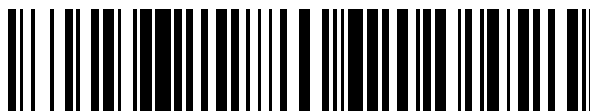


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 592**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2008 PCT/SG2008/000074**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2008 WO08108741**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2008 E 08724338 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 2131840**

54 Título: **Combinación de agente anticancerígeno de bencimidazol y un segundo agente anticancerígeno**

30 Prioridad:

07.03.2007 US 905293 P
07.03.2007 US 905299 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2019

73 Titular/es:

MEI PHARMA, INC. (100.0%)
3611 Valley Centre Drive, Suite 500
San Diego, CA 92130, US

72 Inventor/es:

GOH, KAY LIN;
KHNG, HWEE HOON;
SABANAYAGAM, VASANTHA, MALAR;
SANGTHONGPITAQ, KANDA;
STUNKEL, WALTER;
TAN, YONG CHENG y
WOOD, JEANETTE MARJORIE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 703 592 T3

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

DESCRIPCIÓN

Combinación de agente anticancerígeno de bencimidazol y un segundo agente anticancerígeno

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer, así como a métodos de tratamiento del cáncer que se basan en el descubrimiento de que ciertos agentes anticancerígenos basados en bencimidazol se pueden usar en combinación con un segundo agente anticancerígeno para lograr resultados terapéuticos. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye un agente anticancerígeno a base de bencimidazol y un segundo agente anticancerígeno. La invención también se refiere a métodos de tratamiento del cáncer que incluyen la administración de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol y un segundo agente anticancerígeno a un paciente que lo necesite.

Antecedentes de la invención

15 El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo moderno. Se ha observado que las tasas de mortalidad por cáncer y enfermedades relacionadas con el cáncer aumentan, presumiblemente, a medida que se eliminan otras afecciones que anteriormente conducían a la mortalidad por los avances en la medicina moderna. Por lo tanto, se anticipa que la necesidad de más y mejores regímenes de tratamiento para el cáncer solo aumentará a medida que aumenten las tasas de mortalidad por cáncer.

20 El tratamiento del cáncer básicamente se puede dividir en una de dos estrategias (o una combinación de las mismas). En general, las opciones disponibles para un médico están limitadas a una cirugía dirigida a extirpar el cáncer o una quimioterapia/terapia dirigida a eliminar el cáncer in situ. Con algunos tipos de cáncer, se utiliza una estrategia de combinación en la que la mayor parte del tejido canceroso se extirpa mediante la cirugía, cuando sea posible, seguido de un curso o cursos de quimioterapia/terapia dirigida para eliminar cualesquiera células cancerosas que no se puedan extirpar quirúrgicamente. En cualquier circunstancia, el curso de acción exacto se determinará caso por caso y se basará en factores tales como la condición del paciente, el tipo de cáncer, si el cáncer se ha diseminado desde el sitio inicial del crecimiento del cáncer y similares. Sin embargo, se observa que las terapias contra el cáncer, como las terapias dirigidas o las quimioterapias, son un enfoque preferido, ya que generalmente se pueden usar con casi todos los tipos de cáncer.

25 En consecuencia, hay varios regímenes de quimioterapia o terapia dirigida que se conocen y se usan en todo el mundo. Estos regímenes pueden implicar la administración de un solo agente activo o un "cóctel" de agentes activos destinados a atacar las células cancerosas desde diferentes aspectos.

30 El documento WO 2005/028447 A1 describe compuestos que contienen bencimidazol junto con medicamentos quimioterapéuticos o inhibidores HDAC para el tratamiento de trastornos proliferativos y enfermedades asociadas a la desregulación de la histona desacetilasa. Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de regímenes de tratamiento disponibles, estos no son efectivos para todos los pacientes. Además, muchos de los regímenes de tratamiento conducen a efectos secundarios indeseables en los pacientes tratados de este modo. Por lo tanto, siempre existe la necesidad de desarrollar regímenes de tratamiento adicionales y agentes para su uso en quimioterapia contra la quimioterapia/terapia dirigida del cáncer que se pueden usar como tratamientos independientes o como tratamientos que se usan en combinación con la cirugía.

Sumario de la invención

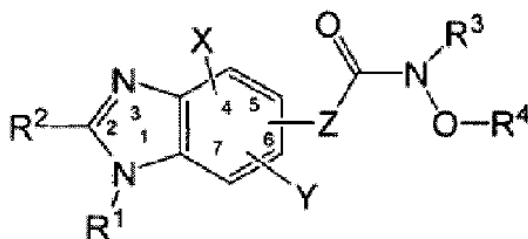
40 La presente invención se basa en el descubrimiento por los solicitantes de que un agente anticancerígeno basado en bencimidazol se puede combinar con un segundo agente antineoplásico para proporcionar una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento del cáncer y se puede usar para proporcionar efectos terapéuticamente útiles. En general, se observa un efecto sinérgico entre el agente anticancerígeno a base de bencimidazol y el segundo agente anticancerígeno cuando se usa en el tratamiento del cáncer; ya sea que se use de forma simultánea o secuencial o en una combinación de las mismas. El agente anticancerígeno de bencimidazol y el segundo agente anticancerígeno se pueden usar con un agente anticancerígeno adicional como se discute en este documento.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer, incluyendo la composición:

(i) un agente anticancerígeno basado en bencimidazol; y

50 (ii) un segundo agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste en Oxaliplatino, Satroplatino, Dasatinib, Doxorubicina, Tarceva (Erlotinib), Iressa, 5-FU (5-Fluorouracilo), Vinblastina, Irinotecán y Rituximab (Rituxan);

en donde el agente anticancerígeno basado en bencimidazol es un compuesto de fórmula (1):



(1)

donde

R¹ es un grupo de fórmula:

$-(CR^{20}R^{21})_m-(CR^{22}R^{23})_n-(CR^{24}R^{25})_o-NR^{26}R^{27}$;

5 R² es alquilo C₁-C₆;

R³ es H;

X e Y son cada uno independientemente H;

R⁴ es H;

Z es -CH=CH- en la configuración "E" en la posición 5 ó 6;

10 cada m, n y o son 1; cada R²⁰, R²¹, R²⁴ y R²⁵ son H; cada R²² y R²³ son metilo;

y cada R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H,

metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, acetilo y 2-metoxi-etilo;

o

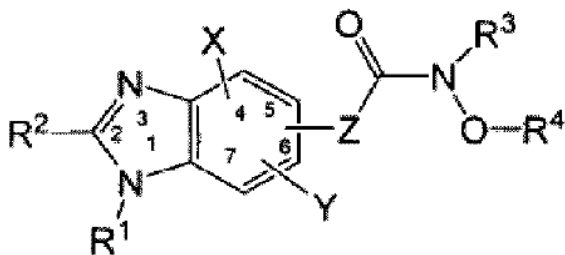
15 cada m y n son 1; o es 0; cada R²⁰, R²¹, R²² y R²³ son H; y cada R²⁶ y R²⁷ son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, acetilo y 2-metoxi-etilo;

o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

20 La descripción también describe un método para tratar el cáncer que incluye administrar a un paciente que lo necesite: una primera cantidad de un agente anticanceroso a base de bencimidazol y una segunda cantidad de un segundo agente anticancerígeno; en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz.

25 En un aspecto aún más adicional, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer, incluyendo la composición: (i) un agente anticancerígeno a base de bencimidazol; y (ii) un segundo agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste en Oxaliplatino, Satroplatino, Dasatinib, Doxorubicina, Tarceva (Erlotinib), Iressa, 5-FU (5-Fluorouracilo), Vinblastina, Irinotecán y Rituximab (Rituxan);

en donde el agente anticancerígeno basado en bencimidazol es un compuesto de fórmula (1):



donde

R¹ es un grupo de fórmula:

$-(CR^{20}R^{21})_m-(CR^{22}R^{23})_n-(CR^{24}R^{25})_o-NR^{26}R^{27}$;

R² es alquilo C₁-C₆;

R³ es H;

X e Y son cada uno independientemente H;

5 R⁴ es H;

Z es -CH=CH- en la configuración "E" en la posición 5 ó 6;

cada m, n y o son 1; cada R²⁰, R²¹, R²⁴ y R²⁵ son H; cada R²² y R²³ son metilo;

y cada R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, acetilo y 2-metoxi-etilo;

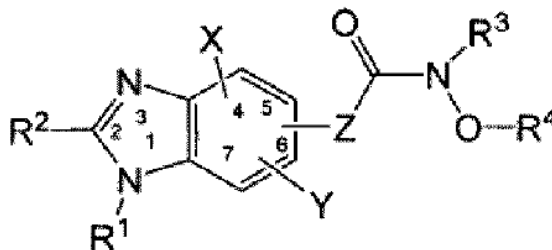
10 o

cada m y n son 1; o es 0; cada R²⁰, R²¹, R²² y R²³ son H; y cada R²⁶ y R²⁷ son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, acetilo y 2-metoxi-etilo;

o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

15 En un aspecto aún más adicional, la invención proporciona un kit o kit de partes incluyendo (i) un agente anticancerígeno a base de bencimidazol; y (ii) un segundo agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste en Oxaliplatino, Satroplatino, Dasatinib, Doxorubicina, Tarceva (Erlotinib), Iressa, 5-FU (5-Fluorouracilo), Vinblastina, Irinotecan y Rituximab (Rituxan);

20 en el que dicho kit o kit de partes es adecuado para su uso en un método para tratar el cáncer y el agente anticancerígeno a base de bencimidazol es un compuesto de fórmula (1):



donde

R¹ es un grupo de fórmula:

$-(CR^{20}R^{21})_m-(CR^{22}R^{23})_n-(CR^{24}R^{25})_o-NR^{26}R^{27}$;

25 R² es alquilo C₁-C₆;

R³ es H;

X e Y son cada uno independientemente H;

R⁴ es H;

Z es -CH=CH- en la configuración "E" en la posición 5 ó 6;

30 cada m, n y o son 1; cada R²⁰, R²¹, R²⁴ y R²⁵ son H; cada R²² y R²³ son metilo; y cada R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, acetilo y 2-metoxi-etilo;

o

35 cada m y n son 1; o es 0; cada R²⁰, R²¹, R²² y R²³ son H; y cada R²⁶ y R²⁷ son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, acetilo y 2-metoxi-etilo;

o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

En esta memoria descriptiva se utiliza una serie de términos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. No obstante, a efectos de claridad, se definirán una serie de términos.

- 5 Como se usa en este documento, la expresión "no sustituido" significa que no hay ningún sustituyente o que los únicos sustituyentes son hidrógeno.

La expresión "opcionalmente sustituido", como se usa a lo largo de la memoria descriptiva, significa que el grupo puede, o no, estar además sustituido o fusionado (para formar un sistema policíclico condensado), con uno o más grupos sustituyentes. Preferiblemente, los grupos sustituyentes son uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalqueniloxi, ariloxi, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, aminosulfinilaminoalquilo, -COOH, -COR⁵, -C(O)OR⁵, CONHR⁵, NHCOR⁵, NHCOOR⁵, NHCONHR⁵, C(=NOH)R⁵, -SH, -SR⁵, -OR⁵ y acilo.

"Alquilo", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado, preferiblemente un alquilo C₁-C₁₄, más preferiblemente alquilo C₁-C₁₀, lo más preferiblemente C₁-C₆ a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de sustituyentes alquilo C₁-C₆ lineales y ramificados adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hexilo y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Alquilamino" incluye monoalquilamino y dialquilamino, a menos que se especifique otra cosa. "Monoalquilamino" significa un grupo -NH-Alquilo, en el que el alquilo es como se define anteriormente. "Dialquilamino" significa un grupo -N(alquilo)₂, en el que cada alquilo puede ser igual o diferente y cada uno es como se define en este documento para alquilo. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Arlamino" incluye tanto mono-arilamino como di-arilamino, a menos que se especifique otra cosa. Monoarilamino significa un grupo de fórmula aril NH-, en el que arilo es como se define en este documento. Di-arilamino significa un grupo de fórmula (aril)₂ N- donde cada arilo puede ser igual o diferente y cada uno es como se define en este documento para arilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

35 "Acilo" significa un grupo alquil-CO- en el que el grupo alquilo es como se describe en el presente documento. Los ejemplos de acilo incluyen acetilo y benzoílo. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

40 "Alquenilo" como grupo o parte de un grupo significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado, preferiblemente con 2-14 átomos de carbono, más preferiblemente 2-12 átomos de carbono, lo más preferiblemente 2-6 átomos de carbono, en la cadena normal. El grupo puede contener una pluralidad de dobles enlaces en la cadena normal y la orientación alrededor de cada uno es independientemente E o Z. Los grupos alquenilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo y nonenilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

45 "Alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo en el que alquilo se define en este documento. Preferiblemente, el alcoxi es un alcoxi C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxi y etoxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Alqueniloxi" se refiere a un grupo -O-alquenilo en el que alquenilo es como se define en el presente documento. Los grupos alqueniloxi preferidos son grupos alqueniloxi C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

50 "Alquiniloxi" se refiere a un grupo -O-alquinilo en el que alquinilo es como se define en el presente documento. Los grupos alquiniloxi preferidos son grupos alquiniloxi C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo -C(O)-O-alquilo en el que alquilo es como se define en el presente documento. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

- "Alquilsulfinilo" significa un grupo -S(O)-alquilo en el que el alquilo es como se define anteriormente. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilsulfinilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfinilo y etilsulfinilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 5 "Alquilsulfonilo" se refiere a un grupo -S(O)₂-alquilo en el que el alquilo es como se define anteriormente. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a metilsulfonilo y etilsulfonilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 10 "Alquinilo como grupo o parte de un grupo significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado, preferiblemente con 2-14 átomos de carbono, más preferiblemente 2-12 átomos de carbono, más preferiblemente 2-6 átomos de carbono en la cadena normal. Las estructuras ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etinilo y propinilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- "Alquilaminocarbonilo" se refiere a un grupo alquilamino-carbonilo en el que el alquilamino es como se define anteriormente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 15 "Cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico o condensado o espiro, que contiene preferiblemente de 3 a 9 carbonos por anillo, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, a menos que se especifique lo contrario. Incluye sistemas monocíclicos como ciclopropilo y ciclohexilo, sistemas bicíclicos como la decalina y sistemas policíclicos como el adamantano. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 20 "Cicloalquenilo" significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono por anillo. Los anillos de cicloalquenilo monocíclicos ejemplares incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo. El grupo cicloalquenilo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 25 La discusión anterior de los sustituyentes alquilo y cicloalquilo también se aplica a las porciones alquilo de otros sustituyentes, tales como, sin limitación, sustituyentes alcoxi, alquilaminas, alquil-cetonas, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilsulfinilo y éster alquílico y similares.
- "Cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquilo en el que los restos cicloalquilo y alquilo son como se ha descrito previamente. Los ejemplos de grupos monocicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- "Halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo.
- 30 "Heterocicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico saturado o parcialmente saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre, oxígeno, preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos en al menos un anillo. Cada anillo tiene preferiblemente de 3 a 10 miembros, más preferiblemente de 4 a 7 miembros. Los ejemplos de sustituyentes heterocicloalquílicos adecuados incluyen pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofuranilo, piperidilo, piperazilo, tetrahidropiranilo, morfolino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano y 1,4-oxatiapano. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 35 "Heterocicloalquenilo" se refiere a un heterocicloalquilo como se describe anteriormente pero que contiene al menos un doble enlace. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- "Heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo-alquilo en el que los restos heterocicloalquilo y alquilo son como se ha descrito previamente. Los grupos heterocicloalquilalquilo ejemplares incluyen (2-tetrahidrofuril) metilo, (2-tetrahidrotiofuranil) metilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 40 "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene preferiblemente de 2 a 14 átomos, más preferiblemente de 2 a 10 átomos en la cadena, uno o más de los cuales es un heteroátomo seleccionado de S, O y N. Heteroalquilos ejemplares incluyen alquil éteres, alquilaminas secundarias y terciarias, sulfuros de alquilo y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 45 "Ariilo" como grupo o parte de un grupo significa (i) un carbociclo aromático, monocíclico o policíclico fusionado y opcionalmente sustituido (estructura del anillo que tiene todos los átomos de carbono), preferiblemente de 5 a 12 átomos por anillo. Los ejemplos de grupos ariilo incluyen fenilo, naftilo y similares; (ii) un resto carbocíclico aromático bicíclico parcialmente saturado y opcionalmente sustituido en el que un grupo fenilo y un cicloalquilo C₅₋₇ o cicloalquenilo C₅₋₇ se fusionan para formar una estructura cíclica, como tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.
- 50 "Ariilalquenilo" significa un grupo aril-alquenilo en el que el ariilo y el alquenilo son como se describió previamente. Los grupos arilalquenilo ejemplares incluyen fenilalilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Arlalquilo" significa un grupo aril-alquilo en el que los restos arilo y alquilo son como se han descrito previamente. Los grupos arilalquilo preferidos contienen un resto alquilo C₁₋₅. Los grupos arilalquilo ejemplares incluyen bencilo, fenililo y naftalenmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

5 "Arlacilo" significa un grupo aril-acilo en el que los restos arilo y acilo son como se describió previamente. En general, el resto arilo está unido a la porción alquilo del resto acilo, típicamente al carbono terminal de la porción alquilo del resto acilo. Los grupos arilacilo preferidos contienen un resto alquilo C₁₋₅ en el resto acilo. Los grupos arilacilo ejemplares incluyen 2-fenil-acetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

10 "Heteroarilo" solo o parte de un grupo se refiere a grupos que contienen un anillo aromático (preferiblemente un anillo aromático de 5 ó 6 miembros) que tiene uno o más heteroátomos como átomos del anillo en el anillo aromático, siendo el resto de los átomos del anillo como átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. Entre los ejemplos de heteroarilo se incluyen tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, carbazol, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, isooxazol, furazano, fenoxazina, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4- o 5-isoquinolinilo, 1-, 2- o 3-indolilo, y 2- o 3-tienilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Heteroarilalquilo" significa un grupo heteroaril-alquilo en el que los restos heteroarilo y alquilo son como se describió previamente. Los grupos heteroarilalquilo preferidos contienen un resto alquilo inferior. Los grupos heteroarilalquilo ejemplares incluyen piridilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

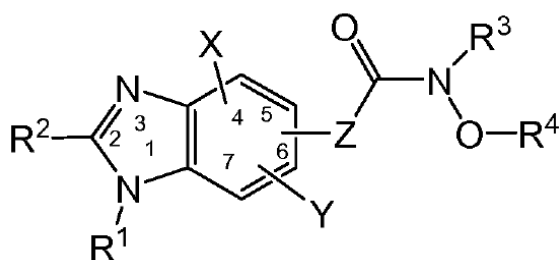
20 "Alquilo inferior" como grupo significa, a menos que se especifique lo contrario, un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, más preferiblemente de 1 a 4 carbonos como metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo) o butilo (n-butilo, isobutilo o butilo terciario). El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

25 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente, e incluyen sales de adición de ácidos y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son el ácido clorhídrico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquil sulfónico, arilsulfónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de Fórmula (I) incluyen sales metálicas hechas a partir de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y zinc, y sales orgánicas hechas de bases orgánicas tales como colina, dietanolamina, morfolina. Otros ejemplos de sales orgánicas son: sales de amonio, sales cuaternarias tales como sales de tetrametilamonio; sales de adición de aminoácidos tales como sales con glicina y arginina. Se puede encontrar información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables en Remington's Pharmaceutical Sciences, edición 19, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1995. En el caso de agentes que son sólidos, los expertos en la técnica entenderán que los compuestos, agentes y sales de la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, todas las cuales están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

Agentes anticancerígenos a base de bencimidazol

45 Las composiciones, métodos, usos y kits de la invención descritos anteriormente utilizan un agente anticancerígeno a base de bencimidazol. Como se usa en el presente documento, la expresión "agente anticancerígeno basado en bencimidazol" significa un compuesto químico o sal del mismo que tiene actividad contra una o más líneas celulares de cáncer y que contiene un resto de bencimidazol en su estructura.

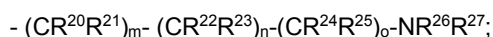
La descripción describe que un agente anticancerígeno basado en bencimidazol es un compuesto de la fórmula (1):



Fórmula (1)

donde

R¹ es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un grupo de fórmula:



5 R² se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, R¹¹S(O)R¹³-, R¹¹S(O)₂R¹³-, R¹¹C(O)N(R¹²)R¹³-, - R¹¹SO₂N(R¹²)R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)R¹³-, R¹¹N(R¹²)SO₂R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)N(R¹²)R¹³ y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

10 X e Y son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquiloilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquiloilo, heterocicloalquenoilo, ariloilo, heteroariloilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloilo, -amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ acilo y -NR⁷-R⁸, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

15 cada R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, y/o acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

20 cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

25 cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

30 cada R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

30 cada R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno y alquino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

cada R¹³ es un enlace o se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, alqueno y alquino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

35 cada R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalqueno, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilalcoxilo, heterocicloalquilalcoxilo, ariloilo, arilalquiloilo, fenoxilo, benciloxilo, heteroariloilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfino, -COOH, -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o

R²⁰ y R²¹, cuando se toman juntos, pueden formar un grupo de fórmula =O o =S, y/o

R²² y R²³, cuando se toman juntos, pueden formar un grupo de fórmula =O o S, y/o

R²⁴ y R²⁵, cuando se toman juntos, pueden formar un grupo de fórmula =O o =S;

45 cada R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalqueno, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilalcoxilo, heterocicloalquilalcoxilo, ariloilo, arilalquiloilo, heteroariloilo, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxilo, benciloxilo, COOH, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfino, arilsulfonilo, arilsulfino, aminosulfonilo, SR⁵, y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

o R²⁶ y R²⁷, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

5 Z se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, alquileo C₃-C₆, alquilenilo C₃-C₆, alquinileno C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄;

m, n y o son números enteros seleccionados independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

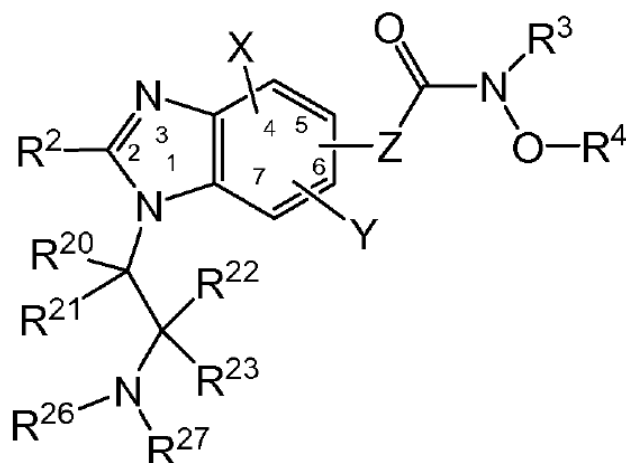
En una realización específica, el resto Z está en la posición 5.

10 Como los valores de m, n y o en los compuestos de fórmula (1) son números enteros que van de 0 a 4, cuya suma de m + n + o es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12. En una realización, la suma de m + n + o es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8. En otra realización, la suma de m + n + o es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4. En otra realización, la suma de m + n + o es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 2 y 3.

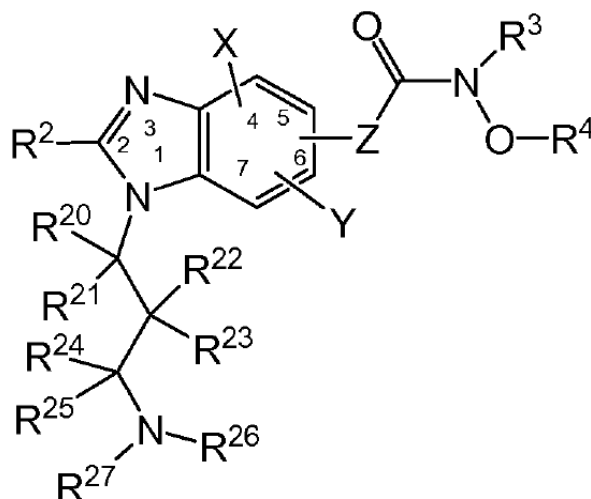
En una realización de los compuestos de fórmula (1), R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 -(CR²⁰R²¹)₂-NR²⁶R²⁷;
 -(CR²²R²³)₂-NR²⁶R²⁷;
 -(CR²⁴R²⁵)₂-NR²⁶R²⁷;
 -(CR²⁰R²¹)-(CR²²R²³)-NR²⁶R²⁷;
 -(CR²⁰R²¹)(CR²⁴R²⁵)-NR²⁶R²⁷;
- 20 -(CR²²R²³)-(CR²⁴R²⁵)-NR²⁶R²⁷;
 -(CR²⁰R²¹)₃-NR²⁶R²⁷;
 -(CR²²R²³)₃-NR²⁶R²⁷;
 -(CR²⁴R²⁵)₃-NR²⁶R²⁷;
 -(CR²⁰R²¹)₂-(CR²²R²³)-NR²⁶R²⁷;
- 25 -(CR²⁰R²¹)₂-(CR²⁴R²⁵)-NR²⁶R²⁷;
 -(CR²⁰R²¹)-(CR²²R²³)₂-NR²⁶R²⁷;
 -(CR²²R²³)₂-(CR²⁴R²⁵)-NR²⁶R²⁷;
 -(CR²⁰R²¹)-(CR²⁴R²⁵)₂-NR²⁶R²⁷;
 -(CR²²R²³)-(CR²⁴R²⁵)₂-NR²⁶R²⁷; y
- 30 -(CR²⁰R²¹)-(CR²²R²³)-(CR²⁴R²⁵)-NR²⁶R²⁷.

En una realización específica, el compuesto de fórmula (1) tiene la fórmula:



En otra realización específica, el compuesto de fórmula (1) tiene la fórmula:



5 En cada una de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula (1), R^{20} y R^{21} pueden representar varias variables diferentes. En una realización, R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno y alquino. En otra realización, R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo. En otra realización más, R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente del grupo que
 10 consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metilo, pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo y octilo. En una realización específica, R^{20} y R^{21} son ambos H.

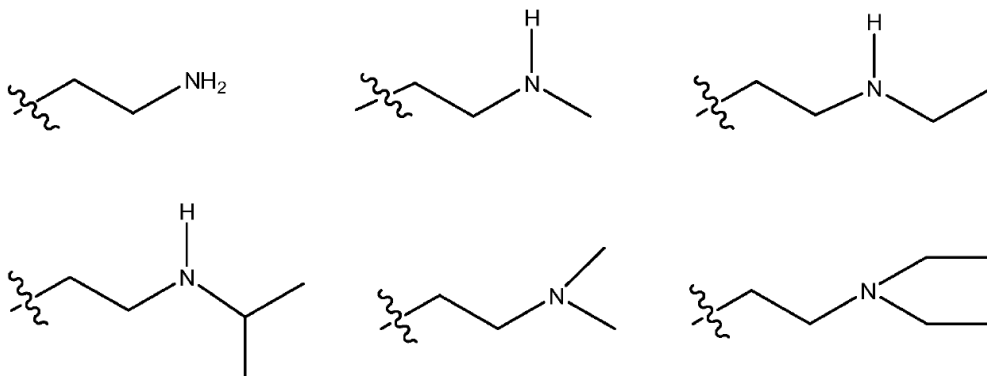
En cada una de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula (1), R^{22} y R^{23} pueden representar varias variables diferentes. En una realización, R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno y alquino. En otra realización, R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente del grupo que
 15 consiste en H y alquilo. En otra realización más, R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metilo, pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo y octilo. En una realización adicional, R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo. En una realización más específica, R^{22} y R^{23} son ambos metilo.

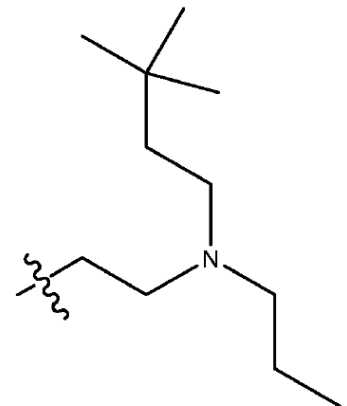
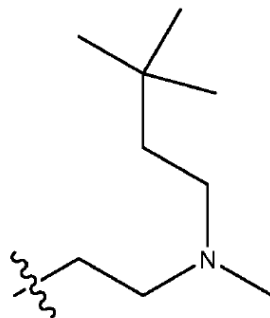
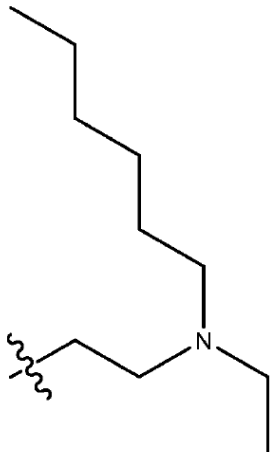
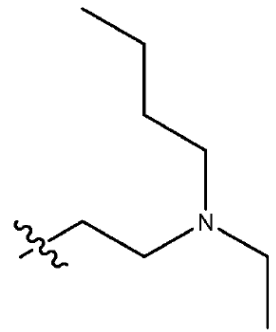
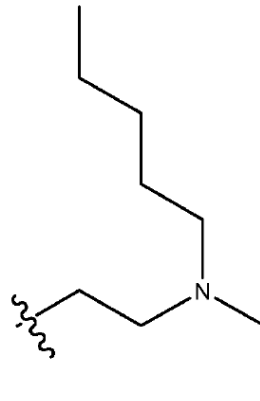
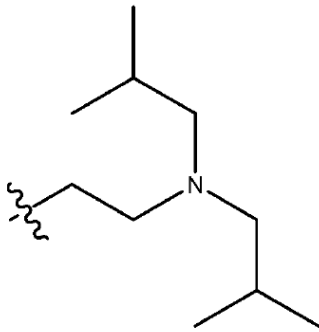
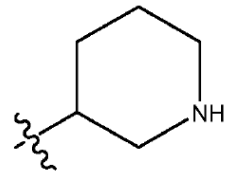
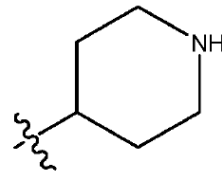
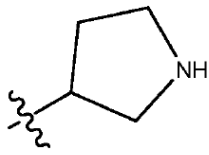
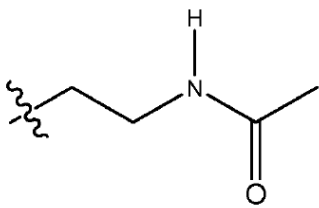
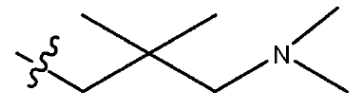
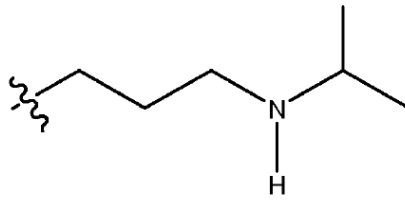
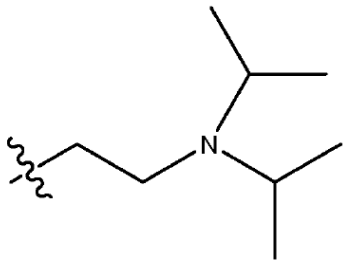
En cada una de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula (1), R^{24} y R^{25} pueden representar varias variables diferentes. En una realización, R^{24} y R^{25} se seleccionan preferiblemente independientemente del grupo que
 20 consiste en H, alquilo, alqueno y alquino. En otra realización, R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo. En otra realización más, R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, 2-etilpropilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metilo, pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo y octilo. En una realización específica, R^{24} y R^{25} son
 25 ambos H.

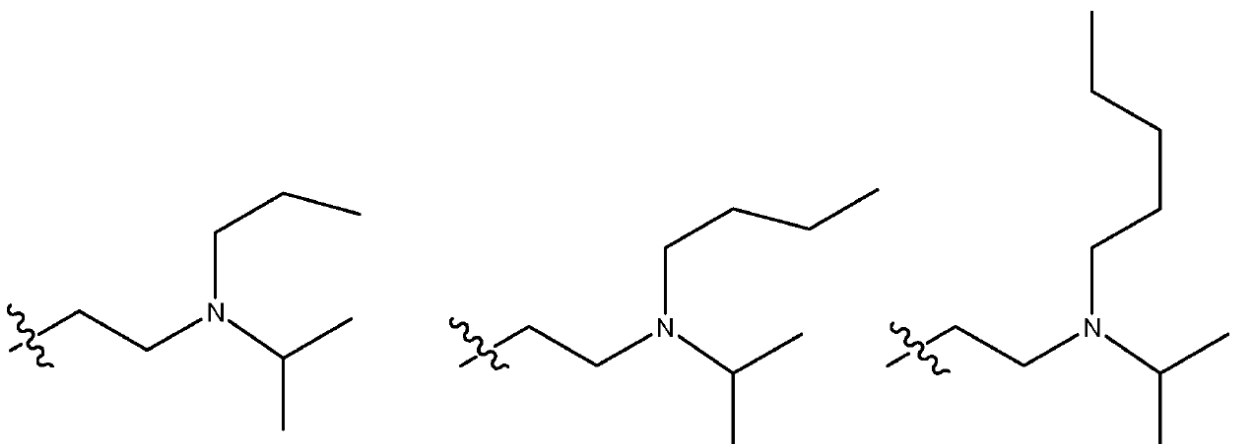
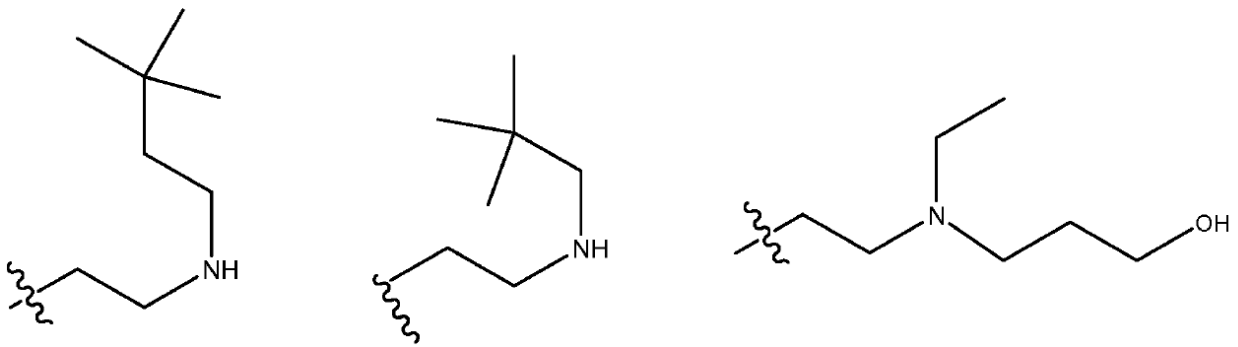
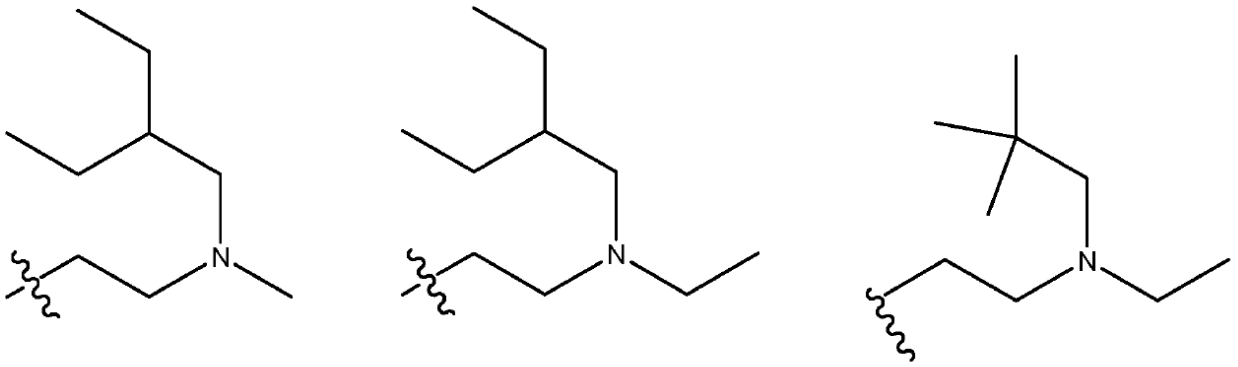
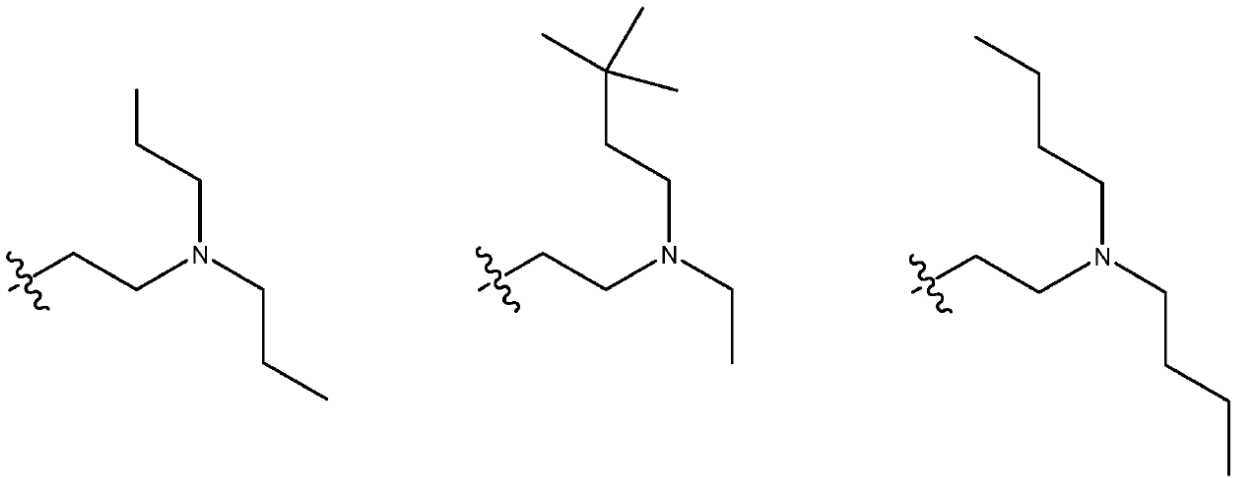
En cada una de las realizaciones anteriores de los compuestos de fórmula (1) hay una serie de valores para R^{26} y R^{27} . En una realización, R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo,

alqueno, alquino, alcoialquilo y acilo. En otra realización, R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo y acilo. En una realización adicional, R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, 2-etilpropilo, 3,3-dimetilpropilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metilo, pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, acetilo y 2-metoxi-etilo.

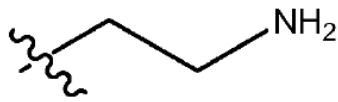
- 5 En otra realización de los compuestos de fórmula (1), R^1 es un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



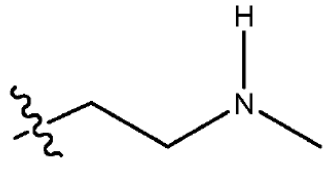




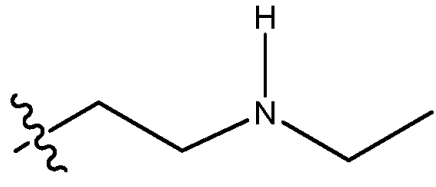
En una realización específica, R¹ es un grupo de fórmula:



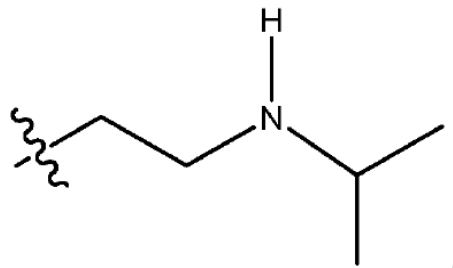
En otra realización específica, R¹ es un grupo de fórmula:



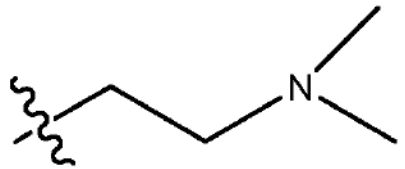
5 En otra realización específica, R¹ es un grupo de fórmula:



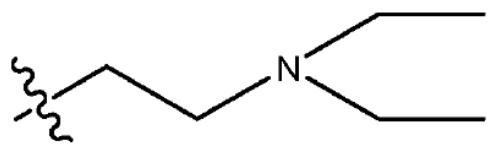
En otra realización específica, R¹ es un grupo de fórmula:



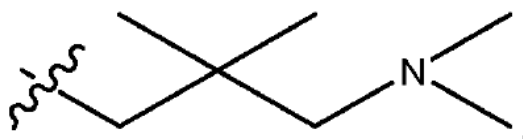
10 En otra realización específica, R¹ es un grupo de fórmula:



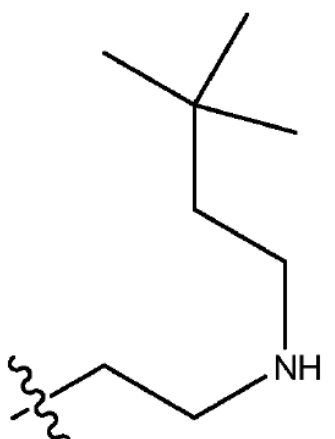
En otra realización específica, R¹ es un grupo de fórmula:



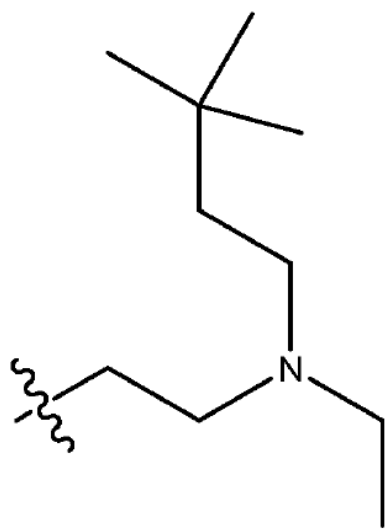
En otra realización específica, R¹ es un grupo de fórmula:



En otra realización específica, R¹ es un grupo de fórmula:



En otra realización específica, R¹ es un grupo de fórmula:



5

En una realización de los compuestos de fórmula (1), R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxilalquilo y cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

10 En una forma de esta realización, R² es alquilo. En una realización, el alquilo es un alquilo C₁-C₁₀. En otra forma de esta realización, el alquilo es un grupo alquilo C₁-C₆. En otra forma de esta realización, R² se selecciona del grupo que consiste en: metilo; etilo; propilo; 2-metil-propilo, 2-2-dimetil-propilo; isopropilo; 3,3,3-trifluoro-propilo; butilo; isobutilo; 3,3-dimetil-butilo; pentilo; 2,4,4-trimetil-pentilo; hexilo heptilo, octilo, nonilo y 2-metoxi-nonilo.

15 En una forma de esta realización, R² es alquenoilo. En una forma de esta realización, el alquenoilo es un alquenoilo C₁-C₁₀. En otra forma de esta realización, el alquenoilo es un grupo alquenoilo C₁-C₆. En otra forma de esta realización, R² se selecciona del grupo que consiste en: etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, pent-1-enilo, pent-2-enilo, pent-3-enilo, pent-4-enilo, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo y hex-5 -enilo.

En otra realización de los compuestos de fórmula (1), R² se selecciona del grupo que consiste en R¹¹S(O)R¹³-, R¹¹S(O)₂R¹³-, R¹¹C(O)N(R¹²)R¹³-, R¹¹SO₂N(R¹²)R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)R¹³-, R¹¹N(R¹²)SO₂R¹³- y R¹¹N(R¹²)C(O)N(R¹²)R¹³-. En una forma de esta realización, R² es un grupo de la fórmula R¹¹C(O)N(R¹²)R¹³-. En una

- 5 forma de esta realización, R¹³ es un alquilo C₁-C₆. En una forma específica de esta realización, R¹³ es metilo o etilo. En una forma de esta realización, R¹² es H o alquilo C₁-C₆. Un valor específico para R¹² es H. En una forma de esta realización, R¹¹ es un grupo alquilo C₁-C₆. Los valores específicos para R¹¹ incluyen t-butilo y propilo. Los ejemplos específicos de grupos de este tipo incluyen: (CH₃)₃CCH₂CONH(CH₂)₂-; (CH₃)₃CCONH(CH₂)₂-; (CH₃)₃CCONH(CH₂)- y CH₃(CH₂)₂CONH(CH₂)₂-.
- 10 Los valores específicos de R² se seleccionan del grupo que consiste en: H; metilo; etoximetilo; [Biciclo[2.2.1]2-ilmetilo; Adamantan-2-ilmetilo; 2-metansulfanil-etilo; 2,2,2-trifluoro-etilo; propilo; 2-2-dimetilpropilo; isopropilo; 3,3,3-trifluoro-propilo; butilo; isobutilo; 3,3-dimetil-butilo; but-3-enilo; but-3-inilo; pentilo; 2,4,4-trimetil-pentilo; Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo; hexilo hex-3-enilo; octilo; non-3-enilo; non-6-enilo; 2-metoxi-nonilo, 2-fenil-ciclopropilo; ciclohexilo; (CH₃)₃CCH₂CONH(CH₂)₂-; (CH₃)₃CCONH(CH₂)₂-; (CH₃)₃CCONH(CH₂)- y CH₃(CH₂)₂CONH(CH₂)₂-.
- En una realización de los compuestos de fórmula (1), R⁵ es alquilo C₁-C₄, heteroalquilo o acilo. Un valor específico para R⁵ es metilo.
- En una realización de los compuestos de fórmula (1), R⁶ es alquilo C₁-C₄, heteroalquilo o acilo. Un valor específico para R⁶ es alquilo C₁-C₄.
- 15 En una realización de los compuestos de fórmula (1), R⁷ y R⁸ se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo .
- Muchas, si no todas las variables analizadas anteriormente para los compuestos de fórmula (1) pueden estar opcionalmente sustituidas. Si la variable está opcionalmente sustituida, en una realización, el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en: halógeno, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalqueniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, -amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -COR⁵, -C(O)OR⁵, -SH, -SR⁵, -OR⁶ y acilo.
- 20
- 25 En una realización adicional, los sustituyentes opcionales se seleccionan del grupo que consiste en: halógeno, =O, =S, -CN, -NO₂, alquilo, alquenilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, fenoxi, alcoxialquilo, benciloxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, -C(O)OR⁵, COOH, SH y acilo.
- 30 En una realización, el agente anticancerígeno basado en bencimidazol se selecciona del grupo que consiste en:
- (E)-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isopropil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[2-Butil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-etoximetil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- 35 (E)-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[2-Butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[2-But-3-inil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[2-But-3-enil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- 40 (E)-3-[2-But-3-enil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[2-But-3-inil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-etoximetil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- 45 (E)-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

- (E)-N-Hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida
- (E)-3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- 5 (E)-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-hex-3-enil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[2-Ciclohexil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[2-Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- 10 (E)-3-[1-(2-diisopropilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[2-Hex-3-enil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[2-Hex-3-enil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-hexil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- 15 (E)-N-Hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(2,4,4)-trimetil-pentil]-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida
- (E)-3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-N-Hidroxi-3-[2-isobutil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida
- (E)-3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- 20 (E)-3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-N-Hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida
- (E)-3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- 25 (E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-propil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[2-Butil-1-(2-diisopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[2-butil-1-(2-etilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[2-Butil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- 30 (E)-3-[2-Butil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(1-Bencil-piperidin-4-il)-2-butil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[2-But-3-enil-1-(2-etilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[2-Hexil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- 35 (E)-3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-hexil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida
- (E)-3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

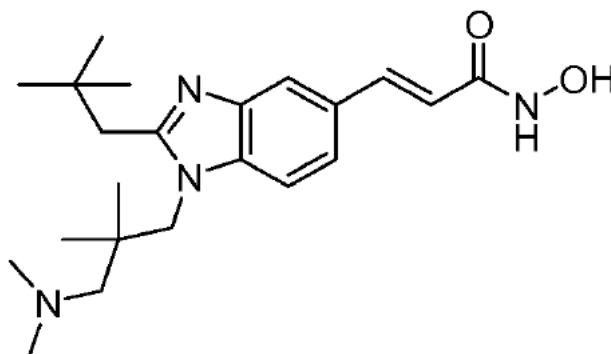
- (E)-3-[1-(2-Amino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-[1-(2-Amino-etil)-2-(2-metoxi-nonil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-[2-Butil-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-hexil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 5 (E)-N-{2-[1-(2-dietilamino-etil)-5-(2-hidroxicarbamoil-vinil)-1H-bencimidazol-2-il]-etil}-3,3-dimetil-butiramida
 (E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-N-[1-(2-Dietilamino-etil)-5-(2-hidroxicarbamoil-vinil)-1H-bencimidazol-2-ilmetil]-butiramida
 (E)-3-[1-(2-etilamino-etil)-2-(3,3-dimetil-butil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 10 (E)-3-[2-(3,3-Dimetil-butil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2,2,2)-trifluoro-etil]-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-N-Hidroxi-3-[1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida
 (E)-3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 15 (E)-3-(2-Butil-1-pirrolidin-3-il-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-(2-Butil-1-piperidin-4-il-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-N-Hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida
 (E)-N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-non-3-enil-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida
 (E)-N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-non-6-enil-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida
 20 (E)-3-[2-Hexil-1-(2-metilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida
 (E)-N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-octil-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida
 (E)-3-[1-(2-Amino-etil)-2-octil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-[2-Butil-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 25 (E)-3-[1-[2-(Etil-metil-amino)-etil]-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-(2-Hexil-1-pirrolidin-3-il-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-[2-Butil-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-(2-Butil-1-piperidin-3-il-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-(2-Hexil-1-piperidin-3-il-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
 30 (E)-3-[1-[2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-etil]-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-[2-Butil-1-[2-(etil-metil-amino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-N-Hidroxi-3-[1-(1-metil-piperidin-3-il)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida
 (E)-3-[1-[2-(Etil-hexil-amino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-[1-[2-(Etil-pentil-amino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 35 (E)-3-[1-[2-(Etil-heptil-amino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-[2-Hexil-1-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-3-il]-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-(2-Butil-1-[2-[etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil]-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida

- (E)-3-(1-{2-[Etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-N-hidroxi-3-(1-(1-fenetilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
 (E)-N-hidroxi-3-(1-(1-pentilpiperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
 (E)-3-{1-[2-(Butil-etil-amino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
 5 (E)-N-hidroxi-3-(1-(1-fenetilpiperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
 (E)-N-hidroxi-3-(1-(1-(3-fenilpropil)piperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
 (E)-N-hidroxi-3-(1-(1-(3-fenilpropil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
 (E)-3-{1-[1-(3,3-(Dimetil-butil)pirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-(1-(2-(Dietilamino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida
 10 (E)-3-[2-(4-Ciano-butil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-(1-(1-Butilpiperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida
 (E)-N-hidroxi-3-(1-(1-(pent-4-enil)piperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
 (E)-3-(1-(1-(3,3-dimetilbutil)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida
 (E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-propilamino-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 15 (E)-N-Hidroxi-3-(1-(2-(isopropil(propil)amino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
 (E)-3-{1-[2-(Butil-isopropil-amino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
 N-Hidroxi-3-{1-[2-(isopropil-pentil-amino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il}-acrilamida
 (E)-3-[2-(5-Ciano-pentil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-etil-amino]-etil}-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
 20 (E)-3-{1-[2-(Etil-propil-amino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-N-hidroxi-3-(1-(2-[isopropil-(2-metil-pentil)-amino]-etil)-1H-bencimidazol-5-il)-acrilamida
 (E)-N-Hidroxi-3-(1-(2-(isopropil(4,4,4-trifluorobutil)amino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
 (E)-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-propilamino-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-[1-[2-(Etil-hexil-amino)-etil]-2-metil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 25 (E)-3-{1-[2-(Butil-etil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-(1-(2-(Dibutilamino)etil)-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida
 (E)-3-[1-(2-Dipropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-N-hidroxi-3-(1-{2-[isopropil-(3-metil-butil)-amino]-etil}-1H-bencimidazol-5-il)-acrilamida
 30 (E)-3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-metil-amino]-etil}-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-(1-{2-[(2-Etil-butil)-metil-amino]-etil}-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-(1-(2-(Bis(3,3-dimetilbutil)amino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida
 (E)-3-(1-(2-(diisobutilamino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida
 (E)-3-[1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 35 (E)-N-Hidroxi-3-{1-[2-(metil-pent-4-enil-amino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il}-acrilamida
 (E)-3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-propil-amino]-etil}-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metilsulfanil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

- (E)-3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-propil-1H-bencimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-[2-[Bis-(3,3-dimetil-butil)-amino]-etil]-2-(2,2)-dimetil-propil]-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-{1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
- 5 (E)-3-(1-[2-[(2,2-Dimetil-propil)-propil-amino]-etil]-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-[1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-etil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-(1-[2-[(3,3-Dimetil-butil)-metil-amino]-etil]-2-propil-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-(1-[2-[(3,3-Dimetil-butil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]etil]-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
- (E)-3-(1-[2-[Butil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-etil]-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida

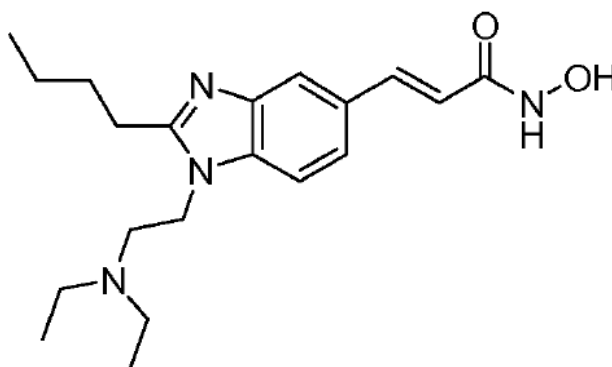
10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la invención, el agente anticancerígeno basado en bencimidazol usado en las composiciones, métodos, usos y kits de la invención es un compuesto de la fórmula:



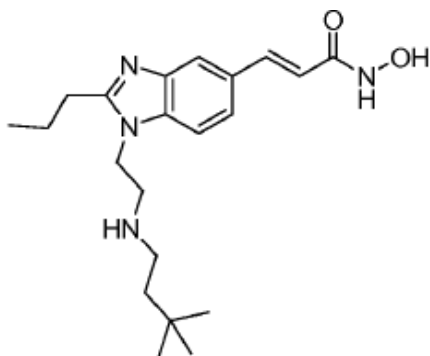
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 En otra realización, el agente anticancerígeno basado en bencimidazol usado en las composiciones, métodos, usos y kits de la invención es un compuesto de la fórmula:



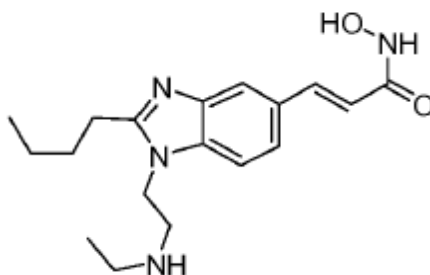
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 En otra realización, el agente anticancerígeno basado en bencimidazol usado en las composiciones, métodos, usos y kits de la invención es un compuesto de la fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

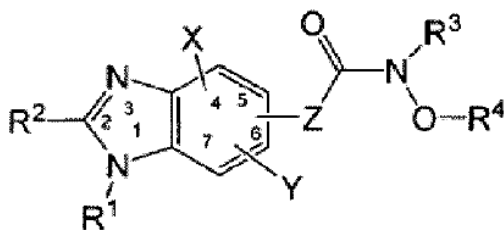
En otra realización, el agente anticancerígeno basado en bencimidazol usado en las composiciones, métodos, usos y kits de la invención es un compuesto de la fórmula:



5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

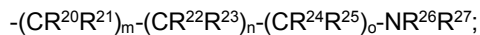
El agente anticancerígeno basado en bencimidazol adecuado en la invención es un compuesto de la fórmula (1):



(1)

donde

10 R¹ es un grupo de fórmula:



R² es alquilo C₁-C₆;

R³ es H;

X e Y son cada uno independientemente H;

15 R⁴ es H;

Z es -CH=CH- en la configuración "E" en la posición 5 ó 6;

cada m, n y o son 1; cada R²⁰, R²¹, R²⁴ y R²⁵ son H; cada R²² y R²³ son metilo; y cada R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, acetilo y 2-metoxi-etilo;

20 o

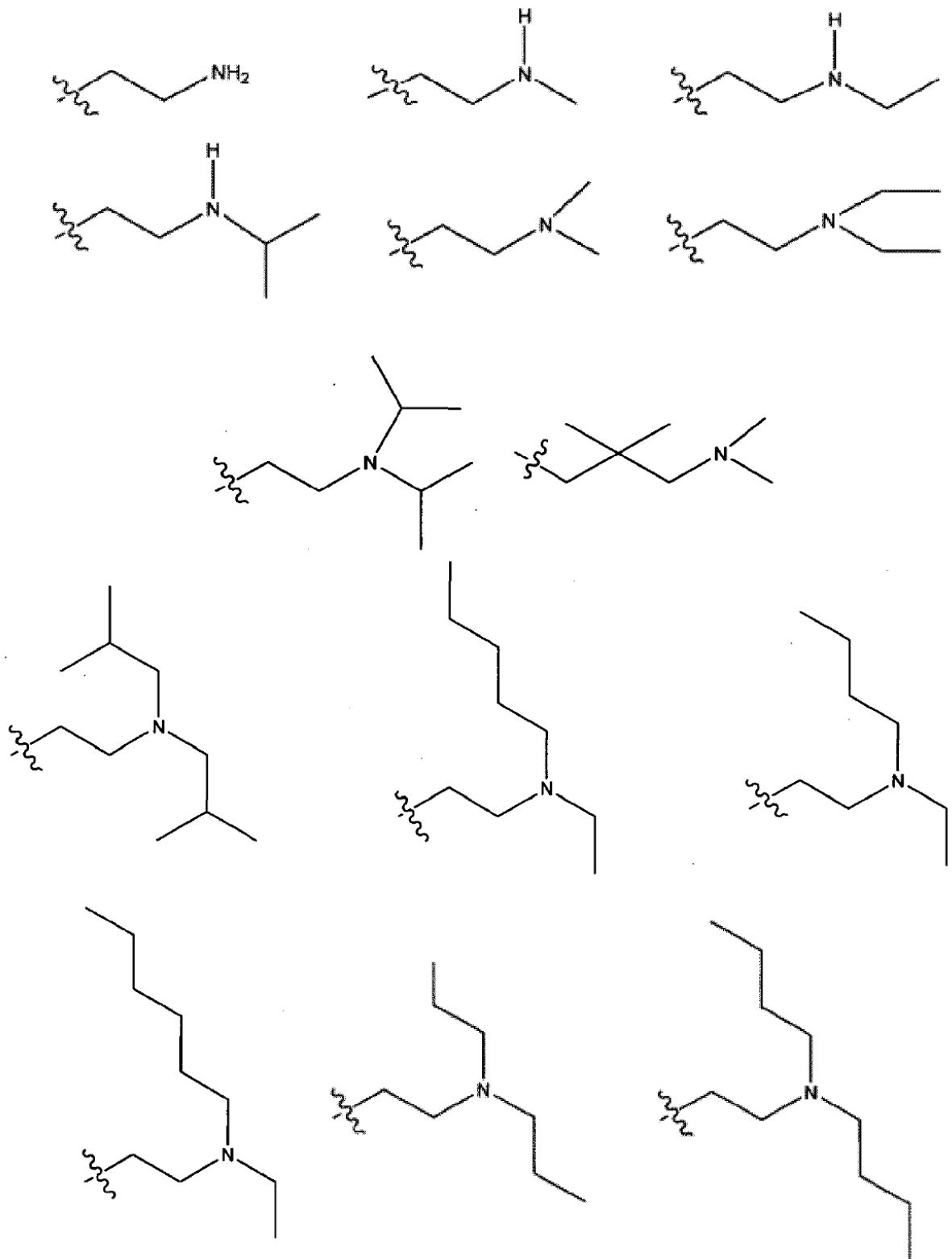
cada m y n son 1; o es 0; cada R²⁰, R²¹, R²² y R²³ son H; y cada R²⁶ y R²⁷ son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, acetilo y 2-metoxi-etilo;

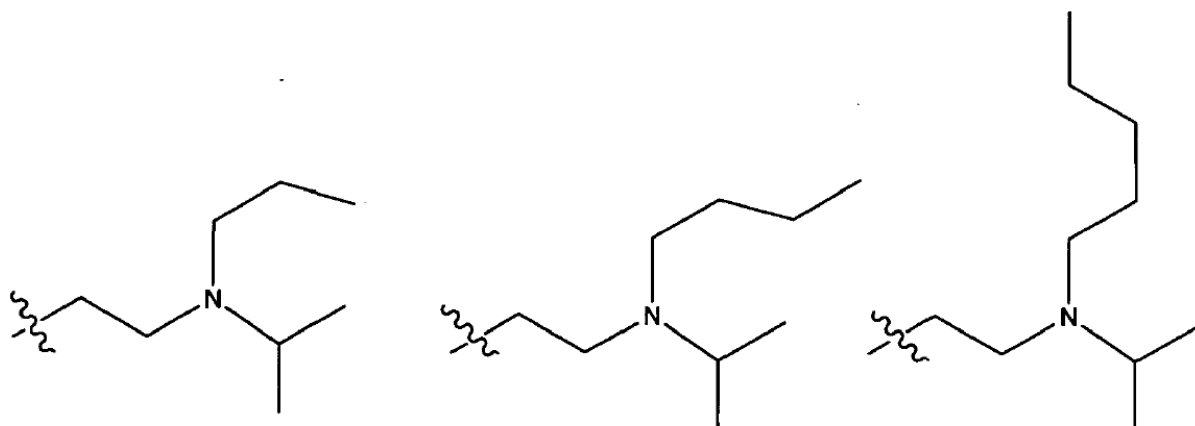
o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

- 5 En una realización preferida de un agente anticancerígeno adecuado basado en bencimidazol en la invención, Z está unido a la posición del anillo 5.

En una realización preferida de un agente anticancerígeno adecuado basado en bencimidazol en la invención, R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo y hexilo.

- 10 En una realización preferida de un agente anticancerígeno adecuado basado en bencimidazol en la invención, R¹ es un grupo de la fórmula:





En una realización preferida de un agente anticancerígeno adecuado basado en bencimidazol en la invención, R² se selecciona del grupo que consiste en: H; metilo; propilo; 2,2-dimetil-propilo; isopropilo; butilo; isobutilo; 3,3-dimetil-butilo; pentilo; y hexilo.

- 5 En una realización preferida de un agente anticancerígeno adecuado basado en bencimidazol en la invención, el compuesto de fórmula (1) se selecciona del grupo que consiste en:
- (E)-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isopropil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[2-Butil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
- 10 (E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[2-Butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
- 15 (E)-3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-hexil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-N-Hidroxi-3-[2-isobutil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida,
 (E)-3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
- 20 (E)-3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-propil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[2-Butil-1-(2-diisopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[2-Butil-1-(2-etilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[2-Butil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
- 25 (E)-3-[2-Hexil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-hexil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[2-Butil-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-hexil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[1-(2-etilamino-etil)-2-(3,3-dimetil-butil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-[2-(3,3-Dimetil-butil)-1-(2-Dimetilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-N-Hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida,

5 (E)-3-[2-Hexil-1-(2-metilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida,

(E)-3-[2-Butil-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-[1-[2-(Etil-metil-amino)-etil]-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

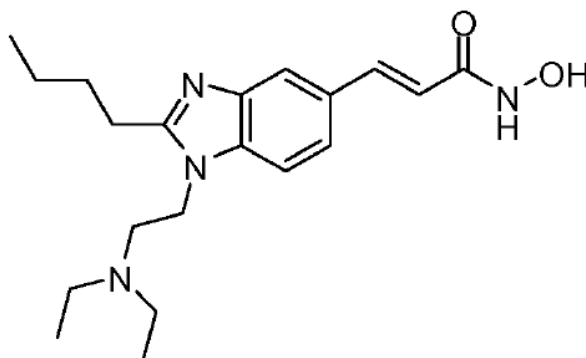
(E)-3-[2-Butil-1-[2-(etil-metil-amino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

10 (E)-3-[1-[2-(Etil-hexil-amino)-etil]-2-metil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-(1-(2-(dibutilamino)-etil)-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida de un agente anticancerígeno adecuado basado en bencimidazol en la invención, el compuesto de fórmula (1) es:



15

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Agentes anticancerígenos

Además de los agentes anticancerígenos basados en bencimidazol como se describió anteriormente, las composiciones, métodos, usos y kits de la invención utilizan un segundo agente anticancerígeno y también pueden utilizar un agente anticancerígeno adicional. En general, el segundo agente anticancerígeno y el agente anticancerígeno adicional puede ser cualquier sustancia que tenga actividad anticancerígena contra una o más líneas celulares cancerígenas. Se conocen en la técnica varios agentes anticancerígenos que demuestran esta actividad y cualquier experto en la técnica es capaz de identificar fácilmente un gran número de posibles agentes anticancerígenos que podrían usarse como el segundo agente anticancerígeno o como otros agentes anticancerígenos.

25

La descripción describe que los agentes anticancerígenos se pueden seleccionar del grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes del huso mitótico, inhibidores de la topoisomerasa, agentes esteroides y hormonales, anticuerpos monoclonales, inhibidores del proteasoma, talidomida y sus análogos, ligandos del receptor de muerte, inhibidores de quinasa, agentes antiangiogénicos, inhibidores de HDAC, factores de transcripción de dedos de zinc sintéticos, interferones, factores de crecimiento plaquetario, fotosensibilizadores, agentes de hipometilación, rapálogos e inhibidores mTor, sus análogos, derivados y sales farmacéuticamente aceptables.

30

Los ejemplos de agentes anticancerígenos descritos en la descripción que se pueden usar como segundo agente anticancerígeno o el agente anticancerígeno adicional incluyen agentes seleccionados de los siguientes grupos y subgrupos:

35

Agentes alquilantes, por ejemplo:

- Compuestos a base de platino tales como cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, satraplatino
- Alquilantes generales, tales como amsacrina, busulfán, clorambucilo y ciclofosfamida.

Antimetabolitos, por ejemplo:

- 5 ➤ Inhibidores de la timidilato sintetasa, como los fluoroacilo (5-FU)
- Inhibidores de la ribonucleótido reductasa, como la gemcitabina
- Inhibidores de la dihidrofolato reductasa, como el metotrexato
- Inhibidores de la 5'-adenosilmetionina descarboxilasa, como la mitoguazona
- Inhibidores de la adenina desaminasa, como la pentostatina
- 10 ➤ Antimetabolitos de purina, como la tioguanina

Antibióticos antitumorales, por ejemplo:

- Intercaladores de ADN, como Doxorubicina (Adriamicina), Actinomicina D, Daunorubicina, Bleomicina y Epirubicina.

Agentes del huso mitótico, por ejemplo:

- 15 ➤ Alcaloides de la vinca, como Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina y Vindesina
- Compuestos derivados de taxano, como Paclitaxel y Docetaxel

Inhibidores de la topoisomerasa, por ejemplo:

- Inhibidores de la topoisomerasa I, como Irinotecan y Topotecan
- Inhibidores de la topoisomerasa II, como Etopósido y Tenipósido

20 Agentes esteroides y hormonales, por ejemplo:

- Inhibidores de la aromatasas, como Anastrozol y Letrozol
- Antiestrogenos, como Tamoxifeno y Toremifeno
- Estrógenos, como Dietilestilbestrol (DES)
- Andrógenos, por ejemplo, Metiltestosterona y Fluoximesterona.

- 25 ➤ Anti-andrógenos, como Flutamida, Nilutamida y Bicalutamida
- Corticosteroides, como la prednisona

Anticuerpos monoclonales, por ejemplo:

- Anticuerpos anti-CD29, como Rituximab (Rituxan) y Tositumomab
- Anticuerpos anti-Her2, como Trastuzumab (Herceptin)
- 30 ➤ Anticuerpos anti-EGFR, como Cetuximab y Bevacizumab
- Anticuerpos anti-CD33, como Gemtuzumab

Inhibidores de la proteasoma, como Bortezomib (Velcade)

Talidomida y análogos, como la lenalidomida (Revlimid)

Ligandos de receptores de muerte, como Fas y TRAIL

35 Inhibidores de quinasa, por ejemplo:

- Inhibidores de EGFR como Gefitinib (Iressa), Erlotinib (Tarceva)
- Inhibidores de la RAF quinasa, como Sorafenib (Nexavar)

- Inhibidores de la MEK quinasa, como CI-1040
 - Inhibidores de C-Abl, como Imatinib (Gleevac)
 - Inhibidores de CDK2, como Flavopiridol
 - Inhibidores de VGFR, como ZD6474, Sorafenib (Nexavar)
- 5 Agentes anti-angiogénesis, como Sorafenib, Sunitinib (Sutent), Bevacizumab (Avastin)
- Inhibidores de HDAC, como SAHA, LBH589 y PXD101
- Factores de transcripción sintéticos de zinc-dedo
- Interferones
- Factores de crecimiento plaquetario
- 10 Fotosensibilizantes como el Ácido aminolevulínico
- Agentes hipometilantes, como Decitabina (Dacogen) y 5-Azacitidina (Vidaza)
- Rapálogos e inhibidores de mTor, como Temsirolimus (Torisel) y Everolimus
- Otros ejemplos de agentes anticancerígenos adecuados de varios grupos terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en Ciclofosfamida, Ifosfamida, Melfalán, Carmustina, Fotemustina, Lomustina, Estreptozocina, Carboplatina, Oxaliplatina, Satraplatina, Busulfán, Dacarbazina, Mecloretamina, Procarbazina, Temozolomida, TioTepa, Uramustina, Aminopterina, Metotrexato, Pemetrexed (Alimta), Raltitrexed, Cladribina, Clofarabina, Fludarabina, Mercaptopurina, Tioguanina, Capecitabina, Citarabina, Gemcitabina, Docetaxel, Paclitaxel, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina, Dexametasona, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitoxantrona, Valrubicina, Bleomicina, Hidroxiurea, Mitomicina, Actinomicina D, Irinotecán, Topotecán, Etopósido, Adrenocorticosteroides, Andrógenos, Tamoxifen, Alemtuzumab, Bevacizumab, Cetuximab, Gemtuzumab, Panitumab, Tositumomab, Trastuzumab, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Nilotinib, Sorafenib, Sunitinib, Vandetanib, Alitretinoin, Altretamina, Anagrelida, Asparaginasa, Bexaroteno, Bortezomib, Estramustina, Hidroxicarbamida, Angiostatina, Endostatina, Pentostatina, Masoprocol, Mitotano, Pegasaparasa, Estramustina, Levamisol, Octreotida, Suramin, Hexametilmelamina, Anagrelida, Anastrozol, Letrozol, L-Asparaginasa, Levamisol, 5-Azadesoxicitidina, Decitabina, Fas, TRAIL, Velcade, Tretoína, sus derivados, análogos, sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones.
- 15
- 20
- 25
- Los ejemplos específicos de agentes anticancerígenos adecuados incluyen los agentes seleccionados del grupo que consiste en Adriamicina, Avastina, Cisplatino, Oxaliplatino, Carboplatino, Satroplatino, Gemcitabina, Dasatinib, Decitabina (Dacogen), Docetaxel, Doxorubicina, Hidroxidaunarubicina, Dexametasona, Clorambucil, Fludarabina, Erlotinib (Tarceva), Iressa, Alimta, Melfalán, 5-Azacitidina (Vidaza), 5-FU (5-Fluorouracilo), Actinomicina D, Paclitaxel, Prednisona, Vinblastina, Lenalidomida (Revlimid), Irinotecan, Topotecan, Etopósido, Tamoxifen, Rituximab (Rituxan), Herceptin, Cetuximab, Sorafenib, Sunitinib, Angiostatina, Endostatina, Temsirolimus, Everolimus, Bevacizumab (Avastina), sus derivados, análogos, sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- En una realización específica del método, el segundo agente anticancerígeno es Dasatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica del método, el segundo agente anticancerígeno es Erlotinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica del método, el segundo agente anticancerígeno es la Doxorubicina o una de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica del método, el segundo agente anticancerígeno es 5-Fluorouracilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica del método, el segundo agente anticancerígeno es Oxaliplatino. En una realización específica del método, el segundo agente anticancerígeno es Rituximab o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica, el segundo agente anticancerígeno es Satraplatino. En una realización específica, el segundo agente anticancerígeno es Vinblastina o su sal farmacéuticamente aceptable. En una realización específica, el segundo agente anticancerígeno es Irinotecán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica, el segundo agente anticancerígeno es Docetaxel o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica, el agente anticancerígeno es Lenalidomida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica, el segundo agente anticancerígeno es Sorafenib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica, el segundo agente anticancerígeno es Decitabina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica, el segundo agente anticancerígeno es 5-Azacitidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica, el segundo agente anticancerígeno es Temsirolimus o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica, el segundo agente anticancerígeno es Everolimus o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica, el segundo agente anticancerígeno es Sunitinib (Sutent) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una

realización específica, el segundo agente anticancerígeno es Gemcitabina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica, el segundo agente anticancerígeno es Prednisona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica, el segundo agente anticancerígeno es Gefitinib (Iressa) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica, el segundo agente anticancerígeno es Erlotinib (Tarceva) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica, el segundo agente anticancerígeno es Avastina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización específica, el segundo agente anticancerígeno es Irinotecán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

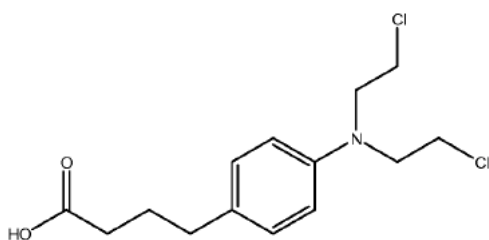
El segundo agente anticancerígeno adecuado en la invención se selecciona del grupo que consiste en Oxaliplatino, Satroplatino, Dasatinib, Doxorubicina, Tarceva (Erlotinib), Iressa, 5-FU (5-Fluorouracil), Vinblastina, Irinotecan y Rituximab (Rituxan).

Además de los agentes anticancerígenos basados en bencimidazol y los segundos agentes anticancerígenos descritos anteriormente, las composiciones, métodos, usos y kits de la invención pueden utilizar un agente anticancerígeno adicional. Este puede ser el caso, por ejemplo, cuando las composiciones farmacéuticas contienen tres agentes anticancerígenos activos o cuando el régimen de tratamiento implica la administración de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol y una pluralidad de otros agentes anticancerígenos.

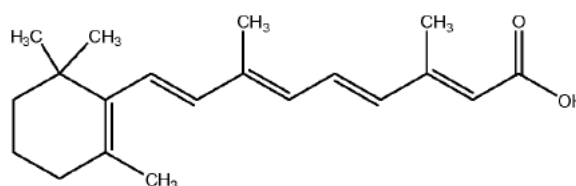
El agente anticancerígeno adicional puede seleccionarse de cualquier grupo adecuado de agentes anticancerígenos como se discutió anteriormente. En una realización, el agente anticancerígeno adicional se selecciona del grupo que consiste en Adriamicina, Avastina, Cisplatino, Oxaliplatino, Carboplatino, Satraplatino, Gemcitabina, Dasatinib, Decitabina (Dacogen), Docetaxel, Doxorubicina, hidroxidaunarbucina, Dexametasona, Clorambucilo, Fludarabina, Erlotinib (Tarceva), Iressa, Alimta, Melfalán, 5-Azacidina (Vidaza), 5-FU (5-Fluorouracil), Actinomicina D, Paclitaxel, Prednisona, Vinblastina, Lenalidomida (Revlimid), Irinotecan, Topotecan, Etopósido, Tamoxifen, Rituximab (Rituxan), Herceptin, Cetuximab, Sorafenib, Angiostatina, Endostatina, Temsirolimus, Everolimus, Bevacizumab (Avastina), sus derivados, análogos, combinaciones y una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En los casos en los que se usa un agente anticancerígeno adicional, se elige típicamente de modo que su modo de acción sea complementario tanto al agente anticancerígeno a base de bencimidazol como al segundo agente anticancerígeno.

En general, se considera que cualquier experto en la técnica debe estar familiarizado con la estructura y los usos potenciales de los agentes anticancerígenos descritos anteriormente. Sin embargo, con el fin de eliminar cualquier duda, se proporciona a continuación la estructura básica (es decir, la forma sin sal) de muchos de los agentes para ayudar al lector. En general, las estructuras mostradas representan la estructura básica del agente anticancerígeno. En muchos casos, estos se administran en forma de sal (no se muestra). Cualquier lector experto podrá determinar fácilmente a partir de la literatura la forma de sal apropiada para usar con cualquier agente anti-cáncer particular.

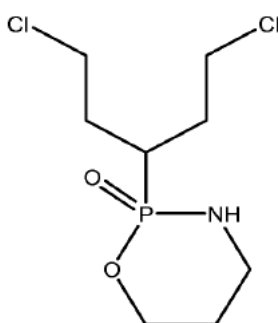
Clorambucilo



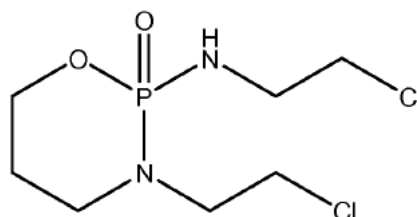
Tretoína



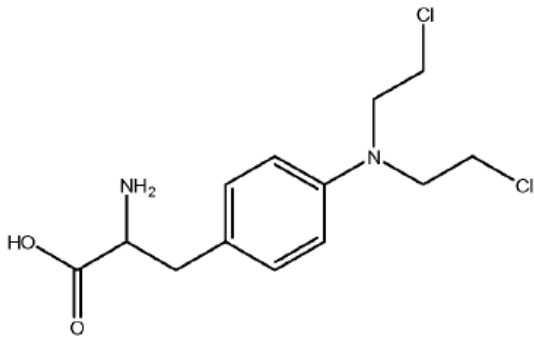
Ciclofosfamida



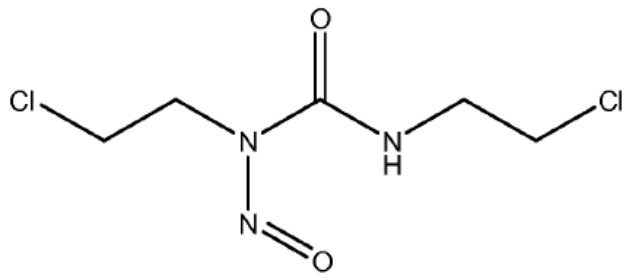
Ifosfamida



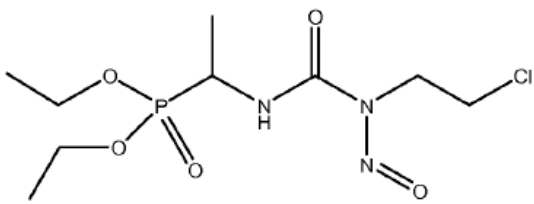
Melfalan



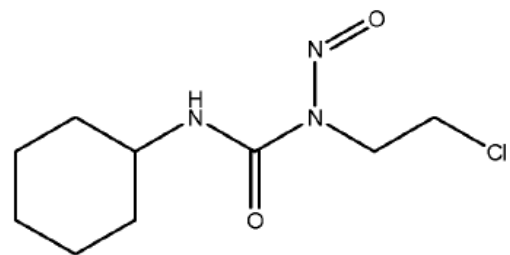
Carmustina



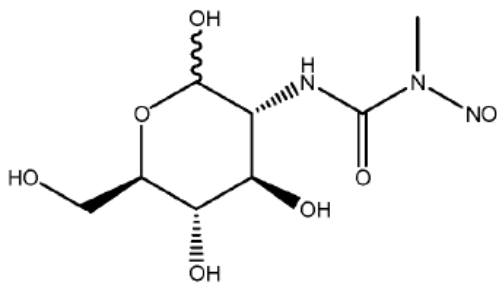
Fotemustina



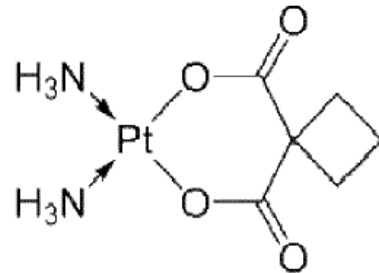
Lomustina



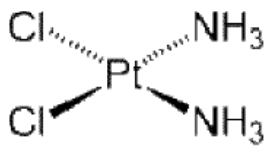
Estreptozocina



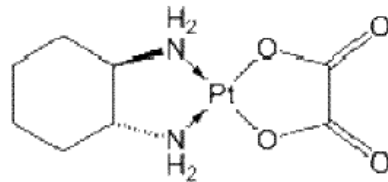
Carboplatino



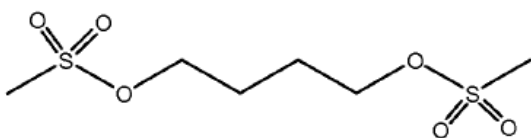
Cisplatino



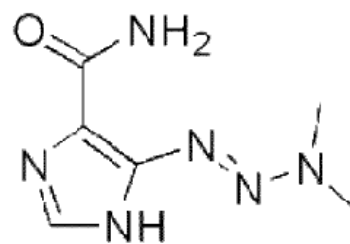
Oxaliplatino



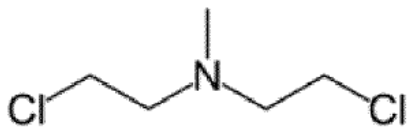
Busulfán



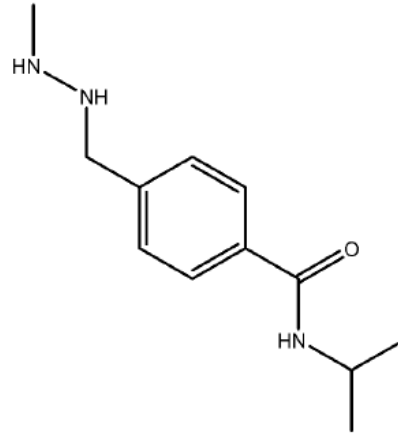
Dacarbazina



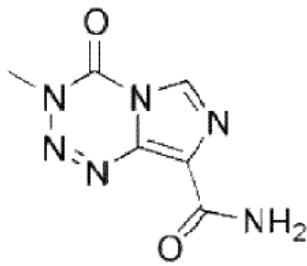
Mecloretamina



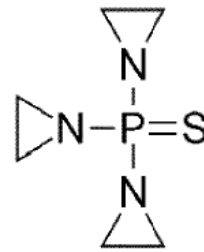
Procarbazina



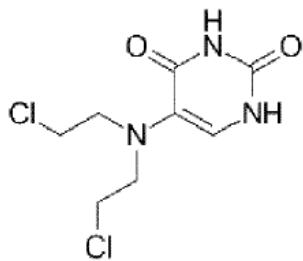
Temozolomida



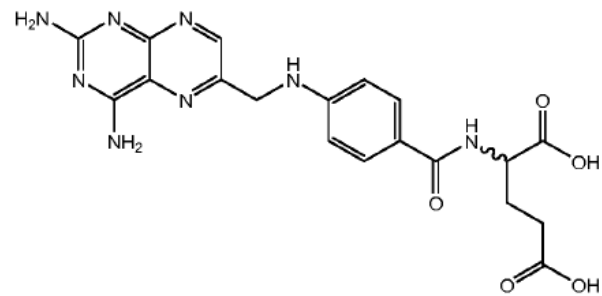
TioTepa



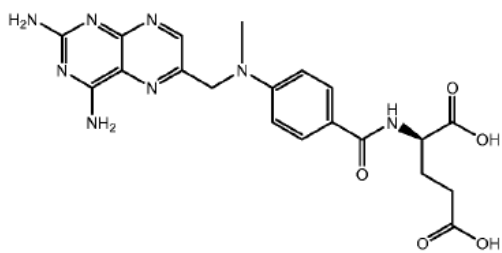
Uramustina



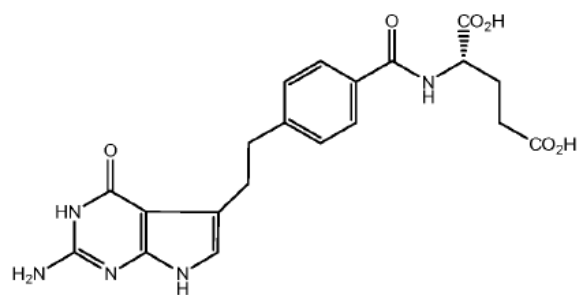
Aminopterin



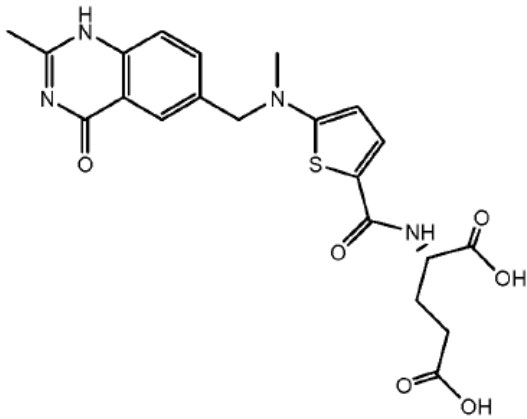
Metotrexato



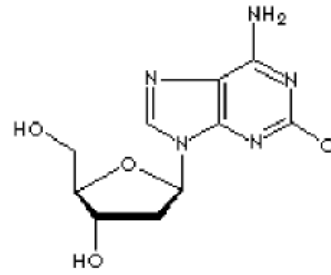
Pemetrexed



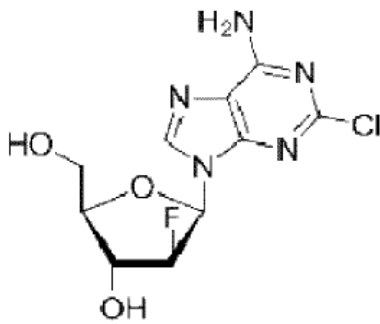
Raltitrexed



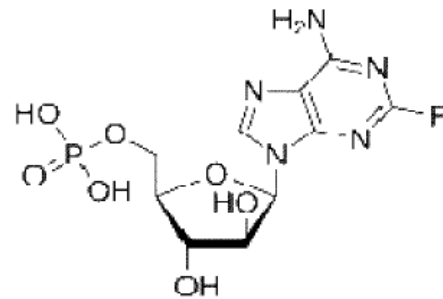
Cladribina



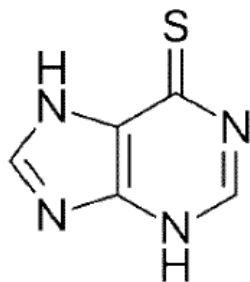
Clofarabina



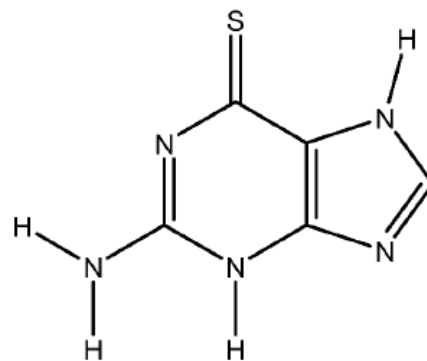
Fludarabina



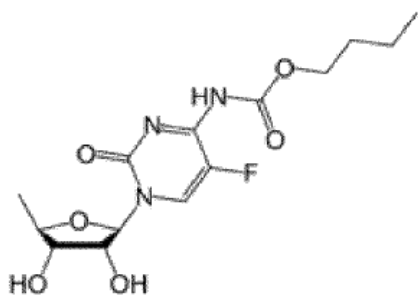
Mercaptopurina



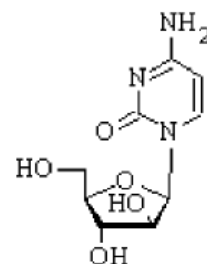
Tioguanina



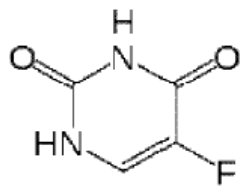
Capecitabina



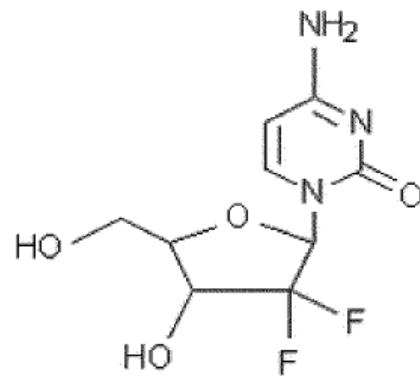
Citarabina



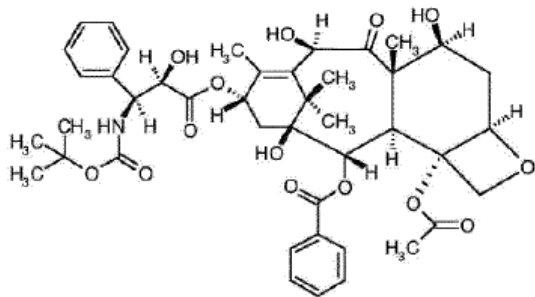
Fluorouracilo



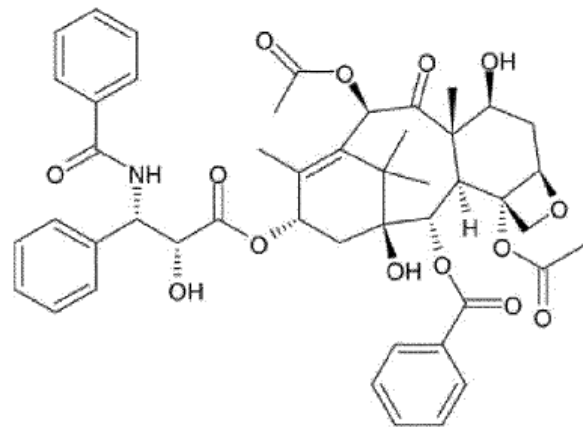
Gemcitabina



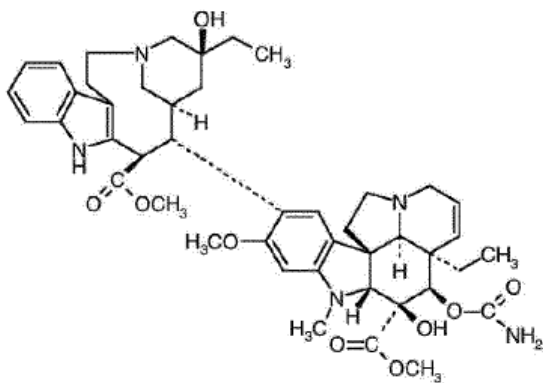
Docetaxel



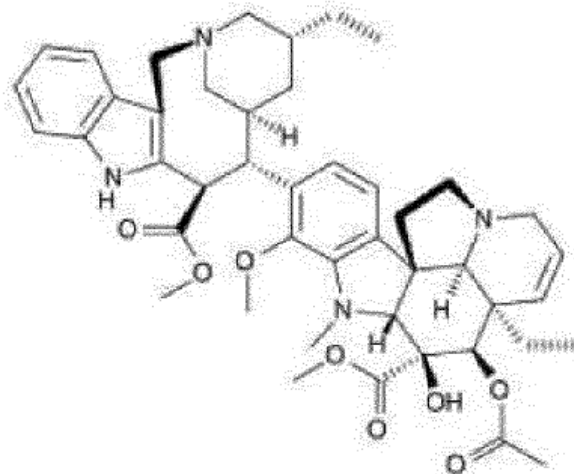
Paclitaxel



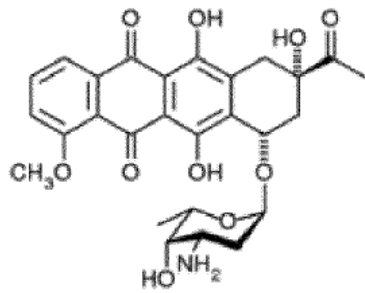
Vindesina



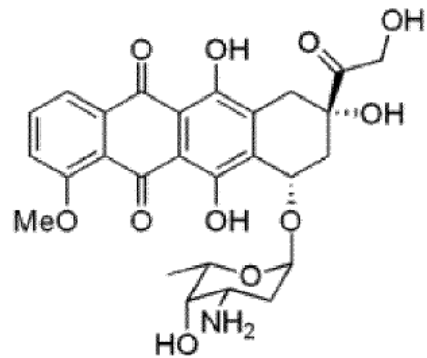
Vinorelbina



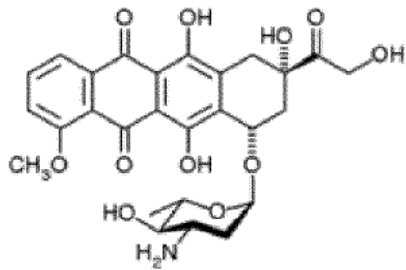
Daunorubicina



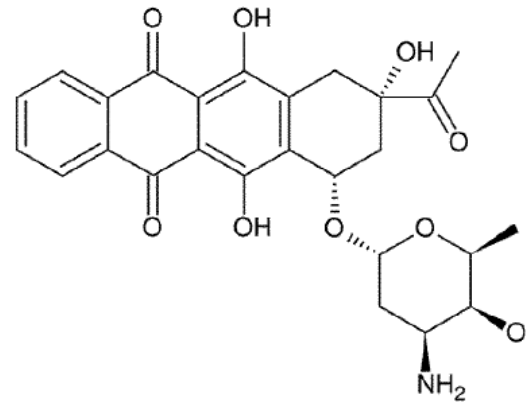
Doxorubicina



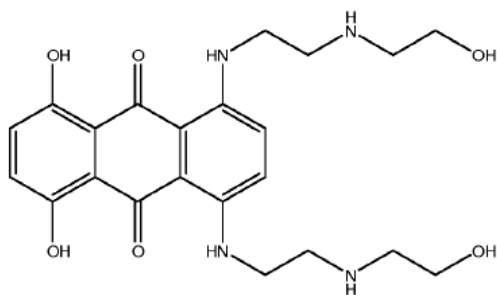
Epirubicina



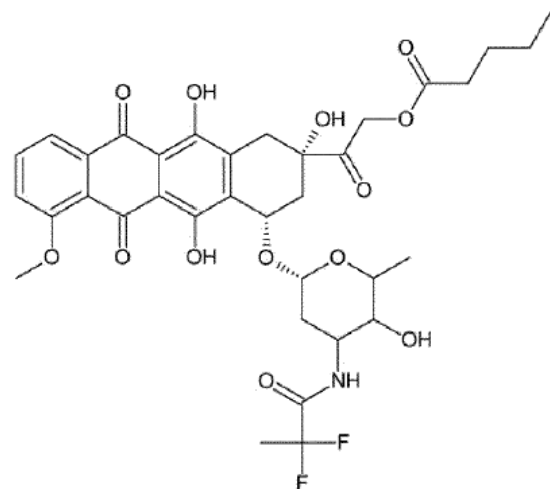
Idarubicina



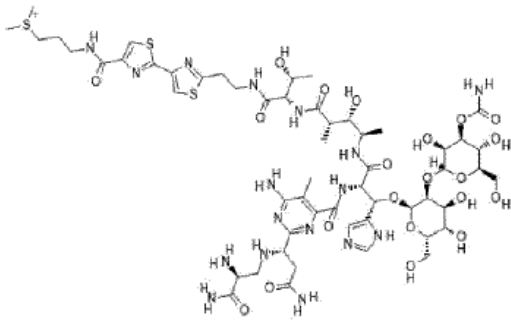
Mitoxantrona



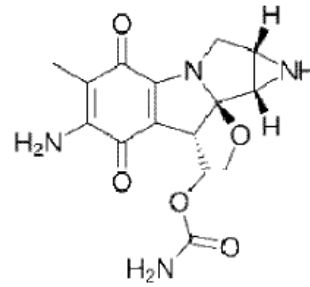
Valrubicina



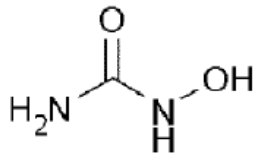
Bleomicina



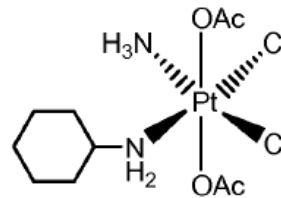
Mitomicina



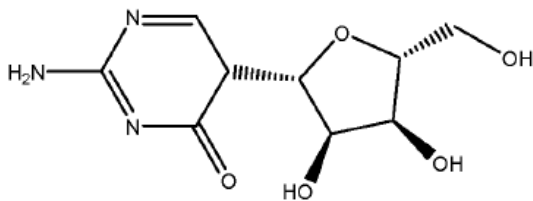
Hidroxiurea



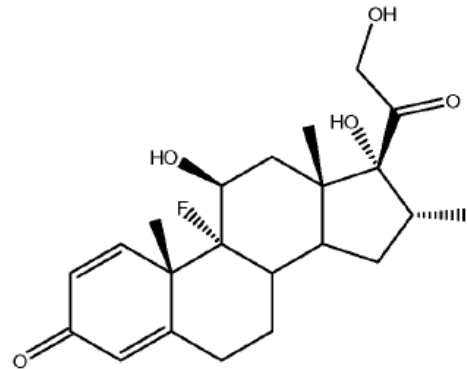
Satraplatino



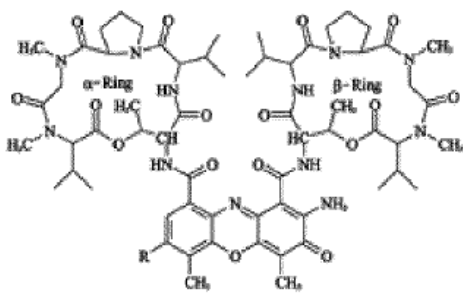
5-Azacitidina



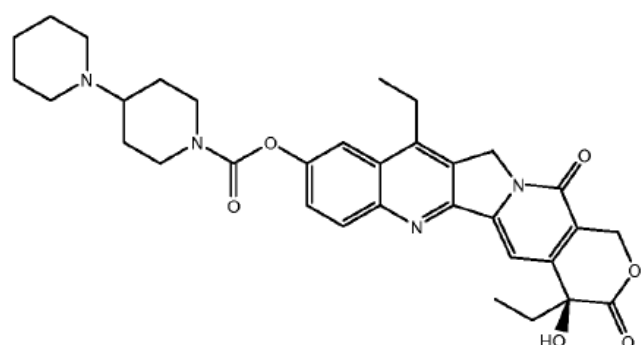
Dexametasona



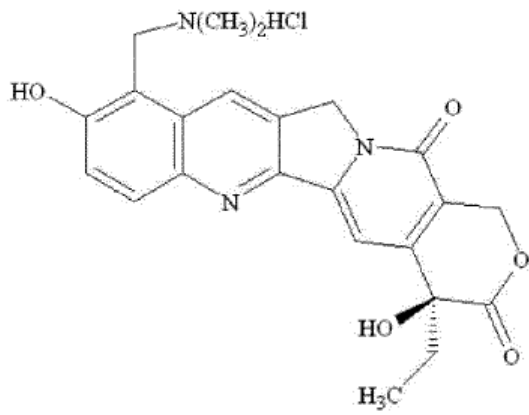
Actinomicina



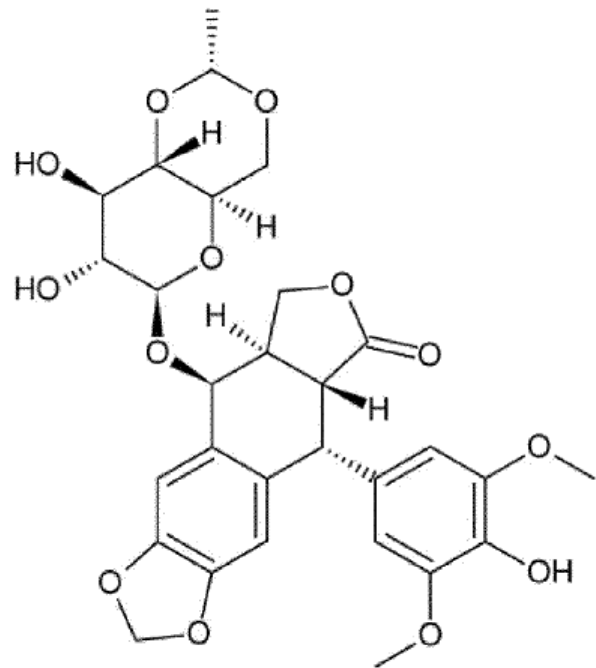
Irinotecan



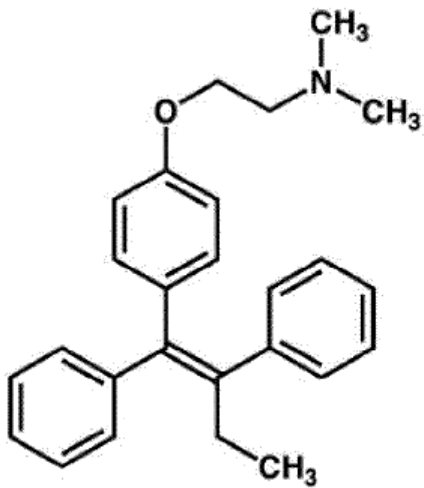
Topotecan



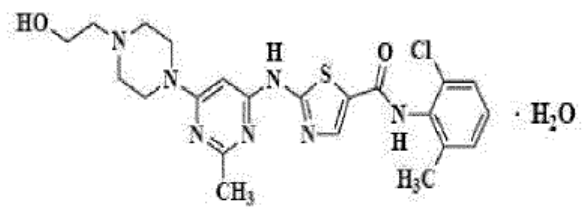
Etopósido



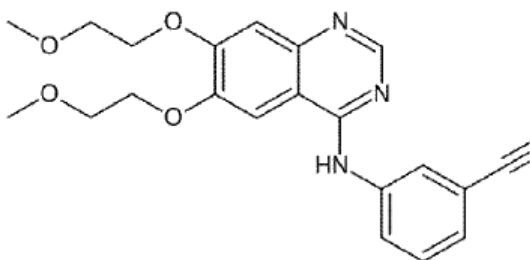
Tamoxifeno



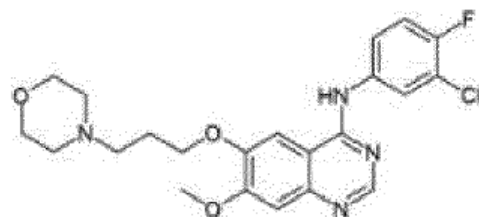
Dasatinib



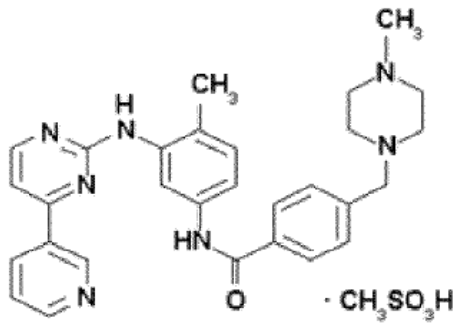
Erlotinib



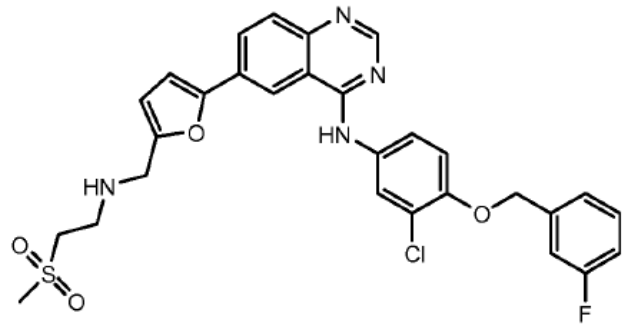
Gefitinib



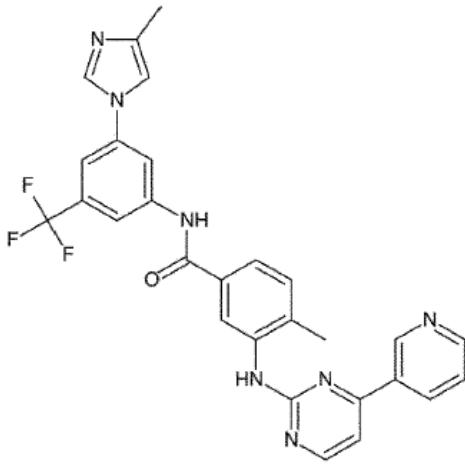
Imatinib



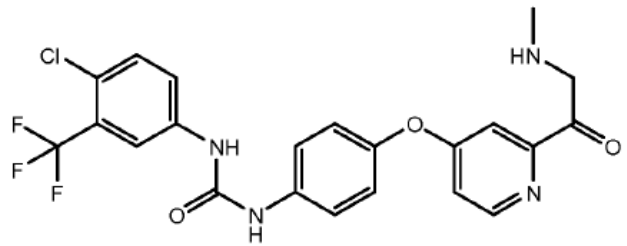
Lapatinib



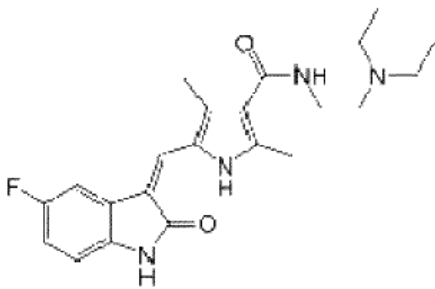
Nilotinib



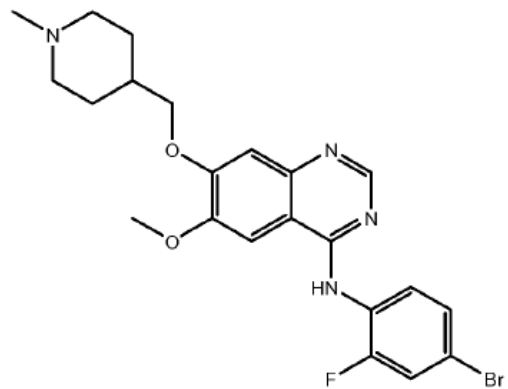
Sorafenib



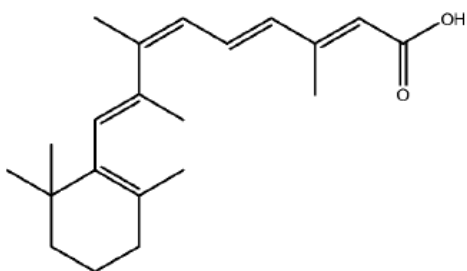
Sunitinib



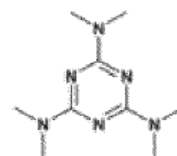
Vandetanib



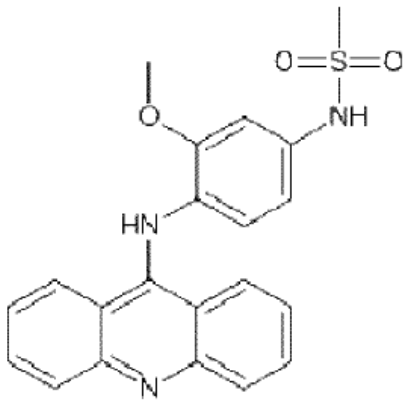
Alitretinoína



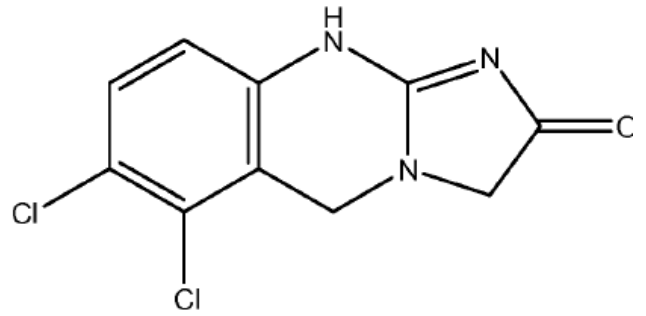
Altretamina



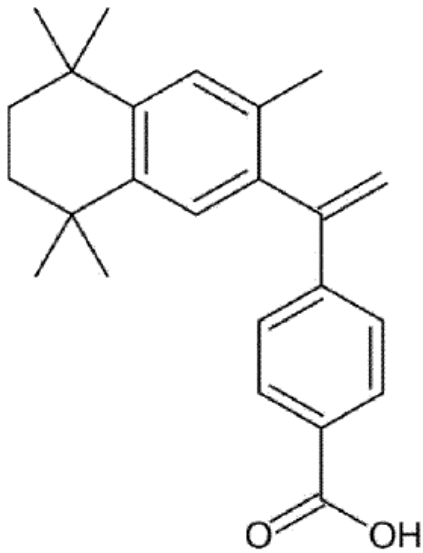
Amsacrina



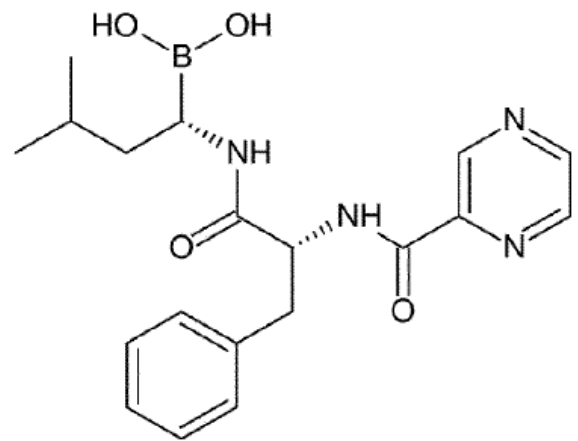
Anagrelida



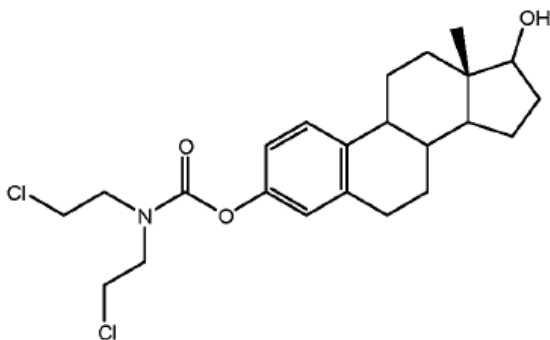
Bexaroteno



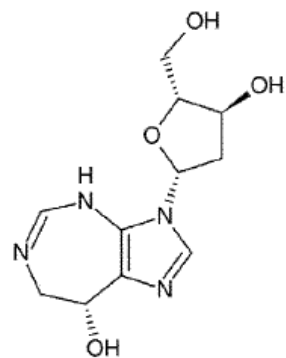
Bortezomib



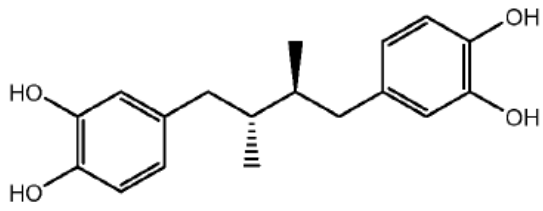
Estramustina



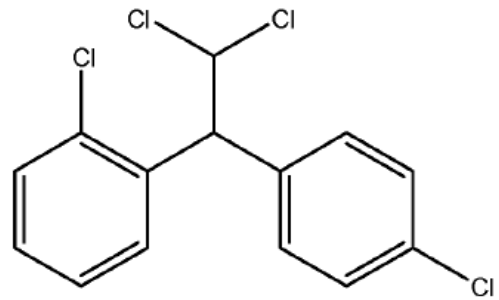
Pentostatina



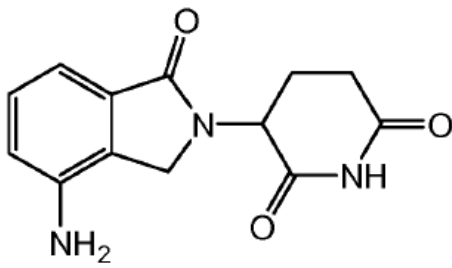
Masoprocol



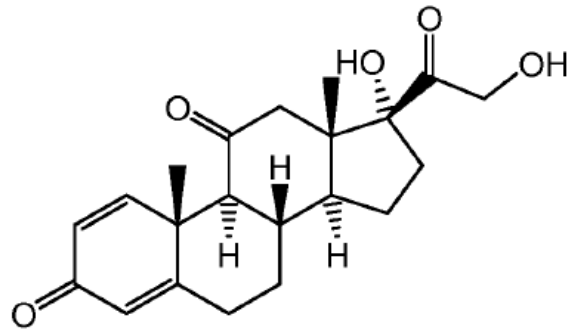
Mitotano



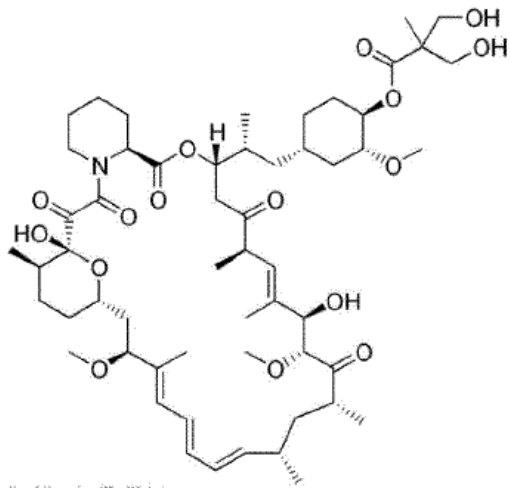
Revlimid



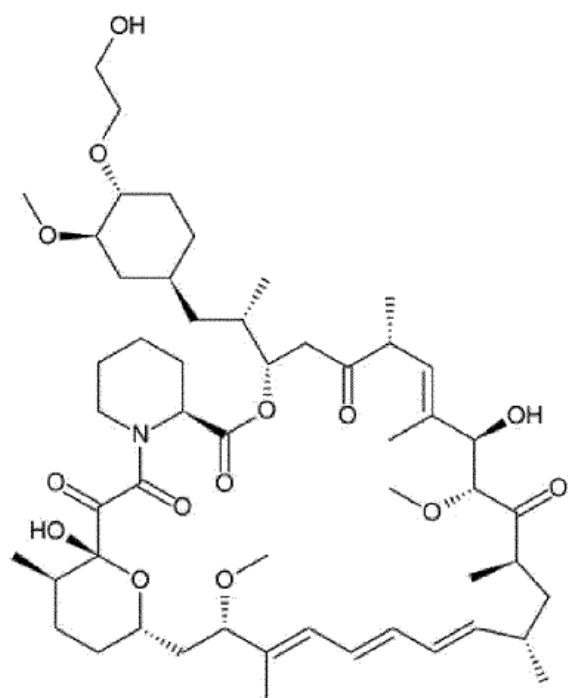
Prednisona



Temsirolimus



Everolimus



Al seleccionar un agente anticancerígeno apropiado para usar en las composiciones y métodos de la invención, un médico puede realizar la determinación basándose en una serie de factores, como la afección a tratar y el perfil de efectos secundarios del agente anticancerígeno frente a la condición del paciente. En particular, se prevé que cualquier experto en la técnica será capaz de seleccionar fácilmente el segundo u otros agentes terapéuticos adicionales (si fuera necesario).

Composiciones farmacéuticas

Como se estableció anteriormente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer, incluyendo la composición: (i) un agente anticancerígeno basado en bencimidazol; y (ii) un segundo agente anticancerígeno. En las composiciones de la invención, el agente anticancerígeno basado en bencimidazol y el segundo agente anticancerígeno son como se describió anteriormente.

Se prevé que el segundo agente anticancerígeno no sea un agente anticancerígeno a base de bencimidazol. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden incluir un agente anticancerígeno adicional como se describe anteriormente. También se prevé que este agente anticancerígeno adicional no sea un agente anticancerígeno basado en bencimidazol. Además, se prevé que el agente anticancerígeno adicional sea diferente al segundo agente anticancerígeno.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención para la inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones, acuosas o no acuosas, estériles y farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos, acuosos y no acuosos, adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables como el oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

Si se desea, y para una distribución más efectiva, los agentes activos pueden incorporarse en sistemas de liberación lenta o de administración dirigida, tales como matrices de polímeros, liposomas y microsferas.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, los agentes activos se mezclan con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, patata o almidón de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución como la parafina, f) aceleradores de la absorción como los compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina de relleno blandas y duro utilizando excipientes como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el(los) ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Si se desea, y para una distribución más efectiva, los agentes activos pueden incorporarse en sistemas de liberación lenta o de administración dirigida, tales como matrices de polímeros, liposomas y microsferas.

Los agentes activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

- 5 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los agentes activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, acetato de etilo, alcohol de bencilo, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, semillas de algodón, maní, maíz, germen, aceite de oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

- 15 Las suspensiones, además de los agentes activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

- 20 Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los agentes activos con excipientes o vehículos adecuados que no irritan, como la manteca de cacao, el polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, que se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan los agentes activos.

Las formas de dosificación para la administración tópica de los agentes terapéuticos incluyen polvos, parches, pulverizaciones, ungüentos e inhalantes. Los agentes activos se mezclan en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propelente necesario que pueda ser necesario.

- 25 Cualquier experto en la técnica de preparación de composiciones farmacéuticas puede seleccionar fácilmente la forma y modo de administración apropiados dependiendo de las características particulares de los agentes activos seleccionados, la condición a tratar, la etapa de la condición a tratar y otras circunstancias relevantes. Remitimos al lector a Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, Mack Publishing Co. (1995) para obtener más información.

- 30 Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente un agente anticancerígeno a base de bencimidazol y un segundo agente anticancerígeno y también pueden contener un agente anticancerígeno adicional. Estos componentes constituyen típicamente todos los agentes anticancerígenos activos presentes en la composición, sin embargo, la composición también puede contener uno o más de otros agentes activos con actividad biológica diferente. La cantidad de cada uno de los agentes activos presentes en la composición variará ampliamente dependiendo de la actividad deseada de la composición final y la identidad de cada uno de los agentes activos en la composición específica. Así, por ejemplo, cualquier experto en el campo de la química de la formulación podrá determinar a partir de la actividad relativa de los agentes activos a incorporar en cualquier composición específica las cantidades relativas de cada uno de los agentes a incorporar. Al formular estas composiciones, la cantidad absoluta de cada ingrediente activo en la formulación no es tan importante como la cantidad relativa de cada ingrediente. Esto se debe a que, para las composiciones que contienen una cantidad absoluta más baja de ingrediente activo, la tasa de dosis será mayor para administrar una dosis efectiva. En composiciones con una cantidad absoluta relativamente alta de ingrediente activo, la tasa de dosis será menor para administrar la misma dosis efectiva. Como tales, las cantidades absolutas de los ingredientes a incorporar en las composiciones farmacéuticas dependerán del tamaño de dosis final deseado y de la potencia o actividad del(de los) agente(s) activo(s).

- 45 Las composiciones farmacéuticas de la invención contendrán típicamente de 0,01% a 99,99% del agente anticancerígeno basado en bencimidazol en peso del peso total de la composición. En una realización adicional, la composición contendrá de 0,1% a 99,9% del agente anticancerígeno basado en bencimidazol en peso del peso total de la composición. En una realización adicional, la composición contendrá de 1% a 99% del agente anticancerígeno basado en bencimidazol en peso del peso total de la composición.

- 50 Las composiciones farmacéuticas de la invención contendrán típicamente de 0,01% a 99,99% del segundo agente anticancerígeno en peso del peso total de la composición. En una realización adicional, la composición contendrá del 0,1% al 99,9% del segundo agente anticancerígeno en peso del peso total de la composición. En una realización adicional, la composición contendrá del 1% al 99% del segundo agente anticancerígeno en peso del peso total de la composición.

- 55 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden contener un agente anticancerígeno adicional. Si la composición contiene un agente anticancerígeno adicional, típicamente contendrá de 0,01% a 99,99% del agente anticancerígeno adicional en peso del peso total de la composición. En una realización adicional, la composición

contendrá de 0,1% a 99,9% del agente anti-cáncer adicional en peso del peso total de la composición. En una realización adicional, la composición contendrá de 1% a 99% del agente anticancerígeno adicional en peso del peso total de la composición.

Métodos de tratamiento

5 La descripción también describe un método para tratar el cáncer que incluye administrar a un paciente que lo necesite: una primera cantidad de un agente anticancerígeno basado en bencimidazol y una segunda cantidad de un segundo agente anticancerígeno; en el que la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz.

10 En el método descrito, el agente anticancerígeno basado en bencimidazol y el segundo agente anticancerígeno son como se describió anteriormente y están incluidos en la composición farmacéutica de la presente invención.

En el método descrito, el agente anticancerígeno a base de bencimidazol y el agente anticancerígeno pueden administrarse simultánea o secuencialmente en cualquier orden o una combinación de los mismos.

15 En relación con la administración simultánea, el agente anticancerígeno a base de bencimidazol y el segundo agente anticancerígeno pueden administrarse como una preparación o composición combinada (como la composición de la invención como se describe anteriormente) o como preparaciones separadas que se administran al paciente al mismo tiempo. Así, por ejemplo, si la administración es por administración oral, los dos agentes podrían administrarse en forma de dos comprimidos o similares al mismo tiempo. De manera similar, cuando los agentes se administran por vía intravenosa, el paciente puede tener dos líneas de goteo insertadas, en donde los dos agentes se administran simultáneamente a través de dos líneas de goteo separadas.

20 La administración de los agentes también puede ser a través de la administración secuencial. Si la administración es secuencial, los dos agentes pueden administrarse en cualquier orden. Así, por ejemplo, el agente anticancerígeno basado en bencimidazol se puede administrar seguido de la administración del segundo agente anticancerígeno. Alternativamente, el segundo agente anticancerígeno puede administrarse seguido del agente anticancerígeno a base de bencimidazol. En relación con la administración secuencial, el período de tiempo entre las administraciones de los dos agentes puede variar considerablemente y el agente que se administra en segundo lugar puede administrarse en tan solo unos minutos hasta un número significativo de días (por ejemplo, 1, 7, 14 ó 21 días) después de la administración del agente que se administra primero.

30 La administración de los agentes también puede ser tal que exista una administración concurrente parcial. Así, por ejemplo, uno de los agentes puede administrarse lentamente, como por infusión y antes de completar esta administración, la administración del otro agente comienza de tal manera que durante un período de tiempo hay una administración concurrente, de modo que ambos agentes se administran al mismo tiempo.

35 El método descrito también puede incluir la administración de un agente anticancerígeno adicional. El agente anti-cáncer adicional puede ser como se discutió anteriormente. El agente anticancerígeno adicional puede administrarse simultánea o secuencialmente con el agente anticancerígeno a base de bencimidazol y/o el segundo agente anticancerígeno.

40 La administración de los agentes a los seres humanos puede realizarse mediante cualquiera de los modos aceptados para la administración enteral, como la administración oral o rectal, o mediante la administración parenteral, como la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. La inyección puede ser en bolo o por infusión constante o intermitente. El agente se incluye típicamente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad suficiente para administrar al paciente una dosis terapéuticamente eficaz. En diversas realizaciones, el agente puede ser selectivamente tóxico o más tóxico para células de proliferación rápida, p. ej. tumores cancerosos, que a células normales.

45 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para lograr resultados beneficiosos o deseados. Se puede administrar una cantidad efectiva en una o más administraciones. Una cantidad efectiva suele ser suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, revertir, retardar o posponer la progresión del estado de la enfermedad. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse fácilmente por un médico a cargo del diagnóstico mediante el uso de técnicas convencionales y mediante la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Para determinar la cantidad terapéuticamente efectiva, se deben considerar varios factores, entre los que se incluyen, entre otros, las especies de animales, su tamaño, edad y estado general de salud, la afección específica involucrada, la gravedad de la afección, la respuesta del paciente al tratamiento, el agente particular administrado, el modo de administración, la biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosis seleccionado, el uso de otros medicamentos y otras circunstancias relevantes. En relación con los tratamientos combinados descritos anteriormente, la primera cantidad y la segunda cantidad se seleccionan sobre la base de las sustancias respectivas a administrar de manera tal que la cantidad total de agente administrado sea una
55 cantidad eficaz.

Una dosis típica del agente a base de bencimidazol será de aproximadamente 0,01 a 300 mg por kilogramo de peso corporal por día. Una dosis más preferida estará en el intervalo de 0,1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por

día, más preferiblemente de 0,2 a 80 mg por kilogramo de peso corporal por día, aún más preferiblemente de 0,2 a 50 mg por kilogramo de peso corporal por día. Una dosis adecuada puede administrarse en múltiples sub-dosis por día.

- 5 En relación con la dosis típica del segundo y otros agentes anticancerígenos (si se usa), la dosis podrá determinarse fácilmente para cada agente basándose en la tasa de dosis aceptada para el agente en cuestión y variará ampliamente dependiendo de la identidad del agente específico. En general, la dosis será la dosis clínica aceptada para el agente en cuestión o será una dosis inferior a la dosis clínica aceptada. Esto podrá ser determinado fácilmente por cualquier experto en la técnica en cada caso una vez que se haya seleccionado el segundo agente anti-cáncer y/o el exacto.
- 10 En una realización, el método incluye la administración de una primera cantidad de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una segunda cantidad de Dasatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la que la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En una forma de esta realización, el método incluye la administración simultánea de una primera cantidad de un agente anticancerígeno basado en bencimidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda cantidad de Dasatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En una forma de esta realización, el método incluye la administración de una primera cantidad de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seguido de la administración de una segunda cantidad de Dasatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En otra forma de esta realización, el método incluye la administración de una segunda cantidad de Dasatinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seguido de la administración de una primera cantidad de un agente anticancerígeno basado en bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 15 20 25 En una realización, el método incluye la administración de una primera cantidad de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una segunda cantidad de Erlotinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En una forma de esta realización, el método incluye la administración simultánea de una primera cantidad de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una segunda cantidad de Erlotinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En una forma de esta realización, el método incluye la administración de una primera cantidad de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seguido de la administración de una segunda cantidad de Erlotinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En otra forma de esta realización, el método incluye la administración de una segunda cantidad de Erlotinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seguido de la administración de una primera cantidad de un agente anticancerígeno basado en bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En una forma de esta realización, el cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- 30 35 40 En una realización, el método incluye la administración de una primera cantidad de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una segunda cantidad de Doxorubicina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En una forma de esta realización, el método incluye la administración simultánea de una primera cantidad de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una segunda cantidad de Doxorubicina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En una forma de esta realización, el método incluye la administración de una primera cantidad de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seguido de la administración de una segunda cantidad de Doxorubicina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En otra forma de esta realización, el método incluye la administración de una segunda cantidad de Doxorubicina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seguido de la administración de una primera cantidad de un agente anticancerígeno basado en bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 45 50 55 En una realización, el método incluye la administración de una primera cantidad de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una segunda cantidad de 5-fluorouracilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En una forma de esta realización, el método incluye la administración simultánea de una primera cantidad de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una segunda cantidad de 5-fluorouracilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad
- 60

primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En una forma de esta realización, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En una realización, el método incluye la administración de una primera cantidad de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una segunda cantidad de irinotecán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la que la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En una forma de esta realización, el método incluye la administración simultánea de una primera cantidad de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una segunda cantidad de irinotecan o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En una forma de esta realización, el método incluye la administración de una primera cantidad de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seguida de la administración de una segunda cantidad de irinotecán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En otra forma de esta realización, el método incluye la administración de una segunda cantidad de irinotecán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seguida de la administración de una primera cantidad de un agente anticancerígeno basado en bencimidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En una forma de esta realización, el cáncer es el cáncer colorrectal. En una forma de esta realización, el cáncer es el cáncer de ovario.

En una realización, el método incluye la administración de una primera cantidad de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una segunda cantidad de avastina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En una forma de esta realización, el método incluye la administración simultánea de una primera cantidad de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una segunda cantidad de avastina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En una forma de esta realización, el método incluye la administración de una primera cantidad de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seguida de la administración de una segunda cantidad de avastina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En otra forma de esta realización, el método incluye la administración de una segunda cantidad de avastina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seguida de la administración de una primera cantidad de un agente anticancerígeno basado en bencimidazol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz. En una forma de esta realización, el cáncer es el cáncer colorrectal. En una forma de esta realización, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas. En una forma de esta realización, el cáncer es el cáncer de mama.

Kits

La invención en otras realizaciones proporciona un kit o kit de partes que incluye (i) un agente anticancerígeno a base de bencimidazol de la presente invención; y (ii) un segundo agente anticancerígeno en el que dicho kit o kit de partes es adecuado para su uso en un método para tratar el cáncer. El kit también puede contener un agente anticancerígeno adicional.

En dicho kit o kit de piezas se puede encontrar un recipiente que tiene una dosis unitaria del(de los) agente(s). Los kits pueden incluir una composición que comprende un agente eficaz como concentrados (incluidas las composiciones liofilizadas), que pueden diluirse aún más antes de su uso o pueden proporcionarse a la concentración de uso, donde los viales pueden incluir una o más dosis. Convenientemente, en los kits, se pueden proporcionar dosis únicas en viales estériles para que el médico pueda emplear los viales directamente, donde los viales tendrán la cantidad y la concentración deseadas de agente(s). Asociado con tal o tales recipientes, puede haber varios materiales escritos, como instrucciones de uso (como instrucciones para la administración de los dos medicamentos), o un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, el uso o venta de productos farmacéuticos o productos biológicos, cuyo aviso refleje la aprobación de la agencia de fabricación, el uso o la venta para administración humana. En una realización, el kit o kit de partes incluye reactivos adicionales tales como tampones, disolventes y similares, así como dispositivos médicos (como jeringas, tubos, etc.) que se pueden ensamblar y usar en la administración de los medicamentos en el kit al paciente.

Cánceres

Tal como se usa en el presente documento, el término "cáncer" es un término general destinado a abarcar una serie de afecciones que se caracterizan por un crecimiento anormal de células no controlado.

Se anticipa que las composiciones y los métodos de la invención serán útiles en el tratamiento de diversos cánceres que incluyen, entre otros, cánceres óseos, que incluyen el sarcoma de Ewing, osteosarcoma, condrosarcoma y similares, tumores cerebrales y del sistema nervioso central que incluyen neuroma acústico, neuroblastomas, glioma y otros tipos de tumores cerebrales, tumores de la médula espinal, cánceres de mama incluyendo adenocarcinoma

ductal, carcinoma de mama ductal metastásico, cánceres colorrectales, adenocarcinomas colorrectales avanzados, cánceres de colon, cáncer endocrino incluyendo carcinoma adenocortical, cáncer de páncreas, cáncer pituitario, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, cáncer de timo, neoplasma endocrino múltiple, cánceres gastrointestinales que incluyen cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer de hígado, cáncer de vías biliares extrahepático, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer de vesícula biliar, cánceres genitourinarios incluyendo cáncer testicular, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer ginecológico incluyendo cáncer de cérvix, cáncer de ovario, cáncer vaginal, cáncer de útero/endometrio, cáncer de vulva, cáncer trofoblástico gestacional, cáncer de trompa de Falopio, sarcoma uterino, cánceres de cabeza y cuello, incluyendo cáncer de cavidad oral, cáncer de labio, cáncer de glándula salival, cáncer de laringe, cáncer de hipofaringe, cáncer de orofaringe, cáncer nasal, cáncer paranasal, cáncer nasofaríngeo, leucemias incluyendo leucemia de la niñez, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, leucemia promielocítica crónica, leucemia de células plasmáticas, eritroleucemia, mielomas, trastornos hematológicos incluyendo síndromes mielodisplásicos, trastornos mieloproliferativos, anemia aplásica, anemia de Fanconi, macroglobulinemia de Waldenstrom, cánceres de pulmón que incluyen cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma, linfomas que incluyen la enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma periférico de células T, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma de células B, linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto, cánceres oculares, incluido el retinoblastoma, el melanoma intraocular, los cánceres de piel, incluido el melanoma, el cáncer de piel no melanoma, el carcinoma de células escamosas, el cáncer de células merkel, los sarcomas de tejidos blandos como el sarcoma de tejidos blandos en la infancia, el sarcoma de tejidos blandos en adultos, Sarcoma de Kaposi, tumores del estroma gastrointestinal, cánceres del sistema urinario que incluyen cáncer de riñón, tumor de Wilms, cáncer de vejiga, cáncer de uretra y cáncer de células de transición.

Los cánceres ejemplares que pueden tratarse con las composiciones y métodos de la presente invención son el cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células renales), cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer colorrectal y el cáncer cerebral.

Los cánceres ejemplares que pueden tratarse con las composiciones y los métodos de la presente invención incluyen, entre otros, leucemias como eritroleucemia, leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia de células T aguda y linfoma como linfoma de células B (por ejemplo, linfoma de Burkitt), linfoma de células del manto, linfoma cutáneo de células T (CTCL) y linfoma periférico de células T. En otra realización, el cáncer es el linfoma de Hodgkin. En otra realización más, el cáncer es un linfoma no Hodgkin.

Los cánceres ejemplares que pueden tratarse mediante las composiciones y métodos de la presente invención incluyen tumores sólidos y tumores malignos hematológicos. En otra realización, los cánceres preferidos que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención son cáncer de colon, cáncer de próstata, hepatoma y cáncer de ovario. En otra realización, el cáncer es un cáncer de próstata refractario a las hormonas.

En otra realización, los cánceres ejemplares que pueden tratarse con las composiciones y métodos de la presente invención son cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas y mesotelioma.

En otra realización, los cánceres ejemplares que pueden tratarse con las composiciones y métodos de la presente invención son carcinoma de células claras/mesonefoma, cáncer intestinal y cáncer pancreático.

En otra realización, el trastorno que puede tratarse con las composiciones y métodos de la presente invención es un trastorno proliferativo. En una realización, el trastorno proliferativo es el cáncer.

Las realizaciones descritas también se refieren a composiciones de la presente invención que se usan para tratar afecciones proliferativas celulares, por ejemplo, inhibición de la proliferación de células cancerosas malignas, células tumorales benignas u otras células proliferativas.

En otra realización, los trastornos proliferativos ejemplares que pueden tratarse con las composiciones y métodos de la presente invención son afecciones precancerosas o hiperplasia que incluyen poliposis adenomatosa familiar, pólipos adenomatosos colónicos, displasia mieloide (síndrome mielodisplásico), displasia endometrial, hiperplasia endometrial con atipia, displasia cervical, neoplasia intraepitelial vaginal, hiperplasia prostática benigna, papilomas de la laringe, queratosis actínica y solar, queratosis seborreica y queratoacantoma. En una realización específica, el trastorno proliferativo es la displasia mieloide. En otra realización preferida, el síndrome mielodisplásico puede ser un síndrome mielodisplásico de alto riesgo o un síndrome mielodisplásico de bajo riesgo.

Las composiciones y métodos de la presente invención como se discutió anteriormente también se pueden usar para tratar formas recidivantes, metastásicas o refractarias de los cánceres discutidos anteriormente.

Síntesis de agentes anticancerígenos de fórmula 1 a base de bencimidazol

Los agentes anticancerígenos a base de bencimidazol de fórmula (1) se pueden sintetizar usando cualquier técnica bien conocida en la técnica y un experto en la materia podría contemplar una serie de rutas sintéticas potenciales que podrían ser aplicables y que funcionarían de manera satisfactoria. No obstante, a los fines de la instrucción,

proporcionamos en este documento una serie de diferentes esquemas sintéticos que ilustran la síntesis de compuestos de este tipo.

Los compuestos de fórmula (1) se pueden preparar utilizando las vías de reacción y los esquemas de síntesis que se describen a continuación, empleando las técnicas disponibles en la técnica utilizando materiales de partida que están fácilmente disponibles. Además, la preparación de compuestos particulares de fórmula (1) se describe en detalle en los siguientes ejemplos, pero el experto reconocerá que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar una serie de otros agentes de las diversas realizaciones.

Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados se puede realizar con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, p. ej., protegiendo apropiadamente los grupos interferentes, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Se puede encontrar una lista de grupos protectores adecuados en síntesis orgánica en T. W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1991. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones descritas en el presente documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de las diversas realizaciones.

Los reactivos útiles para sintetizar compuestos pueden obtenerse o prepararse de acuerdo con las técnicas conocidas en la técnica.

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas en la siguiente descripción están en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario.

Se compraron diversos materiales de partida y otros reactivos a proveedores comerciales, como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd., y se usaron sin más purificación, a menos que se indique lo contrario. El tetrahidrofurano (THF) y la N,N-dimetilformamida (DMF) se adquirieron en Aldrich en botellas SureSeal y se usaron tal como se recibieron. Todos los disolventes se purificaron utilizando métodos estándar en la técnica, a menos que se indique lo contrario.

Las reacciones expuestas a continuación se realizaron bajo una presión positiva de nitrógeno, argón o con un tubo de secado, a temperatura ambiente (a menos que se indique lo contrario), en disolventes anhidros, y los matraces de reacción están equipados con tapones de goma para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringa. La cristalería se secó en horno y/o se secó con calor. La cromatografía analítica de capa fina se realizó en placas de gel de sílice 60 F 254 con fondo de vidrio (E Merck (0,25 mm)) y se eluyó con las proporciones adecuadas de disolvente (v/v). Las reacciones se analizaron por TLC y se terminaron según se juzgó por el consumo del material de partida.

Las placas de TLC se visualizaron por absorción UV o con un reactivo de pulverización de p-anisaldehído o un reactivo de ácido fosfomolibdico (Aldrich Chemical, 20% en peso en etanol) que se activó con calor, o mediante tinción en cámara de yodo. Las preparaciones se realizaron típicamente duplicando el volumen de reacción con el disolvente de reacción o el disolvente de extracción y luego lavando con las soluciones acuosas indicadas usando un 25% en volumen del volumen de extracción (a menos que se indique lo contrario). Las soluciones del producto se secaron sobre sulfato de sodio anhidro antes de la filtración, y la evaporación de los disolventes se realizó a presión reducida en un evaporador rotatorio y se anotó como disolventes eliminados al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida [Still et al, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)] se llevó a cabo utilizando gel de sílice 60 (Merck KGaA, 0,040-0,063 mm, malla 230-400 ASTM) y una relación de gel de sílice:material bruto de aproximadamente 20:1 a 50:1, a menos que se indique lo contrario. La hidrogenólisis se realizó a la presión indicada o a presión ambiente.

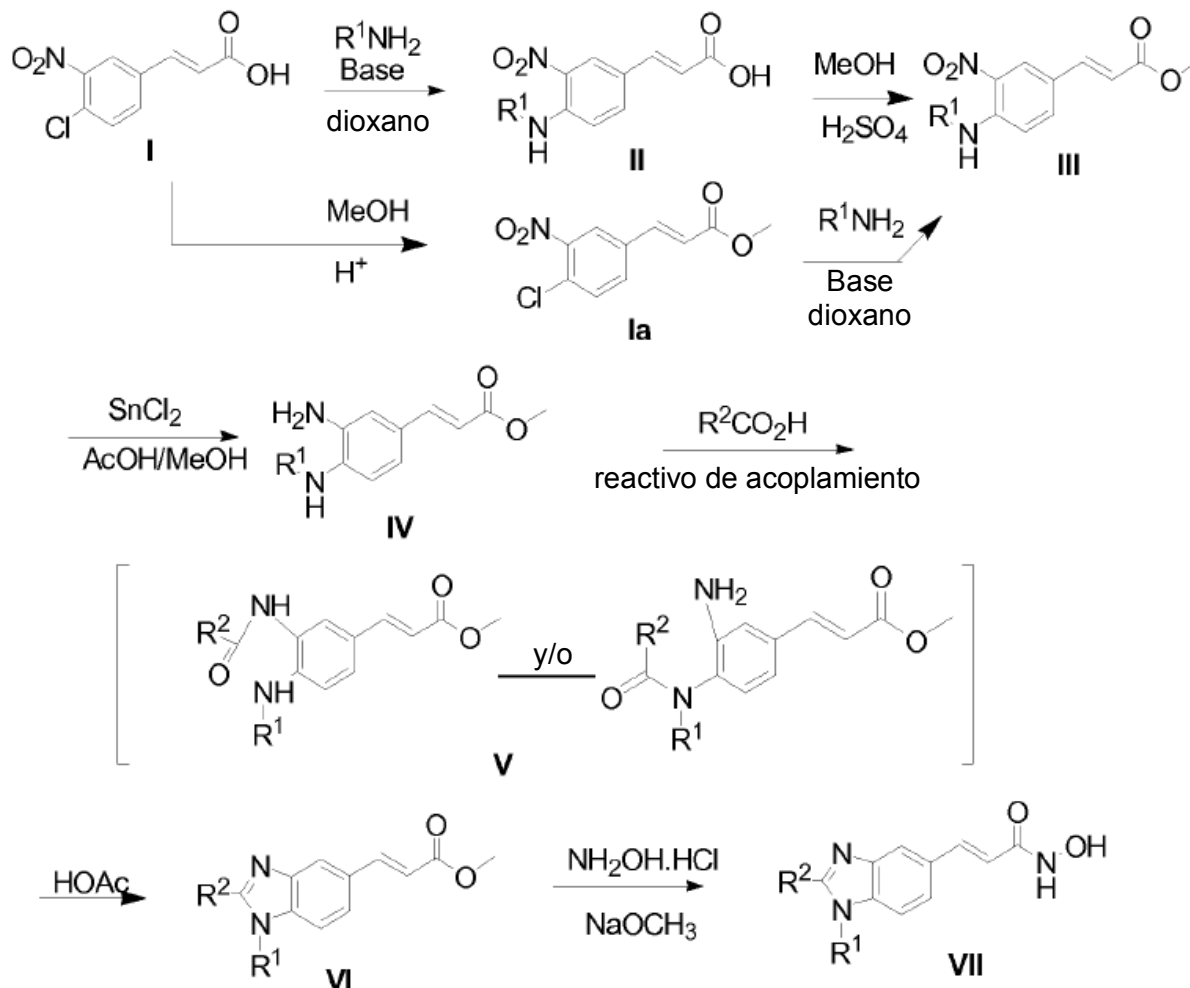
Síntesis

Los esquemas I y II ilustran los procedimientos utilizados para preparar los compuestos de fórmula Ib, en donde X e Y son hidrógenos, los compuestos (VII) de fórmula la pueden prepararse mediante un procedimiento análogo, por ejemplo, mediante la elección del material de partida apropiado. Por ejemplo, en el caso de que Z sea -CH=CH- y se una a la posición C₅ en la Fórmula Ib, tal o tales compuestos pueden sintetizarse mediante un método análogo ilustrado en el Esquema I y II, comenzando con un ácido cinámico sustituido (por ejemplo, ácido trans-3-nitro-4-cloro-cinámico, componente de amina apropiado (R¹NH₂), componente de ácido carboxílico (R²CO₂H, Esquema I) o aldehído (R²CHO, Esquema II), y la hidroxilamina o N-alquil hidroxilamina apropiada (NHR³OH, donde R³ se define como anteriormente en la Fórmula Ia).

Específicamente, los compuestos de hidroxamato Fórmula Ib se pueden sintetizar por la ruta sintética que se muestra en el Esquema I. La reacción del ácido trans-4-cloro-3-nitrocínámico (I) con una amina R¹NH₂ en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) en un disolvente apropiado (por ejemplo, dioxano) dio (II). El tratamiento de (II) en metanol bajo catálisis ácida (por ejemplo, ácido sulfúrico) dio como resultado la esterificación proporcionando (III). Alternativamente, el ácido carboxílico (I) puede esterificarse al éster metílico (Ia) y luego el cloruro se reemplaza por el componente de amina apropiado R¹NH₂ para dar el compuesto (III). El grupo nitro de (III) se puede reducir mediante un agente reductor apropiado (por ejemplo, cloruro de estaño (II)) y la fenilendiamina (IV) resultante se acopló con un ácido R²CO₂H para dar la amida (V) que posteriormente se cicla en un disolvente apropiado (por

ejemplo, ácido acético) para dar bencimidazol (VI) (J. Med. Chem. 2001, 44, 1516-1529). Los compuestos de hidroxamato (VII) se obtuvieron a partir del éster metílico (VI) mediante un método de síntesis conocido (J. Med. Chem., 2002, 45, 753-757).

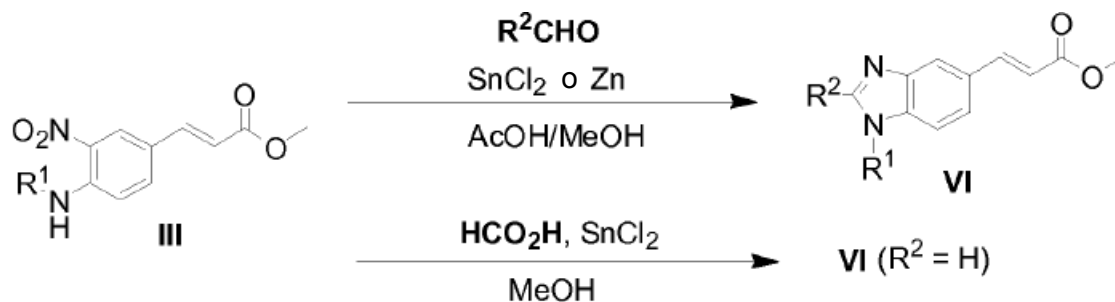
Esquema I



5

Alternativamente, como se representa en el Esquema II, el compuesto (VI) se preparó al reaccionar con un componente de aldehído apropiado R^2CHO en presencia de un agente reductor del grupo nitro (por ejemplo, cloruro de estaño (II) o polvo de cinc) en un recipiente (Tetrahedron Letters, 2000, 41, 9871-9874). Se usó ácido fórmico para preparar el compuesto (VI) cuando $R^2=H$.

10 Esquema II



15 En ambos Esquemas I y II, el anillo de bencimidazol se puede construir mediante una etapa de ciclación que involucra un aldehído o un ácido carboxílico. Los siguientes pasos de reacción 1-4 se refieren al uso de ácido carboxílico para la ciclación de (IV) a través de (V) para formar derivados de bencimidazol (VI), seguido de la conversión del éster (VI) en el hidroxamato (VII). Para la ciclación en un recipiente de (III) a (VI), consultar los procedimientos en el Ejemplo 1.

Paso 1: Reducción del grupo nitro

5 A una solución pre-agitada del material de partida (III, 1,0 mmol) en 50 ml de co-disolvente (ácido acético glacial: metanol =2:8), se agregó cloruro de estaño (5,0 mmol). La solución resultante se calentó a 55°C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y la mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio a pH 8. El producto bruto se extrajo con diclorometano (20 ml) tres veces. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (15 ml) dos veces y salmuera (15 ml) una vez y se secaron adicionalmente sobre Na₂SO₄ durante 1 hora. Se filtró y se concentró; el producto diamino (IV) se purificó por cromatografía ultrarrápida.

Paso 2: Formación de amida

10 A una solución pre-agitada de ácido carboxílico (1,1 mmol), producto diamino (IV, 1,0 mmol) y PyBOP (1,1 mmol) en 10 ml de diclorometano seco, se añadió DIEA (3,0 mmol) mediante una jeringa. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto de amida (V) se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Paso 3: Ciclación

15 El producto de amida (V), obtenido en el Paso 2, se trató con 5 ml de ácido acético glacial, la solución resultante se calentó a 75°C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío para dar el producto (VI) casi cuantitativamente.

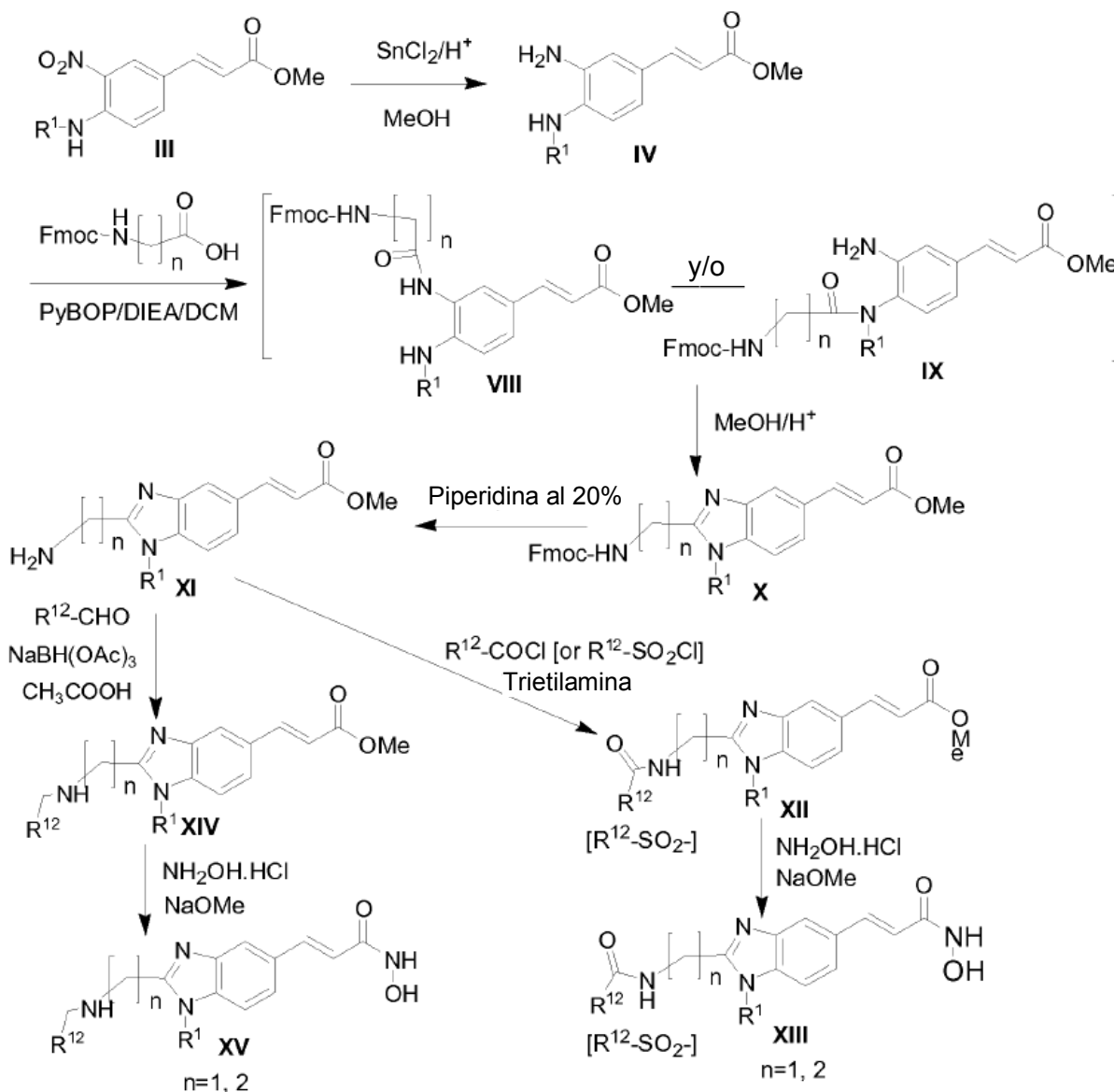
Paso 4: Formación de ácido hidroxámico

20 A una solución agitada del éster (VI) y NH₂OH•HCl (10 equiv.) en MeOH (0,5 M) se le añadió una solución de NaOMe (20 equiv.) a -78°C. Luego, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se controló por LC/MS y se completó en aproximadamente 15-60 min. A continuación, se añadió HCl 1N lentamente a la mezcla de reacción a 0°C. El producto deseado se separó mediante HPLC preparativa de fase inversa y las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron. El producto de hidroxamato (VI) se obtuvo como sal de TFA (el rendimiento aislado varía entre 40-70%).

25 El Esquema III ilustra otro procedimiento alternativo utilizado para preparar compuestos de fórmula Ib, donde X e Y son hidrógenos y R² se selecciona del grupo R¹¹S(O)R¹³-, R¹¹S(O)₂R¹³-, R¹¹C(O)N(R¹²)R¹³-, R¹¹SO₂N(R¹²)R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)R¹³-, R¹¹N(R¹²)SO₂R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)N(R¹²)R¹³- y heteroalquilo. Por ejemplo, en el caso de que Z sea -CH=CH- y esté unido a la posición C₅ en la Fórmula Ib, tal compuesto o tales compuestos (XIII) pueden sintetizarse mediante un método análogo ilustrado en los Esquemas I y comenzando con el (III) apropiado, aminoácidos protegidos con Fmoc apropiados, cloruros de ácido o aldehídos apropiados e hidroxilamina.

30

Esquema III

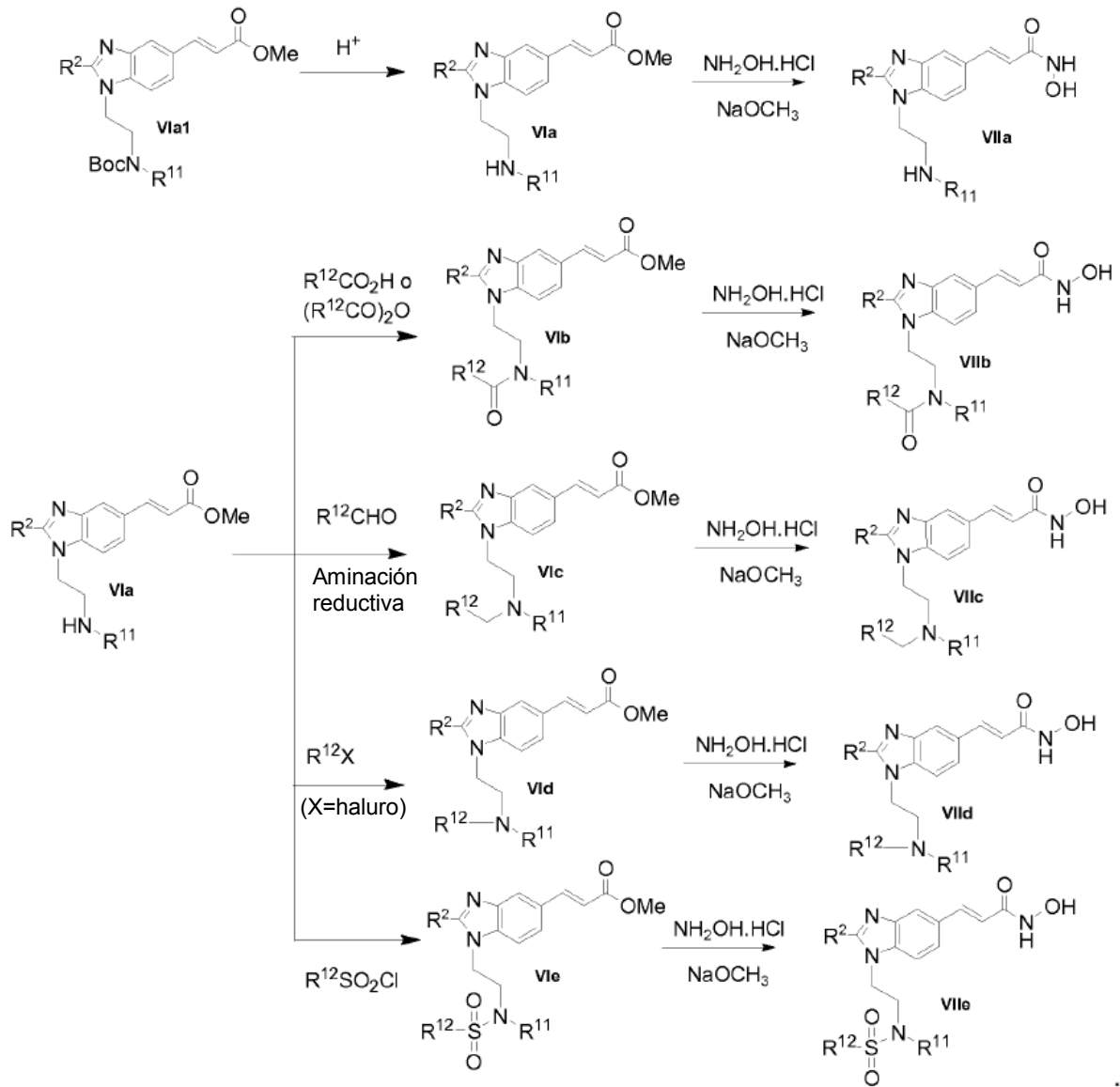


Más específicamente, por ejemplo, los compuestos de hidroxamato Fórmula Ib, donde X e Y son hidrógenos, R² se selecciona del grupo R¹¹S(O)R¹³-, R¹¹S(O)₂R¹³-, R¹¹C(O)N(R¹²)R¹³-, R¹¹SO₂N(R¹²)R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)R¹³-, R¹¹N(R¹²)SO₂R¹³-, -R¹¹N(R¹²)C(O)N(R¹²)R¹³ y heteroalquilo; y Z está unido a la posición C₅, se puede sintetizar por la ruta sintética que se muestra en el Esquema III. El intermedio apropiado (III) se redujo con cloruro de estaño a las diaminas correspondientes (IV). La reacción de acoplamiento con aminoácidos apropiados protegidos por Fmoc en presencia de PyBOP dio el producto o los productos de acoplamiento (VIII) y/o (IX). Sin más separación, (VIII) y/o (IX) se sometieron a ciclación en condiciones ácidas y dieron benzimidazol (X). El intermedio clave (XI) se puede obtener tratando (X) con 20% de piperidina. El tratamiento de (XI) con un cloruro de ácido apropiado o un cloruro de sulfonilo apropiado dio (XII) y los compuestos diana (XIII) se obtuvieron usando un método similar descrito en el Esquema I.

Cuando (XI) se hizo reaccionar con un aldehído apropiado en condiciones de reducción (NaBH(OAc)₃/CH₃CO₂H), se obtuvo (XIV) y se puede transformar en los correspondientes derivados de hidroxamato (XV) mediante los mismos métodos descritos anteriormente.

El Esquema IV ilustra algunas reacciones para modificar adicionalmente la cadena lateral R¹. Si la cadena lateral R¹ contenía un grupo protector tal como Boc en el compuesto (VIa1), podría eliminarse antes de convertirse en el ácido hidroxámico final (VIIa). El intermedio (VIa) podría modificarse por acilación, alquilación reductiva, alquilación o sulfonilación para formar nuevos análogos (VIb, VIc, VIId y VIe) a través de nuevos intermedios (VIb, VIc, VIId y VIe). Los métodos descritos anteriormente también se aplicaron a R¹ =heterociclos, por ejemplo, R¹ = -N-Boc-piperidin-3-ilo, N-Boc-piperidin-4-ilo y N-Boc-pirrolidin-3-ilo.

Esquema IV



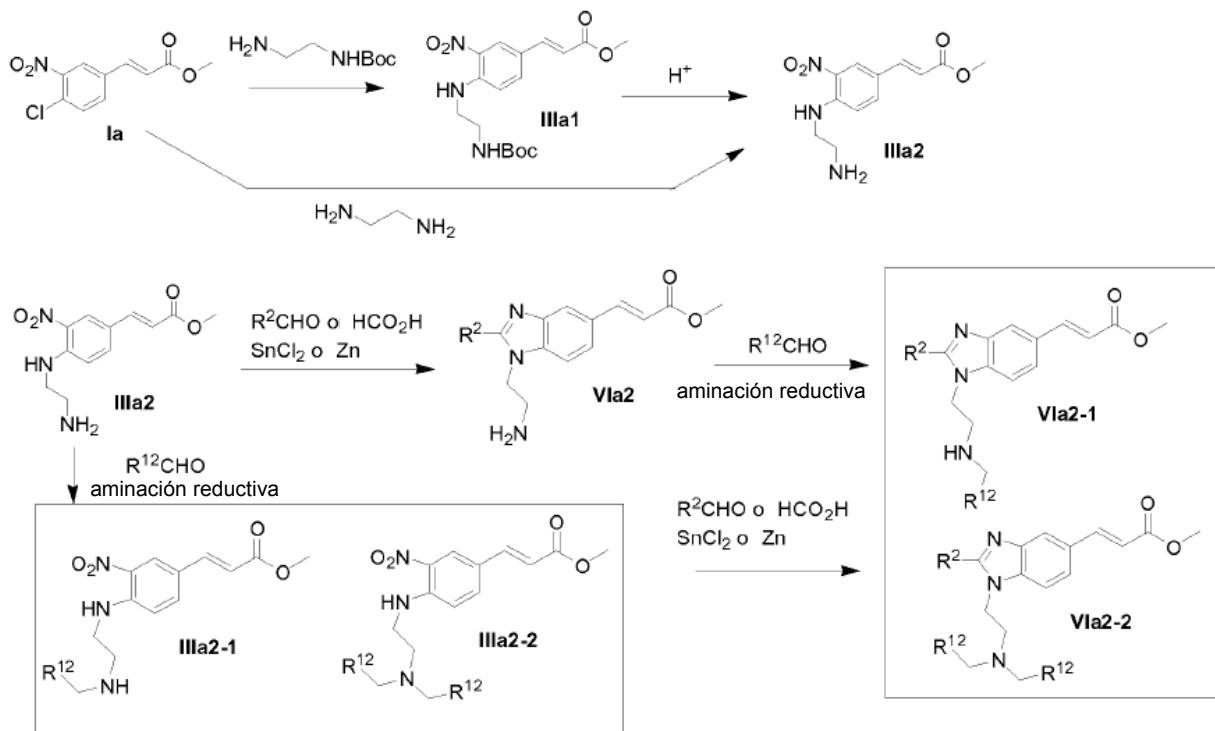
El Esquema V ilustra algún método alternativo para preparar (VIa) y (VIc). La amina primaria (IIIa2) se preparó a partir de (Ia) o vía (IIIa1). La derivación del grupo amino (por ejemplo, la aminación reductiva) se pudo realizar a partir de (IIIa2) o (VIa2). Los productos, es decir, (IIIa2-1) y (VIa2-1), podrían derivarse adicionalmente (por ejemplo, la aminación reductiva de la amina secundaria).

5

10

15

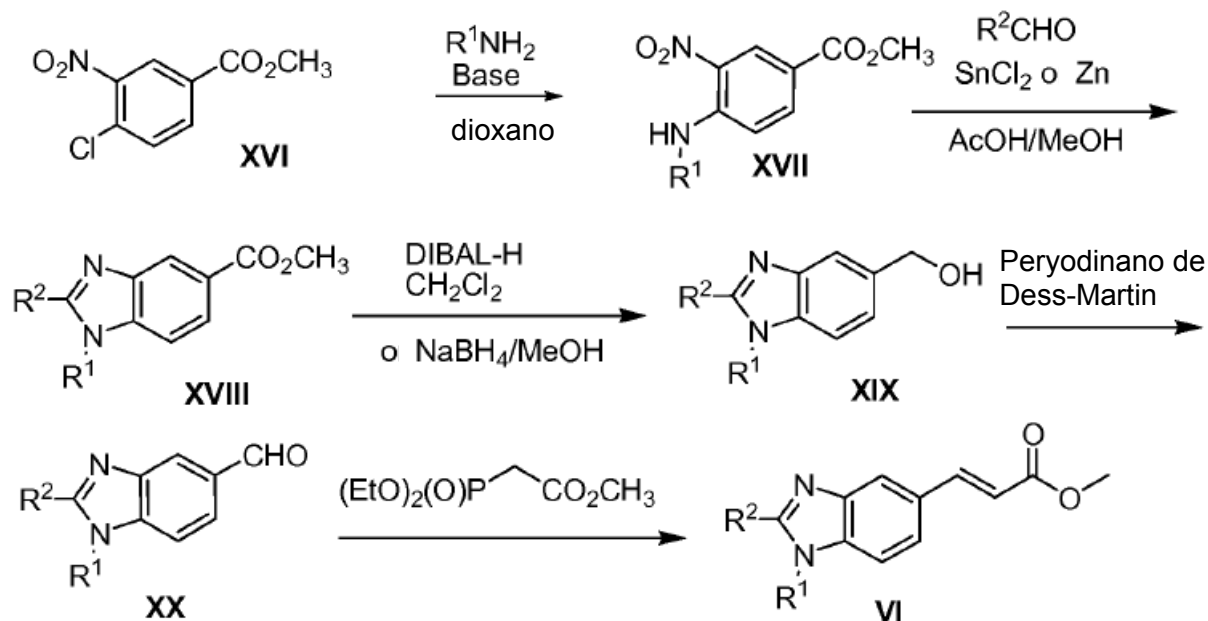
Esquema V



Los esquemas VI y VII ilustran algunos métodos alternativos para preparar (VI) formando primero el anillo de benzimidazol e introduciendo el doble enlace más adelante.

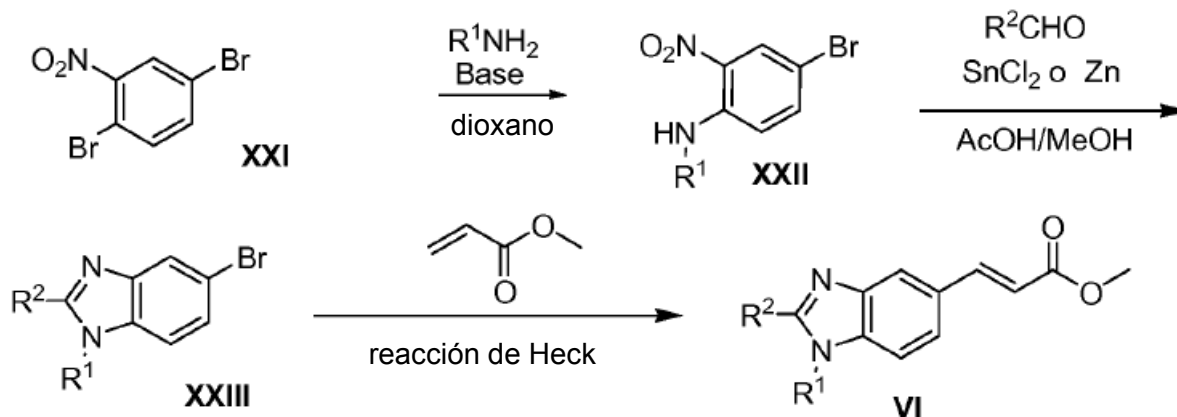
- 5 En el Esquema VI, el compuesto (XVI) se hizo reaccionar con una amina R^1NH_2 en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) en un disolvente apropiado (por ejemplo, dioxano) para dar (XVII). El anillo de benzimidazol (XVIII) se formó haciendo reaccionar el compuesto (XVII) con el aldehído R^2CHO en presencia de un agente reductor del grupo nitro (por ejemplo, cloruro de estaño (II), polvo de zinc u otro agente reductor apropiado) en un solo recipiente. El éster (XVIII) se convirtió en el aldehído (XX) mediante un proceso de reducción y oxidación.
- 10 Finalmente, (VI) se obtuvo haciendo reaccionar el aldehído (XX) con un reactivo de Wittig o Wittig-Horner.

Esquema VI



En el Esquema VII, el compuesto (XXI) se hizo reaccionar con una amina R^1NH_2 en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) en un disolvente apropiado (por ejemplo, dioxano) para dar (XXII). El anillo de bencimidazol (XXIII) se formó haciendo reaccionar el compuesto (XXII) con el aldehído R^2CHO en presencia de un agente reductor del grupo nitro (por ejemplo, cloruro de estaño (II), polvo de zinc u otro agente reductor apropiado) en un solo recipiente. Finalmente, el bromuro (XXIII) se convirtió a (VI) en condiciones de reacción de Heck.

Esquema VII



Con el fin de ayudar más al lector, se proporcionan las siguientes preparaciones y ejemplos para permitir a los expertos en la materia la síntesis de un compuesto de fórmula 1.

10 Preparación de Intermedios III

El compuesto (III) se preparó a partir de (I) a través de (II) o de (I) a través de (Ia) (Esquema I y V). Los siguientes son ejemplos de (III).

Intermedio 1

éster metílico de 3-[4-(2-Dimetilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico

- 15 Una mezcla del éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-acrílico (Ia, 0,658 g, 2,72 mmol), N,N-dimetiletilendiamina (0,90 mL, 8,20 mmol) y trietilamina (1,2 mL, 8,6 mmol) en dioxano (20 ml) se calentó a 80°C durante 5 h. La solución se evaporó y al residuo se añadió DCM y Na_2CO_3 acuoso. Los extractos de DCM (x3) se concentraron y al residuo se añadió EtOAc-hexano. El sólido rojo resultante se filtró para dar el compuesto del título (0,672 g, 84,2%). Pureza HPLC a 254 nm: 99,2%, $t_R = 1,59$ min. LCMS (ESI) m/z: 294 ($[M + H]^+$). 1H RMN ($CDCl_3 + CD_3OD$) δ 8,21 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 9,0, 2,1 Hz), 7,48 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,20 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,70 (3H, s), 3,34 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,56 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,23 (6H, s); ^{13}C RMN ($CDCl_3 + CD_3OD$) δ 167,3, 145,4, 142,6, 134,0, 131,1, 127,1, 121,3, 114,8, 114,0, 56,7, 51,1, 44,6, 40,1.

Intermedio 2

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-dietilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico

- 25 Sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z: 322 ($[M + H]^+$). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,73 (1H, tipo triplete, J = 4,3 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 9,2, 2,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,29 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,80 (3H, s), 3,35 (2H, td, J = 5,4, 6,0 Hz), 2,77 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,59 (4H, q, J = 7,1 Hz), 1,07 (6H, t, J = 7,1 Hz).

Intermedio 3

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-etilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico

- 30 Sólido rojo. LCMS (ESI) m/z: 294 ($[M + H]^+$). 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 8,49 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 9,1, 1,9 Hz), 7,62 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,52 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,75 (2H, td, J = 6,5, 6,2 Hz), 3,70 (3H, s), 3,08 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,93 (4H, q, J = 7,2 Hz), 1,17 (6H, t, J = 7,2 Hz).

Intermedio 4

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-Isopropilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico

- 35 Sólido rojo. LCMS (ESI) m/z: 308 ($[M + H]^+$). 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 8,58 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 9,1, 1,9 Hz), 7,60 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,14 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,49 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,70 (3H, s), 3,56 (2H, enmascarado por el pico de agua, identificado por COSY), 3,10 (1H, septeto, J = 6,4 Hz), 2,94 (2H, t, J = 6,2 Hz), 1,10 (6H, d, J = 6,4 Hz).

Intermedio 5

Éster metílico del ácido 3-[4-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico

Sólido rojo. LCMS (ESI) m/z: 336 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,73 (1H, s ancho o t), 8,33 (1H, d, J =2,0 Hz), 7,60 (1H, dd, J =8,9, 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J =16,1 Hz), 6,88 (1H, d, J =9,1 Hz), 6,28 (1H, d, J =15,9 Hz), 3,80 (3H, s), 3,21 (2H, d, J =4,6 Hz), 2,36 (2H, s), 2,34 (6H, s), 1,04 (6H, s).

Intermedio 6

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-diisopropilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico

Sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z: 350 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,76 (1H, tipo triplete, J =4,3 Hz), 8,32 (1H, d, J =2,0 Hz), 7,61 (1H, dd, J =8,3, 2,7 Hz), 7,58 (1H, d, J =15,8 Hz), 6,85 (1H, d, J =9,0 Hz), 6,29 (1H, d, J =15,9 Hz), 3,79 (3H, s), 3,31 (2H, td, J =5,3, 6,1 Hz), 3,08 (2H, septeto, J =6,6 Hz), 2,84 (2H, t, J =6,2 Hz), 1,07 (12H, d, J =6,6 Hz).

Intermedio 7

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-metilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico

Sólido rojo. LCMS (ESI) m/z: 280 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,54 (1H, tipo triplete, J =4,2 Hz), 8,33 (1H, d, J =2,1 Hz), 7,63 (1H, dd, J =9,0, 2,2 Hz), 7,59 (1H, d, J =16,0 Hz), 6,90 (1H, d, J =9,0 Hz), 6,31 (1H, d, J =15,9 Hz), 3,80 (3H, s), 3,45 (2H, td, J =5,8, 5,6 Hz), 2,96 (2H, t, J =6,2 Hz), 2,50 (3H, s).

Intermedio 8

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico (IIIa1)

Paso 1:

Una suspensión de ácido trans-4-cloro-3-nitrocínámico (I, 5,057 g, 22,22 mmol) en MeOH (40 ml) y DCM (20 ml) se agitó y se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió SOCl₂ (1,0 ml, 13,8 mmol) a la mezcla anterior. Se retiró el baño de hielo seco, luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a 40°C hasta que se completó la reacción. La solución se evaporó a sequedad hasta obtener un sólido amarillo pálido (5,364 g, 99,9%). Pureza por HPLC a 254 nm: 99,5%; t_R =2,96 min. LCMS (ESI) m/z: 210 y 212 (señal muy débil, [M + H - MeOH]⁺).

Paso 2:

Una mezcla del éster metílico del ácido 3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-acrílico (Ia, 0,243 g, 1,00 mmol), N-Boc-etilendiamina (0,316 mL, 2,0 mmol) y trietilamina (0,50 mL, 3,59 mmol) en dioxano (7 ml) se calentó a 80°C durante aproximadamente 80 h. La solución se evaporó y al residuo se añadió MeOH. El sólido resultante se filtró y se lavó con MeOH. El éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico (IIIa1) se obtuvo como un sólido amarillo brillante (0,193 g, 52,6%). Pureza por HPLC a 254 nm: 96,0-98,1%; t_R =3,27 min. LCMS (ESI) m/z: 366 ([M + H]⁺), 310 (M + H - 56), 266 (M + H - Boc). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,41 (1H, t tipo ancho, NHAr), 8,31 (1H, d, J =1,8 Hz), 7,63 (1H, dd, J =9,0, 1,7 Hz), 7,57 (1H, d, J =16,0 Hz), 6,98 (1H, d, J =8,9 Hz), 6,30 (1H, d, J =15,9 Hz), 3,80 (3H, s), 3,52 (2H, m), 3,45 (2H, m), 1,45 (9H, s); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 166,9, 155,7, 145,8, 142,3, 134,1, 131,5, 127,1, 121,8, 115,4, 113,9, 79,5, 51,2, 42,7, 39,1, 27,9.

Intermedio 9

Éster metílico del ácido 3-(4-(2-amino-etilamino)-3-nitro-fenil)-acrílico (IIIa2)

Método 1:

Eliminar el grupo protector Boc de (IIIa1) en condiciones ácidas: 1) HCl/MeOH; 2) TFA/DCM.

Método 2:

Al éster (Ia, 2,47 g, 10,2 mmol) en dioxano (102 ml, 0,1 M) se le añadió etilendiamina (Merck. No. producto 8,00947, 2,04 mL, 30,6 mmol) seguido de trietilamina (2,8 mL, 20,47 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas. La finalización de la reacción se confirmó utilizando HPLC (donde el producto IIIa2 t_R =1,6 min, material de partida Ia t_R =3,1 min). Una vez completado, se eliminó el disolvente y el producto bruto se disolvió en DCM. La solución se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado después de la eliminación del disolvente dio el compuesto del título IIIa2. Rendimiento =98%, LCMS m/z: 266 ([M + H]⁺).

Síntesis 1 (no de acuerdo con la presente invención)

Preparación de 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (1)

El compuesto del título (1) se preparó de acuerdo con el Esquema 1 y II, utilizando los materiales de partida apropiados.

Paso 1:

5 A una solución pre-agitada de ácido trans-4-cloro-3-nitrocínámico (I, 11 g, 48 mmol) en dioxano (200 ml) se le añadió trietilamina (20 ml, 126 mmol), seguida de 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamina (20 ml, 143 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 100°C durante 1-2 días hasta que todo el material de partida se convirtió completamente. Luego, el disolvente se eliminó a vacío, seguido de la adición de H₂O (250 ml) para disolver el residuo. Se añadió HCl conc. hasta pH ≈ 1 con precipitación de naranja. La suspensión se filtró y el residuo se lavó con H₂O varias veces para obtener (II) como un sólido naranja (13 g, 84%). LCMS (ESI) m/z: 322 ([M + H]⁺).

10 Paso 2:

El compuesto (II, 13 g, 40,5 mmol) se disolvió en MeOH (250 ml) seguido de la adición de H₂SO₄ conc. (5 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a 80°C durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y se añadió H₂O (250 ml) para disolver el residuo. Se añadió Na₂CO₃ hasta pH ~ 8-9, posteriormente, se añadió MeOH y se agitó durante 1 hora. Luego, la suspensión se filtró al vacío y el residuo se lavó con H₂O varias veces para obtener el éster (III) como un sólido naranja (10 g, 74%). LCMS (ESI) m/z: 336 ([M + H]⁺).

Paso 3:

15 A una solución agitada del éster (III, 1 equiv.) y SnCl₂•2H₂O (5 equiv.) en AcOH y MeOH (0,2 M, mezcla 1:9) se añadió 3,3-dimetil butiraldehído (1,5 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 45°C con agitación. El progreso de la reacción fue monitoreado por LC/MS. Cuando se completó la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida a 30-35°C. Al residuo resultante, se agregaron 20 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente, el valor de pH de la mezcla se ajustó cuidadosamente a 9-10 por la adición de NH₃•H₂O conc. La mezcla se agitó durante media hora, seguido de centrifugación, si es necesario, para separar la capa orgánica. Se recogió la capa orgánica. La fase acuosa y el residuo (precipitado oleoso-sólido) se extrajeron otras 3 veces más con acetato de etilo como se describió anteriormente. Los contenidos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo oleoso resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (el rendimiento aislado del producto ciclado (VI) varía entre 50-90%). LCMS (ESI) m/z: 386 ([M + H]⁺).

Paso 4:

20 A una solución agitada del éster (VI) y NH₂OH.HCl (10 equiv.) en MeOH (0,5 M) se añadió NaOMe (20 equiv.) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La reacción se controló por LC/MS y se completó en aproximadamente 15 minutos. A continuación, se añadió HCl 1 N lentamente a la mezcla de reacción a 0°C. El producto deseado se separó por HPLC prep. y las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron. El producto (VII) se obtuvo como sal de TFA (el rendimiento aislado varía entre 40-70%). Pureza HPLC a 254 nm: 100%, t_R = 0,78 min. LCMS (ESI) m/z: 387 ([M + H]⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,05 (15H, s), 2,91 (6H, s), 2,92 (2H, s), 3,32 (2H, s ancho), 4,35 (2H, s), 6,49 (1H, s d, J = 15,8 Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 15,76 Hz), 7,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,85 (1H, s), 9,22 (1H, s ancho), 10,72 (1H, s ancho); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 162,6, 154,2, 138,0, 135,3 (ancho), 134,7, 131,5, 122,8, 119,2, 115,2, 114,0, 66,5, 51,1, 46,7, 38,4, 38,3, 33,6, 29,1, 22,8,

Síntesis 2

Preparación de 3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isopropil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (2)

40 El compuesto del título (2) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la Síntesis 1, utilizando los materiales de partida apropiados. Pureza HPLC a 254 nm: 100%, t_R = 0,54 min. LCMS (ESI) m/z: 359 ([M + H]⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,05 (6H, s), 1,40 (6H, d, J = 6,36 Hz), 2,92 (6H, s), 3,36 (2H, s), 3,58 (1H, m, J = 6,4 Hz), 4,44 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,90 (1H, s), 9,71 (1H, s ancho), 10,80 (1H, s ancho).

45 Síntesis 3

Preparación de 3-[2-butil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilimida (3)

50 El compuesto del título (3) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la Síntesis 1, utilizando los materiales de partida apropiados. Rendimiento: 74 mg en forma de sal TFA. Pureza mediante HPLC a 254 nm: 99,0%, t_R = 0,89 min. LCMS (ESI) m/z: 373 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,53 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,55 (2H, s), 3,43 (2H, s), 3,24 (2H, superpuesto con CD₂HOD), 3,00 (6H, s), 1,90 (2H, quinteto) J = 7,2 Hz), 1,49 (2H, m), 1,21 (6H, s), 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 165,5 (ancho), 158,2, 139,8, 135,3, 135,1, 132,4, 126,4, 120,6 (ancho), 115,6, 114,3, 68,7, 53,5, 47,8 (Mex2), 39,5, 29,9, 27,2, 23,6 (Mex2), 23,3, 13,9,

Síntesis 4 (no de acuerdo con la presente invención)

Preparación de 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (4)

5 El compuesto del título (4) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la Síntesis 1, utilizando los materiales de partida apropiados. Rendimiento: 17 mg como sal TFA. Pureza HPLC a 254 nm: 96,2%, t_R = 0,75 min. LCMS (ESI) m/z: 391 ($[M + H]^+$). 1H RMN (CD_3OD) δ 8,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,92 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,60 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,49 (2H, s), 3,50 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,37 (2H, s), 3,03 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,95 (6H, s), 2,18 (3H, s), 1,25 (6H, s); ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 163,7, 154,6, 138,2, 133,9, 132,8, 132,5, 124,1, 118,2, 113,3, 113,2, 66,7, 51,5, 45,9 (Mex2), 37,6, 29,9, 26,2, 21,7 (Mex2), 13,7.

10 Síntesis 5

Preparación de 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (6)

15 El compuesto del título (6) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la Síntesis 1, utilizando los materiales de partida apropiados. Pureza HPLC a 254 nm: 96,2%, t_R = 0,82 min. LCMS (ESI) m/z: 373 ($[M + H]^+$). 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 10,80 (1H, s), 9,47 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,54 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,39 (2H, s), 3,33 (2H, s), 2,97 (2H, d, J = 7,26 Hz), 2,92 (6H, s), 2,35 (1H, qn), 1,09 (6H, s), 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Síntesis 6

Preparación de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (7)

20 El compuesto del título (7) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la Síntesis 1, utilizando los materiales de partida apropiados. Pureza HPLC a 254 nm: 99,0%, t_R = 0,56 min. LCMS (ESI) m/z: 359 ($[M + H]^+$). 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 10,81 (1H, s), 10,13 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,53 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,72 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,30 (2H, d), 2,93 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,27 (1H, m), 1,24 (6H, t, J = 7,2 Hz), 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz) ^{13}C RMN ($DMSO-d_6$) δ 162,7, 158,5, 158,2, 155,2, 138,4, 133,9, 131,0, 123,0, 118,6, 116,0, 111,6, 48,8, 46,8, 34,1, 27,1, 22,2, 8,5.

25 Síntesis 7

Preparación de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (8)

30 El compuesto del título (8) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la Síntesis 1, utilizando los materiales de partida apropiados. Rendimiento: 61 mg (20% en dos pasos) como sal de TFA. Pureza HPLC a 254 nm: 98,1%, t_R = 0,59 min. LCMS (ESI) m/z: 359 ($[M + H]^+$). 1H RMN (CD_3OD) δ 7,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,85 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 15,7 Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,96 (2H, superpuesto con DHO, identificado por COSY), 3,69 (2H, tipo triplete, J = 7,6 Hz), 3,44 (4H, q, J = 7,6 Hz), 3,26 (2H, t, J = 7,9 Hz), 1,94 (2H, quinteto, J = 7,5 Hz), 1,57 (2H, m), 1,40 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz); ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 165,5, 157,7, 140,0, 134,8, 134,0, 133,8, 126,5, 119,9, 115,1, 113,6, 50,2, 48,7 (2C), 40,5, 29,4, 26,6, 23,3, 13,9, 8,9 (2C). (pico TFA 163,4, 163,0, 162,7, 162,3; 122,3, 119,5, 116,6).

35 La sal de dihidrocloruro de 8 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación:

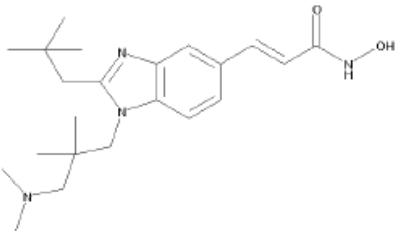
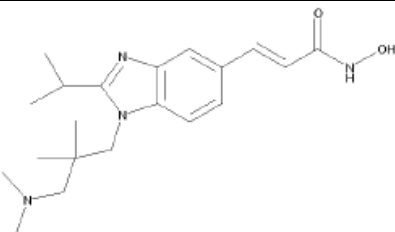
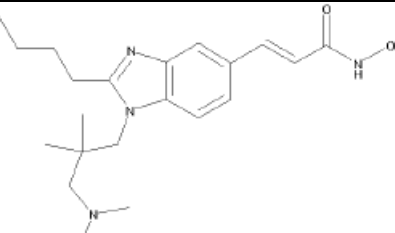
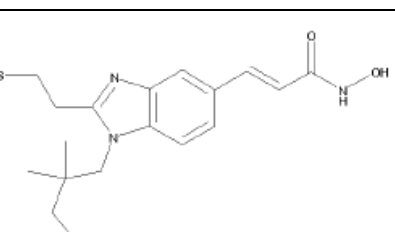
Se mezcló (2E)-3-[2-Butil-1-[2-(dietilamino)etil]-1H-bencimidazol-5-il]acrilato de metilo (3,4 g, 9,6 mmol, que se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la Síntesis 1, paso 3, utilizando los materiales de partida apropiados) con clorhidrato de hidroxilamina (6,7 g, 96 mmol) en MeOH (~3,0 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo seco, seguido de la adición de metóxido de sodio (30% en MeOH, ~5,4 M, 44 ml, 193 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante LCMS y se completó en aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo y se acidificó lentamente con ácido clorhídrico 3M a pH ~5. Se añadió agua desionizada hasta que se obtuvo una solución clara. El valor de pH de la solución acuosa se ajustó cuidadosamente a ~8 usando NaOH 1 N, el precipitado que se formó se recogió por filtración. El residuo sólido se lavó con agua 3 veces. El sólido anterior se suspendió en metanol y agua de nuevo y se trató con HCl 6N hasta que se disolvió, el valor del pH se ajustó cuidadosamente a ~8 usando NaOH 1N. El precipitado que se formó se recogió de nuevo por filtración. La base libre se suspendió en metanol y se trató con HCl 6N (3 eq) (pH ~2). La solución se volvió clara y se concentró en un rotovapor. El residuo se secó adicionalmente por evaporación conjunta con tolueno hasta que se secó. La sal de hidrocioruro se recristalizó en metanol/acetato de etilo (3:7 v/v) y se obtuvo como un sólido o polvo blanco, LC-MS m/z 359 ($[M + H]^+$). 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 11,79 (s ancho, 1H), 10,92 (s muy ancho, 1H), 8,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,97 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 15,8 Hz), 5,01 (2H, tipo triplete, J = 7,7 Hz), 3,48 (2H, m), 3,30-3,19 (6H, m), 1,87 (2H, quinteto, J = 7,8 Hz), 1,47 (2H, sexteto, J = 7,5 Hz), 1,29 (6H, t, J = 7,2 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz); ^{13}C RMN ($DMSO-d_6$) δ 162,3, 156,0, 137,3 (CH), 132,8, 132,3, 132,0 (ancho, identificado por HMBC), 124,7 (CH), 120,2 (CH), 113,1 (2 x CH), 48,2, 46,3, 39,0, 28,1, 25,0, 21,7, 13,6, 8,3.

Síntesis 8

Preparación de 3-[1-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-2-propil-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (9)

El compuesto del título (9) se preparó de acuerdo con la ruta sintética descrita en el Esquema V y los procedimientos descritos en la Síntesis 1, usando los materiales de partida apropiados.

- 5 Sal de TFA de 9: pureza por HPLC: 99,9%; LCMS m/z: 373 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,89 (d, 1H, J =8,6 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J =8,6 Hz), 7,44 (d, 1H, J =15,7 Hz), 6,44 (d, 1H, J =15,7 Hz), 4,81 (t, 2H, J =7,0 Hz), 3,65 (t, 2H, J =6,4 Hz), 3,23-3,19 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,16 (t, 3H, 7,3 Hz), 0,96 (s, 9H). La sal de diclorhidrato de 9 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la Síntesis 7, utilizando los materiales de partida apropiados. Pureza por HPLC: 98,1%; LCMS m/z: 373 ([M + H]⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 10,89 (1H, s), 9,77 (2H, ancho, -NH₂⁺), 8,12 (1H, d, J =8,6 Hz), 7,97 (1H, s), 7,78 (1H, d, J =8,5 Hz), 7,64 (1H, d, J =15,8 Hz), 6,64 (1H, d, J =15,8 Hz), 4,88 (2H, t, J =5,8 Hz), 3,41 (2H, m), 3,26 (2H, t, J =7,6 Hz), 2,91 (2H, m), 1,90 (2H, sexteto, J =7,6 Hz), 1,56 (2H, m), 1,05 (3H, t, J =7,3 Hz), 0,88 (9H, s); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 162,4, 155,9, 137,4 (CH), 132,8, 132,4, 131,8 (ancho), 124,6 (CH), 120,2 (CH), 113,2 (CH), 113,0 (CH), 44,9, 44,0, 41,1, 38,6, 29,4 (Cq), 28,9, 27,1, 19,9, 13,5.
- 10
- 15 Los procedimientos descritos proporcionaron los siguientes compuestos. La modificación de los procedimientos o de los materiales de partida proporciona acceso a una amplia gama de compuestos de benzimidazol de este tipo.

Compuesto N°.	Estructura	m/z [M+H] ⁺	NOMBRE
1		387	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
2		359	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isopropil-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxiacrilamida
3		373	3-[2-Butil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
4		391	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

Compuesto N°.	Estructura	m/z [M+H] ⁺	NOMBRE
5		375	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-etoximetil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
6		373	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
7		359	3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
8		359	3-[2-Butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
9		373	3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-propil-1H-bencimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida

Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación con referencia a una serie de ejemplos, que demuestran la eficacia de la invención. Los ejemplos ilustran realizaciones preferidas de la invención y de ninguna manera deben interpretarse, sin embargo, como limitantes del amplio alcance de la invención descrita en este documento.

Con el fin de mostrar la eficacia de la combinación de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol y otro agente anticancerígeno, se eligió la sal dihidrocloruro del compuesto (8) (en lo sucesivo denominado en este documento Compuesto A8). Esto se ha evaluado en varias líneas celulares de cáncer usando diferentes métodos (simultáneos o secuenciales), concentraciones, proporciones y/o programas de tratamientos, así como in vivo.

5 1.1 Agentes anticancerígenos

Los agentes anticancerígenos utilizados en estudios de combinación con el Compuesto (A8) fueron los que se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1: Clases de agentes anticancerígenos

Clase de agente anticancerígeno	Nombre
Antibióticos antitumorales	adriamicina/doxorubicina/Hidroxi-daunorubicina
Anti-metabolitos	Fluorouracilo [5FU], Gemcitabina
Agente alquilante	Oxaliplatino, Carboplatino, Satraplatino
Inhibidores de la HDAC	SAHA
Inhibidores de quinasa	Iressa, Erlotinib (Tarceva)
Anticuerpo	Rituximab
Inhibidores de la topoisomerasa	Irinotecan

10 1.2 Células cancerígenas

Las células cancerosas humanas utilizadas para los experimentos combinados incluyeron líneas celulares de leucemia (K562, Hut78, HL60), línea celular de linfoma (Ramos), línea celular de mieloma múltiple (IM-9), líneas celulares de cáncer de pulmón (H1975, H1650, H460, A549), líneas celulares de cáncer de hígado (Hep3B, SK-Hep1), líneas celulares de cáncer gástrico (AGS, SNU-5, KATO-III), líneas celulares de cáncer de próstata (PC3, DU145), líneas celulares de cáncer de colon (HCT116), líneas celulares de cáncer de mama (MCF7). Se obtuvieron de ATCC o ECACC y se cultivaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

1.3 Identificación de una proporción molar constante y concentración para un fármaco combinado utilizando el método de la casilla de verificación

Después del crecimiento de la sub-confluencia, se sembraron DU145 y PC3 en placas de 96 pocillos a 1000 células/pocillo. Se sembraron AGS, A549, KATO-III y MCF7 en placas de 96 pocillos a 2000 células/pocillo. Se sembraron K562, Hep3B, SK-Hep1 y H460 en placas de 96 pocillos a 4000 células/pocillo. Se sembraron HCT116, HL60 y Ramos en placas de 96 pocillos a 3000, 8000 y 20,000 células/pocillo, respectivamente. Las placas se incubaron a 37°C, CO₂ al 5%, durante 24 h. Las células se trataron simultáneamente con compuestos en 4 concentraciones diferentes durante 96 h. Para el tratamiento secuencial, las células se trataron con el primer agente y durante 24 horas y, posteriormente, se trataron con el segundo agente durante 72 horas. Cada compuesto y cada concentración se probaron en duplicados. Las células no viables se monitorizaron utilizando el formato de ensayo fluorescente YO-PRO® (Idziorek, et al., 1995) y/o, posteriormente, la confirmación utilizando el ensayo de anexina V basado en citometría de flujo estándar siguiendo las instrucciones del fabricante (Becton Dickinson).

Se seleccionó una buena proporción y concentración molar constante combinada cuando el porcentaje de no viables de los fármacos combinados, el fármaco 1 y el fármaco 2, era al menos dos veces mejor que el del fármaco 1 o el fármaco 2. Posteriormente, se realizó una respuesta a la dosis basada en la relación molar constante seleccionada y la concentración de los fármacos combinados.

1.4 Determinación de la muerte celular y/o inhibición del crecimiento celular

El compuesto (A8) se usó como un ejemplo de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol. La muerte celular después del tratamiento con el Compuesto (A8), el agente anticancerígeno y/o en combinación se determinó utilizando el ensayo YO-PRO®, que se basaba en el aumento de la permeabilidad de la membrana celular durante el curso de la apoptosis. El tinte YO-PRO® es una sonda de tinción de ADN fluorescente verde, que puede entrar selectivamente en células apoptóticas.

Brevemente, después del tratamiento de incubación, se agregaron 25 µl de la solución de tinte YO-PRO®, que contenía citrato de sodio 100 mM, pH 4,0, cloruro de sodio 134 mM y tinte YO-PRO® fluorescente 12,4 µM (yoduro YO-PRO®-1, Molecular probes) al medio de 100 µl en el pocillo de células tratado de la placa de 96 pocillos. La

placa se incubó a temperatura ambiente en la oscuridad con agitación suave durante 10 min. La captación del colorante YO-PRO® fluorescente en las células se evaluó mediante una primera medición utilizando el lector de placas Wallac Victor2 (Perkin Elmer Pte Ltd) en la excitación (nm) 485/20 y la emisión (nm) 530/25. Después de la primera lectura, se agregaron a cada pocillo 25 µl del tampón de lisis que contenía citrato de sodio 20 mM, pH 4,0, cloruro de sodio 26,8 mM, NP-40 al 0,4%, EDTA 20 mM y EGTA 20 mM. La placa se incubó posteriormente durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad con agitación suave. La cantidad total del ADN unido a YO-PRO® fluorescente se determinó mediante una segunda medición utilizando el lector de placas como se describió anteriormente. La segunda lectura lleva a la evaluación de la proliferación celular basada en la intercalación del colorante YO-PRO® en el ADN.

10 El porcentaje de células no viables en cada concentración se determinó como sigue;

$$\frac{\{[(\text{Tratamiento-1}^{\text{a}}\text{-lectura-control})/(\text{Tratamiento-2}^{\text{a}}\text{-lectura-control})]*100\}}{\{[(\text{Control-1}^{\text{a}}\text{-lectura-control})/(\text{Control-2}^{\text{a}}\text{-lectura-control})]*100\}}.$$

15 Alternativamente, la confirmación de la muerte celular después del tratamiento pudo determinarse mediante el método de la anexina V (BD Pharmingen). Brevemente, la anexina V (Mr 36-kDa), un miembro de la familia de las anexinas de proteínas de unión a fosfolípidos dependientes de calcio, tiene una alta afinidad por las bicapas de fosfolípidos que contienen PS. Cuando se expone PS en la cara extracelular de una membrana celular, la anexina V se une con una afinidad y puede usarse para monitorear los cambios en la asimetría de los fosfolípidos de la membrana celular, proporcionando así una herramienta conveniente para la detección de células apoptóticas. Dado que la externalización de la PS ocurre antes que los cambios nucleares asociados con la apoptosis, el kit de apoptosis de Anexina V se puede usar para la detección de células antes en la vía apoptótica que los ensayos basados en el ADN.

1.5 Respuesta a la dosis basada en la relación molar constante de un fármaco combinado

25 Se prepararon las líneas celulares de cáncer usadas para una respuesta a la dosis. Se trataron de forma simultánea y/o secuencial con el fármaco 1 y el fármaco 2. Para cada relación molar constante, se utilizaron 9 concentraciones diferentes de los dos fármacos (dilución 2 veces). Cada medicamento individual también se prueba de la misma manera. Cada tratamiento se realizó por triplicado. Después de 96 h de incubación de tratamiento, las células no viables se monitorizaron utilizando el ensayo YO-PRO® fluorescente y el porcentaje de células no viables se calculó como se describió anteriormente. Posteriormente, los datos del porcentaje de células no viables en cada punto de concentración se convirtieron en la fracción afectada por la dosis (f_a ; % de células no viables/100). Estos datos luego se transportaron al software CalcuSyn (BIOSOFT Pte Ltd) para un análisis adicional combinado de datos de dosis y efectos.

1.6 Determinación de los valores del índice de combinación (CI) mediante el software CalcuSyn (Biosoft, Cambridge, Reino Unido) y los análisis de datos

35 Los valores del índice de combinación fueron determinados por el software CalcuSyn de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se utilizan diferentes modelos matemáticos para esta evaluación de las interacciones farmacológicas. El método de IC se basa en la ecuación de la mediana y el efecto que correlaciona los efectos biológicos, como la citotoxicidad con la dosis del fármaco.

Los efectos de combinación de fármacos se estudiaron utilizando la ecuación de fármacos y efectos múltiples más ampliamente utilizada de Chou y Talalay (1984). El IC según Chou y Talalay (Chou y Hayball, 1996) se define como:

$$40 \quad CI = (D_1/D_{x1}) + (D_2/D_{x2}) + [(D_1)(D_2)/(D_{x1})(D_{x2})]$$

cuando las drogas combinadas tienen diferentes modos de acción. D1, D2: la concentración de fármaco 1, fármaco 2 en el experimento de combinación que da una inhibición de x%. Dx1, Dx2: la concentración de fármaco 1, fármaco 2 solos que producen una inhibición del x%. La interacción se considera sinérgica si $CI < 1$, aditiva si $CI = 1$, antagonista si $CI > 1$. El sinergismo en este documento se define como un efecto aditivo más que el esperado, y el antagonismo se define como un efecto aditivo menor al esperado. Los valores de CI para los 2 medicamentos se determinaron utilizando CalcuSyn™ (BIOSOFT). El software calcula los valores de CI en cada concentración de fármaco.

Ejemplo 1: Combinación de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol y un anticuerpo monoclonal anticancerígeno

50 Para determinar si el Compuesto (A8), un ejemplo de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol, tiene el potencial en terapias de combinación con el anticuerpo monoclonal anticancerígeno, se estudió su combinación con Rituximab. El Compuesto (A8) y el Rituximab, cuando se combinan simultáneamente a las concentraciones de 100 nM y 3 µg/ml, respectivamente, (Tabla 3) producen un efecto sinérgico en la célula de Ramos.

TABLA 3: Ejemplo de una combinación sinérgica del Compuesto (A8) y un anticuerpo monoclonal anticancerígeno (Rituximab)

Línea celular	Tipo de célula	Agentes anti-cancerígenos	Métodos de tratamiento y concentraciones de tratamiento	Resultados de combinación	IC* a ED ₅₀
Ramos	Linfoma	(A8) y Rituximab	Tratamiento simultáneo a las concentraciones del Compuesto (A8) 100 nM y 3 µg/ml de Rituximab	Efecto sinérgico	0,11-0,62 (n =2)

5 Las células de linfoma de Ramos se trataron conjuntamente con 100 nM de Compuesto (A8) y 3 µg/ml de Rituximab durante 96 h. Las células de Ramos no viables fueron luego monitoreadas utilizando el formato de ensayo YO-PRO®. El tratamiento conjunto de estos dos compuestos produjo un efecto sinérgico.

10 Con el fin de evaluar si el programa de tratamiento del Compuesto (A8) y Rituximab tuvo un efecto significativo en las células Ramos, las células Ramos (1x10⁵ células/ml) se trataron previamente con 125 nM del Compuesto (A8) durante 24 h, luego se trataron con 6 µg/ml de Rituximab durante 72 h. Las células no viables se monitorizaron utilizando el formato de ensayo Anexina V como se describió anteriormente. Se observó un buen efecto sinérgico para este programa con el valor de CI de 0,35.

Ejemplo 2: Combinación de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol y varios agentes anticancerígenos conocidos in vitro

15 Para determinar el uso clínico potencial del agente anticancerígeno a base de bencimidazol, un ejemplo de dicho agente, el Compuesto (A8) se usa en combinación con varios agentes anticancerígenos en diferentes líneas celulares de cáncer.

Los resultados de los estudios realizados se muestran en la tabla 4.

20 TABLA 4: Ejemplos de combinaciones sinérgicas del Compuesto (A8) y diferentes agentes anticancerígenos en diferentes líneas de células cancerosas

Tipo de cáncer	Línea celular	Tratamiento	Régimen	Relación de compuestos	IC a ED ₅₀
Leucemia	K562 (CML)	(A8) y Dasatinib	Simultáneo	1:2222 Dasatinib: (A8)	0,57 ± 0,07 (n =3)
			(A8) antes de Dasatinib	2222:1 (A8):Dasatinib	0,78 ± 0,08 (n =3)
Linfoma	IM-9 (Linfoma)	(A8) y Vinblastina	* Simultáneo	Vinblastina: (A8) 40:1	0,7-0,9 (n =2)
Cáncer de pulmón	H1975 (Pulmón)	(A8) y Tarceva (Erlotinib)	Simultáneo	5,37:1 (A8): Tarceva	0,66 ± 0,04 (n =3)
			(A8) antes de Tarceva	0,084:1 (A8): Tarceva	0,75 ± 0,09 (n =3)
	H1650 (Pulmón)	(A8) y Tarceva (Erlotinib)	Simultáneo	0,36:1 (A8):Tarceva	0,56 ± 0,22 (n =3)
			(A8) antes de Tarceva	0,36:1 (A8):Tarceva	0,42 ± 0,24 (n =3)
	(A8) e Irresa	(A8) e Irresa	Simultáneo	0,216:1 (A8):Irresa	0,56 ± 0,10 (n =3)
			(A8) antes de Irresa	0,216:1 (A8):Irresa	0,43 ± 0,06 (n =3)
Irresa antes de (A8)	Irresa antes de (A8)	1: 0,216 Irresa:(A8)	0,65 ± 0,28 (n =3)		
Cáncer de hígado	Hep3B (Hígado)	(A8) y Doxorubicina	Simultáneo	1:0,5 Doxorubicina: (A8)	0,6 ± 0,26 (n =3)

			(A8) antes de Doxorubicina	0,5:1 (A8):Doxorubicina	0,30 ± 0,10 (n =3)
			Doxorubicina antes de (A8)	1:0,5 Doxorubicina:(A8)	0,63 ± 0,21 (n =3)
Cáncer gástrico	AGS (gástrico)	(A8) y 5FU	Simultáneo	1:80 (A8):5-FU	0,38 ± 0,08 (n =3)
			(A8) antes de 5FU	1:80 (A8):5-FU	0,54 ± 0,21 (n =3)
			5FU antes de (A8)	80:1 5-FU:(A8)	0,45 ± 0,26 (n =3)
		(A8) Oxaliplatino y	Simultáneo	1:20 (A8): Oxaliplatino	0,43 ± 0,23 (n =4)
			(A8) anterior a Oxaliplatino	1:20 (A8):Oxaliplatino	0,54 ± 0,35 (n = 4)
			Oxaliplatino anterior a (A8)	20:1 Oxaliplatino:(A8)	0,26 ± 0,14 (n = 4)
	KATO-III (Gástrico)	(A8) y 5-FU	Simultáneo	1:25,5 (A8):5-FU	0,93 ± 0,15 (n = 3)
			5-FU anterior a (A8)	25,5:1 5-FU:(A8)	0,57 ± 0,09 (n = 3)
		(A8) Oxaliplatino y	(A8) anterior a Oxaliplatino	1:97 (A8):Oxaliplatino	0,84 ± 0,11 (n = 3)
			Oxaliplatino anterior a (A8)	97:1 Oxaliplatino:(A8)	0,28 ± 0,24 (n = 3)
		(A8) y Irinotecan	Simultáneo	1:97 (A8): Irinotecan	0,90 ± 0,10 (n = 3)
			(A8) anterior a Irinotecan	1:97 (A8): Irinotecan	0,69 ± 0,23 (n = 3)
Irinotecan anterior a (A8)	97:1 Irinotecan:(A8)		0,60 ± 0,10 (n = 3)		
Cáncer de próstata	PC3 (Próstata)	(A8) Satraplatina y	Simultáneo	1:2,3 Satraplatina:(A8)	0,43 ± 0,10 (n = 4)
			(A8) anterior a Satraplatina	2,3:1 (A8):Satraplatina	0,43 ± 0,10 (n = 4)
			Satraplatina anterior a (A8)	1:2,3 Satraplatina:(A8)	0,43 ± 0,13 (n = 4)
Cáncer de colon	HCT116 (Colon)	(A8) y 5FU	Simultáneo	1:15 (A8):5FU	0,56 ± 0,08 (n = 4)
			(A8) anterior a 5FU	1:15 (A8):5FU	0,79 ± 0,20 (n = 4)
			5FU anterior a (A8)	15:1 5FU:(A8)	0,65 ± 0,15 (n = 4)

*Para las células IM-9 (8x10⁴ células/ml), después del tratamiento conjunto del Compuesto (A8) y Vinblastina durante 96 h, las células IM-9 no viables se controlaron usando el formato de ensayo de Anexina V.

5 El compuesto (A8) se combinó con diferentes fármacos anticancerígenos y se probó tanto en tumores malignos hematológicos como en tumores sólidos. Fue investigada la relación molar constante del COMPUESTO (A8) y el fármaco 2 (9 concentraciones diferentes). Se evaluó la inducción apoptótica sinérgica:aditiva utilizando el ensayo de colorante YOPRO®. Los valores de CI se calcularon utilizando el software CalcuSyn™. Los datos para los valores de CI se dan como un intervalo (si n =2) o como media ± SD (si n > 2). Las combinaciones se trataron simultánea o secuencialmente. El tratamiento simultáneo se realizó durante 96 h, mientras que el tratamiento secuencial se realizó tratando el fármaco 1 durante 24 h, seguido del fármaco 2 durante 72 h. Después del

10 tratamiento, las células cancerosas no viables se monitorizaron utilizando el formato de ensayo YO-PRO®.

Como se observa en la Tabla 4 anterior, se observaron efectos sinérgicos para el Compuesto A8, un ejemplo de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol, con un gran número de agentes anticancerígenos en una amplia gama de tipos de células cancerosas.

5 Ejemplo 3: Combinación de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol y varios agentes anticancerígenos conocidos in vivo

10 Para evaluar la actividad antitumoral in vivo en modelos de xenoinjerto humanos, se implantaron subcutáneamente ratones hembras atímicos, de 12 a 14 semanas de edad, en el flanco con células cancerosas humanas. Cuando los tumores alcanzaron aproximadamente 100 mm³ de tamaño, los ratones se emparejaron en varios grupos de tratamiento. Para la administración oral, los compuestos se disolvieron en una mezcla de 0,5% de metilcelulosa y 0,1% de Tween 80 y se administraron por sonda a los ratones portadores de tumores. Para la administración de i.v. e i.p., los compuestos se disolvieron en NaCl al 0,9% y para la administración i.v., el compuesto se administró a través de la vena de la cola.

15 La evaluación de TGI, las disminuciones inducidas por el tratamiento en el volumen del tumor en el día 21 de varios grupos de tratamiento se compararon con los controles. El porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (% TGI) se calculó como:

$$\% \text{ TGI} = (C_{\text{día a}} - T_{\text{día a}}) / (C_{\text{día a}} - C_{\text{día 1}}) \times 100$$

Donde C es el volumen tumoral mediano del grupo de control, T es el volumen tumoral mediano del grupo de tratamiento y el día a es el día de la evaluación.

20 La Tabla 5 muestra los resultados obtenidos al combinar el Compuesto (A8) con tres agentes anticancerígenos diferentes de diferentes clases. Es evidente que la combinación de un agente anticancerígeno a base de bencimidazol como el Compuesto (A8) con los diferentes agentes anticancerígenos mejoró el efecto antitumoral en comparación con la administración de cualquiera de los fármacos por sí solo.

Tabla 5: Ejemplos de combinación del Compuesto (A8) y agentes anticancerígenos en modelos de cáncer in vivo

Tipo de célula cancerígena	Compuesto (s)	Programa	Dosis (mg/kg)	Vía	% TGI el día 15	p-valor*
HCT 116 (colon)	vehículo (Tw/MC) + vehículo (solución salina)	qd × 14 + iv D1, 8, 15	— —	po iv	—	
	vehículo (Tw/MC) + 5FU	qd × 14 + iv D1, 8, 15	— 50	po iv	34	—
	A8 + vehículo (solución salina)	qd × 14 + iv D1,8, 15	50 —	po iv	64	—
	A8 + 5FU	qd × 14 + iv D1, 8, 15	50 50	po iv	98	<0,01 ^A
H460 (pulmón)	sin tratamiento	—	—	—	—	—
	A8	D1-3, D8-10	75	po	14	—
	A8	qd × 14 d	50	po	33	—
	gemcitabina + vehículo	D1, 5, 9, 13 qd × 14 d	80 —	ip po	36	—
	gemcitabina + A8	D1, 5, 9, 13 qd × 14	80 50	ip po	58	<0,05 ^B <0,01 ^C
	gemcitabina + A8	D1, 5, 9, 13 D2-4, 6-8, 10-12	80 50	ip po	54	<0,05 ^B <0,01 ^C

	carboplatino	D1, 8	30	ip	29	—
	A8	qd × 14 d	50	po	60	<0,01 ^D
	+ carboplatino	D1, 8	30	ip		

* ANOVA de una vía seguido de la prueba de comparación múltiple de Dunnett se usó para determinar la significación estadística de cualquier diferencia en el volumen del tumor medio en el Día 15 entre un solo grupo de tratamiento y el grupo de combinación.

A: comparado con los grupos de vehículos, 5FU y A8

5 B: comparado con el grupo de gemcitabina

C: comparado con los grupos no tratados y A8

D: comparado con los grupos no tratados, A8 y de carboplatino

10 Los detalles de las realizaciones específicas descritas en esta invención no deben interpretarse como limitaciones. Pueden realizarse diversos equivalentes y modificaciones sin apartarse de la esencia y el alcance de esta invención, y se entiende que tales realizaciones equivalentes son parte de esta invención.

Referencias

1. Chou, T. C., and Talalay, P. (1984). Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv Enzyme Regul* 22, 27-55

15 2. Chou, T. C. and Hayball, M. P. (1996) *CalcuSyn Windows Software for Dose Effect Analysis*. Biosoft, Cambridge, Mass.

3. Idziorek, T, Estaquier, J., de Bels, F., and Ameisen, J. C. (1995) YOPRO-1 permits cytofluorometric analysis of programmed cell death (apoptosis) without interfering with cell viability. *J Immunol Methods* 185:249-258

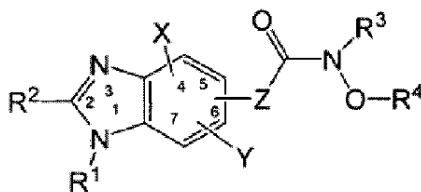
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento del cáncer, incluyendo la composición:

(i) un agente anticancerígeno basado en bencimidazol; y

5 (ii) un segundo agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste en Oxaliplatino, Satroplatino, Dasatinib, Doxorubicina, Tarceva (Erlotinib), Iressa, 5-FU (5-Fluorouracilo), Vinblastina, Irinotecán y Rituximab (Rituxan);

en donde el agente anticancerígeno basado en bencimidazol es un compuesto de fórmula (1):



(1)

donde

10 R¹ es un grupo de fórmula:

$-(CR^{20}R^{21})_m-(CR^{22}R^{23})_n-(CR^{24}R^{25})_o-NR^{26}R^{27}$;

R² es alquilo C₁-C₆;

R³ es H;

X e Y son cada uno independientemente H;

15 R⁴ es H;

Z es -CH=CH- en la configuración "E" en la posición 5 ó 6;

cada m, n y o son 1; cada R²⁰, R²¹, R²⁴ y R²⁵ son H; cada R²² y R²³ son metilo; y cada R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, acetilo y 2-metoxi-etilo;

20 o

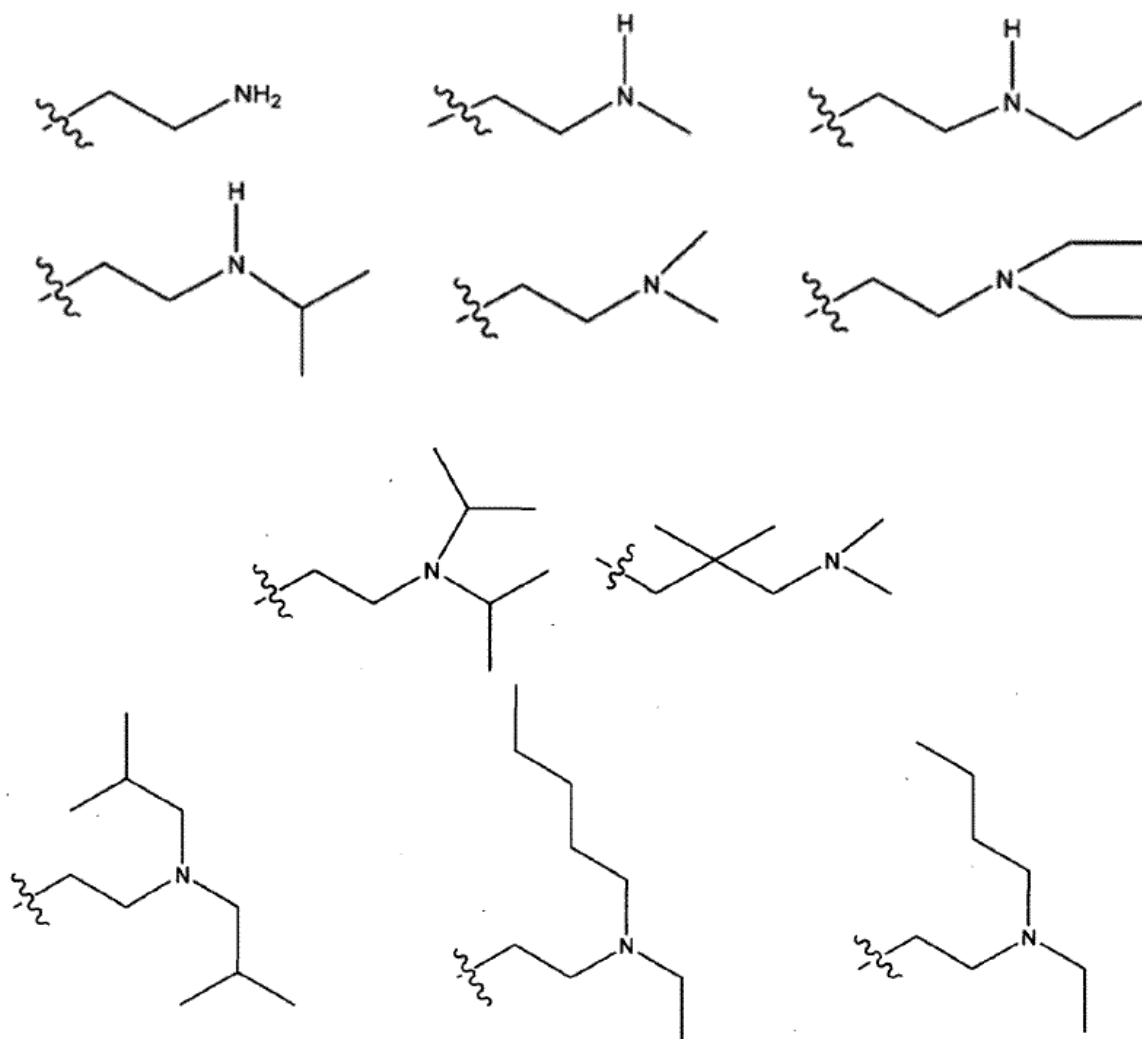
cada m y n son 1; o es 0; cada R²⁰, R²¹, R²² y R²³ son H; y cada R²⁶ y R²⁷ son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, acetilo y 2-metoxi-etilo;

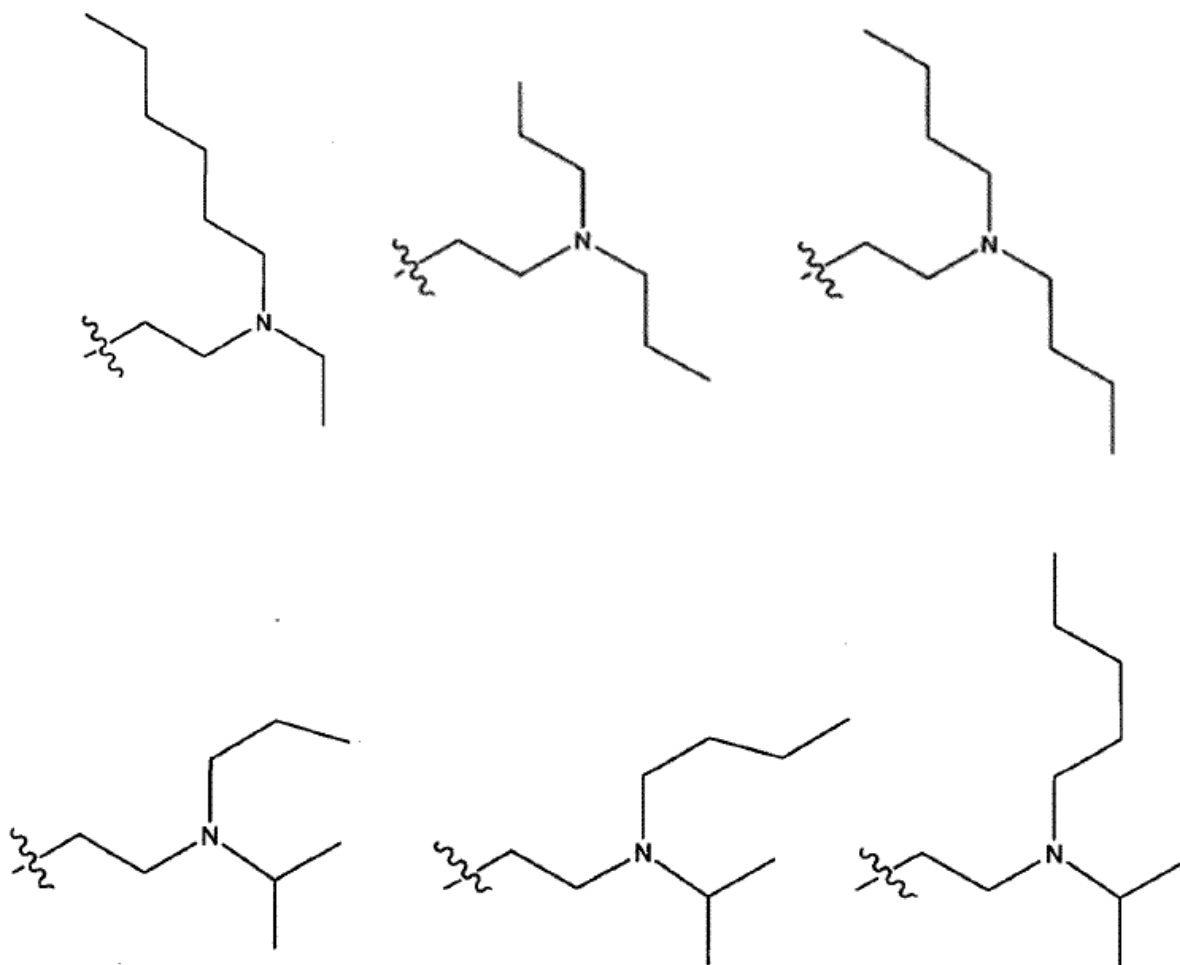
o su sal farmacéuticamente aceptable.

25 2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que Z está unido en la posición del anillo 5.

3. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo y hexilo.

4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que R¹ es un grupo de fórmula:





5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que R² se selecciona del grupo que consiste en: H; metilo; propilo; 2,2 dimetilpropilo; isopropilo; butilo; isobutilo; 3,3-dimetil-butilo; pentilo; y hexilo.

5 6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (1) se selecciona del grupo que consiste en:

(E)-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isopropil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-[2-Butil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

10 (E)-3-[2-Butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxicoxiacrilamida,

(E)-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxiacrilamida,

(E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

15 (E)-3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

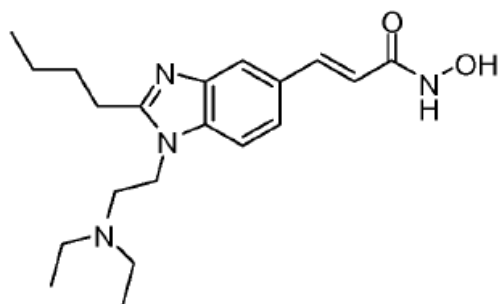
(E)-3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-hexil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidróxido de hidroxi-acrilamida

(E)-N-Hidroxi-3-[2-isobutil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida,

(E)-3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,

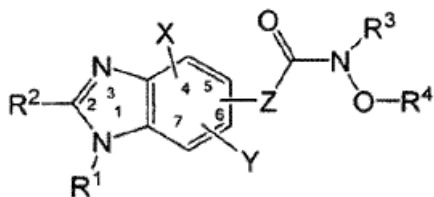
- (E)-3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-propil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-[2-Butil-1-(2-diisopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[2-Butil-1-(2-etilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 5 (E)-3-[2-Butil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[2-Hexil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-hexil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[2-Butil-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-hexil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 10 (E)-3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-(3,3-dimetil-butil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[2-(3,3-Dimetil-butil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-N-Hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida,
 15 (E)-3-[2-Hexil-1-(2-metilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida,
 (E)-3-[2-Butil-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[1-[2-(Etil-metil-amino)-etil]-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[2-Butil-1-[2-(etil-metil-amino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 20 (E)-3-[1-[2-(Etil-hexil-amino)-etil]-2-metil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-[1-(2-(Dibutilamino)etil)-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-il]-N-hidroxiacrilamida,
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula (1) es



o su sal farmacéutica aceptable.

- 25 8. Una composición para su uso en el tratamiento del cáncer, incluyendo la composición: (i) un agente anticancerígeno basado en benzimidazol; y (ii) un segundo agente anticancerígeno seleccionado del grupo compuesto por Oxaliplatino, Satroplatino, Dasatinib, Doxorubicina, Tarceva (Erlotinib), Iressa, 5-FU (5-Fluorouracilo), Vinblastina, Irinotecán y RituXimab (Rituxan); donde el agente anticancerígeno basado en benzimidazol es un compuesto de la fórmula (1):



donde

R¹ es un grupo de fórmula:

$-(CR^{20}R^{21})_m-(CR^{22}R^{23})_n-(CR^{24}R^{25})_o-NR^{26}R^{27}$;

5 R² es alquilo C₁-C₆;

R³ es H;

X e Y son cada uno independientemente H;

R⁴ es H;

Z es -CH=CH- en la configuración "E" en la posición 5 ó 6;

10 cada m, n y o son 1; cada R²⁰, R²¹, R²⁴ y R²⁵ son H; cada R²² y R²³ son metilo; y cada R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, acetilo y 2-metoxi-etilo;

o

15 cada m y n son 1; o es 0; cada R²⁰, R²¹, R²² y R²³ son H; y cada R²⁶ y R²⁷ son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, acetilo y 2-metoxi-etilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

9. La composición para su uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 8, donde el agente anticancerígeno basado en bencimidazol se caracteriza en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7.

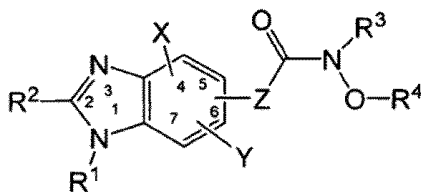
20 10. La composición para su uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer gástrico, hepatocarcinoma, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, síndrome mielodisplásico, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de mama, hepatoma, carcinoma de células renales y cáncer de ovario.

11. Un kit o kit en partes, que incluye:

25 (i) un agente anticancerígeno basado en bencimidazol; y

(ii) un segundo agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste en Oxaliplatino, Satroplatino, Dasatinib, Doxorubicina, Tarceva (Erlotinib), Iressa, 5-FU (5-Fluorouracilo), Vinblastina, Irinotecán y Rituximab (Rituxan);

30 en donde dicho kit o kit en partes es adecuado para su uso en un método para tratar el cáncer y el agente anticancerígeno basado en bencimidazol es un compuesto de fórmula (1):



donde

R¹ es un grupo de fórmula:

$-(CR^{20}R^{21})_m-(CR^{22}R^{23})_n-(CR^{24}R^{25})_o-NR^{26}R^{27}$;

R² es alquilo C₁-C₆;

R³ es H;

X e Y son cada uno independientemente H;

R⁴ es H;

5 Z es -CH=CH- en la configuración "E" en la posición 5 ó 6;

cada m, n y o son 1; cada R²⁰, R²¹, R²⁴ y R²⁵ son H; cada R²² y R²³ son metilo; y cada R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, acetilo y 2-metoxi-etilo;

o

10 cada m y n son 1; o es 0; cada R²⁰, R²¹, R²² y R²³ son H; y cada R²⁶ y R²⁷ son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, acetilo y 2-metoxi-etilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

15 12. Un kit o kit en partes de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el agente anticancerígeno basado en benzimidazol es un agente anticancerígeno basado en benzimidazol, tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7.