

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 803**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 317/72 (2006.01)

C07D 319/08 (2006.01)

C07D 235/08 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2010 E 10733747 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2389375**

54 Título: **Derivados del ácido hidroxámico**

30 Prioridad:

28.02.2009 US 156496 P

15.10.2009 US 252156 P

23.01.2009 US 147002 P

17.10.2009 US 252652 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.09.2015

73 Titular/es:

EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)

2, avenue Charles de Gaulle

1653 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:

CHEN, YU y

CHEN, YI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 544 803 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido hidroxámico

Antecedentes

5 El cáncer es una de las enfermedades más mortales en la que las células de una parte del cuerpo experimentan un crecimiento incontrolado. De acuerdo con los últimos datos de la Sociedad Americana contra el Cáncer, el cáncer es la segunda causa más importante de muerte en los Estados Unidos (segunda solo con respecto a las enfermedades del corazón) y se ha cobrado más de 550.000 vidas en 2007. De hecho, se estima que el 50 % de todos los hombres y el 33 % de todas las mujeres que viven en los Estados Unidos desarrollarán algún tipo de cáncer a lo largo de su vida. Por tanto, el cáncer constituye una importante carga de la sanidad pública y representa un coste significativo en los Estados Unidos. Durante décadas, la cirugía, la quimioterapia y la radiación han sido los tratamientos establecidos para diversos cánceres. Los pacientes reciben normalmente una combinación de estos tratamientos dependiendo del tipo y extensión de su enfermedad. No obstante, la quimioterapia es la opción más importante para el paciente con cáncer cuando el tratamiento quirúrgico es imposible.

15 Los agentes alquilantes del ADN (por ejemplo las mostazas nitrogenadas o los complejos basados en platino) estaban entre los primeros agentes quimioterapéuticos aplicados racionalmente al tratamiento del cáncer. Los agentes alquilantes del ADN ejercen por lo general una actividad citotóxica formando aductos de ADN o entrecruzamientos entre las hebras de ADN en las condiciones presentes en las células, interfiriendo directamente con el ciclo reproductor de la célula. La mecloretamina, un análogo del gas mostaza y derivado de la investigación química de guerra durante la II Guerra Mundial, se ha usado en la quimioterapia del cáncer durante más de 60 años. Otras mostazas nitrogenadas aprobadas para el tratamiento del cáncer incluyen el clorambucilo, el melfalán, la ciclofosfamida, la ifosfamida, la bendamustina, la estramustina, y la uramustina. Algunas mostazas nitrogenadas nuevas, tales como el TH-302 y el PR-104, se encuentran todavía en fase de ensayos clínicos en humanos. Otra clase de agentes alquilantes del ADN ampliamente usada es la de los compuestos a base de platino que incluyen el cisplatino, el carboplatino, el oxaliplatino, el satraplatino, el picoplatino, el nedaplatino, el lobaplatino, y el heptaplatino (Markus Galanski, y col., *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 2075-2094).

25 Por ejemplo, el agente alquilante del ADN la bendamustina, sintetizada por primera vez en 1963, consiste en un grupo alquilante de la mostaza nitrogenada y un resto bencimidazol similar al de la purina (Barman Balfour JA, y col., *Drugs* 2001, 61: 631-640). La bendamustina ha demostrado tener una actividad sustancial frente a los linfomas de bajo grado (Herold M, y col., *Blood*, 1999, 94, Suppl 1: 262a), los mielomas múltiples (Poenisch W, y col., *Blood* 2000, 96, Suppl 1: 759a), y diversos tumores sólidos (Kollmannsberger C, y col., *Anticancer Drugs* 2000, 11: 535-539). También se ha comunicado que la bendamustina induce eficazmente la apoptosis en células de linfoma (Chow KU, y col., *Haematologica*, 2001, 86: 485-493). En marzo de 2008, la FDA concedió la autorización de comercialización de la bendamustina para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC). En octubre de 2008, la FDA concedió además la autorización de comercialización de la bendamustina para el tratamiento del linfoma no Hodgkin (LNH) indolente de células B que ha progresado durante o dentro de los seis meses de tratamiento con rituximab o un régimen que contiene rituximab. Actualmente la bendamustina está en fase de ensayo clínico para una variedad de indicaciones del cáncer, tales como la leucemia, el linfoma, el cáncer de pulmón de células pequeñas, el mieloma múltiple, el SMD, el cáncer de ovario, el cáncer de mama, y el cáncer de cerebro.

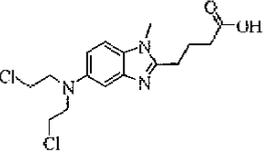
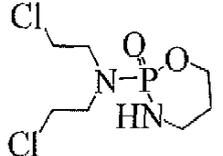
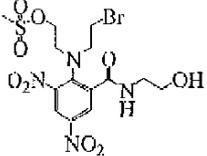
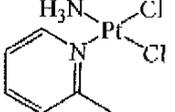
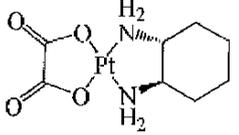
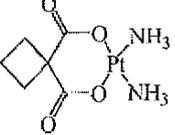
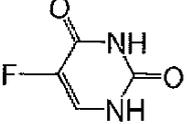
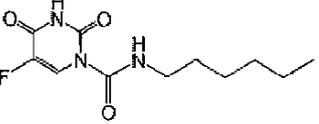
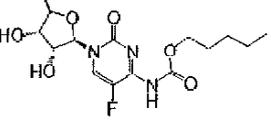
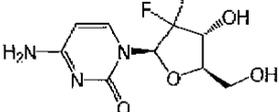
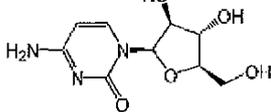
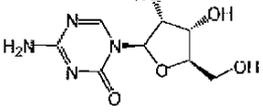
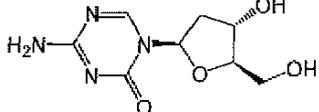
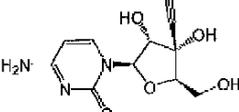
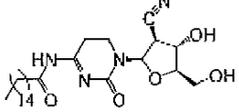
40 El cisplatino es otro agente alquilante del ADN ampliamente usado para el tratamiento del cáncer. Las propiedades de inhibición tumoral del cisplatino fueron comunicadas por primera vez en 1969 por Barnett Rosenberg cuatro años después de su trabajo pionero realizado con la intención original de investigar la influencia de un campo eléctrico sobre el crecimiento bacteriano y 125 años después de la primera síntesis del cisplatino por Michele Peyrone. Hoy día, el cisplatino ha llegado a ser uno de los fármacos anticancerígenos de más éxito y se ha usado en cerca del 50 % de todas las quimioterapias de tumores. Si bien el cisplatino de primera generación tiene un amplio espectro de actividad contra el cáncer, tiene también una importante toxicidad secundaria, y su uso clínico también puede estar limitado por la existencia o el desarrollo de resistencias. En un intento de superar estos problemas, varios miles de compuestos a base de platino se han sintetizado y cribado. La sustitución de los dos restos amino del cisplatino con el grupo diaminociclohexano (DACH) condujo un compuestos que tenían una buena actividad antitumoral y carecían de la resistencia cruzada con el cisplatino, si bien eran muy poco solubles en agua, limitando su potencial para el desarrollo clínico. Otras modificaciones dirigidas a mejorar la solubilidad en agua sustituyendo los restos cloro del cisplatino dieron como resultado el descubrimiento del oxaliplatino. (Joanne Graham y col., *Nature Reviews-Drug Discovery*, 2004, 3, 11-12). El oxaliplatino tiene un amplio espectro de actividad contra el cáncer y un perfil de seguridad mejor que el del cisplatino. Mostró también una carencia de resistencia cruzada con el cisplatino o el carboplatino (otro compuesto basado en el platino ampliamente usado), que se cree que resulta de las características químicas y estéricas de los aductos DACH-platino-ADN. Las observaciones de que el oxaliplatino, a diferencia del cisplatino y el carboplatino, era activo frente a diversas líneas celulares de cáncer de colon en el Panel de cribado de fármacos anticancerígenos del Instituto Nacional del Cáncer proporcionaron un impulso para su evaluación clínica en esta indicación. En 2002, el oxaliplatino se convirtió en el primer fármaco anticancerígeno basado en platino en ser aprobado por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento del cáncer colorrectal, una de las principales causas de muertes por cáncer en todo el mundo.

Los antimetabolitos son otra clase de quimioterapia usada ampliamente para el tratamiento del cáncer. “Antimetabolito” significa una sustancia que es estructuralmente similar a un metabolito natural crítico en una vía metabólica que lleva a la síntesis del ADN o del ARN, pero que actúa inhibiendo la finalización de dicha vía metabólica. Más específicamente, los antimetabolitos funcionan normalmente (1) compitiendo con los metabolitos por el sitio regulador o catalítico de una enzima clave en la síntesis del ADN o del ARN, o (2) sustituyendo un metabolito que se incorpora normalmente en el ADN o el ARN, y produciendo de este modo un ADN o un ARN que no puede soportar la replicación. Las principales categorías de los antimetabolitos incluyen (1) análogos del ácido fólico, que son inhibidores de la dihidrofolato reductasa (DHFR); (2) análogos de la purina, que imitan a las purinas naturales (adenina o guanina) pero que son estructuralmente diferentes de modo que inhiben competitivamente o irreversiblemente el procesamiento nuclear del ADN o del ARN; y (3) análogos de la pirimidina, que imitan a las pirimidinas naturales (citosina, timidina, y uracilo) pero que son estructuralmente diferentes de modo que inhiben competitivamente o irreversiblemente el procesamiento nuclear del ADN o del ARN. Los fármacos antimetabolito típicos incluyen los antifolatos (tales como la aminopterina, el metotrexato, el pemetrexed y el raltitrexed), análogos de la purina (tales como la cladribina, la clofarabina, la fludarabina, la mercaptopurina, la pentostatina, y la tioguanina), y análogos de la pirimidina (tales como la citarabina, la decitabina, el fluorouracilo, la capecitabina, la floxuridina, la gemcitabina, la enocitabina, y la sapacitabina). Algunos de estos antimetabolitos, por ejemplo, el metotrexato, el fluorouracilo, y la gemcitabina, son la piedra angular de la quimioterapia moderna.

El fluorouracilo (5-FU), por ejemplo, es un antimetabolito y se ha estado usando como quimioterapia contra el cáncer durante aproximadamente 40 años. Como análogo de la pirimidina, se transforma dentro de la célula en diferentes metabolitos citotóxicos que se incorporan en el ADN o el ARN, induciendo finalmente la detención del ciclo celular y la apoptosis inhibiendo la capacidad de las células para sintetizar el ADN. Como muchos fármacos anticancerígenos, los efectos del 5-FU se sienten en todo el sistema pero inciden mucho más en la división rápida de células que hacen un uso más intenso de su maquinaria de síntesis de nucleótidos, tales como las células cancerosas. Alguno de los usos principales del 5-FU es en el cáncer colorrectal y el cáncer de mama, en los que ha sido la forma establecida de quimioterapia durante décadas.

La gemcitabina es otro antimetabolito bien conocido y químicamente un análogo de nucleósido en el que los átomos de hidrógeno en los carbonos 2' de la desoxicitidina están sustituidos por átomos de flúor. Al igual que con el fluorouracilo y otros análogos de las pirimidinas, el fármaco reemplaza uno de los bloques de construcción de los ácidos nucleicos durante la replicación del ADN. El proceso detiene el crecimiento tumoral, ya que los nuevos nucleósidos no pueden unirse al nucleósido “defectuoso”, dando como resultado la apoptosis. La gemcitabina se usa en diversos carcinomas: el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cáncer pancreático, el cáncer de vejiga y el cáncer de mama.

La tabla siguiente muestra algunos ejemplos bien conocidos de fármacos de agentes alquilantes del ADN y de antimetabolitos para el tratamiento del cáncer. Si bien estos fármacos quimioterapéuticos convencionales han supuesto una contribución significativa al tratamiento del cáncer, las toxicidades que limitan la dosis y la resistencia al fármaco siguen siendo obstáculos importantes en el uso de estos fármacos. Por tanto, sigue existiendo una gran necesidad de investigación continua en este campo de la técnica sobre derivados nuevos de estos fármacos con actividades anticancerígenas mejoradas.

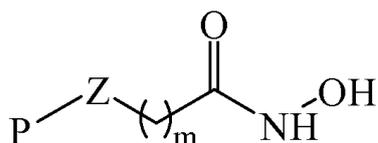
 Bendamustina	 Ciclofosfamida	 PR-104
 Picoplatino	 Oxaliplatino	 Carboplatino
 Fluorouracilo	 Carmofur	 Capecitabina
 Gemcitabina	 Citarabina	 Azacitidina
 Decitabina	 TAS-106	 Sapacitabina

5 El documento WO-A-2008/050125 divulga ácidos hidroxámicos que tienen cierta actividad inhibitora frente a la histona desacetilasa (HDAC). Paris y col., *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 1505-1529 y Miller y col., *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 5097-5116 son ambos artículos de revistas que discuten los inhibidores de la HDAC.

Sumario

10 La presente invención se relaciona con una nueva clase de derivados del ácido hidroxámico de los fármacos quimioterapéuticos convencionales tales como los fármacos de agentes alquilantes del ADN y de antimetabolitos. La presente invención se basa en el descubrimiento inesperado de que determinados derivados hidroxámicos muestran actividades antitumorales mejoradas cuando se comparan con las actividades del fármaco quimioterapéutico parental. Por tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar un paciente que tiene un tumor. Los compuestos de la invención pueden ser útiles también en la prevención y el tratamiento de una enfermedad inmune.

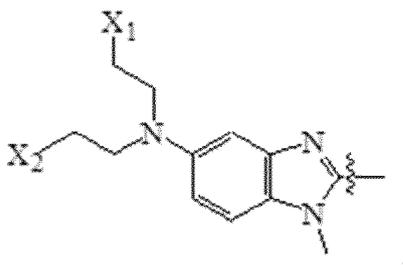
15 En un aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto hidroxámico de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula I

en la que:

20 Z está ausente;
m es 5, 6, 7, o 8;
P es



y

cada uno de X_1 y X_2 , de modo independiente, es halógeno o OSO_2R_c , en el que R_c es alquilo, alqueno o alquínilo.

- 5 Los compuestos descritos anteriormente incluyen los propios compuestos, así como sus sales, sus solvatos, y sus profármacos, si es pertinente. Una sal, por ejemplo, se puede formar entre un anión y un grupo cargado positivamente (por ejemplo, amino) de un compuesto hidroxámico de la presente invención. Los aniones adecuados incluyen el cloruro, el bromuro, el yoduro, el sulfato, el bisulfato, el sulfamato, el nitrato, el fosfato, el citrato, el metanosulfonato, el trifluoroacetato, el glutamato, el glucuronato, el glutarato, el malato, el maleato, el succinato, el fumarato, el tartrato, el tosilato, el salicilato, el lactato, el naftalenosulfonato, y el acetato. Análogamente, una sal se puede formar también entre un catión y un grupo cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) de un compuesto hidroxámico de la presente invención. Los cationes adecuados incluyen el ion sodio, el ion potasio, el ion magnesio, el ion calcio, y un catión amonio tal como un ion tetrametilamonio. Los compuestos hidroxámicos de la presente invención incluyen también las sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternarios. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, los cuales, tras ser administrados a un sujeto, son capaces de proporcionar los compuestos hidroxámicos activos descritos en el presente documento.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, los compuestos pueden existir en forma de diastereómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos. Cada uno de los átomos de carbono asimétricos puede estar en la configuración R o S y ambas de estas configuraciones están dentro del ámbito de la invención.

También dentro del ámbito de la presente invención está una composición farmacéutica que contienen uno o más de los compuestos hidroxámicos de Fórmula (I) anteriormente descritos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable, preferentemente para su uso en el tratamiento de un trastorno inmune o neoplásico.

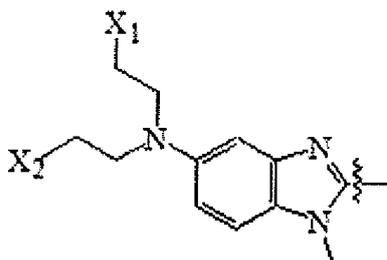
25 La invención engloba cualquier sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos hidroxámicos anteriormente descritos. También se contempla un compuesto modificado de uno cualquiera de tales compuestos hidroxámicos que incluye una modificación que tiene una biodisponibilidad, estabilidad y/o solubilidad farmacéutica mejorada (por ejemplo, aumentada, mayor) comparada con la del compuesto sin modificar.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la descripción que sigue a continuación. Otras características, objetos, y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

Descripción detallada

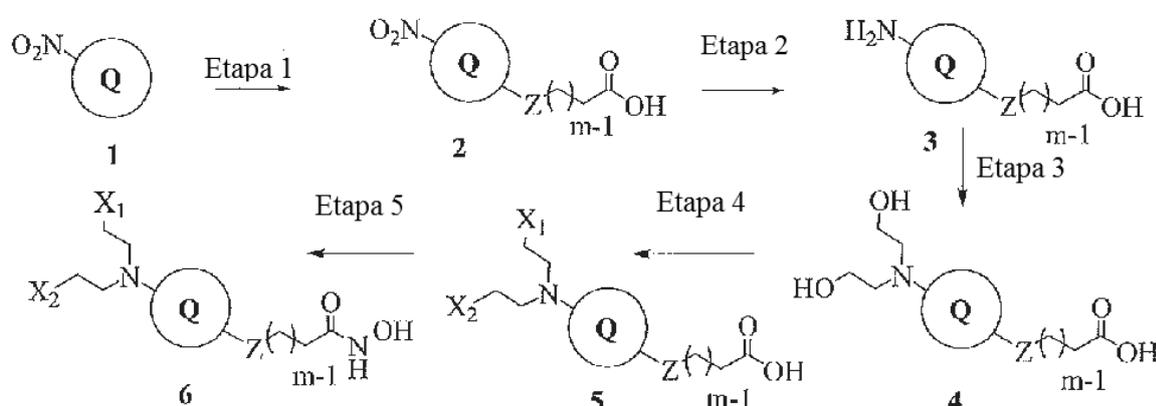
Compuestos ilustrativos descritos en el presente documento incluyen, si bien no se limitan a los mismos, los siguientes:

Los compuestos de Fórmula I en la que P es



en la que X₁ y X₂ son tal y como se definen en la sección del Sumario anterior, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema general 6 que sigue.

5 X₁, X₂, Z, y m en el Esquema general 6 son los mismos que los descritos en la sección del Sumario anterior.



Esquema 6

El material de partida (1), un anillo de N-metilbencimidazol Q sustituido con nitro, se puede acoplar con un ácido carboxílico apropiado para dar el intermedio (2), que se puede reducir posteriormente, por ejemplo con H₂, Pd/C, a un intermedio amino-sustituido (3). El intermedio resultante (3) se puede convertir fácilmente en el intermedio (4) y después en el intermedio (5) mediante técnicas convencionales de síntesis orgánica con un rendimiento elevado. La hidroxilaminación del intermedio (5) en NH₂OH puede producir el compuesto final (6).

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, los compuestos pueden existir en forma de diastereómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos. La síntesis de los compuestos puede emplear racematos, diastereómeros o enantiómeros como materiales de partida o como intermedios. Los compuestos diastereoméricos pueden separarse mediante métodos de cromatografía o cristalización. Análogamente, las mezclas enantioméricas pueden separarse usando las mismas técnicas u otras conocidas en la técnica. Cada uno de los átomos de carbono asimétricos puede estar en la configuración R o S y ambas de estas configuraciones están dentro del ámbito de la invención.

La invención se relaciona además con una composición farmacéutica y un uso de dicha composición para el tratamiento de un trastorno neoplásico en un mamífero que comprende un compuesto representado por la Fórmula I de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, en la que dicha enfermedad neoplásica se selecciona de entre el grupo que consiste en el cáncer de pulmón, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer del sistema nervioso central, el cáncer de próstata, el cáncer testicular, el cáncer colorrectal, el cáncer pancreático, el cáncer de hígado, el cáncer de estómago, el cáncer de las vías biliares, el cáncer de esófago, el tumor del estroma gastrointestinal, el cáncer de mama, el cáncer del cuello uterino, el cáncer de ovario, el cáncer de útero, la leucemia, los linfomas, el mieloma múltiple, el melanoma, el carcinoma de células basales, el carcinoma de células escamosas, el cáncer de vejiga, el cáncer renal, el sarcoma, el mesotelioma, el timoma, el síndrome mielodisplásico y la enfermedad mieloproliferativa.

Es bien conocido que la inmunosupresión es uno de los principales efectos secundarios de los agentes quimioterapéuticos. A dosis bajas, los agentes quimioterapéuticos se pueden usar para tratar enfermedades inmunes tales como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y la supresión de rechazos de trasplantes. El metotrexato, por ejemplo, un agente quimioterapéutico bien conocido recientemente se ha empezado a usar como tratamiento para algunas enfermedades autoinmunes, que incluyen la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Crohn, la psoriasis, la artritis psoriásica, la artritis reumatoide, y el escleroderma. Otro fármaco bien conocido la mitoxantrona se usa para tratar la esclerosis múltiple, más en particular el subconjunto conocido como la esclerosis

múltiple secundaria progresiva. Como tercer ejemplo, el agente alquilante del ADN la ciclofosfamida se ha usado en varias enfermedades no neoplásicas autoinmunes tales como el lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad con cambios mínimos, la artritis reumatoide severa, la granulomatosis de Wegener (con el nombre comercial de Citoxán), y la esclerosis múltiple (con el nombre comercial de Revinmune). Por tanto no es difícil imaginar que un compuesto representado por la Fórmula I de acuerdo con la presente invención podría ser usado para el tratamiento de una enfermedad inmune. La invención se relaciona además con una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad inmune en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato, un solvato, un profármaco, un metabolito activo, un enantiómero correspondiente, un racemato correspondiente, o un diastereómero correspondiente del mismo.

En una realización preferida, la enfermedad inmune se selecciona de entre el grupo que consiste en el rechazo de tejidos y órganos trasplantados, una enfermedad del injerto contra el huésped, una enfermedad autoinmune inflamatoria, y una enfermedad autoinmune, en la que dicha enfermedad autoinmune se selecciona de entre el grupo que consiste en la encefalomiелitis aguda diseminada, la enfermedad de Addison, la espondilitis anquilosante, el síndrome del anticuerpo antifosfolípido, la anemia hemolítica autoinmune, la hepatitis autoinmune, la enfermedad autoinmune del oído interno, el penfigoide ampolloso, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Chagas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de Churg-Strauss, la dermatomiositis, la enfermedad de Crown, la diabetes mellitus tipo 1, la endometriosis, el síndrome de Goodpasture, la enfermedad de Graves, el síndrome de Guillain-Barré, la enfermedad de Hashimoto, la hidrosadenitis supurativa, la púrpura trombocitopénica idiopática, la cistitis intersticial, el lupus eritematoso, la morfea, la esclerosis múltiple, la miastenia gravis, la narcolepsia, la neuromiotonía, el pénfigo vulgar, la anemia perniciosa, la polimiositis, la cirrosis biliar primaria, la psoriasis, la artritis psoriásica, la artritis reumatoide, la esquizofrenia, el escleroderma, la arteritis temporal, la vasculitis, el vitíligo, y la granulomatosis de Wegener.

Definiciones:

El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-20 átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₁₀). Los ejemplos de alquilo incluyen, si bien no se limitan a los mismos, metilo, metileno, etilo, etileno, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, y t-butilo. El término "alqueniло" se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado que contienen 2-20 átomos de carbono (por ejemplo, C₂-C₁₀) y uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de alqueniло incluyen, si bien no se limitan a los mismos, etenilo, propenilo, y alilo. El término "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado que contienen 2-20 átomos de carbono (por ejemplo, C₂-C₁₀) y uno o más triples enlaces. Los ejemplos de alquinilo incluyen, si bien no se limitan a los mismos, etinilo, 1-propinilo, 1- y 2-butinilo, y 1-metil-2-butinilo.

"Amino" significa un resto de nitrógeno que tiene dos sustituyentes adicionales en el que cada sustituyente tiene un átomo de hidrógeno o de carbono alfa unido al nitrógeno. A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención que contienen restos amino pueden incluir derivados protegidos de los mismos. Los grupos protectores adecuados para los restos amino incluyen el acetilo, el terc-butoxicarbonilo, el benciloxicarbonilo, y similares.

"Biodisponibilidad" tal y como se usa en el presente documento es la fracción o porcentaje de una dosis administrada de un fármaco o composición farmacéutica que llega intacto a la circulación sistémica. En general, cuando una medicación se administra por vía intravenosa, su biodisponibilidad es del 100 %. Sin embargo, cuando una medicación se administra por otras vías (por ejemplo, por vía oral), su biodisponibilidad disminuye (por ejemplo, debido a una absorción incompleta y al metabolismo de primer paso). Los procedimientos para mejorar la biodisponibilidad incluyen un enfoque de profármaco, la síntesis de sales, la reducción del tamaño de partícula, la formación de complejos, un cambio de la forma física, las dispersiones sólidas, el secado por pulverización, y la extrusión por fusión en caliente.

"Halo" significa fluoro, cloro, bromo o iodo.

"Hidroxi" significa el radical -OH.

"Isómeros" significa compuestos que tienen idénticas fórmulas moleculares pero que son diferentes en cuanto a la naturaleza o a la secuencia de unión de sus átomos o a la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que se diferencian en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno del otro se denominan "diastereómeros" y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros" o, a veces, "isómeros ópticos". Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral". Un compuesto con un centro quiral tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta. Una mezcla de las dos formas enantioméricas se denomina una "mezcla racémica".

"Nitro" significa el radical -NO₂.

"Derivados protegidos" significa derivados de inhibidores en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de inhibidores o por sí mismos pueden ser activos como inhibidores. Una lista exhaustiva de los grupos protectores adecuados se puede encontrar en T. W.

Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999.

"Sustituidos o no sustituidos" significa que un resto dado puede consistir solo en sustituyentes de hidrógeno mediante las valencias disponibles (no sustituidos) o puede comprender adicionalmente uno o más sustituyentes que no son hidrógeno mediante las valencias disponibles (sustituidos) que de otro modo no se especifican por el nombre del resto dado.

"Animal" incluye humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, reses, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos, y similares) y no mamíferos (por ejemplo, pájaros, y similares).

"Enfermedad" específicamente incluye cualquier afección dañina de un animal o parte del mismo e incluye una afección dañina que puede estar causada por una terapia médica o veterinaria aplicada a ese animal, o que incide en ella, es decir, los "efectos secundarios" de tal terapia.

"Los agentes alquilantes del ADN" son capaces de formar aductos de ADN o entrecruzamientos entre las hebras de ADN en las condiciones presentes en las células. Ejemplos de agentes alquilantes del ADN incluyen (1) las mostazas nitrogenadas tales como la ciclofosfamida, la mecloretamina, la uramustina, el melfalán, el clorambucilo, y la ifosfamida; (2) un fármaco quimioterapéutico basado en platino tal como el cisplatino, el carboplatino, el oxaliplatino, y el satraplatino. Un fármaco quimioterapéutico basado en platino se denomina frecuentemente un agente alquilante, si bien no tiene un grupo alquilo y no puede llevar a cabo reacciones de alquilación. Se clasifica correctamente como similar a un alquilante.

"Farmacéuticamente aceptables" significa que es útil para la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica ni tampoco biológicamente o de otro modo indeseable e incluye que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano.

"Sales farmacéuticamente aceptables" significa las sales de los compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, tal y como se ha definido anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Tales sales incluyen las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos o con ácidos orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen también las sales de adición de base que se pueden formar cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas.

"Profármaco" significa un compuesto que se puede convertir metabólicamente *in vivo* en un inhibidor de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, un inhibidor que comprende un grupo hidroxilo se puede administrar en forma de un éster que se convierte mediante hidrólisis *in vivo* en el compuesto hidroxilo.

"Estabilidad" en general se refiere al periodo de tiempo durante el cual un fármaco mantiene sus propiedades sin pérdida de potencia. A veces se denomina periodo de validez. Los factores que afectan a la estabilidad del fármaco incluyen, entre otras cosas, la estructura química del fármaco, las impurezas en la formulación, el pH, el contenido de humedad, así como factores medioambientales tales como la temperatura, la oxidación, la luz, y la humedad relativa. La estabilidad se puede mejorar proporcionando modificaciones cristalinas y/o químicas adecuadas (por ejemplo, modificaciones de la superficies que pueden cambiar la cinética de hidratación; cristales diferentes que pueden tener propiedades diferentes), excipientes (por ejemplo, cualquier otra sustancia que no sea el principio activo en la forma de dosificación), condiciones de envasado, condiciones de almacenado, etc.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "tratar" se refiere a administrar un compuesto hidroxámico a un sujeto que tiene un trastorno inmune o neoplásico, o que tiene un síntoma del mismo o una predisposición al mismo, con el fin de sanar, curar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, corregir, o influir en el trastorno, los síntomas del mismo o la predisposición al trastorno. La expresión "una cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de agente activo que se requiere para conferir el efecto terapéutico pretendido en el sujeto. Las cantidades eficaces pueden variar, tal y como lo reconoce el experto en la materia, dependiendo de la vía de administración, el uso de excipientes, y la posibilidad de su uso conjunto con otros agentes. Un "sujeto" se refiere a un humano y un animal no humano. Los ejemplos de un animal no humano incluyen todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos, tales como primates no humanos (particularmente primates superiores), perros, roedores (por ejemplo, ratones o ratas), cobayas, gatos, y no mamíferos, tales como pájaros, anfibios, reptiles, etc. En una realización preferida, el sujeto es un humano. En otra realización, el sujeto es un animal experimental o un animal adecuado como modelo para una enfermedad.

UTILIDAD

Se ha de reconocer que los compuestos de la presente invención pueden estar presentes y se pueden administrar opcionalmente en forma de sales, solvatos y profármacos que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, está dentro del ámbito de la presente invención convertir los compuestos de la presente invención en sus sales farmacéuticamente aceptables derivadas de varios ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, y usarlos en forma de las mismas, de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los derivados profármaco de los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar modificando los sustituyentes de los compuestos de la presente invención que se convierten, por tanto, *in vivo* en un sustituyente

diferente. Se ha de indicar que en muchos casos, los propios profármacos caen también dentro del ámbito de la gama de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, los profármacos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto con un agente de carbamilación (por ejemplo, clorhidrato de 1,1-aciloxialquilcarbono, carbonato de para-nitrofenilo, o similares) o un agente de acilación. Otros ejemplos de los procedimientos para preparar profármacos se describen en Saulnier y col. (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985.

La invención engloba además composiciones farmacéuticas que comprende cualquier forma física sólida o líquida del compuesto de la invención. Por ejemplo, los compuestos pueden estar en forma cristalina, en forma amorfa, y tener cualquier tamaño de partícula. Las partículas pueden estar micronizadas, o pueden ser aglomeradas, gránulos particulados, polvos, aceites, suspensiones oleosas o cualquier otro modo de forma física sólida o líquida.

Cuando un compuesto de acuerdo con la presente invención muestra una solubilidad insuficiente, se pueden usar procedimientos para solubilizar los compuestos. Tales procedimientos son conocidos por el experto en la materia, e incluyen, si bien no se limitan a los mismos, el uso de co-disolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos, tales como el TWEEN, o la disolución en bicarbonato sódico acuoso.

Se puede usar una amplia variedad de composiciones junto con los compuestos de la presente invención. Tales composiciones pueden incluir, además de los compuestos de la presente invención, excipientes farmacéuticos convencionales, y otros agentes farmacéuticamente inactivos convencionales. Asimismo, las composiciones pueden incluir agentes activos además de los compuestos de la presente invención. Estos agentes activos adicionales pueden incluir compuestos adicionales de acuerdo con la invención, o uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos.

Asimismo, las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de formulaciones de liberación inmediata o de liberación controlada.

Se puede usar una amplia variedad de procedimientos de administración junto con los compuestos de la presente invención. Las composiciones que comprenden los compuestos de la presente invención se pueden administrar o coadministrar por vía oral, por vía parenteral, por vía intraperitoneal, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía transdérmica, por vía sublingual, por vía intramuscular, por vía rectal, por vía transbucal, por vía intranasal, mediante liposomas, mediante inhalación, por vía vaginal, por vía intraocular, mediante liberación local (por ejemplo mediante un catéter o un estent), por vía subcutánea, por vía intraadiposa, por vía intraarticular, o por vía intratecal. Los compuestos y/o composiciones de acuerdo con la invención también se pueden administrar o coadministrar en forma de dosificación de liberación lenta. Las composiciones pueden estar en forma sólida, semilíquida, líquida o gaseosa, formulada de un modo adecuado para la vía de administración que se va a usar. Para administración oral, las formulaciones orales sólidas adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, microgránulos, sobrecitos y efervescentes, polvos, y similares. Las formulaciones orales líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y similares. Para administración parenteral, se usa normalmente la reconstitución de un polvo liofilizado. El derivado de ácido hidroxámico de acuerdo con la presente invención se puede sintetizar de acuerdo con una variedad de esquemas de reacción. Algunos esquemas ilustrativos se proporcionan en el presente documento en los ejemplos. Otros esquemas de reacción pueden ser fácilmente elaborados por el experto en la materia.

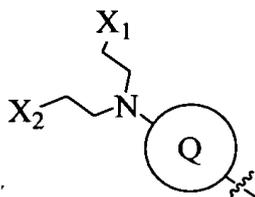
Se ha de entender que la invención no está limitada a las realizaciones particulares mostradas y descritas en el presente documento, sino que se pueden efectuar diversos cambios y modificaciones sin alejarse del espíritu y el ámbito de la invención tal y como se define en las reivindicaciones.

Ejemplos

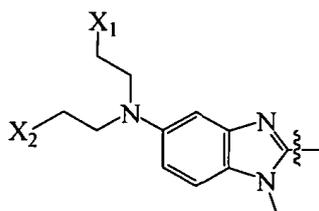
Cuando hay datos de RMN, los espectros de ^1H se obtuvieron en un dispositivo Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H), o Varian Gemini-300 (300 MHz), o XL400 (400 MHz) y se dan como ppm campo abajo del Me_4Si con el número de protones, multiplicidades, y constantes de acoplamiento en Hercios indicados entre paréntesis. Cuando hay datos de HPLC, los análisis se efectuaron usando un sistema Agilent 1100. Cuando hay datos de CL/EM, los análisis se efectuaron usando un sistema Agilent 6210 TOF CL/EM o un espectrómetro de masas Applied Biosystems API-100 y una columna Shimadzu SCL-10A LC: Altech platinum C18, 3 micrómetros, 33 mm x 7 mm DI; Las muestras se eluyeron usando un gradiente lineal de 0-100 % de acetonitrilo/pH 4,50, acetato de NH_4 200 mM durante 10 minutos con una velocidad de flujo de 3,0 ml/min. Los cromatogramas se generaron a lo largo del intervalo de 240-400 nm usando un detector de serie de diodos.

Ejemplo 6:

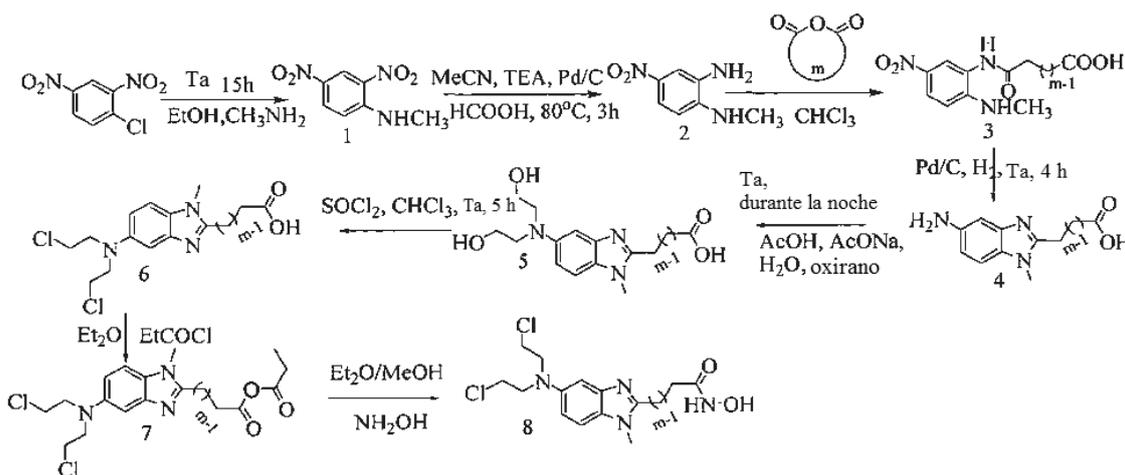
Los derivados del ácido hidroxámico con P representado por



se sintetizaron de acuerdo con el esquema sintético que sigue. En este ejemplo, Q es un grupo de Fórmula



5



10

Etapa 1: Se añadió metilamina (solución al 40 % p/p; 34 ml) a una solución de 1-cloro-2,4-dinitrobenzono (12,3 g, 61 mmol) en etanol (120 ml), a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo oleoso marrón se trató con agua caliente. El precipitado se filtró y se secó para dar un rendimiento de más del 95 % del producto 1.

15

Etapa 2: Se añadió Pd/C (10 %) a una solución de (2,4-dinitrofenil)metilamina 1 (12,14 g, 60,9 mmol) en acetonitrilo (35 ml) y trietilamina (36,4 ml). La mezcla se enfrió hasta -15 °C y se añadió después ácido fórmico (11,1 ml) en acetonitrilo (35 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y después se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto 2 en forma de un líquido rojo con un rendimiento de más del 95 %.

20

Etapa 3: Se mezcló el producto 2 (1,0 equiv.) y el anhídrido deseado (1,1 equiv.) en cloroformo y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto bruto 3 con un rendimiento de más del 95 %.

25

Etapa 4: Una solución del producto 3 (5,0 mmol) en EtOH (50 ml) y Pd/C (0,5 mmol) se agitó en atmósfera de H₂ durante 4 h a temperatura ambiente. El EtOH se eliminó a presión reducida y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con solución de NaCl, se destiló el H₂O y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

30

Etapa 5: Al producto 4 (4,2 mmol) y AcOH (25 ml) se añadió H₂O (25 ml). A la mezcla se añadió gota a gota oxirano lentamente y se agitó durante 3 h a 10 °C. Después la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo- H₂O fría y se destiló el H₂O y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

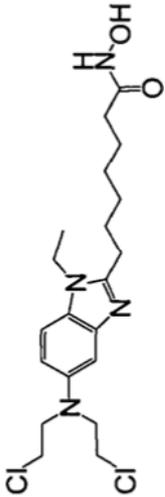
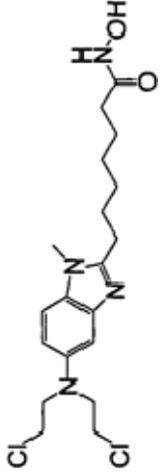
Etapa 6: A una solución del producto 5 (3,5 mmol) en CHCl₃ (30 ml) se añadió gota a gota SOCl₂ (4,5 mmol) durante 1 h mientras se enfriaba con hielo. Esta solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con H₂O y la solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre

MgSO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

Etapa 7: A una solución del ácido 6 (10 mmol) en dietil éter (30 ml) a 0 °C se añadieron cloroformiato de etilo (1,3 g, 12 mmol) y N-metilmorfolina (1,3 g, 13 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. El sólido se separó por filtración y el filtrado se usó en la etapa siguiente.

- 5 Etapa 8: El filtrado se añadió a hidroxilamina recién preparada (0,5 g, 15 mmol) en metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto final 8.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el esquema ligeramente modificado del Ejemplo 6.

Estructura	m/z [M+1] ⁺	Estructura	m/z [M+1] ⁺
 <chem>CN(C)C1=CN=C(C2=CC=C(C=C2)N1CCNCCl)C3=CC=CC=C3</chem>	429	 <chem>CCCCCCCC(=O)N(O)C1=CN=C(C2=CC=C(C=C2)N1CCN(C)C)CCNCCl</chem>	415

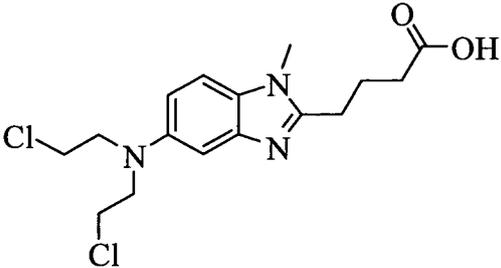
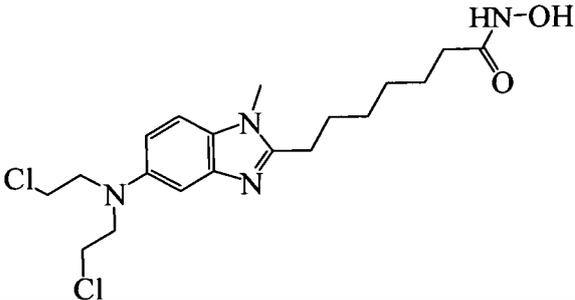
ENSAYOS BIOLÓGICOS:

(a) Inhibición de la actividad enzimática de la histona desacetilasa

El ácido hidroxámico es un agente quelante de metales bien conocido, especialmente para el átomo de Zn. El resto de ácido hidroxámico se ha mostrado como un elemento estructural clave en muchos inhibidores altamente potentes y selectivos frente a una variedad de metaloenzimas, tales como las metaloproteinasas de la matriz (MPM), la enzima convertidora del factor α de necrosis tumoral (TACE), la histona desacetilasa (HDAC), la peptidil deformilasa (PDF), una desintegrina y metaloproteinasa (ADAM), la UDP-3-O-[R-3-hidroximiristoil]-GlcNAc desacetilasa, la colagenasa del Clostridium histolyticum (CCh), la procolágeno C-proteinasa (PCP), y la agrecanasa. Muchas de estas metaloenzimas son dianas bien conocidas de enfermedades importantes, tales como la HDAC y la MPM. Todos los compuestos de ácido hidroxámico ilustrados en la solicitud se han ensayado frente a una o múltiples metaloenzimas. El siguiente protocolo se usa para ensayar los compuestos de la invención frente a las enzimas HDAC.

El tampón usado en este ensayo es HEPES 25 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1 mM y el sustrato es Boc-Lys(Ac)-AMC (sustrato Fluor-de-Lys, Cat. # KI-104) en una solución madre 50 mM en DMSO. La solución madre de enzima es 4 μ g/ml en el tampón. Los compuestos se pre-incuban (2 μ l en DMSO diluido hasta 13 μ l en el tampón para transferir a la placa de ensayo) con enzima (20 μ l de 4 μ g/ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente (35 μ l de volumen de pre-incubación). La mezcla se pre-incuba durante 5 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inicia llevando la temperatura hasta 37 °C y añadiendo 16 μ l de sustrato. El volumen de reacción total es de 50 μ l. La reacción se detiene a los 20 minutos mediante la adición de 50 μ l de un revelador, preparado según las instrucciones de Biomol (revelador Fluor-de-Lys, Cat. # KI-105). Se incuba una placa en la oscuridad durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de la lectura (λ_{EX} =360 nm, λ_{EM} =470 nm, Filtro de corte a 435 nm). Tales ensayos, llevados a cabo con un intervalo de dosis de los compuestos de ensayo, permiten la determinación de un valor aproximado de CI₅₀. Un inhibidor de la HDAC, el SAHA, se usó como compuesto de referencia. Todos los compuestos ilustrados en la solicitud muestran actividad inhibitora frente a una o más de las siguientes: HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9, HDAC10, y HDAC-11. Si bien las propiedades inhibitoras de los compuestos de la presente invención varían con los cambios estructurales tal y como se esperaba, la actividad generalmente mostrada por estos agentes está en el intervalo de CI₅₀ = 1 - 1000 nM.

Por ejemplo, lo que sigue es la estructura de un fármaco alquilante del ADN, la bendamustina, y su derivado del ácido hidroxámico correspondiente, el CY190602. La tabla siguiente lista los valores de CI₅₀ para la HDAC del derivado de ácido hidroxámico, el CY190602.

Bendamustina Fármaco alquilante del ADN parental		CY190602 Derivado hidroxámico de la bendamustina	
			
Subtipo de la HDAC	CY 190602 (nM)	SAHA (nM)	Bendamustina
HDAC-1	17	32	Sin actividad
HDAC-2	9	16	Sin actividad
HDAC-3	25	50	Sin actividad
HDAC-6	6	17	Sin actividad
HDAC-8	107	103	Sin actividad
HDAC-10	72	63	Sin actividad

(b) Ensayo de antiproliferación *in vitro*:

La antiproliferación celular se ensayó mediante un Sistema de ensayo de luminiscencia PerkinElmer ATPlite®. Las líneas celulares cancerosas se sembraron en placas con 10.000 células por pocillo en placas Costar de 96 pocillos

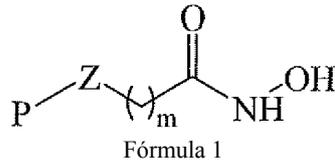
5 con diferente concentración de los compuestos durante 72 horas con un 5 % de FBS. A continuación, se reconstituyó un vial con solución del sustrato liofilizada añadiendo 5 ml de solución tampón para el sustrato y se agitó suavemente hasta que la solución fue homogénea. Se añadieron 50 µl de solución de lisis para células de mamífero a 100 µl de suspensión de células por pocillo de una microplaca y la placa se agitó durante cinco minutos en un agitador orbital a 700 rpm. Este procedimiento lisa las células y estabilizará el ATP. Seguidamente, se añadieron 50 µl de solución de sustrato a los pocillos y la microplaca se agitó durante cinco minutos en un agitador orbital a 700 rpm. Finalmente, se midió la luminiscencia mediante un Contador de Centelleo de placas PerkinElmer TopCount®. Tales ensayos, llevados a cabo con un intervalo de dosis de los compuestos de ensayo, permiten la determinación de un valor aproximado de la CI50 para el ensayo *in vitro* de antiproliferación celular de líneas celulares cancerosas. Si bien las propiedades inhibitoras de los compuestos de la presente invención varían con los cambios estructurales, tal y como se esperaba, la actividad generalmente mostrada por estos agentes está en el intervalo de CI50 = 0,01-200 µM.

15 Por ejemplo, la tabla siguiente lista los valores de CI50 de la Bendamustina y su derivado del ácido hidroxámico, el CY190602, en los ensayos de antiproliferación celular. Los presentes inventores han descubierto de modo sorprendente que, en muchas líneas celulares cancerosas tales como la RPMI8226, la MM1R, y la MM1S, las actividades antitumorales del derivado de ácido hidroxámico son significativamente mejores que las del fármaco parental, la bendamustina.

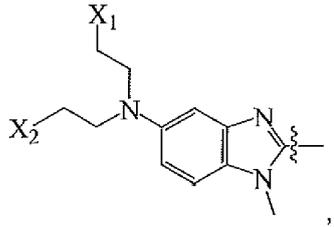
Línea celular	RPMI8226 (µM)	MM1S (µM)	MM1R (µM)
Bendamustina	400	119	100
CY190602	4,16	1,6	2,66
Relación	~X 100	~X 70	~X 35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

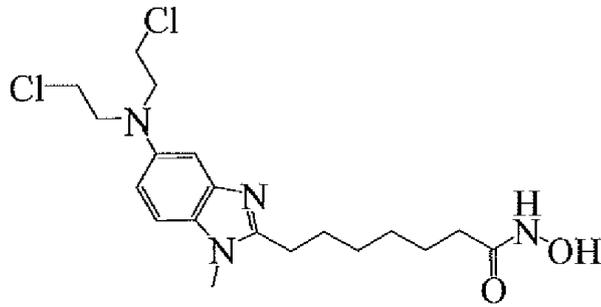
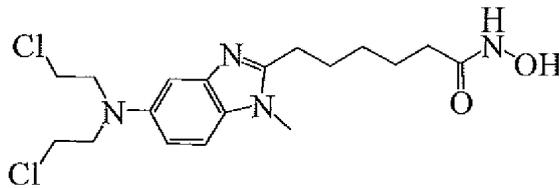


5 en la que Z está ausente; m es 5, 6, 7 u 8;
P es

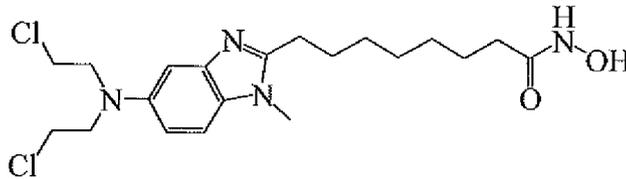


10 y cada uno de X₁ y X₂, de modo independiente, es halógeno u OSO₂R_c, en la que R_c es alquilo, alquenilo o alquinilo.

2. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es

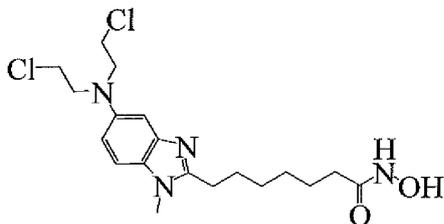


o



15

3. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, que es



4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la sal es cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenosulfonato o acetato.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica o una enfermedad inmune.
7. Un compuesto, sal o composición de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad neoplásica se selecciona de entre cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de las vías biliares, cáncer de esófago, tumor estromal gastrointestinal, cáncer de mama, cáncer del cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de útero, leucemia, linfomas, mieloma múltiple, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, cáncer de vejiga, cáncer renal, sarcoma, mesotelioma, timoma, síndrome mielodisplásico y enfermedad mieloproliferativa.