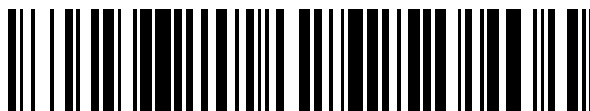


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 274**

51 Int. Cl.:

C07D 213/56 (2006.01)
C07C 233/51 (2006.01)
C07C 237/42 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2004** **E 14166931 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017** **EP 2860174**

54 Título: **Derivado de benzamida como inhibidor de histona deacetilasa con actividad de diferenciación y antiproliferación potente**

30 Prioridad:

14.02.2003 US 447915 P
02.02.2004 US 770035

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.04.2018

73 Titular/es:

SHENZHEN CHIPSCREEN BIOSCIENCES LTD.
(100.0%)
Res. Inst. of Tsinghua Uni., Ste C301, P.O.Box 28,
High-Tech Industrial Park, Nanshan District
Shenzhen, Guangdong 518257, CN

72 Inventor/es:

LU, XIAN-PING;
LI, ZHIBIN;
XIE, AIHUA;
LI, BOYU;
NING, ZHIQIANG;
SHAN, SONG;
DENG, TUO;
HU, WEIMING y
SHI, LEMING

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 663 274 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

Derivado de benzamida como inhibidor de histona deacetilasa con actividad de diferenciación y antiproliferación potente

5

Se indica prioridad en la presente con respecto ala solicitud provisional estadounidense n.º de serie 60/447.915, presentada el 14 de febrero de 2003.

CAMPO DE LA INVENCION

10

La presente invención se refiere a la preparación y el uso de derivados de benzamida novedosos como inhibidores de histona deacetilasa para tratamientos de trastornos relacionados con la diferenciación y/o la proliferación, como el cáncer y la psoriasis.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La expresión aberrante de los genes cumple funciones importantes en la patogénesis o las alteraciones patológicas en el cáncer, los trastornos endocrinos, las enfermedades inmunitarias/inflamatorias, las enfermedades genéticas y los trastornos neurológicos. El genoma humano está empaquetado en la cromatina, que consiste en ADN, histonas y proteínas no histónicas. La estructura de la cromatina es un factor importante para determinar si un gen en particular se expresa o no. En general, la cromatina condensada media la represión transcripcional, mientras que los genes transcripcionalmente activos se encuentran en áreas de cromatina abierta. Los nucleosomas forman la unidad repetidora básica de la cromatina, y consisten en ADN envuelto alrededor de un octómero de histona que está formado por cuatro compañeros histónicos, a saber un tetrámero H3-H4 y dos dímeros H2A-H2B. La histona H1 actúa como un enlazador para estabilizar el plegamiento de orden superior mediante neutralización electrostática de los segmentos de ADN enlazadores a través de un dominio de extremo carboxi cargado positivamente. Por lo tanto, la estructura de orden superior dinámica de los nucleosomas define diferentes niveles de organización de la cromatina y en consecuencia, la activación génica. Ricky W. Johnstone, "Histone deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer", Nature Reviews Drug Discovery 2002, 1: 287. La capacidad del octómero de histona de compactar el ADN se ve afectada por una serie de modificaciones postraduccionales que se producen en las colas de histona de extremo N. Una modificación implica la acetilación y la desacetilación reversibles del grupo épsilon-amino de restos de lisina que se encuentran dentro de las colas de histona. El nivel neto de acetilación de las colas de histona de extremo N es controlado por las actividades de dos familias de enzimas, las histona acetiltransferasas (HAT) y las histona deacetilasas (HDAC). Además de las HAT y las HDAC, otros factores también participan en la determinación de la estructura de la cromatina, incluidos la proteína de unión a metil-CpG y los complejos de remodelación de cromatina dependientes de trifosfato de adenosina que pueden reclutar directamente las HDAC, lo que produce la represión de la activación génica (véase la revisión Current Opinion in Oncology 2001, 13:477-483).

La identificación de complejos coactivadores que poseen actividad HAT intrínseca respalda firmemente la conexión entre la acetilación de la histona y la activación transcripcional. De modo similar, se ha demostrado que los complejos represores transcripcionales reclutan HDAC para el promotor de los genes diana (Bioassays 1998, 20:615). Los factores de transcripción específicos de secuencia, como la superfamilia del receptor de hormona nuclear, la proteína de unión potenciadora relacionada con 3', 5'-monofosfato de adenosina cíclica (CREB) y el transductor de señales y el activador de transcripción-1 (STAT-1), interactúan con diferentes coactivadores y correpresores dentro del complejo de la maquinaria transcripcional de forma selectiva del contexto del ADN y del contexto del tejido, lo que da lugar a la regulación selectiva de las redes de expresión génica. Estas redes reguladoras controlan la homeostasis de las funciones fisiológicas de nuestro cuerpo y la alteración de estas redes provoca trastornos y/o afecta profundamente el avance de las enfermedades. Por lo tanto, la modulación de las interacciones complejas de la maquinaria de transcripción proporciona estrategias de intervención novedosas para los tratamientos del cáncer, los trastornos endocrinos, las enfermedades inmunitarias/inflamatorias, las enfermedades genéticas y la degeneración neurológica (Korzus, E. y col., Transcription Factor-specific Requirements for Coactivator and Their Acetyltransferase Functions. Science 1998, 279: 703-707; McKenna, N.J. y B.W. O'Malley, Combinatorial Control of Gene Expression by Nuclear Receptors and Coregulators. Cell 2002, 108(4):465-474; Pazin, M.J. y J.T. Kadonaga, What's Up and Down with Histone Deacetylation and Transcription? Cell 1997, 89(3):325-328; Zhong, H., R.E. Voll y S. Ghosh, Phosphorylation of NF-B p65 by PKA Stimulates Transcriptional Activity by Promoting a Novel Bivalent Interaction with the Coactivator CBP/p300. Molecular Cell 1998, 1(5):661-671; Steffan JS. y col., Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine-dependent neurodegeneration in Drosophila, Nature 2001, 413:691-694; HDAC inhibitor VX-563 from Vertex Pharmaceuticals proceeds for genetic disorders, 2002 EDGAR online News, US20020115716A1, Wo0056153A1).

60

Por ejemplo, el desarrollo y la diferenciación celular se rigen por el orden jerárquico de la activación génica secuencial, que se controla a nivel de la estructura de la cromatina. Las alteraciones o las mutaciones genéticas que provocan la activación constitutiva de las oncoproteínas como RAS, o la inactivación de los supresores tumorales como p53, afectan una gran cantidad de programas moleculares, incluida la transcripción. Además, las anomalías genéticas que dan lugar a un direccionamiento inadecuado de HAT y HDAC a determinados *loci*, la inactivación funcional de HAT, la sobreexpresión de HDAC o los cambios epigenéticos debido a la hiper e hipometilación del ADN, pueden afectar el equilibrio entre los programas diferenciales y el desarrollo celular que suelen provocar la aparición y el avance de los tumores (véase la revisión Current Opinion Genet. Development 1999, 9: 40-48 y 175-184). Diversos cánceres humanos se han asociado con anomalías en la actividad de HAT y HDAC. Un ejemplo es la traslocación de los cromosomas 15 y 17 que se observa en la mayoría de los pacientes con leucemia promielocítica aguda (APL). En la APL, las traslocaciones cromosómicas producen proteínas de fusión que contienen RAR α , PML (proteína de la leucemia promielocítica) y PLZF (dedo de zinc promielocítico). Estas proteínas aberrantes se unen a los elementos de respuesta al ácido retinoico, reclutan HDAC con afinidad alta a través de la unión mejorada del correpressor SMRT y no responden a los retinoides, lo que da lugar a la represión constitutiva de los genes dirigidos a RAR (Oncogene 2001, 20:7204-7215). El receptor de ácido retinoide (RAR) es un modulador transcripcional activado por ligando que es importante para la diferenciación mieloide. RAR, heterodimerizado con su compañero RXR, se une al elemento de respuesta al ácido retinoide, ubicado en la región promotora de los genes diana y ante la ausencia de retinoides, reprime la transcripción mediante el reclutamiento de SIN3/HDAC a través de los correpresores NCOR y SMRT. El agregado de ligando libera los complejos de HDAC de RAR/RXR, y permite la unión posterior de HAT, como TIF2 y CBP, para activar la transcripción. Por lo tanto, la activación coordinada y la represión de los genes que contienen elementos de respuesta al ácido retinoide funcionales es esencial para la diferenciación celular mieloide. Además, el agregado de inhibidores de HDAC puede restaurar la sensibilidad de las células APL para la diferenciación celular mieloide inducida por retinoide, lo que indica que la desacetilación de histona aberrante es un procedimiento clave en la leucemogénesis.

Se ha documentado que la histona deacetilasas, cuando se sobreexpresan, silencian la expresión de los genes supresores de tumores que son frenos naturales contra el crecimiento tumoral. Por ejemplo, p53, un regulador fundamental de la proliferación celular, transmite señales a los genes que controlan el ciclo celular y la apoptosis cuando las células se encuentran bajo tensión. Las funciones están controladas principalmente por la capacidad de p53 de unirse al ADN con especificidad de secuencia y de activar la transcripción. La inactivación de esta propiedad de p53, mayoritariamente por las mutaciones que se producen en el dominio de unión al ADN central, suele generar neoplasias. Se ha demostrado que CBP/p300 puede regular por aumento p53 a través de acetilación de histona nuclear y acetilación de p53. (W. Gu y R.G Roeder, Activation of p53 Sequence-Specific DNA Binding by Acetylation of the p53 C-Terminal Domain. Cell 1997, 90(4): 595-606). En cambio, se ha demostrado que HDAC-1, HDAC-2 y HDAC-3 mamíferas son capaces de regular por disminución la función de p53 mediante la desacetilación de la histona nuclear y p53 (Juan, L.-J. y col., Histone Deacetylases Specifically Down-regulate p53-dependent Gene Activation. The Journal of Biological Chemistry 2000, 275(27): 20436-20443).

Estos datos muestran que la represión transcripcional inadecuada mediada por HDAC es un mecanismo molecular común utilizado por las oncoproteínas, y las alteraciones en la estructura de la cromatina pueden incidir en la diferenciación celular normal, lo que da lugar a la formación de tumores y otros trastornos hiperproliferativos. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de HDAC parece ser una vía terapéutica racional para los cánceres y otras enfermedades hiperproliferativas.

Se han identificado diversas clases de inhibidores de HDAC, incluidos (1) ácidos grasos de cadena corta, p. ej., butirato y fenilbutirato; (2) ácidos hidroxámicos orgánicos, p. ej., ácido hidroxámico de suberoilánilida (SAHA) y tricostatina A (TSA); (3) tetrapéptidos cíclicos que contienen un resto 2-amino-8-oxo 9,10-exopoxidecanoilo (AOE), p. ej., trapoxina y HC-toxina; (4) péptidos cíclicos sin el resto AOE, p. ej., apicidina y FK228; y (5) benzamidas, p. ej., MS-275 (EP0847992A1,US2002/0103192A1,WO02/26696A1,WO01/70675A2,WO01/18171A2).

El ácido butírico actúa como un inhibidor de la proliferación celular y un inductor de la citodiferenciación debido sobre todo a su actividad de inhibición de la histona deacetilasa. (A. Nudelman y A. Rephaeli, Novel Mutual Prodrug of Retinoic and Butyric Acids with Enhanced Anticancer Activity. J. Med. Chem. 2000, 43(15): 2962-2966). El fenilbutirato se ha utilizado como un agente único en el tratamiento de la β -talasemia, la toxoplasmosis y la malaria. También se ha documentado que es capaz de tratar la APL resistente al tratamiento junto con el RA (ácido retinoide). (R.P. Warrell y col., Therapeutic targeting of transcription in acute promyelocytic leukemia by use of an inhibitor of histone deacetylase. J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90(21): 1621-1625). Otro ácido graso, el ácido valproico, que es un potente anticonvulsivo, estabilizador del estado de ánimo y teratógeno, también es un inhibidor directo de la histona deacetilasa. (C.J. Phiel y col., Histone Deacetylase Is a Direct Target of Valproic Acid, a Potent Anticonvulsant, Mood Stabilizer, and Teratogen. The Journal of Biological Chemistry 2001, 276(39): 36734-

36741;EP1170008A1).

Se ha descubierto que un conjunto de benzamidas tiene actividad inhibitora de HDAC en el intervalo micromolar bajo. Mitsui Chemicals, Inc. está evaluando un compuesto importante, MS-275, de este conjunto de benzamidas, y este es el primer inhibidor de HDAC que demuestra actividad anticancerosa oral en modelos animales sin efectos secundarios graves. (A. Saito y col., A synthetic inhibitor of histone deacetylase, MS-27-275, with marked in vivo antitumor activity against human tumors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1999, 96(8): 4592-4597;EP 0847992 A1). MS-275 se encuentra actualmente en ensayos clínicos en el University of Maryland Greenebaum Cancer Center para pacientes con leucemia y por el Instituto Nacional del Cáncer estadounidense para tumores sólidos avanzados. (E.B. Levit, Clinical Trials in Leukemia focus on New Treatment Approaches. 2001 Release - University of Maryland Medical News 2001 Maryland <http://www.umm.edu/ncws/releases/karp.html>, A Phase I Study of an Oral Histone Deacetylase Inhibitor, MS-275, in Refractory Solid Tumors and Lymphomas. 2001, Instituto Nacional del Cáncer). Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de descubrir compuestos nuevos con perfiles mejorados, como una actividad inhibitora de HDAC más fuerte.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

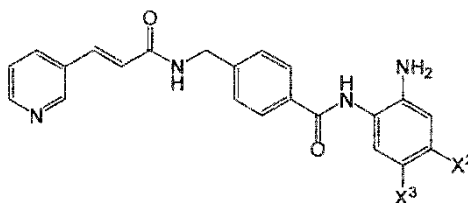
La presente invención proporciona compuestos que presentan efectos que inducen la diferenciación y la proliferación, y que son útiles como tratamiento terapéutico o agentes mejoradores para trastornos relacionados con la diferenciación y/o la proliferación, como el cáncer y la psoriasis. En particular, son altamente efectivos contra las neoplasias hematológicas y los carcinomas sólidos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 demuestra gráficamente la activación transcripcional de diversos receptores de hormona nuclear.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

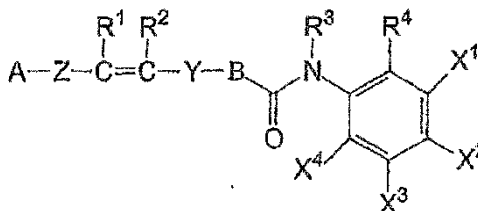
La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
donde X^2 es un átomo de flúor y X^3 es un átomo de hidrógeno.

También se describen compuestos representados por la fórmula (I), o estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(II)

donde A es un grupo fenilo o heterocíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo

alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 2 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 2 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo y un grupo heterocíclico;

B es un grupo fenilo o heterocíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 2 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 2 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo y un grupo heterocíclico;

Z es un enlace, un alquileo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos o un resto que tiene -O-, -S-, -NH-, -CO-, -CS-, -SO- o -SO₂-, que es lineal, cíclico o una combinación de los mismos;

Y es un resto que tiene -CO-, -CS-, -SO- o -SO₂-, que es lineal, cíclico o una combinación de los mismos; y en el cual las distancias entre el centroide del anillo B (W1), el centroide del anillo A (W2) y un átomo de oxígeno o azufre como un aceptor de enlace hidrógeno en el resto Y (W3) pueden, por ejemplo, ser las siguientes: W1-W2=6,0 a 12,0 Å, W1-W3=3,0 a 6,0 Å y W2-W3=4,0 a 8,0 Å; preferentemente W1-W2=8,0 a 10,0 Å, W1-W3=3,0 a 5,0 Å, W2-W3=5,0 a 8,0 Å (sin embargo, los compuestos de la invención descritos en la presente no se limitan necesariamente a estas dimensiones);

R¹ y R² son independientemente un hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos; o R¹ y R² pueden formar un enlace;

R³ es un hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos; R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos.

Uno de X¹, X², X³ o X⁴ es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos, mientras que los otros de X¹, X², X³ o X⁴ son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos.

En la fórmula estructural anterior (I) y a lo largo de la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen el significado indicado:

El término "heterocíclico", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo insaturado o saturado monovalente que es monocíclico y que contiene uno o más heteroátomos, como pirrolidona, pirrolina, pirazolina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, morfina y similares.

El término "halógeno", tal como se usa en el presente documento, significa flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión "alquilo que tiene 1 a 4 carbonos", tal como se usa en el presente documento, incluye metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo.

La expresión "alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos", tal como se usa en el presente documento, incluye metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y similares.

La expresión "aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos", tal como se usa en el presente documento, incluye aminometilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y similares.

- 5 La expresión "alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos", tal como se usa en el presente documento, incluye N-metilamino, N-etilamino, N-isopropilamino y similares.

La expresión "acilo que tiene 2 a 4 carbonos", tal como se usa en el presente documento, incluye acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo y similares.

10

La expresión "acilamino que tiene 2 a 4 carbonos", tal como se usa en el presente documento, incluye acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino y similares.

- 15 La expresión "alquiltio que tiene 2 a 4 carbonos", tal como se usa en el presente documento, incluye metiltio, etiltio, propiltio y similares.

La expresión "perfluoroalquilo que tiene 2 a 4 carbonos", tal como se usa en el presente documento, incluye trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

- 20 La expresión "perfluoroalquiloxi que tiene 2 a 4 carbonos", tal como se usa en el presente documento, incluye trifluorometoxi, pentafluoroetoxi y similares.

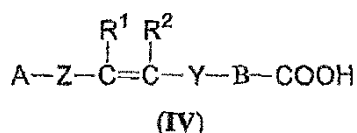
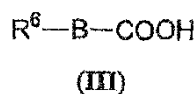
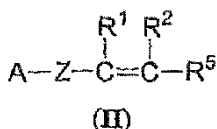
La expresión "alquileo que tiene 1 a 4 carbonos", tal como se usa en el presente documento, incluye metileno, etileno y similares.

25

La expresión "centroide del anillo", utilizada en la definición de la configuración espacial, se puede definir como un promedio de los ejes X, Y y Z de los átomos que forman el anillo.

- 30 Los compuestos de la presente invención y aquellos descritos adicionalmente en el presente documento se prepararon como se describe abajo:

(a) Un compuesto representado por la fórmula (II) se condensa con un compuesto representado por la fórmula (III) para dar un compuesto representado por la fórmula (IV):

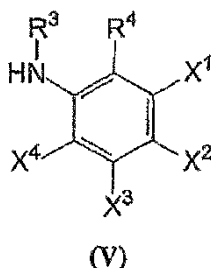


35

- donde A, Z, Y, B, R¹ y R² son como se definen anteriormente; R⁵ es un resto que tiene -C(=Q)OH (Q es un átomo de oxígeno o azufre) o un resto que tiene -NH₂; R⁶ es un resto que tiene -NH₂ cuando R⁵ es un resto que tiene -C(=Q)OH (Q es un átomo de oxígeno o azufre) y un resto que tiene -C(=Q)OH (Q es un átomo de oxígeno o azufre) cuando R⁵ es un resto que tiene -NH₂.

40

(b) Un compuesto representado por la fórmula (IV) se condensa con un compuesto representado por la fórmula (V) para dar el compuesto de la presente invención y aquellos descritos adicionalmente en el presente documento



donde R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son como se definen anteriormente.

- 5 Las reacciones de condensación anteriores (a) y (b) se realizan utilizando un agente de condensación de péptidos, como dicitohexilcarbodiimida, N,N'-carbonildiimidazol, azida difenilfosfórica, dietilfosforilcianuro, etc.

La reacción se puede realizar a entre 0 y 80 °C durante 4 a 72 horas. Los disolventes que se pueden utilizar son disolventes normales, como benceno, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, etc. Si fuera necesario, se puede agregar una base como hidróxido de sodio, trietilamina y piridina o un ácido como ácido clorhídrico, ácido acético y ácido trifluoroacético al sistema de reacción.

El compuesto de la presente invención y el intermedio representado por la fórmula (I) se pueden purificar o aislar a través de métodos de separación convencionales, como extracción, recristalización, cromatografía en columna y similares.

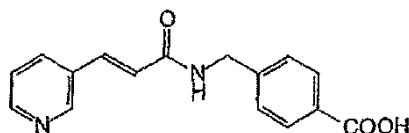
Los compuestos novedosos de la presente invención tienen efectos que inducen la diferenciación y, por lo tanto, son útiles como tratamiento terapéutico o agentes mejoradores relacionados con trastornos relacionados con la diferenciación y/o la proliferación, como el cáncer y la psoriasis. En particular, son altamente efectivos como agentes carcinostáticos para las neoplasias hematológicas y los carcinomas sólidos.

El ingrediente activo de la presente invención útil como un fármaco se puede utilizar en forma de una composición farmacéutica general. La composición farmacéutica puede estar en las formas que se emplean formalmente, como comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones, aerosoles y similares, puede contener saborizantes, edulcorantes, etc., en vehículos o diluyentes sólidos o líquidos adecuados, o en medios estériles adecuados para formar soluciones o suspensiones inyectables. Dicha composición típicamente contiene entre el 1 y el 70 %, preferentemente entre el 5 y el 50 % en peso de compuesto activo, y el resto de la composición son vehículos, diluyentes o disolventes farmacéuticamente aceptables o soluciones salinas.

Los compuestos de la presente invención se administran clínicamente a mamíferos, incluidos el ser humano y los animales, a través de las vías oral, nasal, transdérmica, pulmonar o parenteral. Se prefiere la administración por vía oral, ya que es más conveniente y evita el posible dolor y la irritación de la inyección. Por cualquiera de las vías, la dosificación se encuentra en el intervalo de entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, administrada de forma individual o como una dosis dividida. Sin embargo, la dosificación óptima para el sujeto individual que se va a tratar será determinada por la persona responsable del tratamiento, generalmente se administran dosis más pequeñas inicialmente y después se realizan incrementos para determinar la dosificación más adecuada.

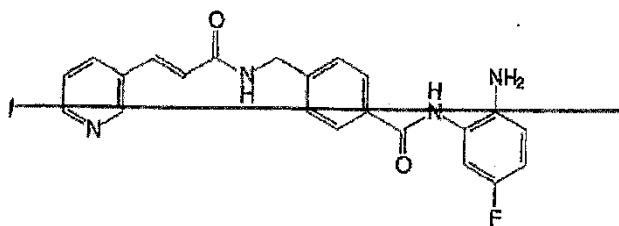
Se proporcionan los siguientes ejemplos. Todas las partes y los porcentajes en los ejemplos, así como en el resto de la memoria descriptiva, son en peso, a menos que se especifique algo diferente.

Además, cualquier intervalo de números citado en la memoria descriptiva o los párrafos que siguen que describen o reivindican diversos aspectos de la invención, como los que representan un conjunto específico de propiedades, unidades de medida, condiciones, estados físicos o porcentajes, incorpora literalmente de forma expresa en la presente cualquier número que se encuentre dentro de dicho intervalo, incluido cualquier subconjunto de números o intervalos englobados dentro de cualquier intervalo citado. El término "aproximadamente", cuando se utiliza como modificador o junto con una variable, pretende transmitir que los números y los intervalos descritos en el presente documento son flexibles y que la práctica de la presente invención por los expertos en la materia utilizando temperaturas, concentraciones, cantidades, contenidos, números de carbono y propiedades que se encuentran fuera del intervalo o que son diferentes de un valor único, logrará el resultado deseado.

Ejemplo 1.**Preparación de ácido 4-[N-(piridin-3-ilacrililoil)aminometil]benzoico**

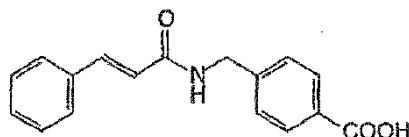
5

A una suspensión de 0,33 g (2,01 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol en tetrahidrofurano de furano (10 ml) se le agrega por goteo una solución de 0,30 g (2,01 mmol) de ácido 3-piridinacrílico a 0 °C. Después, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y se agrega por goteo a una solución acuosa de 2,0 ml (2,00 mmol) de hidróxido de sodio 1 N preparada por separado que incluye 0,30 g (2,00 mmol) de ácido 4-aminometilbenzoico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. Se evapora la mezcla de reacción al vacío. Al residuo se le agrega una solución saturada de cloruro de sodio (2 ml), después se neutraliza la mezcla con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 5. Se recoge el sólido blanco depositado mediante filtración, se lava con agua helada y después se seca para dar el compuesto del título (0,46 g, 82 %). HRMS calc. para C₁₆H₁₄N₂O₃; 282,2988. Encontrado: 282,2990. MA calc. para: C₁₆H₁₄N₂O₃· C, 68,07 %; H, 5,00 %, N, 9,92. Encontrado: C, 68,21%; H, 5,03%; N, 9,90%.

Ejemplo 2.

20

A una suspensión de 0,29 g (1,78 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol en tetrahidrofurano (15 ml) se le agregan 0,50 g (1,78 mmol) de ácido 4-[N-(piridin-3-ilacrililoil)aminometil]benzoico, seguido de agitación a 45 °C durante 1 hora. Después de enfriar, se agrega la mezcla de reacción a una solución preparada por separado de tetrahidrofurano de furano (10 ml) que incluye 0,28 g (2,22 mmol) de 4-fluoro-1,2-fenilendiamina y 0,20 g (1,78 mmol) de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas, el sólido blanco depositado se recoge mediante filtración, se lava con tetrahidrofurano y después se seca para dar el compuesto del título (0,40 g, 57 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δppm: 4,49 (2H, d), 4,84 (2H, br.s), 6,60 (1H, t), 6,80 (2H, m), 6,96 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,42 (2H, d), 7,52 (1H, d), 7,95 (2H, d), 8,02 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,72 (1H, br. t), 8,78 (1H, s), 9,60 (1H, br.s). IR (KBr) cm⁻¹: 3310, 1655, 1631, 1524, 1305, 750. HRMS calc. para C₂₂H₁₉N₄O₂F: 390,4170. Encontrado: 390,4172. MA calc. para C₂₂H₁₉O₂F: C, 67,68 %; H, 4,40 %; N, 14,35. Encontrado: C, 67,52%; H, 4,38%; N, 14,42%.

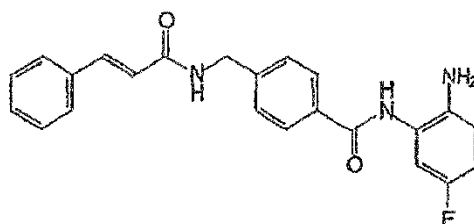
Ejemplo 3. (Ejemplo de comparación)**Preparación de ácido 4-[N-(cinamoil)aminometil]benzoico**

A una suspensión de 0,33 g (2,01 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol en tetrahidrofurano (10 ml) se le agrega por goteo una solución de 0,30 g (2,01 mmol) de ácido cinámico a 0 °C. Después, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y se agrega por goteo a una solución acuosa de 2,0 ml (2,00 mmol) de hidróxido de sodio 1 N preparada por separado que incluye 0,30 g (2,00 mmol) de ácido 4-aminometilbenzoico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. Se evapora la mezcla de reacción al vacío. Al residuo se le agrega una solución saturada de cloruro de sodio (2 ml), después se neutraliza la mezcla con ácido clorhídrico concentrado

hasta pH 7. Se recoge el sólido blanco depositado mediante filtración, se lava con agua helada y después se seca para dar el compuesto del título (0,51 g, 91%). HRMS calc. para $C_{17}H_{15}NO_3$: 281,3242. Encontrado: 281,3240. MA calc. para $C_{17}H_{15}NO_3$: C, 72,58 %; H, 5,38 %; N, 4,98. Encontrado: C, 72,42%; H, 5,37%; N, 4,87%.

5 Ejemplo 4. (Ejemplo de comparación)

Preparación de N-(2-amino-5-fluorofenil)-4-[N-cinamoilaminometil]benzamida



10

A una suspensión de 0,29 g (1,78 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol en tetrahidrofurano (15 ml) se le agregan 0,50 g (1,78 mmol) de ácido 4-[N-cinamoilaminometil]benzoico, seguido de agitación a 45 °C durante 1 hora. Después de enfriar, se agrega la mezcla de reacción a una solución preparada por separado de tetrahidrofurano (10 ml) que incluye 0,28 g (2,22 mmol) de 4-fluoro-1,2-fenilendiamina y 0,20 g (1,78 mmol) de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, el sólido blanco depositado se recoge mediante filtración, se lava con tetrahidrofurano y después se seca para dar el compuesto del título (0,45 g, 64 %). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm: 4,42 (2H, d), 4,92 (2H, br.s), 6,62 (1H, t), 6,78 (2H, m), 7,01 (1H, t), 7,32 (5H, m), 7,54 (5H, m), 8,76 (1H, br.t), 9,58 (1H, br.s). IR (KBr) cm^{-1} : 3306, 1618, 1517, 1308, 745. HRMS calc. para $C_{23}H_{20}N_3C_2F$: 389,4292. Encontrado: 389,4294. MA calc. para $C_{23}H_{20}N_3O_2F$: C, 70,94 %; H, 5,18 %; N, 10,79. Encontrado: C, 70,72 %; H, 5,18 %; N, 10,88 %.

Ejemplo 5. (Ejemplo de comparación)

Inhibición *in vitro* de la actividad enzimática de HDAC por N-(2-amino-5-fluorofenil)-4-[N-(piridin-3-ilacriloil)aminometil]benzamida (compuesto CS02100055), N-(2-aminofenil)-4-[N-(4-fluorofenil)aminometil]benzamida (compuesto CS02100019) y N-(2-aminofenil)-4-[N-(piridin-3-ilmetoxicarbonil)aminometil]benzamida (MS-275,EP0847992).

Se evaluaron los efectos inhibidores de MS-275 y los compuestos CS02100055 y CS02100019 sobre HDAC por un kit de ensayo de actividad colorimétrica HDAC (BIOMOL Research Laboratories, PA, EUA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, se agregaron los compuestos evaluados a diferentes concentraciones a placas de 96 pocillos, después se mezclaron con extracto de células HeLa que contenía actividad HDAC proporcionados por el fabricante. Se iniciaron las reacciones HDAC mediante el agregado de un sustrato. 10 minutos después, se detuvieron las reacciones mediante el agregado de revelador Color De Lys. Se leyeron las microplacas en un lector de placas a 405 nm. Se calculó la inhibición de la actividad HDAC siguiendo las instrucciones. Los resultados de las pruebas se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1. Inhibición *in vitro* de la actividad HDAC por MS275, CS02100055 y CS02100019

Compuesto	% de inhibición de actividad HDAC a diferentes concentraciones				IC ₅₀ (μ M)
	1 μ M	5 μ M	10 μ M	50 μ M	
MS-275	14,7	19,1	64,1	82,3	8,4
CS02100055	17,5	37,3	62,1	78,4	7,2
CS02100019	11,3	24,9	28,4	29,8	>50,0

40 Ejemplo 6. (Ejemplo de comparación)

El efecto inhibidor del crecimiento de N-(2-amino-5-fluorofenil)-4-(N-(piridin-3-ilacriloil)aminometil]benzamida (compuesto CS02100055), N-(2-aminofenil)-4-[N-(4-fluorofenil)aminometil]benzamida (compuesto CS02100019) y N-(2-aminofenil)-4-[N-(piridin-3-ilmetoxicarbonil)aminometil]benzamida (MS-275,EP0847992) sobre diversas líneas celulares tumorales *in vitro*.

Se realizaron pruebas de inhibición del crecimiento mediante el procedimiento MTS. Aproximadamente 72 horas antes del ensayo de viabilidad, se sembraron las células en placas de 96 pocillos a $5-10 \times 10^3$ células/pocillo (de

acuerdo con la velocidad de crecimiento de las líneas celulares individuales utilizadas). 24 horas después, se agregaron los compuestos de prueba a diferentes concentraciones, y se cultivaron las células durante 48 horas, después se agregaron 20 µl/pocillo de reactivo de solución CellTiter 96 Aqueous One que contenía el compuesto tetrazolio (Promega) en cada pocillo. Se agregó posteriormente MTS al medio de cultivo. Después de la incubación de las placas durante 2 horas a aproximadamente 37 °C, se registró la absorbancia a 490 nm por un lector de placas de 96 pocillos. Se calculó la viabilidad celular mediante $A_{tratamiento}/A_{control} \times 100\%$ (A representa la absorbancia registrada a 490 nm). Se determinó la concentración que inhibió el crecimiento celular en el 50 % con respecto al control como GI₅₀. Se disolvieron todos los compuestos en DMSO y se agregaron al cultivo en una dilución de 1:1000 para dar una concentración de DMSO final de ≤0,1 %. Se evaluaron todas las muestras por duplicado y se repitió cada experimento al menos tres veces. Los resultados de las pruebas se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Inhibición del crecimiento de las líneas celulares tumorales por MS-275, CS2100055 y CS02100019

Compuesto	GI ₅₀ (µM) contra diversas líneas celulares tumorales*							
	U2OS	HeLa	DU-145	SMMC-7721	HepG2	293	MCF-7	231
MS-275	1,0	25	13	20	3,2	16	6,3	5,0
CS02100055	2,0	40	25	16	4,0	50	5,0	7,9
CS02100019	2,5	50	50	50	3,2	25	5,0	7,9
Compuesto	GI ₅₀ (µM) contra diversas líneas celulares tumorales*							
	LNCaP	SK-N-SH	PANC-1	SK-OV-3	SGC-7901	Raji	HL-60	28SC
MS-275	2,5	50	5,0	50	50	6,3	0,32	4,0
CS02100055	4,0	50	6,3	50	50	4,0	0,4	5,8
CS02100019	10	50	5,0	50	50	2,0	0,5	2,0

* Origen de las líneas celulares:

U2OS, osteocarcinoma humano

DU-145, cáncer de próstata humano

SMMC-7721, hepatoma humano

293, riñón embrionario humano

MDA-MB-231, adenocarcinoma de mama humano

LNCaP, cáncer de próstata humano

PANC-1, carcinoma ductal pancreático humano

28SC, macrófago humano

HL-60, leucemia mielóide humana

HeLa, carcinoma cervical humano

SGC-7901, adenocarcinoma gástrico humano

HepG2, hepatoblastoma humano

MCF-7, adenocarcinoma de mama humano

H292, cáncer de pulmón humano

SK-N-SH, neuroblastoma humano

SK-OV-3, adenocarcinoma de ovario humano

Raji, linfoma de Burkitts humano

Jurkat, leucemia de linfocitos T humana

15 Ejemplo 7. (Ejemplo de comparación)

Activación transcripcional de receptores de hormona nuclear por N-(2-amino-5-fluorofenil)-4-[N-(piridin-3-ilacrilil)aminometil]benzamida (compuesto CS02100055), N-(2-aminofenil)-4-[N-(piridin-3-ilmetoxicarbonil)aminometil]benzamida (MS-275, EP0847992) y tricostatina A (TSA).

20

La activación transcripcional de diversos receptores de hormona nuclear por los compuestos evaluados, como se indica en la figura 1, se llevó a cabo mediante experimentos de ensayos indicadores. En resumen, se sedimentaron células U2OS en placas de 96 pocillos el día antes de la transfección para dar una confluencia del 50-80 %. Se transfectaron las células con uno de los plásmidos de expresión que contenía cDNA codificante de receptor de glucocorticoide (GR), receptor activado del proliferador de peroxisoma y (PPAR γ , receptor de estrógeno α (ER α) o receptor de estrógeno β (ER β), junto con el receptor α de retinoide X (RXR α , y sus plásmidos indicadores de luciferasa correspondientes utilizando el reactivo de transfección FuGene6 de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Roche). Se dejó que las células expresaran la proteína durante 24 horas, seguido del agregado de compuestos individuales o el vehículo (DMSO). Se recogieron las células 24 horas después y se realizaron los ensayos de luciferasa utilizando el kit de ensayo de luciferasa de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega). Para normalizar los datos de los ensayos de luciferasa, se midió la actividad de β -galactosidasa de las células transfectadas utilizando un kit (Promega) según las indicaciones del fabricante. Los elementos de respuesta para los receptores individuales poco claros fueron los siguientes: GR (5'-GATCTTGTACAGGATGTTCTCTAGCGATGTACAGGATGTTCTCTAGCGATG TACAGGATGTTCTCTAG-3') (SEQ ID NO. 1), PPAR (5'-CGCGTTCCTTCCGAACGTGACCTTTGTCCTGGTCCCCTTTTGTCT-3') (SEQ ID NO. 2) y ER

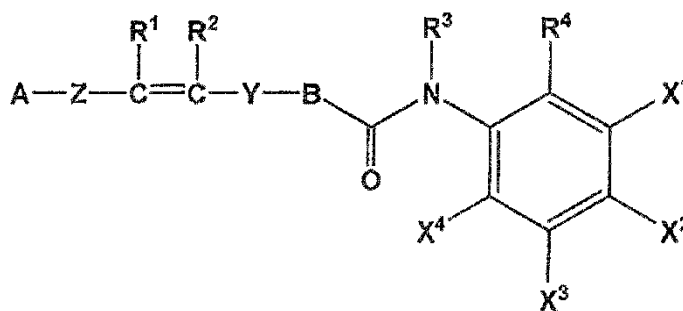
35

(5'-TCGAGTCAGGTCACAGTGACCTGATC-3') (SEQ ID NO. 3). Los resultados de las pruebas se resumen en la figura 1. La figura 1 muestra la activación de la transcripción de los receptores de hormona nuclear por los diferentes inhibidores de HDAC, trichostatina A, MS-275 y CS2100055. Se realizaron los experimentos como se describe arriba. LD significa los ligandos correspondientes para cada receptor, y CS55 para CS2100055 en cada panel de la figura.

5 Las concentraciones de los compuestos evaluados en todos los experimentos fueron TSA 0,2 μ M, MS-275 1 μ M y CS55 1 μ M, dexametasona (0,1 μ M), rosiglitazona (10 μ M) y E2 (0,01 μ M) se utilizaron como ligandos para GR, PPAR γ y ER, respectivamente. Se realizaron tres experimentos independientes y los resultados de un experimento representativo se muestran en la figura 1.

10 Los siguientes elementos se describen en el presente documento:

A. Un compuesto de fórmula I:



(I)

15

o su estereoisómero, enantiómero; diastereómero, hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable;

donde A es un grupo fenilo o heterocíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 2 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 2 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo y un grupo heterocíclico;

25

B es un grupo fenilo o heterocíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 2 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 2 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo y un grupo heterocíclico; que tiene -O-, -S-, -NH-, -CO-, -CS-, -SO- o -SO₂-, que es lineal, cíclico o una combinación de los mismos;

30

35 Y es un resto que tiene -CO-, -CS-, -SO- o -SO₂-, que es lineal, cíclico o una combinación de los mismos; y en el cual las distancias entre el centroide del anillo B (W1), el centroide del anillo A (W2) y un átomo de oxígeno o azufre como un aceptor de enlace hidrógeno en el resto Y (W3) son: W1-W2= aproximadamente 6,0 a aproximadamente 12,0 Å, W1-W3= aproximadamente 3,0 a aproximadamente 6,0 Å, y W2-W3= aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0 Å, respectivamente; o W1-W2= aproximadamente 8,0 a aproximadamente 10,0 Å, W1-W3= aproximadamente 3,0 a aproximadamente 5,0 Å, W2-W3= aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0 Å respectivamente;

40

R¹ y R² son independientemente un hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos; o R¹ y R² pueden formar un enlace;

45

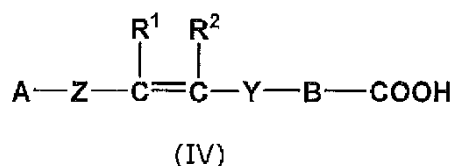
R³ es un hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos;

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un

grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo o un grupo alcocarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos; y

- 5 uno de X^1 , X^2 , X^3 o X^4 es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo o un grupo alcocarbonilo
10 que tiene 1 a 4 carbonos, mientras que los otros de X^1 , X^2 , X^3 o X^4 son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo
15 perfluoroalquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo o un grupo alcocarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos;

B. Un compuesto de fórmula IV:



20

o su estereoisómero, enantiómero, diastereómero, hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable;

- donde A es un grupo fenilo o heterocíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo
25 alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 2 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 2 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo y un grupo heterocíclico;

30

- B es un grupo fenilo o heterocíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 2 a 4 carbonos, un grupo
35 acilamino que tiene 2 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo y un grupo heterocíclico;

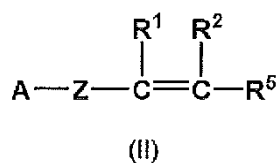
- Z es un enlace, un alquileo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos o un resto que tiene -O-, -S-, -NH-, -
40 CO-, -CS-, -SO- o -SO₂-, que es lineal, cíclico o una combinación de los mismos;

- Y es un resto que tiene -CO-, -CS-, -SO- o -SO₂-, que es lineal, cíclico o una combinación de los mismos; y en el cual las distancias entre el centroide del anillo B (W1), el centroide del anillo A (W2) y un átomo de oxígeno o azufre como un aceptor de enlace hidrógeno en el resto Y (W3) son: W1-W2= aproximadamente 6,0 a aproximadamente
45 12,0 Å, W1-W3= aproximadamente 3,0 a aproximadamente 6,0 Å, y W2-W3= aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0 Å, respectivamente; o W1-W2= aproximadamente 8,0 a aproximadamente 10,0 Å, W1-W3= aproximadamente 3,0 a aproximadamente 5,0 Å, W2-W3= aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0 Å respectivamente; y

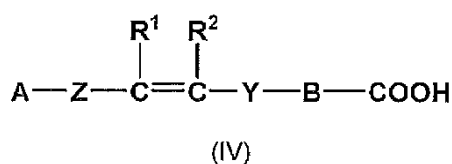
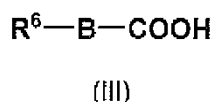
- 50 R^1 y R^2 son independientemente un hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos; o R^1 y R^2 pueden formar un enlace;

- C. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se describe en A arriba, o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereómero, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
55 que comprende las etapas de:

(a) condensar un compuesto representado por la fórmula (II) con un compuesto representado por la fórmula (III) para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (IV):



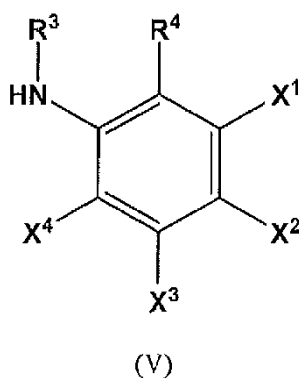
5



10

R⁵ es un resto que tiene -C(=Q)OH donde Q es un átomo de oxígeno o azufre, o R⁵ es un resto que tiene -NH₂; R⁶ es un resto que tiene -NH₂ cuando R⁵ es un resto que tiene -C(Q)OH donde Q es un átomo de oxígeno o azufre, o un resto que tiene -C(=Q)OH donde Q es un átomo de oxígeno o azufre cuando R⁵ es un resto que tiene -NH₂; y

15 (b) condensar el compuesto representado por la fórmula (IV) con un compuesto representado por la fórmula (V) para dar el compuesto de fórmula (I);



20 donde uno de X¹, X², X³ o X⁴ es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo o un grupo
 25 alcocarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos, y los otros de X¹, X², X³ o X⁴ son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquilo que tiene 1
 30 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo o un grupo alcocarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos;

R³ es un hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos; y

35 R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un

grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos;

5 D. Un procedimiento como se define en C arriba, donde las reacciones de condensación de las etapas (a) y (b) se realizan utilizando un agente de condensación de péptidos;

E. Un procedimiento como se define en D arriba, donde el agente de condensación de péptidos es dicitohexilcarbodiimida, N,N'-carbonyldiimidazol, azida difenilfosfórica o dietilfosforilcianuro;

10 F. Un procedimiento como se define arriba, preferentemente en C arriba, donde las reacciones de condensación de las etapas (a) y (b) se realizan a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 80 °C;

G. Una composición farmacéutica útil como agente terapéutico y/o mejorador para trastornos relacionados con la diferenciación y/o la proliferación que comprende una cantidad efectiva de un compuesto como se define en A arriba, y al menos un excipiente, un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable;

H. Una composición farmacéutica como se define en G arriba, donde el trastorno relacionado con la proliferación se selecciona del grupo que consiste esencialmente en psoriasis, una neoplasia hematológica y un carcinoma sólido;

20 I. Una unidad de forma de dosificación de una composición farmacéutica como se define en G o H arriba, que comprende una cantidad dentro del intervalo de entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 200 mg del compuesto;

25 J. Una composición farmacéutica como se define en cualquiera de G, H o I, especialmente en G, para administración por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar o parenteral;

K. Un procedimiento para tratar enfermedades proliferativas celulares que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de estas realizaciones, especialmente en A arriba;

L. Un procedimiento como se define en K arriba, donde la enfermedad proliferativa celular se selecciona del grupo que consiste esencialmente en un tumor maligno y psoriasis;

35 M. Un procedimiento como se define arriba, especialmente en K, donde la cantidad efectiva del compuesto se encuentra dentro del intervalo de entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día;

N. Un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa celular que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto como se define en estas realizaciones, especialmente en A arriba, junto con un compuesto quimioterapéutico farmacéutico activo o un inhibidor de metiltransferasa formulado con al menos un excipiente, un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable;

O. Un procedimiento como se define en estas realizaciones, especialmente en N arriba, donde la enfermedad proliferativa celular se selecciona del grupo que consiste esencialmente en un tumor maligno y psoriasis;

P. Una composición farmacéutica para activar los receptores nucleares que comprende una cantidad efectiva de un compuesto como se define en estas realizaciones, especialmente en A arriba, y al menos un excipiente, un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable;

50 Q. Una unidad de forma de dosificación de la composición farmacéutica como se define en P arriba, que comprende una cantidad dentro del intervalo de entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 200 mg del compuesto;

R. Una composición farmacéutica como se define en P o Q para administración por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar o parenteral;

S. Un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una afección mediada por un receptor nuclear que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto como se define en estas realizaciones, especialmente en A arriba;

60

T. Un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una afección mediada por una actividad anormalmente baja de un receptor nuclear que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto como se define en estas realizaciones, especialmente en A arriba;

5 U. Un procedimiento como se define en S o T arriba, donde la afección se selecciona del grupo que consiste esencialmente en un trastorno endocrino, un trastorno del sistema inmunitario o un trastorno inflamatorio, un trastorno genético y neurodegeneración; y

V. Un procedimiento como se define en S, T o U arriba, especialmente en S, donde la cantidad efectiva del compuesto se encuentra dentro del intervalo de entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día.

LISTADO DE SECUENCIAS

15 <110> Shenzen Chipscreen Biosciences Ltd

<120> Inhibidores de histona deacetilasa de derivados de benzamida novedosos con actividad de diferenciación y antiproliferación potente

20 <130> PN755051EPA

<140>EP14166931.7
<141> 2004-02-09

25 <150>US 60/447915
<151> 2003-02-14

<150>US 10/770035
<151> 2004-02-02

30

<160> 3

<170> PatentIn versión 3.5

35 <210> 1

<211> 68
<212> ADN
<213> Homo sapiens

40 <400> 1

gatcttgtac aggatgttct ctacgatgt acaggatgtt ctctagcgaat gtacaggatg 60

ttctctag 68

<210> 2

45 <211> 45
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 2

50 cgcgttcctt tccgaacgtg acctttgtcc tggccccctt ttgct 45

<210> 3

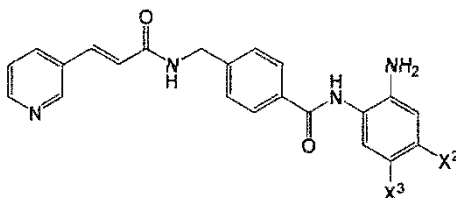
<211> 26
55 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 3

tcgagtcagg tcacagtgac ctgac 26

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
donde X² es un átomo de flúor y X³ es un átomo de hidrógeno.

- 10 2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente, un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, donde el compuesto está presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 200 mg.
- 15 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, donde la composición es adecuada para administración por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar o parenteral.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad
- 20 proliferativa celular.
6. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde dicha enfermedad proliferativa celular es un tumor maligno o psoriasis.
- 25 7. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, donde el compuesto se administra en una dosis de entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día.
8. Un compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde el compuesto se utiliza junto con un compuesto quimioterapéutico farmacéutico activo o un inhibidor de metiltransferasa.
- 30 9. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la enfermedad proliferativa celular es una neoplasia hematológica o un carcinoma sólido.
10. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicha enfermedad proliferativa
- 35 celular es un tumor maligno o psoriasis.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento o la prevención de una afección mediada por un receptor nuclear.
- 40 12. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde la afección es mediada por una actividad anormalmente baja de un receptor nuclear.
13. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde la afección es un trastorno endocrino, un trastorno del sistema inmunitario o un trastorno inflamatorio, un trastorno genético o
- 45 neurodegeneración.
14. Un compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, donde el compuesto se administra en una dosis de entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día.

50

FIG.1

