH $_2$ Cl) 3,40 (m, 4 H, N(-CH $_2$ -CH $_2$ ) $_2$ O), 3,20 (t, 7,3 Hz, 2 H, COOR-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ ), 3,12 (m, a, 2 H O-CH $_2$ -CH $_2$ -Morfolino), 2,58 (t, 7,3 Hz, 2 H, COOR-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ ), 2,09 (pent., 7,3 Hz, 2H, COOR-GH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ ).
- 15 LC-MS (ESI $^+$ ): m/z = 471,1 (M + H $^+$ ).  
HPLC: pico a los 2,23 min de tiempo de retención.

### c) Piperidinetiléster de bendamustina

- 20 El piperidinetiléster de bendamustina (nomenclatura de la IUPAC: 4-(5-(bis(2-cloroetil)amino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)butanoato de 2-(piperidin-1-il)etilo) que tiene la fórmula estructural

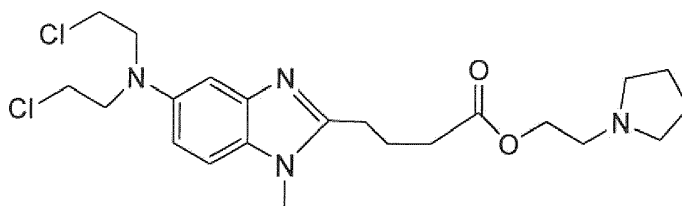


se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1a), donde los sustratos se aplicaron en las siguientes cantidades:

- 25 base de bendamustina (1,0 g, 2,79 mmol), piperidinoetanol (430 mg, 3,35 mmol), DMAP (20 mg), N,N'-Diciclohexilcarbodiimida (0,66 g, 3,51 mmol).  
Rendimiento: 610 mg (1,30 mmol, 46,6 %) de un aceite de color amarillo.  
 $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  = 7,33 (d, 8,8 Hz, 1 H, H $^8$ ), 6,93 (d, 2,2 Hz, 1 H, H $^5$ ), 6,79 (dd, 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H, H $^7$ ), 4,10 (t, 5,9 Hz, 2 H, O-C $^{16}$ H $_2$ ), 3,71 (m (singlete aparente), 8 H, N-CH $_2$ -CH $_2$ -Cl), 3,66 (s, 3 H, CH $_3$ ), 2,85 (t, 7,3 Hz, 2 H, C $^{12}$ H $_2$ ), 2,51 (t, a., 6 Hz, 2 H, C $^{17}$ H $_2$ -piperidina + DMSO), 2,46 (t, 7,3 Hz, 2 H, COOR-C $^{14}$ H $_2$ ), 2,39 (a, 4 H, C $^{18,22}$ H $_2$ ), 2,02 (pent., 7,3 Hz, 2H, COOR-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ ), 1,45 (m, 4 H, C $^{19,21}$ H $_2$ ), 1,35 (m, 2 H, C $^{20}$ H $_2$ ).
- 30  $^{13}\text{C}$ -{H}-RMN (126 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  = 173 (COOR), 154 (C $^2$ ), 143 (C $^6$ ), 142 (C $^4$ ), 129 (C $^9$ ), 110,1 (C $^8$ ), 109,9 (C $^7$ ), 102 (C $^5$ ), 61 (C $^{16}$ ), 57 (C $^{17}$ ), 54 (C $^{18,22}$ ), 53,5 (C $^{10,10'}$ ), 41 (C $^{11,11'}$ ), 33 (C $^{14}$ ) 29 (C $^{23}$ , CH $_3$ ), 25,6 (C $^{12}$ ), 25,5 (C $^{19,21}$ ), 24 (C $^{20}$ ), 22 (C $^{13}$ ).
- 35 HPLC-MS: m/z = 469 (M + H $^+$ ).  
HPLC: pico a los 3,71 min de tiempo de retención.  
IR (solución en CHCl $_3$ ): número de onda = 2942 (s, CH), 1729 (s, C=O), 1629 (m), 1591(m), 1496 (s), 1444 (m), 1405 (m), 1387 (w), 1353 (m), 1305 (m), 1251 (m), 1154 (s), 1102 (w), 1041 (w), 1011 (w), 976 (w), 917 (w), 835 (w).
- 40

### d) Pirrolidinetiléster de bendamustina

- 45 *Pirrolidinetiléster de bendamustina* (nomenclatura de la IUPAC: 4-(5-(bis(2-cloroetil)amino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)butanoato de 2-(pirrolidin-1-il)etilo) que tiene la fórmula estructural



La síntesis se realizó de forma análoga al Ejemplo 1a), en la que los materiales de partida se aplicaron en las siguientes cantidades:

5

base de bendamustina (1,0 g, 2,79 mmol), pirrolidinoetanol (390 mg, 3,51 mmol), DMAP (20 mg), N,N'-Diciclohexilcarbodiimida (0,66 g, 3,05 mmol).

rendimiento: 590 mg (1,32 mmol, 47,5 %) de un aceite de color ligeramente amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  = 7,33 (d, 8,8 Hz, 1 H, H<sup>8</sup>), 6,93 (d, 2,2 Hz, 1 H, H<sup>5</sup>), 6,79 (dd, 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H, H<sup>7</sup>), 4,13 (t, 5,9 Hz, 2 H, C<sup>16</sup>H), 3,71 (m (singlete aparente), 8 H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl), 3,66 (s, 3 H, C<sup>23</sup>H<sub>3</sub>), 2,84 (t, 7,3 Hz, 2 H, C<sup>12</sup>H<sub>2</sub>), 2,64 (t, 5,9 Hz, 2 H, C<sup>17</sup>H<sub>2</sub>), 2,49 (m, 6 H, C<sup>14</sup>H<sub>2</sub> + C<sup>18,21</sup>H<sub>2</sub>), 2,02 (pent., 7,3 Hz, 2H, C<sup>13</sup>H<sub>2</sub>), 1,66 (m, 4 H, C<sup>19,20</sup>H<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ -{H}-RMN (126 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  = 173 (COOR), 155 (C<sup>2</sup>), 144 (C<sup>6</sup>), 143 (C<sup>4</sup>), 129 (C<sup>9</sup>), 111 (C<sup>8</sup>), 110 (C<sup>7</sup>), 103 (C<sup>5</sup>), 63 (C<sup>16</sup>), 54,2-54,3 (C<sup>10,10'</sup> + C<sup>18,22</sup>), 54 (C<sup>17</sup>), 42 (C<sup>11,11'</sup>), 33 (C<sup>14</sup>), 30 (C<sup>23</sup>, CH<sub>3</sub>), 26 (C<sup>12</sup>), 24 (C<sup>19,20</sup>), 23 (C<sup>13</sup>).

15

HPLC-MS: m/z = 455 (M + H<sup>+</sup>)

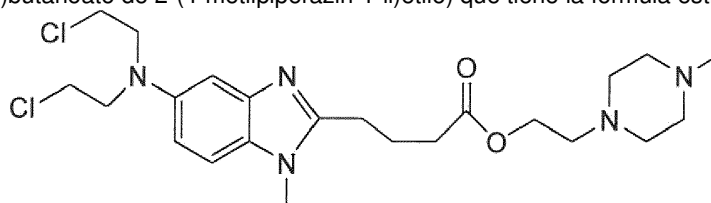
HPLC: pico a los 4,71 min de tiempo de retención.

IR (solución en CHCl<sub>3</sub>): número de onda = 2963 (s, CH), 2806 (m), 1729 (s, C=O), 1629 (m), 1591(m), 1496 (s), 1462 (m), 1405 (m), 1353 (m), 1251 (m), 1153 (s). 1102 (w), 1020 (w), 976 (w), 874 (w), 835 (w).

20

#### e) Metilpiperazinetiléster de Bendamustina

Se preparó metilpiperazinetiléster de bendamustina (nomenclatura de la IUPAC: 4-(5-(bis(2-cloroetil)amino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)butanoato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo que tiene la fórmula estructural



25

de forma análoga al Ejemplo 1a), en la que los materiales de partida se aplican en las siguientes cantidades:

base de bendamustina (1,0 g, 2,79 mmol), metilpiperazinoetanol (555 mg, 3,35 mmol), DMAP (20 mg), N,N'-Diciclohexilcarbodiimida (0,68 g, 3,29 mmol).

30

Rendimiento: 1,0 g (2,06 mmol, 74,0 %) de un aceite de color ligeramente amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  = 7,33 (d, 8,8 Hz, 1 H, H<sup>8</sup>), 6,93 (d, 2,2 Hz, 1 H, H<sup>5</sup>), 6,79 (dd, 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H, H<sup>7</sup>), 4,11 (t, 5,9 Hz, 2 H, C<sup>16</sup>H), 3,71 (m (singlete aparente), 8 H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl), 3,66 (s, 3 H, C<sup>23</sup>H<sub>3</sub>), 2,84 (t, 7,3 Hz, 2 H, C<sup>12</sup>H<sub>2</sub>), 2,51 (t, 6 Hz, 2 H, C<sup>17</sup>H<sub>2</sub>), 2,47 (t, 7,3 Hz, 2 H, C<sup>14</sup>H<sub>2</sub>), 2,40 (a, 2 H, C<sup>18,21</sup>H<sub>2</sub>), 2,26 (a, 2 H, C<sup>19,20</sup>H<sub>2</sub>), 2,13 (s, 3 H, C<sup>22</sup>H<sub>3</sub>), 2,02 (pent., 7,3 Hz, 2H, C<sup>13</sup>H<sub>2</sub>).

35

$^{13}\text{C}$ -{H}-RMN (126 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  = 173 (COOR), 154 (C<sup>2</sup>), 143 (C<sup>6</sup>), 142 (C<sup>4</sup>), 129 (C<sup>9</sup>), 110,1 (C<sup>8</sup>), 109,9 (C<sup>7</sup>), 102 (C<sup>5</sup>), 61 (C<sup>16</sup>), 56 (C<sup>17</sup>), 55 (C<sup>18,21</sup>), 54 (C<sup>10,10'</sup>), 53 (C<sup>19,20</sup>), 46 (C<sup>22</sup>H<sub>3</sub>), 41 (C<sup>11,11'</sup>), 33 (C<sup>12</sup>), 29 (C<sup>23</sup>, CH<sub>3</sub>), 26 (C<sup>12</sup>), 22 (C<sup>13</sup>).

HPLC-MS: m/z = 484 (M + H<sup>+</sup>).

HPLC: pico a los 5,27 min de tiempo de retención.

40

IR (solución en CHCl<sub>3</sub>): número de onda = 2945 (s, CH), 2806 (s), 1729 (s, C=O), 1629 (m), 1592 (m), 1496 (s), 1459 (m), 1405 (m), 1354 (m), 1284 (m), 1234 (m), 1153 (s), 1101 (w), 1013 (w), 835 (w).

45

**Ejemplo 2: Preparación de compuestos de fórmula II****a) Éster metílico de Bendamustina**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml de tres bocas equipado con una barra de agitación magnética, un termómetro interno y un condensador de reflujo con válvula de aceite se cargó con oxiclورو de fósforo (101 g, 60,0 ml, 657 mmol) y se calentó a una temperatura interna de aproximadamente 60 °C-70 °C. SE añadió en porciones DHBM (30 g, 89,4 mmol). Después de que la adición se completara, la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo y la agitación continuó durante 15 min más. Se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente y se añadió 1,2-dimetoxietano (67,5 ml) con agitación (Solución 1). Un matraz de fondo redondo de 1000 ml de tres bocas se cargó con bicarbonato potásico (321,8 g, 3215 mmol) y agua potable (394 ml). La Solución 1 se añadió lentamente con agitación, manteniendo una temperatura interna de aproximadamente 20 °C a 30 °C, después de lo cual la agitación continuó durante 60 min más. El sólido resultante se aisló, se lavó con agua (4 x 75 ml) y se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 71,6 g, húmedo.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ = 7,32 (d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, 1H, arom. R<sub>2</sub>NCCH=CH), 6,93 (d, <sup>4</sup>J = 1,6 Hz, 1H, arom. R<sub>2</sub>NCCH), 6,79 (dd, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, <sup>4</sup>J = 1,6 Hz, 1H, arom. R<sub>2</sub>NCCH=CH), 3,71 (s, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 3,65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 3,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 2,83 (t, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Éster), 2,49 (t, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Éster), 2,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Éster).

<sup>13</sup>C-{H}-RMN (125,77 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ = 173,6 (COOMe), 154,8 (arom.), 143,8 (arom.), 142,7 (arom.), 129,8 (arom.), 110,6 (arom.), 110,4 (arom.), 102,7 (arom.), 54,0 (2 x CH<sub>2</sub>Cl), 51,7 (OCH<sub>3</sub>), 41,9 (2 x CH<sub>2</sub>N), 33,1 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>3</sub>), 26,0 (CH<sub>2</sub>), 22,5 (CH<sub>2</sub>).

HPLC: pico a los 2,18 min de tiempo de retención.

**20 b) Éster etílico de bendamustina**

Un matraz de fondo redondo de 500 ml de tres bocas equipado con una barra de agitación magnética, un termómetro interno y un condensador de reflujo con válvula de aceite se cargó con oxiclورو de fósforo (134 g, 80,0 ml, 874 mmol) y se calentó a una temperatura interna de aproximadamente 60 °C-70 °C. Se añadió en porciones DHBE (40 g, 114 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo y la agitación continuó durante 15 min más. Se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente y se añadió 1,2-dimetoxietano (90 ml) con agitación (Solución 1). Un matraz de fondo redondo de 2000 ml de tres bocas se cargó con bicarbonato potásico (412,1 g, 4115 mmol) y agua potable (525 ml). La Solución 1 se añadió lentamente con agitación, manteniendo una temperatura interna de aproximadamente 20 °C a 30 °C, después de lo cual la agitación continuó durante 60 min más. El sólido resultante se aisló, se lavó con agua (4 x 100 ml) y se usó sin purificación adicional. (El producto puede secarse opcionalmente al vacío a temperaturas de no más de 40 °C. Rendimiento (húmedo): 89,26 g; seco calculado: 46,3 g, >100 %; (el producto normalmente contiene agua residual incluso después del secado).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ = 7,73 (d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, 1H, arom. R<sub>2</sub>NCCH=CH), 6,92 (d, <sup>4</sup>J = 2,3 Hz, 1H, arom. R<sub>2</sub>NCCH), 6,78 (dd, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, <sup>4</sup>J = 2,3 Hz, 1H, arom. R<sub>2</sub>NCCH=CH), 4,04 (c, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,70 (s, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 3,65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 2,92 (t, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Éster), 2,44 (t, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Éster), 2,00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Éster).

<sup>13</sup>C-{H}-RMN (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ = 172,7 (COOEt), 154,4 (arom.), 143,4 (arom.), 142,3 (arom.), 129,3 (arom.), 110,2 (arom.), 110,0 (arom.), 102,3 (arom.), 59,8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53,6 (2 x CH<sub>2</sub>Cl), 41,5 (2 x CH<sub>2</sub>N), 32,9 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>3</sub>), 25,7(CH<sub>2</sub>), 22,2 (CH<sub>2</sub>), 14,2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

HPLC: pico a los 2,14 min de tiempo de retención.

LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 386,2 (M + H<sup>+</sup>; Intensidad relativa al 100 %)

**c) Éster propílico de bendamustina**

Se suspendió bendamustina HCl x H<sub>2</sub>O (1 g) en propanol (5 ml). Se añadió ácido clorhídrico (37 %, ~0,2 ml) y la mezcla agitada se calentó a la temperatura de reflujo durante 5 h. Después de esto, se añadió la solución de producto a bicarbonato potásico (0,6 g) en RO-agua (50 ml); el valor de pH final estaba entre 7 y 8. El producto precipitó ya en forma de un sólido, que se aisló por filtración, se lavó con RO-agua (3 x 1 ml) y se secó en la campana extractora. El sólido obtenido se aisló por filtración; rendimiento: 0,85 g.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ = 7,32 (d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, 1 H, arom. R<sub>2</sub>NCCH=CH), 6,92 (d, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz, 1H, Arom. R<sub>2</sub>NCCH), 6,78 (dd, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, <sup>4</sup>J = 2,3 Hz, 1 H, Arom. R<sub>2</sub>NCCH=CH), 3,96 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz, CH<sub>2</sub> propilo), 3,70 ("s", 8H, 2 x NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 3,65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 2,83 (t, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>imidaz.</sub>), 2,46 (t, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2,01 (tt, <sup>3</sup>J = 7,3, 7,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,56 (tc, <sup>3</sup>J = 7,3, 6,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 0,87 (t, <sup>3</sup>J = 7,4, 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> propilo).

<sup>13</sup>C-{H}-RMN (150 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>, ppm): δ = 172,62 (COO), 154,26 (CN<sub>2</sub>), 143,20 (C arom.), 142,18 (C arom.), 129,19 (C arom.), 110,07 (CH arom.), 109,84 (CH arom.), 102,16 (CH arom.), 65,20 (CH<sub>2</sub> propilo), 53,42 (2 x CH<sub>2</sub>Cl), 41,36 (2 x CH<sub>2</sub>N), 32,75 (CH<sub>2</sub>COO), 29,31 (CH<sub>3</sub>N), 25,54 (CH<sub>2</sub>-C(imidazol)), 22,06 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21,45 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> propilo), 10,19 (CH<sub>3</sub> propilo).

HPLC: pico a los 2,12 min de tiempo de retención.  
 LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 400,2 (M + H<sup>+</sup>; Intensidad relativa al 100 %)

#### d) Éster isopropílico de bendamustina

5

Se suspendió bendamustina HCl x H<sub>2</sub>O (1 g, 2,83 mmol) en iso-propanol (5 ml). Se añadió ácido clorhídrico (0,3 ml; 8 N en iso-propanol) y la mezcla agitada se calentó a la temperatura de reflujo durante 5 h. Después de esto, se añadió la solución de producto a bicarbonato potásico (0,6 g) en RO-agua (50 ml); el valor de pH final estaba entre 7 y 8, dando como resultado la formación de un aceite. La emulsión se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 +

10

20 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida en un evaporador rotatorio (0,9 g, cristalino, material en bruto). El sólido se suspendió con metil-terc butil-éter (5 ml), se aisló por filtración, se lavó con metil-terc butil-éter frío (2 x 0,8 ml) y se secó en la campana extractora. Rendimiento: 0,47 g.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ = 7,32 (d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, 1H, Arom. R<sub>2</sub>NCCH=CH), 6,92 (d, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz, 1H, Arom. R<sub>2</sub>NCCH), 6,78 (dd, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, <sup>4</sup>J = 2,3 Hz, 1 H, Arom. R<sub>2</sub>NCCH=CH), 4,88 (sept., 1H, <sup>3</sup>J = 6,3 Hz, CH isopropilo), 3,70 ("s", 8H, 2 x NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 3,66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 2,82 (t, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>imidaz.</sub>), 2,41 (t, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 1,99 (tt, <sup>3</sup>J = 7,3, 7,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,17 (d, <sup>3</sup>J = 6,3 Hz, 6H, CH<sub>3</sub> (isopropilo)).

<sup>13</sup>C-{H}-RMN (150 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>, ppm): δ = 172,18 (COO), 154,41 (CN<sub>2</sub>), 143,31 (C arom.), 142,33 (C arom.), 129,32 (C arom.), 110,23 (CH arom.), 110,01 (CH arom.), 102,29 (CH arom.), 67,09 (CH isopropilo), 53,57 (2 x CH<sub>2</sub>Cl), 41,50 (2 x CH<sub>2</sub>N), 33,21 (CH<sub>2</sub>COO), 29,47 (CH<sub>3</sub>N), 25,68 (CH<sub>2</sub>), 22,26 (CH<sub>2</sub>), 21,69 (CH<sub>3</sub> isopropilo).

HPLC: pico a los 2,12 min de tiempo de retención.  
 LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 400,2 (M + H<sup>+</sup>; Intensidad relativa al 100 %)

#### e) Éster butílico de bendamustina

25

Se suspendió bendamustina HCl x H<sub>2</sub>O (1 g) en butanol (5 ml). Se añadió ácido clorhídrico (ac., 37 %, ~0,2 ml) y la mezcla agitada se calentó a la temperatura de reflujo durante 5 h. Después de esto, la solución de producto se añadió a bicarbonato potásico (0,6 g) en RO-agua (50 ml); el valor de pH final estaba entre 7 y 8, dando como resultado la formación de un aceite. La emulsión se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 + 20 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida con un evaporador rotatorio. El producto se obtuvo en forma de un aceite; rendimiento: 0,95 g.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ = 7,32 (d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, 1H, Arom. R<sub>2</sub>NCCH=CH), 6,92 (d, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz, 1H, Arom. R<sub>2</sub>NCCH), 6,78 (dd, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, <sup>4</sup>J = 2,3 Hz, 1 H, Arom. R<sub>2</sub>NCCH=CH), 4,00 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz, CH<sub>2</sub> butilo), 3,70 ("s", 8H, 2 x NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 3,65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 2,83 (t, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>imidaz.</sub>), 2,45 (t, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2,00 (tt, <sup>3</sup>J = 7,3, 7,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,53 (m, CH<sub>2</sub>(butilo)), 1,30 (m, CH<sub>2</sub>(butilo)), 0,88 (t, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> (butilo)).

<sup>13</sup>C-{H}-RMN (150 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>, ppm): δ = 172,74 (COO), 154,37 (CN<sub>2</sub>), 143,29 (C arom.), 142,34 (C arom.), 129,31 (C arom.), 110,23 (CH arom.), 110,00 (CH arom.), 102,26 (CH arom.), 63,57 (CH<sub>2</sub>O butilo), 53,57 (2 x CH<sub>2</sub>Cl), 41,49 (2 x CH<sub>2</sub>N), 32,90 (CH<sub>2</sub>COO), 30,26 (CH<sub>2</sub> butilo), 29,45 (CH<sub>3</sub>N), 25,68 (CH<sub>2</sub>-imidazol), 22,19 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO), 18,70 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> butilo), 13,62 (CH<sub>3</sub> butilo).

HPLC: pico a los 2,11 min de tiempo de retención.  
 LC-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 414,2 (M + H<sup>+</sup>; Intensidad relativa al 100 %)

#### Ejemplo 3: Determinación de la citotoxicidad

45

##### Procedimiento general

Para la determinación de la citotoxicidad se usaron dos ensayos diferentes dependiendo de las características de las células tratadas. Para las células en crecimiento adherente se usó el ensayo de cristal violeta<sup>[b]</sup>. En lugar de la eliminación completa del medio de cultivo condicionado se añadieron 100 µl de medio recién preparado, que contenía una concentración dos veces mayor de los compuestos de ensayo que la concentración final deseada 2-3 días después de sembrar las células a una densidad de aproximadamente 5000 células/pocillo (100 µl).

Para las células ligeramente adherentes y las células que crecen en suspensión, se usó el ensayo de MTT<sup>[a]</sup>. Las células en suspensión se sembraron a una densidad de 8000 células/pocillo (100 µl). En caso de las células en suspensión, se añadieron directamente 100 µl de medio, que contenía los compuestos de ensayo bendamustina HCl y mofetil éster de bendamustina (o éster metílico de bendamustina), después del sembrado de las células. Las células ligeramente adherentes se sembraron a una densidad de 5000 células/pocillo (100 µl) y se trataron como se

describe para el ensayo de cristal violeta.

En todos los casos, se midió una placa en ese momento, cuando se añadieron las sustancias (t<sub>0</sub>-placa). La solución de MTT (2,5 mg/ml) (PBS) se preparó recientemente para cada medición. Se añadieron 20 µl de esta solución por pocillo (100 µl) de cada placa en días posteriores. El periodo de incubación con MTT fue de 3 horas a 37 °C. Después de la incubación, las placas se centrifugaron, y el medio se retiró hasta un volumen residual de 50 µl por pocillo. Después, se añadieron 100 µl de DMSO, y las placas se agitaron durante 1 hora. La absorbancia se midió a una longitud de onda de 580 nm.

#### 10 Referencias:

<sup>[a]</sup> Mosmann T; Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assay; J. Immunol. Methods 1983, 65: 55-63

15 <sup>[b]</sup> Bernhardt G, Reile H, Bimbock H, Spruss T, Schönenberger H. Standardized kinetic microassay to quantify differential chemosensitivity on the basis of proliferative activity. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1992, 118: 35-43

#### Citotoxicidad de mofetil éster de bendamustina

20 Se trataron ocho líneas celulares cancerosas humanas diferentes de acuerdo con el procedimiento general anterior para la determinación comparativa de la citotoxicidad de la bendamustina-HCl y mofetil éster de bendamustina. Los resultados de este ensayo de citotoxicidad comparativo se resumen en la Tabla 1 que se indica a continuación:

25 Tabla 1: Comparación de los valores de CI<sub>50</sub> (errores como intervalos de confianza al 95 %) de bendamustina-HCl y mofetil éster de bendamustina después de una exposición a largo plazo (96 h) de diferentes tipos de células cancerosas humanas

Línea celular	Entidad tumoral	Código ATCC	CI <sub>50</sub> de bendamustina -HCl [µM]	CI <sub>50</sub> de mofetil éster de bendamustina [µM]	relación
Jurkat <sup>[a]</sup>	Leucemia aguda de linfocitos T	TIB-152	42,6 ± 5,6	4,2 ± 0,3	10,1
HEL92.1.7 <sup>[a]</sup>	Eritroleucemia	TIB-180	84,0 ± 7,7	3,4 ± 0,4	24,7
U-937 <sup>[a]</sup>	Linfoma histocítico	CRL-1593,2	91,9 ± 16,4	4,2 ± 0,9	21,9
MG-63 <sup>[b]</sup>	Osteosarcoma	CRL-1427	55 ± 3,3	3,4 ± 0,7	16,2
SK-ES1 <sup>[a]</sup>	Sarcoma de Ewing	HTB-86	11,0 ± 1,6	0,9 ± 0,2	12,2
LnCap clone FGC <sup>[a]</sup>	Cáncer de próstata (metástasis de un nódulo linfático subclavicular)	CRL-1740	71,6 ± 5,4	2,1 ± 0,6	34,1
Capan-1 <sup>[b]</sup>	Carcinoma pancreático	HTB-80	25,2 ± 5,4	1,3 ± 0,3	19,4
NCI-H460 <sup>[b]</sup>	Carcinoma broncogénico de células grandes	HTB-177	89,5 ± 10,4	8,6 ± 0,6	10,4

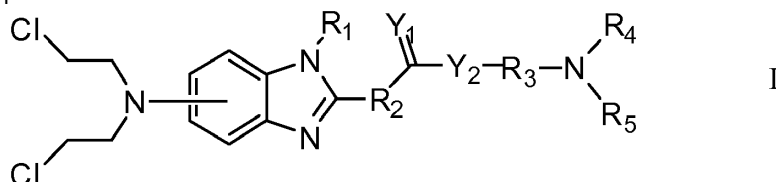
<sup>[a]</sup> Investigado en el ensayo de MTT (ref.: Mosmann T; Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assay; J. Immunol. Methods 1983, 65: 55-63)

<sup>[b]</sup> Investigado en el ensayo de cristal violeta (ref.: Bernhardt G, Reile H, Birnbock H, Spruss T, Schönenberger H. Standardized kinetic microassay to quantify differential chemosensitivity on the basis of proliferative activity. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1992, 118: 35-43)

30 Como será obvio a partir de los datos experimentales enumerados en la Tabla 1 anterior, el mofetil éster de bendamustina muestra una citotoxicidad notablemente mejorada en comparación con la bendamustina-HCl frente a todas las líneas celulares tumorales malignas humanas investigadas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que R<sub>1</sub> es alquilo C1-C3, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> independientemente entre sí representan alcanodiilo C1-C3, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan oxígeno, y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman una estructura anular junto con el nitrógeno situado entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, en la que la estructura anular se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolino.

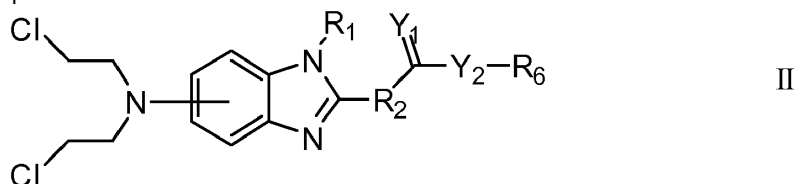
10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la estructura anular se selecciona entre el grupo que consiste en piperazina y morfolina, prefiriéndose morfolina.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que los átomos de la estructura anular formada por R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el nitrógeno situado entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> están sin sustituir, o sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, alquilsulfuro C1-C4, amino sin sustituir (-NH<sub>2</sub>), dialquilamino en el que alquilo es alquilo C1-C4; prefiriéndose alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4; y siendo más preferido una estructura anular sin sustituir.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es propanodiilo, R<sub>3</sub> es etanodiilo, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan oxígeno, y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman un resto morfolino junto con el nitrógeno situado entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en un tratamiento terapéutico de seres humanos y animales.

25 6. Un compuesto de fórmula II



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

30 R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> independientemente entre sí representan alquilo C1-C3, R<sub>2</sub> es alcanodiilo C1-C3, e Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan oxígeno para su uso en un tratamiento terapéutico de seres humanos o animales,

en la que el compuesto de fórmula II se usa en forma de una composición farmacéutica, con la condición de que se excluya una composición farmacéutica que contenga uno o más tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre el grupo que consiste en aceite de ricino polietoxilado o derivados del mismo, copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, o un sacárido o sacáridos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre el grupo que consiste en uno o varios monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, oligosacáridos cíclicos, polisacáridos y alcoholes sacáridos cuyo sacárido o sacáridos están contenidos en la composición farmacéutica en una relación en peso del compuesto de fórmula II con respecto al excipiente o excipientes de sacárido dentro de un intervalo de 1:1 a 5:1.

40 7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es propanodiilo, e Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan oxígeno.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que compuesto de fórmula I o II está en forma de una sal de adición de ácidos en la que el ácido se selecciona entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido glutámico, ácido (+)-L-tartárico, ácido cítrico, ácido (-)-L-málico, ácido DL-láctico, ácido L-ascórbico, ácido succínico, ácido adípico, ácido acético, ácido esteárico, ácido carbónico, ácido tiocianico, ácido glicerol-fosfórico, L-ácido aspártico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido

galactárico, ácido D-glucurónico, ácido glicólico, ácido D-gluco-heptónico, ácido hipúrico, ácido D-glucónico, ácido glutárico, ácido sebáico, ácido cáprico (decanoico), ácido láurico, ácido palmítico, ácido alginico, ácido benzoico, ácido nicotínico, ácido propiónico, ácido caprílico (octanoico), ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido ciclámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido dodecilsulfúrico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido oxálico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido panoico (embónico), ácido 2-oxoglutárico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido malónico, ácido gentísico, ácido lactobiónico, ácido (-)-L-piroglutámico, ácido oleico, ácido (+)-canfórico, ácido isobutírico y ácido orótico.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento terapéutico de enfermedades seleccionadas entre el grupo que consiste en leucemia aguda de linfocitos T, eritroleucemia, osteosarcoma de Ewing, carcinoma mamario (dependiente de hormonas), carcinoma del cuello uterino, cáncer colorrectal, meduloblastoma, glioblastoma y astrocitoma, melanoma maligno, linfoma histocítico, carcinoma pancreático, cáncer de próstata (metástasis de un nódulo linfático subclavicular), carcinoma broncogénico de células grandes, adenocarcinoma colorrectal y osteosarcoma; y en el que las enfermedades se seleccionan preferiblemente entre el grupo que consiste en leucemia aguda de linfocitos T, eritroleucemia, osteosarcoma de Ewing, melanoma maligno, linfoma histocítico, carcinoma pancreático, cáncer de próstata (metástasis de un nódulo linfático subclavicular), carcinoma broncogénico de células grandes, adenocarcinoma colorrectal y osteosarcoma; y más preferiblemente entre el grupo que consiste en osteosarcoma de Ewing, melanoma maligno, carcinoma pancreático, cáncer de próstata (metástasis de un nódulo linfático subclavicular), adenocarcinoma colorrectal y osteosarcoma.

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I y/o el compuesto de fórmula II de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 como un agente farmacéuticamente activo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para administración oral y/o parenteral.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 o 11, en la que la composición farmacéutica está libre de tensioactivo o tensioactivos no iónicos seleccionados entre el grupo que consiste en aceite de ricino polietoxilado o derivados del mismo, copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno y libre de sacárido o sacáridos seleccionados entre el grupo que consiste en uno o varios monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, oligosacáridos cíclicos, polisacáridos y alcoholes sacáridos.