



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 288 802**

② Número de solicitud: 200601945

⑤ Int. Cl.:
C07D 209/48 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **07.07.2006**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2008**

Fecha de la concesión: **06.11.2008**

⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **16.12.2008**

⑤ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

⑦ Titular/es: **Universidad de Granada
Hospital Real, Cuesta del Hospicio, s/n
18071 Granada, ES**

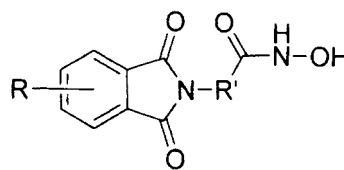
⑧ Inventor/es: **Gómez Vidal, Jose Antonio;
Domínguez Seglar, José Francisco y
Tabraue Chávez, Mavys**

⑨ Agente: **Carpintero López, Francisco**

⑤ Título: **Nuevos derivados de ftalimida como inhibidores de las histonas desacetilasas.**

⑦ Resumen:

Nuevos derivados de ftalimida como inhibidores de las histonas desacetilasas, de fórmula general (I) o una de sus sales, en particular una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes. Estos compuestos son inhibidores de las enzimas histonas desacetilasas y son adecuados como agentes farmacológicamente activos en un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos o enfermedades asociados a las histonas desacetilasas. La invención describe asimismo un procedimiento de obtención de los citados compuestos y las composiciones farmacéuticas que los contienen.



(I)

ES 2 288 802 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de ftalimida como inhibidores de las histonas desacetilasas.

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos inhibidores de las histonas desacetilasas, a nuevas composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a procedimientos para su obtención. Estos compuestos son adecuados como agentes farmacológicamente activos en un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades relacionadas con las histonas desacetilasas.

Antecedentes de la invención

El genoma humano se localiza dentro del núcleo celular en la cromatina, que es un complejo macromolecular dinámico formado por nucleosomas. Un único nucleosoma se compone de un fragmento de ADN (146 pares de bases) enrollado alrededor de un octámero de histona. Las histonas son pequeñas proteínas básicas ricas en los aminoácidos lisina y arginina. Los cuatro tipos de histonas nucleosómicas contienen dos dominios: el dominio C-terminal, localizado dentro del nucleosoma y el dominio N-terminal con residuos lisina extendidos fuera del mismo. La acetilación de residuos de lisina en estas secuencias N-terminales está mediada por las enzimas denominadas histona acetiltransferasas (HAT). Los grupos acetilo son eliminados de las ϵ -N-acetil-lisinas por la actividad de las histonas desacetilasas (HDAC). Las actividades de las HAT y las HDAC se asocian a los genes diana a través de complejos constituidos por factores de transcripción específicos para ciertas secuencias y sus respectivos cofactores. El balance entre las actividades opuestas de las HAT y las HDAC regula el estado de acetilación de las histonas [Marks, P. A.; Richon, V. M.; Rifkind, R. A. Histone deacetylase inhibitors: inducers of differentiation or apoptosis of transformed cells. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000, 92, 1210-1216]. Este tipo de modificaciones regulan en la célula procesos fundamentales clave en respuesta a señales extracelulares [a) Marks, P. A.; Rifkind, R. A.; Richon, V. M.; Breslow, R.; Miller, T.; Kelly, W. K. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. *Nature Reviews Cancer* 2001, 1(3), 194-202; b) Workman, P. Scoring a bull's-eye against cancer genome targets. *Curr. Op. Pharmacol.* 2001, 1, 342-352].

En general, altos niveles de acetilación (hiperacetilación) se asocian a un incremento de la actividad transcripcional, mientras que bajos niveles de acetilación (hipoacetilación) se asocian a la represión de la expresión genética.

La familia de las HDAC en mamíferos incluye tres subclases [Gray, S. G. Ekstrom, T. J. The human histone deacetylase family. *Exp. Cell Res.* 2001, 262, 75-83]. La clase I engloba las isoformas HDAC1, HDAC2, HDAC3 y HDAC8. Dentro de la clase II se encuentran las isoenzimas HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC9 y HDAC10. Por último, la clase III es homóloga a la proteína de levadura sir2 e incluye las isoenzimas SIRT1-7 NAD⁺ dependientes y se conocen como sirtuinas. También ha sido identificada HDAC11 como un nuevo miembro de la familia de las HDAC, pero dada la poca similitud secuencial con el resto, no se clasifica dentro de las clases anteriores. El gran número de isoenzimas HDAC y de proteínas que interactúan, permite modular la especificidad del sustrato e incluso modificar la selectividad hacia dianas de tipo no histona.

Se conocen en el estado de la técnica inhibidores de las enzimas histonas desacetilasas que pueden reactivar la expresión genética e inhibir el crecimiento de las células tumorales, por lo que se investiga su uso en el tratamiento frente al cáncer.

Así, algunos inhibidores de las histonas desacetilasas de primera generación se están estudiando en ensayos clínicos en fase I y II [a) Minucci, S.; Pelicci, P. G. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nature Reviews Cancer* 2006, 6(1), 38-51; b) Johnstone, R. W. Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. *Nature Reviews Drug Discovery* 2002, 1(4), 287-299; c) Mai, A.; Massa, S.; Rotili, D.; Cerbara, II.; Valente, S.; Pezzi, R.; Simeoni, S.; Ragno, R. Histone deacetylation in epigenetics: An attractive target for anticancer therapy. *Medicinal Research Reviews* 2005, 25(3), 261-309]. Debido a que los inhibidores más recientemente descritos de las HDAC parecen superar muchos de los aspectos más negativos de los inhibidores de primera generación en uso clínico, se puede establecer el valor terapéutico derivado de la inhibición de las HDAC en leucemias y otras enfermedades, incluyendo tumores sólidos y dependientes de señales hormonales alteradas [Krämer, O. H.; Göttlicher, M.; Heinzl, T. Histone deacetylase as a therapeutic target. *Trends Endocrinol. Metabol.* 2001, 12, 294-300].

Aunque este tipo de inhibidores se desarrolló inicialmente para el tratamiento del cáncer, se ha propuesto su uso en otro tipo de enfermedades de tipo proliferativo, como es la psoriasis [McLaughlin, F.; La Thangue, N. B. Histone deacetylase inhibitors in psoriasis therapy. *Current Drug Targets: Inflammation & Allergy* 2004, 3(2), 213-219].

También se ha descrito el uso de este tipo de inhibidores en el tratamiento de enfermedades de tipo inflamatorio [Blanchard, F.; Chipoy, C. Histone deacetylase inhibitors: new drugs for the treatment of inflammatory diseases? *Drug Discovery Today* 2005, 10(3), 197-204].

Recientemente se ha propuesto una terapia combinada con los inhibidores de las histonas desacetilasas en el tratamiento frente las HIV [Imai, K.; Okamoto, T. Transcriptional Repression of Human Immunodeficiency Virus Type 1 by AP-4. *Journal of Biological Chemistry* 2006, 281(18), 12495-12505].

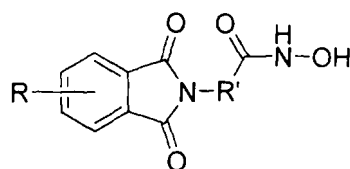
Los inhibidores de las histonas desacetilasas también son de utilidad para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y la demencia [Beglopoulos, V.; Shen, J. Regulation of CRE-dependent transcription by presenilins: prospects for therapy of Alzheimer's disease. Trends in Pharmacological Sciences 2006, 27(1), 33-40].

5 Por tanto sería deseable identificar nuevos compuestos inhibidores de las enzimas histonas desacetilasas para su utilización en el tratamiento o profilaxis de enfermedades en las que la inhibición de dichas enzimas HDAC está implicada.

10 La presente invención se enfrenta con el problema de proporcionar inhibidores de las histonas desacetilasas alternativos a los existentes en el estado de la técnica. De manera sorprendente se ha descubierto que los compuestos derivados del ácido hidroxámico de fórmula general (I) presentados más adelante presentan buena afinidad por las histonas desacetilasas provocando su inhibición. Por tanto, estos compuestos son particularmente adecuados como agentes farmacológicamente activos en un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos o enfermedades sensibles a la inhibición de las enzimas histonas desacetilasas.

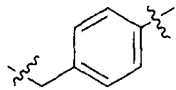
15 Objeto de la invención

En un aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula general



(I)

30 donde

35 R' representa un radical $-(CH_2)_n-$ donde n es 5 ó 6 o un radical  y

40 R representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, -OR1 donde R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO₂, una amina de fórmula general -NR₁R₂ donde R₁ y R₂, iguales o distintos, pueden ser hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, o bencilo, o un radical -NHCOR₃ donde R₃ puede ser alquilo C1-C3, fenilo o bencilo.

45 opcionalmente en forma de una de sus sales, en particular una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes, con la condición de que cuando R es hidrógeno R' es distinto de $-(CH_2)_n-$ donde n es 5 ó 6.

50 Los compuestos de fórmula general (I) presentan afinidad por las enzimas histonas desacetilasas y son inhibidores de las mismas. Son útiles en la elaboración de medicamentos que son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos o enfermedades sensibles a la inhibición de las histonas desacetilasas.

Por tanto en otro aspecto adicional la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes.

55 Asimismo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades sensibles a la inhibición de histonas desacetilasas en un mamífero, incluido el hombre.

60 En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer, enfermedades de tipo inflamatorio, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, demencia senil o la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en un mamífero, incluido el hombre.

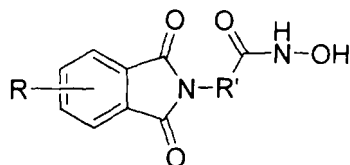
65 En otro aspecto la presente invención proporciona el empleo de un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades sensibles a la inhibición de histonas desacetilasas. En un aspecto adicional la presente invención proporciona el empleo de un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de el cáncer, enfermedades de tipo inflamatorio, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, demencia senil o la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en un mamífero, incluido el hombre.

En un último aspecto la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha descrito anteriormente.

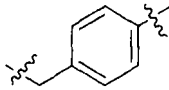
Descripción de la invención

En un aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula general



(I)

donde

R' representa un radical $-(CH_2)_n-$ donde n es 5 ó 6 o un radical  y

R representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo (Ph), bencilo (Bn), F, Cl, Br, -OR1 donde R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO₂, una amina de fórmula general -NR₁R₂ donde R₁ y R₂, iguales o distintos, pueden ser hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, o bencilo, o un radical -NHCOR₃ donde R₃ puede ser alquilo C1-C3, fenilo o bencilo,

opcionalmente en forma de una de sus sales, en particular una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes, con la condición de que cuando R es hidrógeno R' es distinto de $-(CH_2)_n-$ donde n es 5 ó 6.

Por tanto, comprendido dentro de este primer aspecto de la invención se incluyen las sales de los compuestos de fórmula general (I), en particular las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los compuestos de fórmula general (I) y de las sales de los mismos, en particular de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula general (I), en adelante compuestos de la invención, presentan afinidad por las enzimas histonas desacetilasas y son inhibidores de las mismas. Son útiles por tanto en la elaboración de medicamentos adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos o enfermedades sensibles a la inhibición de histonas desacetilasas. En el contexto de la presente invención, trastornos o enfermedades sensibles a la inhibición de histonas desacetilasas se refieren a aquellos trastornos o enfermedades en los que la inhibición de las histonas desacetilasas previene la aparición de dicho trastorno o enfermedad o bien consigue que un mamífero, incluido el hombre, recupere o mejore su estado de salud, desde un estado patológico. Entre dichos trastornos o enfermedades pueden citarse entre otros, enfermedades de tipo proliferativo como el cáncer, en particular la leucemia, tumores sólidos y dependientes de señales hormonales alteradas y la psoriasis, enfermedades de tipo inflamatorio, la infección causada por HIV, la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil.

En una realización particular de los compuestos de la invención, R representa alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, -OR1 donde R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO₂, una amina de fórmula -NR₁R₂ donde R₁ y R₂ iguales o distintos pueden ser hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, o bencilo, o un radical -NHCOR₃ donde R₃ puede ser alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, y R' representa un grupo $-(CH_2)_n-$ donde n es 5 ó 6.

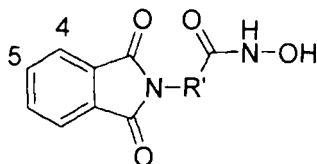
En otra realización particular de los compuestos de la invención, R representa alquilo C1-C3, F, Cl, Br, -OR1 donde R1 es alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO₂, NR₁R₂ donde R1 es hidrógeno y R2 representa un grupo alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, o -NHCOR₃ donde R₃ es alquilo C1-C3, fenilo o bencilo y R' representa un radical $-(CH_2)_n-$ donde n es 5 ó 6.

En otra realización particular de los compuestos de la invención, R representa un metilo, etilo F, Cl, Br, -OCH₃, -OPh, -OBn, -NO₂, -NHR₂ donde R2 representa un grupo alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, o -NHCOCH₃, NHCOPh y R' representa un radical $-(CH_2)_n-$ donde n es 5 ó 6.

ES 2 288 802 B1

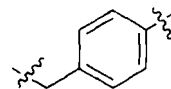
En otra realización particular de los compuestos de la invención, R representa un metilo, etilo o -NO₂ y R' representa un radical -(CH₂)_n- donde n es 5 ó 6.

En otra realización particular de los compuestos de la invención, donde R' representa un grupo -(CH₂)_n- donde n es 5 ó 6, R se encuentra en la posición 5 de la ftalimida

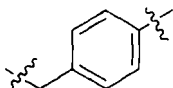


En otra realización particular de los compuestos de la invención, R representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, -OR1 donde R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO₂, una amina de fórmula -NR1R2 donde R1 y R2 iguales o distintos pueden ser hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, o bencilo, o un radical

-NHCOR3 donde R3 puede ser alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, y R representa un grupo

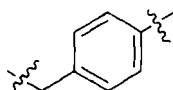


En otra realización particular de los compuestos de la invención, R representa hidrógeno, alquilo C1-C3, F, Cl, Br, -OR1 donde R1 es alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO₂, NR1R2 donde R1 es hidrógeno y R2 representa un grupo alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, o -NHCOR3 donde R3 es alquilo C1-C3, fenilo o bencilo y R' representa un grupo

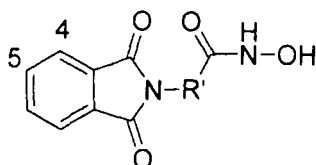
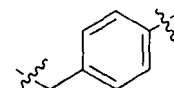


En otra realización particular de los compuestos de la invención, R representa, hidrógeno, metilo, etilo F, Cl, Br, -OCH₃, -OPh, -OBn, -NO₂, -NHR2 donde R2 representa un grupo alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, o -NHCOCH₃,

-NHCOPh y R' un radical



En otra realización particular de los compuestos de la invención, donde R' representa un radical el sustituyente R, distinto de hidrógeno, se encuentra en la posición 5 de la ftalimida



En otra realización particular de los compuestos de la invención se seleccionan del grupo siguiente:

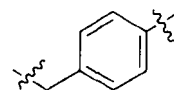
[1] 6-(5-metil-1,3-dioxoisindol-2-il)-N-hidroxihexanamida (MTC-141)

[2] 6-(5-nitro-1,3-dioxoisindol-2-il)-N-hidroxihexanamida (MTC-127)

[3] 4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metil]-N-hidroxibenzamida (MTC-126)

En otra realización particular de los compuestos de la invención el sustituyente R distinto de H, se encuentra en

posición 4 de la ftalimida donde R' representa un radical -(CH₂)_n- donde n es 5 ó 6 o un radical y dicho sustituyente se selecciona de entre Cl, Br, F, alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, -OR1 donde R1 es hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, -NO₂, -NR1R2 donde R1 y R2 iguales o distintos se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NHCOR3 donde R3 es alquilo C1-C3, fenilo o bencilo.



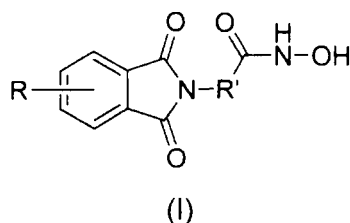
En otro aspecto adicional la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes. Adicionalmente la composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para su administración, tales como agentes de relleno, disolventes, diluyentes, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, aglutinantes. La elección de los excipientes convencionales así como la cantidad de los mismos dependen de la vía de administración pretendida y pueden ser determinados fácilmente por el experto en la materia. La composición farmacéutica puede administrarse entre otras vías por vía rectal, parenteral, oral, bucal, tópica, o inhalatoria. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención incluyen, por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas o multiparticulados como pellets o gránulos, soluciones, suspensiones o líquidos adecuados, preparaciones secas reconstituibles, y también preparaciones para pulverización. Asimismo, dichas composiciones pueden ser de liberación retardada generalmente conocidos en el estado de la técnica o comprender un recubrimiento entérico.

Asimismo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades sensibles a la inhibición de las histonas desacetilasas en un mamífero, incluido el hombre.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes, para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer, en particular la leucemia, tumores sólidos y dependientes de señales hormonales alteradas y la psoriasis, enfermedades de tipo inflamatorio, la infección causada por HIV, la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil, en un mamífero incluido el hombre.

En otro aspecto la presente invención proporciona el empleo de un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades sensibles a la inhibición de las histonas desacetilasas. En un aspecto adicional la presente invención proporciona el empleo de un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer, en particular la leucemia, tumores sólidos y dependientes de señales hormonales alteradas y la psoriasis, enfermedades de tipo inflamatorio, la infección causada por HIV, la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil, en un mamífero, incluido el hombre.

En un último aspecto la presente invención proporciona un procedimiento, que se representa en el siguiente Esquema 1, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I)

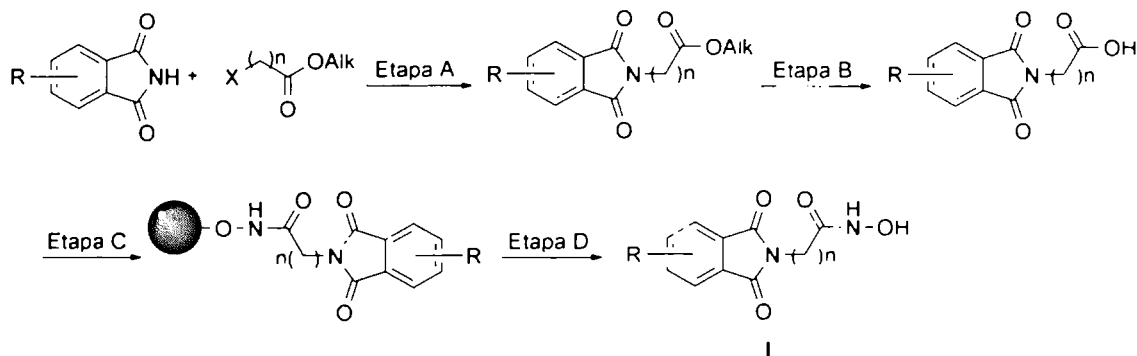


donde

R' representa un radical $-(CH_2)_n-$ donde n es 5 ó 6; y

R representa un alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, -OR1 donde R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, $-NO_2$, una amina de fórmula $-NR_1R_2$ donde R_1 y R_2 iguales o distintos pueden ser hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, o bencilo, o un radical $-NHCOR_3$ donde R_3 puede ser alquilo C1-C3, fenilo o bencilo.

Esquema 1

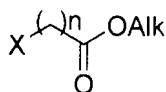


ES 2 288 802 B1

Dicho procedimiento comprende las siguientes etapas A, B, C y D de reacción que se describen a continuación.

Etapas A

- 5 Comprende hacer reaccionar un derivado de ftalimida, donde R representa un alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, -OR1 donde R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO₂, una amina de fórmula -NR₁R₂ donde R₁ y R₂ iguales o distintos pueden ser hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, o bencilo, o un radical -NHCOR₃ donde R₃ puede ser alquilo C1-C3, fenilo o bencilo,
- 10 con un compuesto de fórmula



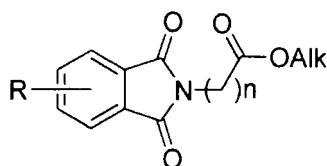
15

donde

- n es 5 ó 6;
- 20 X representa un grupo saliente, como por ejemplo, Br, Cl, -OSO₂CH₃ o un -OSO₂Ph(pCH₃); y
- Alk representa un grupo alquilo como por ejemplo un etilo, metilo o t-butilo, o un grupo protector de una función
- 25 ácida;
- en presencia de una base inorgánica y en un disolvente inerte.

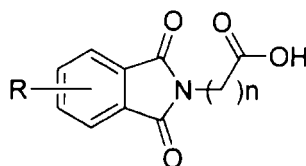
Etapas B

- 30 Comprende la hidrólisis del éster derivado obtenido en la etapa A de fórmula:



35

- 40 o alternativamente, la eliminación del grupo protector de la función ácida, para obtener el correspondiente derivado de ácido carboxílico de fórmula:



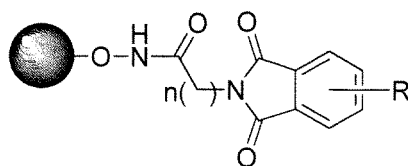
45

50

Etapas C

- 55 Comprende poner en contacto una resina de Wang funcionalizada con hidroxilamina, con hidroxiazabenzotriazol (HOAt), diisopropilcarbodiimida (DIPICDI) y el derivado de ácido carboxílico obtenido en la etapa B para obtener el correspondiente derivado de ácido hidroxámico unido a la resina de Wang de fórmula:

60

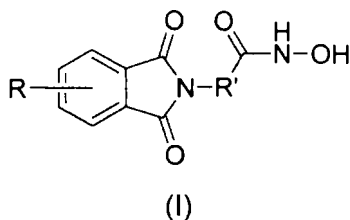


65

y

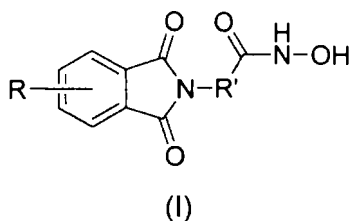
Etapa D

Comprende la liberación del derivado de ácido hidroxámico unido a la resina de Wang obtenido en la etapa C para obtener un compuesto de fórmula general (I)

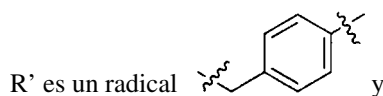


donde R y R' tienen el significado anteriormente definido.

La invención también se refiere a otro procedimiento, que se representa en el siguiente Esquema 2, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I)

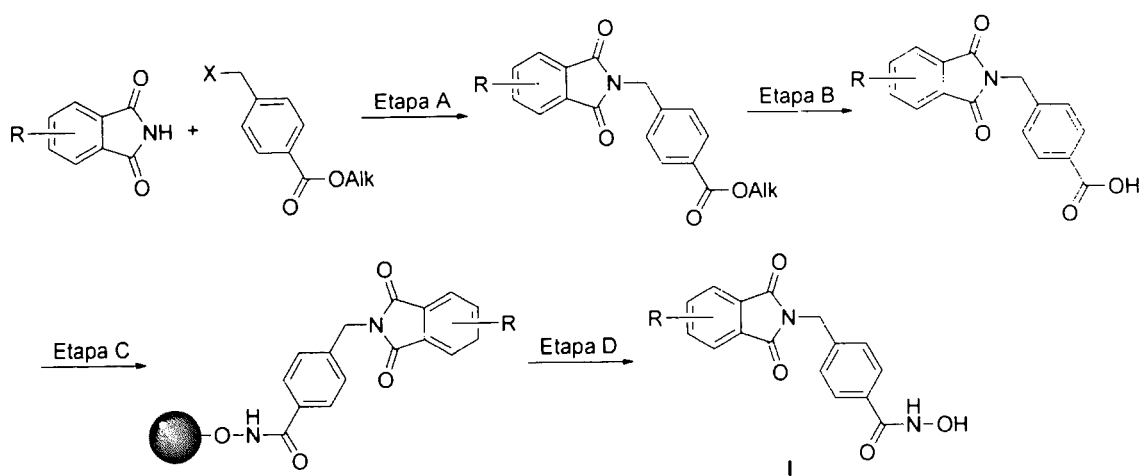


donde



R representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, -OR1 donde R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO₂, una amina de fórmula -NR₁R₂ donde R₁ y R₂ iguales o distintos pueden ser hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, o bencilo o un radical -NHCOR₃ donde R₃ puede ser alquilo C1-C3, fenilo o bencilo.

Esquema 2



Dicho procedimiento comprende las siguientes etapas A, B, C y D de reacción que se describen a continuación.

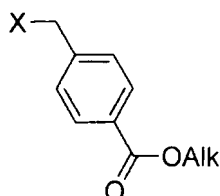
ES 2 288 802 B1

Etapa A

Comprende hacer reaccionar un derivado de ftalimida, donde R representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, -OR1 donde R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO₂, una amina de fórmula -NR₁R₂ donde R₁ y R₂ iguales o distintos pueden ser hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, o bencilo, o un radical -NHCOR₃ donde R₃ puede ser alquilo C1-C3, fenilo o bencilo,

con un compuesto de fórmula:

10



20

donde

X representa un grupo saliente, como por ejemplo, Br, Cl, -OSO₂CH₃ o un -OSO₂Ph(pCH₃); y

25

Alk representa un grupo alquilo como por ejemplo, etilo, metilo o t-butilo, o un grupo protector de una función ácida;

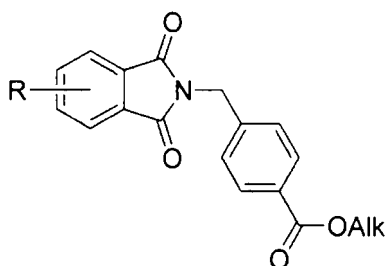
en presencia de una base inorgánica y en un disolvente inerte.

30

Etapa B

Comprende la hidrólisis del éster derivado obtenido en la etapa A de fórmula:

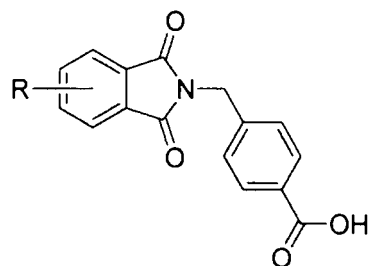
35



45

o alternativamente, la eliminación del grupo protector de la función ácida para obtener el correspondiente derivado de ácido carboxílico de fórmula:

50



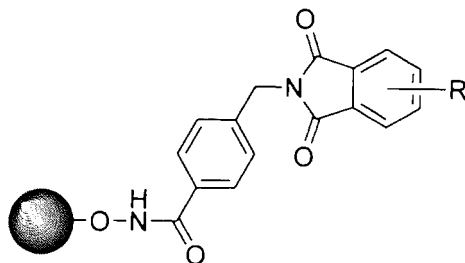
60

65

ES 2 288 802 B1

Etapa C

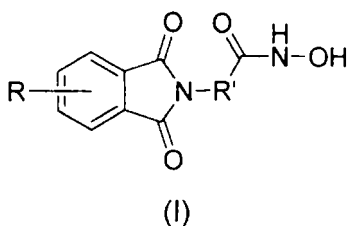
Comprende poner en contacto una resina de Wang funcionalizada con hidroxilamina, con hidroxiazabenzotriazol (HOAt), diisopropilcarbodiimida (DPICDI) y el derivado de ácido carboxílico obtenido en la etapa B para obtener el correspondiente derivado de ácido hidroxámico unido a la resina de Wang de fórmula:



y

Etapa D

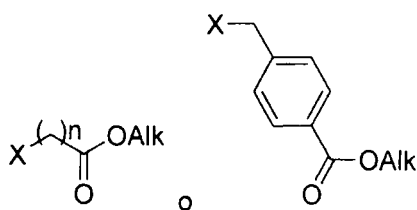
Comprende la liberación del derivado de ácido hidroxámico unido a la resina de Wang obtenido en la etapa C para obtener un compuesto de fórmula general (I)



donde R y R' tienen el significado anteriormente definido.

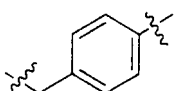
En ambos procedimientos definidos anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) de la invención, las condiciones de reacción de las Etapas A, B, C y D son comunes.

Los compuestos de partida para la etapa A:



donde X y Alk tienen los significados mencionados anteriormente son comerciales o pueden prepararse fácilmente por un experto en la materia mediante procedimientos convencionales.

La ftalimida y los derivados R sustituidos en 4 ó 5 de partida, donde R' representa un radical $-(CH_2)_n-$ donde n es

5 ó 6 o un radical  pueden obtenerse como se describe a continuación. Algunos derivados sustituidos en 4 o 5 de la ftalimida, o la ftalimida son comerciales, como se indica más abajo, otros derivados 4 ó 5 sustituidos se pueden preparar fácilmente por un experto en la materia según procedimientos conocidos en el estado de la técnica y la síntesis de determinados derivados de ftalimidias se realiza de acuerdo con las referencias señaladas a continuación.

En el caso particular de las ftalimidias sustituidas en posición 5, la síntesis de las mismas se lleva a cabo mediante los procedimientos que se describen a continuación.

ES 2 288 802 B1

La ftalimida 5 sustituida con R = Cl es comercial (Nantong ChangChem, People's Republic of China). La ftalimida 5 sustituida con R = Br es comercial asimismo (TCI EUROPE N.V., Bélgica). La ftalimida 5 sustituida con R = F se prepara según se describe en Watson, Timothy J.; Ayers, Timothy A.; Shah, Nik; Wenstrup, David; Webster, Mark; Freund, David; Horgan, Stephen; Carey, James P. Process Improvements for the Preparation of Kilo Quantities of a Series of Isoindoline Compounds. *Organic Process Research & Development* (2003), 7(4), 521-532.

La ftalimida 5 sustituida con R = CH₃ es comercial (Sigma-Aldrich). La ftalimida 5 sustituida con R = Et es comercial (Chemstep). La preparación de la ftalimida 5 sustituida con R = Pr se describe en US 4427441. La ftalimida 5 sustituida con R = Ph es comercial (Aurora Fine Chemicals). La ftalimida 5 sustituida con R = Bn se prepara a partir del anhídrido con R = Bn en posición 5, que se describe en Gould, Ken J.; Hacker, Nigel P.; McOmie, John F. W.; Perry, David H. Benzocyclobutenes. Part 4. Synthesis of benzocyclobutene-1,2-diones by pyrolytic methods. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* (1972-1999) (1980), (8), 1834-40, y siguiendo la metodología descrita en Peng, Yanqing; Song, Gonghua; Qian, Xuhong. Imidation of cyclic carboxylic anhydrides under microwave irradiation. *Synthetic Communications* (2001), 31(12), 1927-1931.

La ftalimida 5 sustituida con R = OH o con R = OBn se preparan según se describe en Gnerre, Carmela; Catto, Marco; Leonetti, Francesco; Weber, Peter; Carrupt, Pierre-Alain; Altomare, Cosimo; Carotti, Angelo; Testa, Bernard. Inhibition of Monoamine Oxidases by Functionalized Coumarin Derivatives: Biological Activities, QSARs, and 3D-QSARs. *Journal of Medicinal Chemistry* (2000), 43(25), 4747-4758. La ftalimida 5 sustituida con R = OPh es comercial (Aurora Fine Chemicals). La ftalimida 5 sustituida con R = OMe se obtiene según se describe en Yoon, Ung Chan; Kim, Dong Uk; Lee, Chan Woo; Choi, Young Sun; Lee, Yean-Jang; Ammon, Herman L.; Mariano, Patrick S. Novel and Efficient Azomethine Ylide Forming Photoreactions of N-(Silylmethyl)phthalimides and Related Acid and Alcohol Derivatives. *Journal of the American Chemical Society* (1995), 117(10), 2698-710; la ftalimida 5 sustituida con R = OEt se obtiene según se describe en US 4207112; y la ftalimida 5 sustituida con R = OPr según se describe en Brown, Frank K.; Brown, Peter J.; Bickett, D. Mark; Chambers, C. Lynn; Davies, H. Geoff; Deaton, David N.; Drewry, David; Foley, Michael; McElroy, Andrew B.; *et al.* Matrix Metalloproteinase Inhibitors Containing a [(Carboxyalkyl)amino]zinc Ligand: Modification of the P1 and P2' Residues. *Journal of Medicinal Chemistry* (1994), 37(5), 674-88.

La ftalimida con R = NO₂ en posición 5 es comercial (Sigma-Aldrich), y la ftalimida con R = NH₂ en posición 5 es asimismo comercial (Acros Organics).

Las ftalimidias 5 sustituidas con R = -NR₁R₂ se preparan en general siguiendo los procedimientos descritos en [a] Lee, D.; Hartwig, J. F. Zinc trimethylsilylamide as a mild ammonia equivalent and base for the amination of aryl halides and triflates. *Organic Letters* 2005, 7(6), 1169-1172; b) Gajare, A. S.; Toyota, K.; Yoshifuji, M.; Ozawa, F. Solvent free amination reactions of aryl bromides at room temperature catalyzed by a (π -allyl)palladium complex bearing a diphosphinidene-cyclobutene ligand. *Journal of Organic Chemistry* 2004, 69(19), 6504-6506; o c) Rao, H.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. Copper-Catalyzed Arylation of Amines Using Diphenyl Pyrrolidine-2-phosphonate as the New Ligand. *Journal of Organic Chemistry* 2005, 70(20), 8107-8109.] para cuya preparación se parte de la ftalimida 5 sustituida con R = Br y se somete a las condiciones de reacción descritas en las referencias anteriores en presencia de R₁R₂NH donde R₁ y R₂ tienen los valores anteriormente mencionados.

La ftalimida de partida donde R en posición 5 es -NHCOR₃, y R₃ representa alquilo C₁-C₃, fenilo o bencilo pueden prepararse a partir de la ftalimida -NH₂ sustituida en posición 5, antes de llevar a cabo la etapa A del procedimiento de la invención, por reacción con el correspondiente derivado de cloruro de ácido Cl-CO-R₃ de manera convencional. Algunas de estas ftalimidias son en particular asimismo comerciales.

En el caso particular de las ftalimidias sustituidas en posición 4 la síntesis de los siguientes derivados se lleva a cabo mediante los procedimientos que se describen a continuación.

La ftalimida de partida donde R es Cl puede prepararse según se describe en Clark, Robin D.; Berger, Jacob; Garg, Pushkal; Weinhardt, Klaus K.; Spedding, Michael; Kilpatrick, Andrew T.; Brown, Christine M.; MacKinnon, Alison C. Affinity of 2-(tetrahydroisoquinolin-2-ylmethyl)- and 2-(isoindolin-2-ylmethyl)imidazolines for α -adrenoceptors. Differential affinity of imidazolines for the [3H]idazoxan-labeled α 2-adrenoceptor vs the [3H]yohimbine-labeled site. *Journal of Medicinal Chemistry* (1990), 33(2), 596-600. Alternativamente puede prepararse a partir del anhídrido comercial sustituido con Cl en posición 4 (Acros Organics) que se trata según las condiciones descritas en Peng, Yanqing; Song, Gonghua; Qian, Xuhong. Imidation of cyclic carboxylic anhydrides under microwave irradiation. *Synthetic Communications* (2001), 31(12), 1927-1931.

La ftalimida de partida donde R es Br puede prepararse según se describe en Rabjohn, Norman; Drumm, M. F.; Elliott, R. L. Some reactions of N-acetylphthalimides. *Journal of the American Chemical Society* (1956), 78 1631-4. Alternativamente se prepara a partir del anhídrido sustituido con Br en posición 4 comercial (DSL Chemicals, Shanghai) que se trata en las condiciones descritas en Peng, Yanqing; Song, Gonghua; Qian, Xuhong. Imidation of cyclic carboxylic anhydrides under microwave irradiation. *Synthetic Communications* (2001), 31(12), 1927-1931.

La ftalimida de partida donde R es F puede prepararse según se describe en DE 3320089. De forma alternativa, se prepara a partir del correspondiente anhídrido comercial sustituido en posición 4 con flúor (Sigma-Aldrich) que se trata en las condiciones descritas en Peng, Yanqing; Song, Gonghua; Qian, Xuhong. Imidation of cyclic carboxylic anhydrides under microwave irradiation. *Synthetic Communications* (2001), 31(12), 1927-1931.

ES 2 288 802 B1

La ftalimida de partida donde R es metilo es comercial (Aurora Fine Chemicals). La ftalimida de partida donde R es etilo puede prepararse a partir del anhídrido (comercialmente disponible) según se describe en Woods, G. F.; Bolgiano, N. C.; Duggan, D. E. The chemistry of 1,3,5-hexatriene. *Journal of the American Chemical Society* (1955), 77, 1800-3. Alternativamente se prepara a partir del anhídrido con R=Et en posición 4 que se trata en las condiciones descritas en la siguiente referencia Peng, Yanqing; Song, Gonghua; Qian, Xuhong. Imidation of cyclic carboxylic anhydrides under microwave irradiation. *Synthetic Communications* (2001), 31(12), 1927-1931. La ftalimida de partida donde R es propilo puede prepararse a partir del anhídrido con R = Pr en posición 4 descrito en Fleischhacker, Herman; Woods, G. Forrest. Methyl-1,3,5-hexatrienes. *Journal of the American Chemical Society* (1956), 78, 3436-9, el cual se trata según las condiciones descritas en (Peng, Yanqing; Song, Gonghua; Qian, Xuhong. Imidation of cyclic carboxylic anhydrides under microwave irradiation. *Synthetic Communications* (2001), 31(12), 1927-1931.). La ftalimida de partida donde R es Ph puede prepararse a partir del anhídrido con R = Ph en posición 4 descrito en [a) Atkinson, C. M.; Sharpe, C. J. Synthesis of some phenylcinnolines, -phthalazines, and -quinoxalines. *Journal of the Chemical Society* (1959), 2858-64; b) Bestmann, H. J.; Kloeters, W. The reaction of hexaphenylcarbodiphosphorane with cyclic aromatic carboxylic acid anhydrides. *Tetrahedron Letters* (1978), (36), 3343-4], que se trata en las condiciones descritas en Peng, Yanqing; Song, Gonghua; Qian, Xuhong. Imidation of cyclic carboxylic anhydrides under microwave irradiation. *Synthetic Communications* (2001), 31(12), 1927-1931. La ftalimida de partida donde R es Bn se prepara a partir del anhídrido con R = Bn, descrito en Mavoungou-Gomes, Louis. Naphtho[2,3-b]furans. *Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques* (1970), 270(8), 750-3, que se trata en las condiciones descritas en la siguiente referencia para obtener la ftalimida con R = Bn (Peng, Yanqing; Song, Gonghua; Qian, Xuhong. Imidation of cyclic carboxylic anhydrides under microwave irradiation. *Synthetic Communications* (2001), 31(12), 1927-1931.).

La ftalimida de partida donde R es -OH puede prepararse según se describe en la referencia Muller, George W.; Corral, Laura G.; Shire, Mary G.; Wang, Hua; Moreira, Andre; Kaplan, Gilla; Stirling, David I. Structural Modifications of Thalidomide Produce Analogs with Enhanced Tumor Necrosis Factor Inhibitory Activity. *Journal of Medicinal Chemistry* (1996), 39(17), 3238-3240. La ftalimida de partida donde R es -OBn se prepara a partir del anhídrido con R = OBn, descrito en la referencia Nagasaka, Tatsuo; Koseki, Yuji. Stereoselective Synthesis of Tilivalline. *Journal of Organic Chemistry* (1998), 63(20), 6797-6801, que se trata en las condiciones descritas en la siguiente referencia para obtener la ftalimida con R = OBn (Peng, Yanqing; Song, Gonghua; Qian, Xuhong. Imidation of cyclic carboxylic anhydrides under microwave irradiation. *Synthetic Communications* (2001), 31(12), 1927-1931.). La ftalimida de partida donde R es -OPh puede prepararse a partir del anhídrido con R = OPh, descrito en la referencia Williams, F. J.; Relles, H. M.; Donahue, P. E.; Manello, J. S. A direct synthesis of phenoxy-substituted phthalic anhydrides by aromatic nucleophilic displacement. *Journal of Organic Chemistry* (1977), 42(21), 3425-31, que se trata en las condiciones descritas en la siguiente referencia para obtener la ftalimida con R = Ph (Peng, Yanqing; Song, Gonghua; Qian, Xuhong. Imidation of cyclic carboxylic anhydrides under microwave irradiation. *Synthetic Communications* (2001), 31(12), 1927-1931.). La ftalimida de partida donde R es -OMe puede prepararse según se describe en las referencias [a) Watanabe, Tokuhiko; Hamaguchi, Fumiko; Ohki, Sadao. Reduction of cyclic imides. III. Reduction of 3- and 4-substituted phthalimides with sodium borohydride. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* (1978), 26(2), 530-8; b) Bentley, W. H.; Robinson, R.; Weizmann, C. 3-Hydroxyphthalic and 3-Methoxyphthalic Acids and Their Derivatives. *Journal of the Chemical Society, Transactions* (1907), 91 104-12.] La ftalimida de partida donde R es -OEt puede prepararse a partir del anhídrido con R = OEt, descrito en la referencia Breau, Livain; Kayser, Margaret M. On the regioselectivity of the condensation of stabilized phosphorus ylides with 3-substituted phthalic anhydrides. *Canadian Journal of Chemistry* (1989), 67(4), 569-73, que se trata en las condiciones descritas en la siguiente referencia para obtener la ftalimida con R = OEt (Peng, Yanqing; Song, Gonghua; Qian, Xuhong. Imidation of cyclic carboxylic anhydrides under microwave irradiation. *Synthetic Communications* (2001), 31(12), 1927-1931.). La ftalimida de partida donde R es -OPr puede prepararse a partir del anhídrido con R = OPr, descrito en la referencia Da Settimo, Antonio; Primofiore, Giampaolo; Ferrarini, Pier Luigi; Livi, Oreste; Tellini, Natale; Bianchini, Pietro. Synthesis and local anesthetic activity of some N- β -diethylaminoethylphthalimides. *European Journal of Medicinal Chemistry* (1981), 16(1), 59-64, que se trata en las condiciones descritas en la siguiente referencia para obtener la ftalimida con R = OPr (Peng, Yanqing; Song, Gonghua; Qian, Xuhong. Imidation of cyclic carboxylic anhydrides under microwave irradiation. *Synthetic Communications* (2001), 31(12), 1927-1931.).

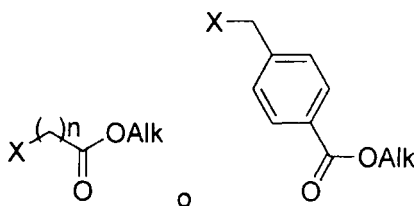
Las ftalimidias de partida donde R es NO₂ ó R es -NH₂ son comercialmente asequibles (Sigma-Aldrich).

Las ftalimidias de partida donde R es -NR₁R₂ pueden prepararse según se describe a continuación. Se parte de la ftalimida sustituida en posición 4 con Br y se somete a las condiciones de reacción descritas en las referencias siguientes en presencia de una amina de fórmula R₁ R₂NH deseada donde R₁ y R₂ tienen los significados anteriormente descritos (Lee, D.; Hartwig, J. F. Zinc trimethylsilylamide as a mild ammonia equivalent and base for the amination of aryl halides and triflates. *Organic Letters* 2005, 7(6), 1169-1172); (Gajare, A. S.; Toyota, K.; Yoshifuji, M.; Ozawa, F. Solvent free amination reactions of aryl bromides at room temperature catalyzed by a (π -allyl)palladium complex bearing a diphosphinidene-cyclobutene ligand. *Journal of Organic Chemistry* 2004, 69(19), 6504-6506.); (Rao, H; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. Copper-Catalyzed Arylation of Amines Using Diphenyl Pyrrolidine-2-phosphonate as the New Ligand. *Journal of Organic Chemistry* 2005, 70(20), 8107-8109.).

La ftalimida de partida donde R es -NHCOR₃, y R₃ representa alquilo C₁-C₃, fenilo o bencilo pueden prepararse a partir de la ftalimida -NH₂ sustituida en posición 4, antes de llevar a cabo la etapa A, por reacción con el correspondiente derivado de cloruro de ácido Cl-CO-R₃ de forma convencional.

ES 2 288 802 B1

Con respecto a los compuestos de partida de fórmulas generales:



Alk, como se mencionó anteriormente, puede ser un grupo protector de la función ácida. Dicho grupo protector puede ser cualquier grupo protector convencional conocido para un experto en la materia como por ejemplo un grupo protector alilo para formar ésteres de alilo. Su desprotección se puede llevar a cabo, mediante métodos convencionales, por ejemplo, en presencia de paladio (0), trifenilfosfina y fenilsilano. Dependiendo de su naturaleza las condiciones para su desprotección en la etapa B del procedimiento también son conocidas para un experto en la materia.

La etapa A de los procedimientos anteriormente descritos se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica y en un disolvente inerte. En una realización particular dicha base inorgánica, es un carbonato, como por ejemplo carbonato potásico. En una realización particular dicho disolvente inerte es dimetilformamida (DMF). La reacción entre los productos de partida se lleva a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción a una temperatura adecuada en función del disolvente, típicamente en torno a 120°C y durante un tiempo que puede ser variable dependiendo de los productos de partida, y condiciones de reacción, típicamente es de 24 h. El producto intermedio de reacción obtenido en la etapa A puede precipitarse por adición de agua-hielo, se filtra, y se obtiene en forma de un sólido que puede secarse a vacío. Alternativamente los productos intermedios de reacción obtenidos en la etapa A que no precipitan en las condiciones anteriores se pueden extraer con un disolvente orgánico adecuado, como por ejemplo acetato de etilo. La fase orgánica se seca, se filtra y se concentra en el rotavapor. El producto obtenido puede opcionalmente purificarse mediante cromatografía flash utilizando mezclas de disolventes adecuados como por ejemplo acetato de etilo/hexano.

En la etapa B se lleva a cabo la hidrólisis del producto obtenido en la etapa A. En el caso de que dicho derivado sea un éster derivado, la hidrólisis del mismo se lleva a cabo típicamente en presencia de un ácido por calentamiento. En una realización particular se utiliza ácido clorhídrico concentrado. El producto intermedio obtenido se precipita por adición de agua, se filtra y opcionalmente se purifica mediante cromatografía flash utilizando mezclas de disolventes adecuados como por ejemplo diclorometano/metanol.

En la etapa C la resina de Wang funcionalizada con hidroxilamina es un producto comercial. Se acondiciona con un disolvente inerte polar aprótico, típicamente diclorometano. A continuación se filtra, y se lava con un disolvente inerte típicamente dimetilformamida. Se adiciona HOAt, DIPCDI y el derivado de ácido carboxílico obtenido en la etapa B en un disolvente adecuado, en particular DMF. Finalizada la reacción entre el derivado de ácido carboxílico y la resina funcionalizada, ésta se filtra, se lava típicamente con DMF y se acondiciona con diclorometano.

En la etapa D el derivado de ácido hidroxámico unido a la resina se libera por adición de un ácido en un disolvente. En una realización particular se utiliza TFA en DCM. El derivado resultante de fórmula general (I) se puede purificar y/o aislar conforme a procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. En una realización particular se lleva a cabo mediante cromatografía flash y se caracteriza por RMN (Resonancia Magnética Nuclear) y EM (espectrometría de masas).

Durante una o más etapas de los procedimientos de síntesis descritos antes y representados en los Esquemas 1 y 2, o en la preparación de las ftalimidas de partida puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en algunas de las moléculas empleadas. Esto se puede realizar por medio de grupos protectores convencionales tales como los descritos en la bibliografía [a) T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 3ª edición, **1999**; b) Philip J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, 3ª edición, **2004**]. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior adecuada por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan en la presente memoria como referencia y forman parte de la descripción. En una realización particular cuando la ftalimida de partida de la etapa A está -NH₂ sustituida en posición 4 o 5, dicho grupo puede por ejemplo protegerse con el grupo protector Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo) según se describe en la bibliografía. La desprotección se realiza de manera convencional según condiciones descritas en bibliografía, antes de llevar a cabo la etapa D de liberación del compuesto de la resina Wang.

Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, que comprenden la reacción con una base para formar la correspondiente sal de adición, por ejemplo, las sales amónicas, alcalinas, o alcalino-térreas, en particular de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio o una sal con una base orgánica tal como benzatina, N-metil-D-glucamina, o con aminoácidos como lisina o arginina.

Los solvatos fisiológicamente aceptables, en particular hidratos y alcoholatos de los derivados de fórmula general (I) o de sus sales fisiológicamente aceptables correspondientes se pueden preparar por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Síntesis del 6-(5-metil-1,3-dioxoisindol-2-il)-N-hidroxihexanamida (MTC-141)

La síntesis comprendió las siguientes etapas:

1.1 Síntesis de 6-(5-metil-1,3-dioxo-isoindol-2-il)hexanoato de etilo

10

Se partió de 5-metil-ftalimida (300 mg, 1.86 mmol) y K_2CO_3 (257.39 mg, 1.86 mmol), en 2 mL de DMF. Sobre esta solución se adicionó 6-bromohexanoato de etilo (0.33 mL, 1.86 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, se diluye con agua y se realizó una extracción con acetato de etilo (3x5 mL), la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró en el rotavapor. Se obtuvo un líquido amarillo (564 mg, rendimiento cuantitativo).

15

1H -RMN (C_3D_6O): δ 7.70 (d, 1 H, H_{arom} , $J = 7.8$ Hz); 7.61 (d, 2H, H_{arom} , $J = 8.4$ Hz); 4.03 (c, 2H, $O-CH_2CH_3$, $J = 7.1$ Hz); 3.61 (t, 2H, $N-CH_2$, $J = 7.1$ Hz); 2.50 (s, 3H, $Ar-CH_3$); 2.26 (t, 2H, CH_2-CO , $J = 7.4$ Hz); 1.70 - 1.57 (m, 4H, CH_2); 1.40 - 1.32 (m, 2H, CH_2); 1.16 (t, 3H, $O-CH_2CH_3$, $J = 7.2$ Hz).

20

^{13}C -RMN (C_3D_6O): 172.7 (COOEt); 168.1 (CO); 168.0 (CO); 145.4 (C_{arom}); 134.5 (CH_{arom}); 132.8 (C_{arom}); 129.8 (C_{arom}); 123.4 (CH_{arom}); 122.8 (CH_{arom}); 59.6 ($O-CH_2CH_3$); 37.4 ($N-CH_2$); 33.6 (CH_2-CO); 28.1 (CH_2); 26.1 (CH_2); 24.4 (CH_2); 21.0 ($Ar-CH_3$); 13.7 ($O-CH_2CH_3$).

25

HR LSIMS: Calculado para $C_{17}H_{21}NO_4Na$ ($M+Na$)⁺ 326.1368; encontrado 326.1371 (desviación -0.9 ppm).

1.2 Síntesis del ácido 6-(5-metil-1,3-dioxo-isoindol-2-il)hexanoico

30

Se partió de del compuesto obtenido en la etapa anterior 6-(5-metil-1,3-dioxo-isoindol-2-il)hexanoato de etilo (500 mg, 1.85 mmol) y 4.5 mL de HCl concentrado; la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. El producto de reacción obtenido se precipitó tras la adición de agua y se filtró. Se purificó mediante cromatografía flash utilizando como eluyente diclorometano/metanol. Se obtuvo un sólido blanco (371 mg) con un p.f. = 110-112°C (rendimiento 73%).

35

1H -RMN (C_3D_6O): δ 10.40 (sa, 1H, COOH); 7.70 (d, 1 H, H_{arom} , $J = 7.7$ Hz); 7.61 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.4$ Hz); 3.61 (t, 2H, $N-CH_2$, $J = 7.2$ Hz); 2.50 (s, 3H, CH_3); 2.28 (t, 2H, CH_2-CO , $J = 7.4$ Hz); 1.71 - 1.57 (m, 4H, CH_2); 1.42-1.31 (m, 2H, CH_2).

40

^{13}C -RMN (C_3D_6O): 174.5 (COOH); 168.9 (CO); 168.8 (CO); 146.2 (C_{arom}); 135.3 (CH_{arom}); 133.5 (C_{arom}); 130.6 (C_{arom}); 124.1 (CH_{arom}); 123.6 (CH_{arom}); 38.2 ($N-CH_2$); 34.0 (CH_2-CO); 29.0 (CH_2); 27.0 (CH_2); 25.2 (CH_2); 21.7 (CH_3).

45

HR LSIMS: Calculado para $C_{15}H_{17}NO_4Na$ ($M+Na$)⁺ 298.1055; encontrado 298.1057 (desviación -0.5 ppm).

1.3 Síntesis de 6-(5-metil-1,3-dioxoisindol-2-il)-N-hidroxihexanamida (MTC-141)

50

Una resina de Wang funcionalizada con hidroxilamina (0.2 mmol) se acondicionó en diclorometano (DCM) durante 6 h. A continuación se lavó con dimetilformamida (DMF, 2x4 mL) y se adicionó una solución de hidroxiazabenzotriazol (HOAt, 0.8 mmol), diisopropilcarbodiimida (DIPCDI, 0.8 mmol) y ácido 6-(5-metil-1,3-dioxoisindol-2-il)hexanoico (238 mg, 0.8 mmol) en DMF. Transcurridas 24 h. de reacción, la resina se lavó con DMF (3x4 mL), y se acondicionó con DCM (3x4 mL). El derivado de ácido hidroxámico unido a la resina se liberó de la resina mediante la adición de 10 mL de una solución de ácido trifluoroacético (TFA) en DCM al 50% durante 30 min. Por último, la resina se lavó con DCM y las fases orgánicas se concentraron en el rotavapor. El producto final se purificó por cromatografía flash usando como eluyente DCM:MeOH (10:0.3). Se obtuvo un sólido blanco (20 mg, rendimiento = 39%).

55

1H -RMN (DMSO- d_6): δ 10.28 (s, 1H, $NHOH$); 8.62 (s, 2H, OH); 7.73-7.59 (m, 3H, H_{arom}); 3.50 (t, 2H, $N-CH_2$, $J = 7.3$ Hz); 2.45 (s, 3H, CH_3); 1.89 (t, 2H, CH_2-CO , $J = 7.4$ Hz); 1.58 - 1.42 (m, 4H, CH_2); 1.24 - 1.14 (m, 2H, CH_2).

60

^{13}C -RMN (DMSO- d_6): 168.8 (CONHOH); 167.9 (CO); 167.8 (CO); 145.2 (C_{arom}); 134.5 (CH_{arom}); 131.8 (C_{arom}); 128.8 (C_{arom}); 123.3 (CH_{arom}); 122.8 (CH_{arom}); 37.1 ($N-CH_2$); 31.9 (CH_2-CO); 27.6 (CH_2); 25.7 (CH_2); 24.5 (CH_2); 21.2 (CH_3).

65

HR LSIMS: Calculado para $C_{15}H_{18}N_2O_4Na$ ($M+Na$)⁺ 313.1164; encontrado 313.1160 (desviación 1.4 ppm).

ES 2 288 802 B1

Ejemplo 2

Síntesis del inhibidor 6-(5-nitro-1,3-dioxo-isoindol-2-il)-N-hidroxihexanamida (MTC-127)

5 La síntesis comprendió las siguientes etapas:

2.1 Síntesis de 6-(5-nitro-1,3-dioxo-isoindol-2-il)hexanoato de etilo

10 Se partió de 5-nitro-ftalimida (300 mg, 1.56 mmol) y K_2CO_3 (216 mg, 1.56 mmol), en 2 mL de DMF. Sobre esta solución se adicionó 6-bromohexanoato de etilo (0.28 mL, 1.56 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, se realizó una extracción con acetato de etilo (3x5 mL), la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró en el rotavapor. El producto obtenido se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin una mayor purificación.

15

2.2 Síntesis del ácido 6-(5-nitro-1,3-dioxo-isoindol-2-il)hexanoico

20 Se partió de 6-(5-nitro-1,3-dioxo-isoindol-2-il) hexanoato de etilo (500 mg, 1.5 mmol) y 4.5 mL de HCl concentrado y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. El producto obtenido se utilizó en la siguiente reacción sin una mayor purificación.

2.3 Síntesis de 6-(5-nitro-1,3-dioxo-isoindol-2-il)-N-hidroxihexanamida (MTC-127)

25 La resina de Wang funcionalizada con hidroxilamina (0.2 mmol) (Novabiochem) se acondicionó en DCM durante 6 h. La resina se filtró, se lavó a continuación con DMF (2x4 mL), y se adicionó una solución de hidroxiazabenzotriazol (HOAt, 0.8 mmol), diisopropilcarbodiimida (DIPCDI, 0.8 mmol) y el ácido 6-(5-nitro-1,3-dioxo-isoindol-2-il) hexanoico (245 mg, 0.8 mmol) en DMF. Transcurridas 24 h. de reacción, la resina se filtró, se lavó con DMF (3x4 mL), y se acondicionó con DCM (3x4 mL). El derivado de ácido hidroxámico unido a la resina se liberó por adición de 10 mL de una solución de ácido trifluoroacético (TFA) en DCM al 50% durante 30 min. Transcurrido ese tiempo, la resina se lavó con DCM y las fases orgánicas se concentraron en el rotavapor. El producto final se recristalizó de una mezcla de DCM/hexano. Se obtuvo un sólido blanco con un p.f. = 130-132°C.

35 1H -RMN (DMSO- d_6): δ 10.28 (s, 1H, NH_{OH}); 8.60 (s, 1H, OH); 8.59 (dd, 2H, H_{arom} , $J = 1.9$ Hz, $J = 8.1$ Hz); 8.45 (d, 1H, H_{arom} , $J = 1.8$ Hz); 8.09 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.1$ Hz); 3.57 (t, 2H, $N-CH_2$, $J = 7.0$ Hz); 1.90 (t, 2H, CH_2-CO , $J = 7.3$ Hz); 1.62-1.43 (m, 4H, CH_2); 1.28-1.23 (m, 2H, CH_2).

40 ^{13}C -RMN (DMSO- d_6): 168.8 ($CONHOH$); 166.2 (CO); 165.9 (CO); 151.2 (NO_2-C_{arom}); 136.2 (C_{arom}); 132.9 (C_{arom}); 129.4 (CH_{arom}); 124.3 (CH_{arom}); 117.6 (CH_{arom}); 37.8 ($N-CH_2$); 31.9 (CH_2-CO); 27.4 (CH_2); 25.7 (CH_2); 24.5 (CH_2).

HR LSIMS: Calculado para $C_{14}H_{15}N_3O_6Na$ ($M+Na$)⁺ 344.0859; encontrado 344.0856 (desviación 0.7 ppm).

45 Ejemplo 3

Síntesis de 4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metil]-N-hidroxibenzamida (MTC-126)

La síntesis comprendió las siguientes etapas:

50

3.1 Síntesis de 4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)metil]benzoato de etilo

55 Se partió de ftalimida (300 mg, 2.04 mmol) y K_2CO_3 (282 mg, 2.04 mmol), en 2 mL de DMF. Sobre esta solución se adicionó 6-bromohexanoato de etilo (0.36 mL, 2.04 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, se realizó una extracción con acetato de etilo (3x5 mL), la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró en el rotavapor. El producto obtenido se utilizó en la siguiente reacción sin una mayor purificación.

60

3.2 Síntesis del ácido 4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)metil]benzoico

Se partió de 4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)metil] benzoato de etilo (500 mg, 1.62 mmol) y 4.5 mL de HCl concentrado y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. El precipitado formado se purificó por cromatografía flash usando como eluyente DCM:MeOH (10:1). Se obtuvo un sólido blanco con un p.f. = 258-259°C.

65

1H -RMN (DMSO- d_6): δ 7.90-7.82 (m, 6H, H_{arom}); 7.38 (d, 2H, H_{arom} , $J = 8.3$ Hz); 4.81 (s, 2H, CH_2).

ES 2 288 802 B1

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 168.2 (CO); 167.8 (COOH); 141.8 (C_{arom}); 135.1 (CH_{arom}); 132.1 (C_{arom}); 131.0 (C_{arom}); 130.1 (CH_{arom}); 127.9 (CH_{arom}); 123.8 (CH_{arom}); 41.2 (CH₂).

HR LSIMS: Calculado para C₁₆H₁₁NO₄Na (M+Na)⁺ 304.0586; encontrado 304.0583 (desviación 1.0 ppm).

5

3.3 Síntesis de 4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metil]-N-hidroxibenzamida (MTC-126)

La resina de Wang funcionalizada con hidroxilamina (0.2 mmol) (Novabiochem) se acondicionó en DCM durante 6 h. La resina se filtró, se lavó a continuación con DMF (2x4 mL), y se adicionó una solución de hidroxiazabenzotriazol (HOAt, 0.8 mmol), diisopropilcarbodiimida (DIPCDI, 0.8 mmol) y ácido 4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) metil] benzoico (152 mg, 0.54 mmol) en DMF. Transcurridas 24 h. de reacción, la resina se filtró, se lavó con DMF (3x4 mL), y se acondicionó con DCM (3x4 mL). El derivado de ácido hidroxámico unido a la resina se liberó por adición de 10 mL de una solución de ácido trifluoroacético (TFA) en DCM al 50% durante 30 min. Transcurrido ese tiempo, la resina se lavó con DCM y las fases orgánicas se concentraron en el rotavapor.

El producto final obtenido se purificó por cromatografía flash usando como eluyente DCM:MeOH (10:0.3). Se obtuvo un sólido blanco (32 mg) con un p.f. = 190-192°C (rendimiento = 60%).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 11.15 (s, 1H, NHOH); 8.98 (s, 1H, OH); 7.90-7.80 (m, 4H, H_{arom}); 7.67 (d, 2H, H_{arom}, J = 8.2 Hz); 7.34 (d, 2H, H_{arom}, J = 8.3 Hz); 4.79 (s, 2H, CH₂).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 167.5 (CONHOH); 163.8 (CO); 139.5 (C_{arom}); 134.4 (CH_{arom}); 131.8 (C_{arom}); 131.4 (C_{arom}); 127.1 (CH_{arom}); 123.1 (CH_{arom}); 40.4 (CH₂).

25

Ejemplo 4

Se evaluó la actividad inhibitoria de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1, 2 y 3 anteriores, para lo cual se utilizó el kit de valoración colorimétrico para inhibición de HDAC AK-501, suministrado por Biomol, siguiendo el protocolo indicado.

El procedimiento del ensayo se realizó en dos pasos. En el primero, el sustrato Color de Lys[®], que contiene un grupo lisina acetilado, se incubó con una muestra de extracto nuclear de HeLa (línea celular de cáncer cervical humano), rico en actividad HDAC. En el segundo paso la mezcla anterior, se trató con el revelador Color de Lys[®], lo que causó un incremento en la intensidad del color cuantificable a 405 nm. Existe una correlación lineal entre la absorción y la desacetilación de la lisina dentro de los límites instrumentales.

El procedimiento de trabajo fue el siguiente:

40

1. Se añadió el buffer, el TSA (Trichostatin A) diluido (250 nM) y el inhibidor a ensayar a las concentraciones deseadas en los pozos apropiados de la placa (Véase Tabla siguiente).
2. Se añadió el extracto de Hela, excepto al control sin enzima.
3. La placa y el sustrato Color de Lys[®] se termostataron a 37°C.
4. Se iniciaron las reacciones adicionando el sustrato 0.4 mM (concentración final del sustrato 0.2 mM) en cada pozo y se agitó.
5. Se dejó un tiempo de reacción de 20 minutos a 37°C.
6. Se añadió el revelador Color de Lys[®], preparado aproximadamente 30 minutos antes de su utilización (se utilizó el revelador diluido 20 veces con una cantidad de TSA que resultó en una concentración final de 1 pM en el ensayo). Se dejó reaccionar 15 minutos a 37°C.
7. Se realizó la lectura a 405 nm.

60

65

ES 2 288 802 B1

TABLA

Pozos	Buffer	HeLa	Inhibidor (x5)	Sustrato (x2)	Revelador
Blanco	25 μ L	0	0	25 μ L	50 μ L
Control	20 μ L	5 μ L	0	25 μ L	50 μ L
TSA	10 μ L	5 μ L	10 μ L	25 μ L	50 μ L
Inhibidor	10 μ L	5 μ L	10 μ L	25 μ L	50 μ L

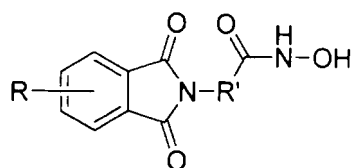
(x5) y (x2) indican los factores de dilución.

El resultado de la lectura utilizando las siguientes 5 diferentes concentraciones (0.1-1.0 μ M) de cada inhibidor permitió obtener una línea recta de concentraciones frente a actividad enzimática. A partir de la ecuación de dicha línea se calculó la concentración necesaria para deducir la actividad enzimática al 50% (CI_{50}).

Compuesto	CI_{50}
MTC-141	0.18 μ M
MTC-128	0.35 μ M
MTC-126	0.85 μ M

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general



(I),

donde

R' representa un radical $-(CH_2)_n-$ donde n es 5 ó 6 o un radical y

R representa un hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, -OR1 donde R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO2, una amina de fórmula -NR1R2 donde R1 y R2 iguales o distintos pueden ser hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, o bencilo, o un radical -NHCOR3 donde R3 puede ser alquilo C1-C3, fenilo o bencilo

opcionalmente en forma de una de sus sales, en particular una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes, con la condición de que cuando R es hidrógeno, R' es distinto de $-(CH_2)_n-$ donde n es 5 ó 6.

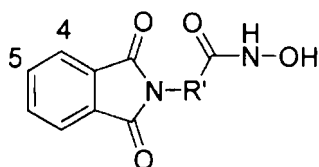
2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R representa un alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, -OR1 donde R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO2, una amina de fórmula -NR1R2 donde R1 y R2 iguales o distintos pueden ser hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, o bencilo, o un radical -NHCOR3 donde R3 puede ser alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, y R' representa un grupo $-(CH_2)_n-$ donde n es 5 ó 6.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R representa alquilo C1-C3 F, Cl, Br, -OR1 donde R1 es alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO2, NR1R2 donde R1 es hidrógeno y R2 representa un grupo alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, o -NHCOR3 donde R3 es alquilo C1-C3, fenilo o bencilo y R' representa un radical $-(CH_2)_n-$ donde n es 5 ó 6.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R representa un metilo, etilo F, Cl, Br, -OCH₃, -OPh, -OBn, -NO2, -NHR2 donde R2 representa un grupo alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, o -NHCOCH₃, NHCOPh y R' representa un radical $-(CH_2)_n-$ donde n es 5 ó 6.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R representa un metilo, etilo o NO2 y R' representa un radical $-(CH_2)_n-$ donde n es 5 ó 6.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R' representa un radical $-(CH_2)_n-$ donde n es 5 ó 6 y el sustituyente R se encuentra en la posición 5 de la ftalimida



7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, -OR1 donde R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO2, una amina de fórmula -NR1R2 donde R1 y R2 iguales o distintos pueden ser hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, o bencilo, o un radical -NHCOR3

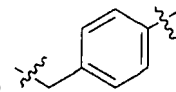
donde R3 puede ser alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, y R' representa un grupo .

ES 2 288 802 B1

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R representa hidrógeno, alquilo C1-C3 F, Cl, Br, -OR1 donde R1 es alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO2, NR1R2 donde R1 es hidrógeno y R2 representa un grupo alquilo C1-C3,

5

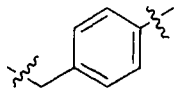
fenilo o bencilo, o -NHCOR3 donde R3 es alquilo C1-C3, fenilo o bencilo y R' representa un grupo



9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R representa, hidrógeno, metilo, etilo F, Cl, Br, -OCH3, -OPh, -OBn, -NO2, -NHR2 donde R2 representa un grupo alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, o -NHCOCH3, NHCOPh y R' un

10

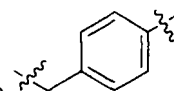
radical



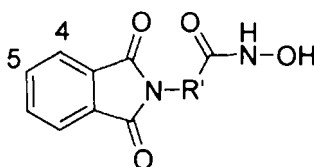
15

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 en el que R' representa un grupo y el sustituyente R, distinto de hidrógeno, se encuentra en la posición 5 de la ftalimida

20



25



30

11. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo siguiente:

[1] 6-(5-metil-1,3-dioxoisindol-2-il)-N-hidroxihexanamida (MTC-141)

35

[2] 6-(5-nitro-1,3-dioxoisindol-2-il)-N-hidroxihexanamida (MTC-127)

[3] 4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metil]-N-hidroxibenzamida (MTC-126).

40

12. Una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

45

13. Un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades sensibles a la inhibición de las histonas desacetilasas en un mamífero, incluido el hombre.

50

14. Un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer, en particular la leucemia, tumores sólidos y dependientes de señales hormonales alteradas, la psoriasis, enfermedades de tipo inflamatorio, la infección causada por HIV, la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil en un mamífero, incluido el hombre.

55

15. Empleo de un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades sensibles a la inhibición de las histonas desacetilasas, en un mamífero, incluido el hombre.

60

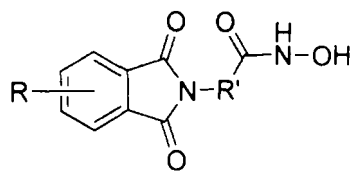
16. Empleo de un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos correspondientes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer, en particular la leucemia, tumores sólidos y dependientes de señales hormonales alteradas, la psoriasis, enfermedades de tipo inflamatorio, la infección causada por HIV, la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil, en un mamífero, incluido el hombre.

65

ES 2 288 802 B1

17. Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I)

5



10

(I)

15 donde

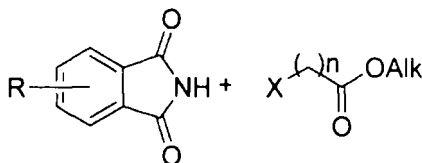
R' representa un radical $-(CH_2)_n-$ donde n es 5 ó 6; y

20 R representa un alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, -OR1 donde R1 represente hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO₂, una amina de fórmula -NR₁R₂ donde R₁ y R₂ iguales o distintos pueden ser hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, o un radical -NHCOR₃ donde R₃ puede ser alquilo C1-C3, fenilo o bencilo

que comprende las siguientes etapas de reacción:

25 la etapa A:

30



35

40 que comprende hacer reaccionar un derivado de ftalimida donde R representa un alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, -OR1 donde R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO₂, una amina de fórmula -NR₁R₂ donde R₁ y R₂ iguales o distintos pueden ser hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, o bencilo, o un radical -NHCOR₃ donde R₃ puede ser alquilo C1-C3, fenilo o bencilo,

con un compuesto derivado de éster donde

n es 5 ó 6;

45

X representa un grupo saliente, seleccionado entre Br, Cl, -OSO₂CH₃ y -OSO₂Ph(pCH₃); y

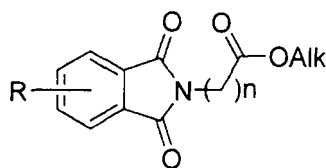
Alk representa un grupo alquilo seleccionado entre etilo, metilo y t-butilo, o un grupo protector de una función ácida;

50

en presencia de una base inorgánica y en un disolvente inerte;

la etapa B que comprende la hidrólisis del éster derivado obtenido en la etapa A de fórmula general

55



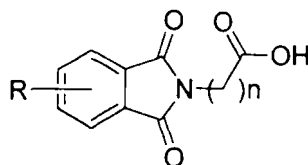
60

65 donde n, Alk y R tienen el significado anteriormente mencionado,

ES 2 288 802 B1

o alternativamente, la eliminación del grupo protector de la función ácida para obtener el correspondiente derivado de ácido carboxílico de fórmula general:

5



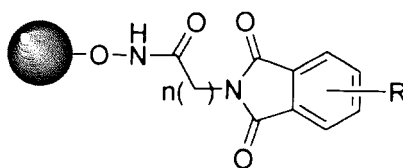
10

donde R y n tienen el significado anteriormente mencionado,

15

la etapa C que comprende poner en contacto una resina de Wang funcionalizada con hidroxilamina, con hidroxiazabenzotriazol (HOAt), diisopropilcarbodiimida (DIPICDI) y el derivado de ácido carboxílico obtenido en la etapa B para obtener el correspondiente derivado de ácido hidroxámico unido a la resina de Wang de fórmula general:

20



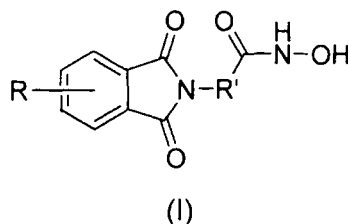
25

donde n y R tienen el significado anteriormente mencionado; y

30

la etapa D que comprende la liberación del derivado de ácido hidroxámico unido a la resina de Wang obtenido en la etapa C para obtener un compuesto de fórmula general (I)

35



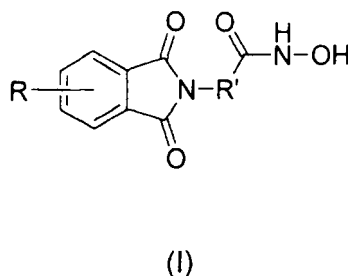
40

donde R y R' tienen el significado anteriormente definido.

45

18. Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I)

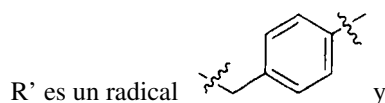
50



55

donde

60



65

R representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, -OR1 donde R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO2, una amina de fórmula -NR1R2 donde R1 y R2 iguales o distintos pueden ser hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, o bencilo; o un radical -NHCOR3 donde R3 puede ser alquilo C1-C3, fenilo o bencilo,

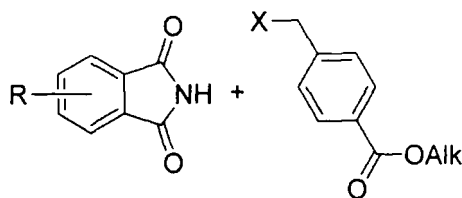
ES 2 288 802 B1

que comprende las siguientes etapas de reacción:

la etapa A:

5

10



15

que comprende hacer reaccionar un derivado de ftalimida, donde R representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, bencilo, F, Cl, Br, -OR1 donde R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, -NO₂, una amina de fórmula -NR₁R₂ donde R₁ y R₂ iguales o distintos pueden ser hidrógeno, alquilo C1-C3, fenilo, o bencilo, o un radical -NHCOR₃ donde R₃ puede ser alquilo C1-C3, fenilo o bencilo, con un compuesto derivado de éster donde

20

X representa un grupo saliente seleccionado entre Br, Cl, -OSO₂CH₃ y -OSO₂Ph(pCH₃); y

25

Alk representa un grupo alquilo seleccionado entre etilo, metilo y t-butilo, o un grupo protector de una función ácida;

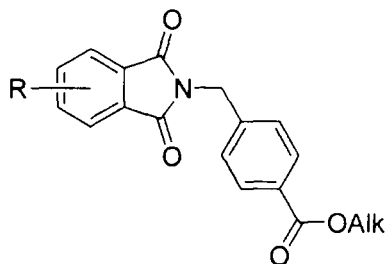
30

en presencia de una base inorgánica y en un disolvente inerte;

la etapa B que comprende la hidrólisis del éster derivado obtenido en la etapa A de fórmula general:

35

40



45

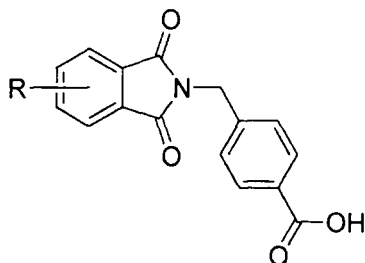
donde R y Alk tienen el significado anteriormente mencionado,

50

o alternatively, la eliminación del grupo protector de la función ácida para obtener el correspondiente derivado de ácido carboxílico de fórmula general:

55

60



65

donde R tiene el significado anteriormente mencionado,

70

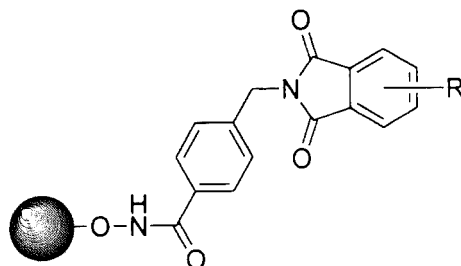
ES 2 288 802 B1

la etapa C que comprende poner en contacto una resina de Wang funcionalizada con hidroxilamina, con hidroxiazabenzotriazol (HOAt), diisopropilcarbodiimida (DIPICDI) y el derivado de ácido carboxílico obtenido en la etapa B para obtener el correspondiente derivado de ácido hidroxámico unido a la resina de Wang de fórmula general:

5

10

15

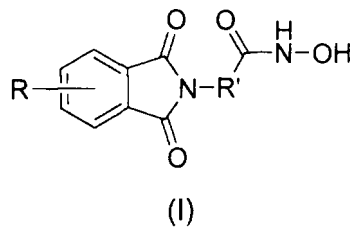


donde R tiene el significado anteriormente mencionado; y

20

la etapa D que comprende la liberación del derivado de ácido hidroxámico unido a la resina de Wang obtenido en la etapa C para obtener un compuesto de fórmula general (I)

25



30

donde R y R' tienen el significado anteriormente definido.

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 288 802

② Nº de solicitud: 200601945

② Fecha de presentación de la solicitud: 07.07.2006

③ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: C07D 209/48 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	SHINJI, C. et al.: "Design and synthesis of phtahalimide-type histone deacetylase inhibitors". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005, vol 15, páginas 4427-4431, página 4429, figura 3; página 4430, tabla 2.	1-18
A	REMISZEWSKI, S.W. et al.: "Inhibitors of human histone deacetylase: Synthesis and enzyme and cellular activity of straight chain hydroxamates". Journal of Medicinal Chemistry, 2002, vol. 45, páginas 753-757, página 754, columna 1, esquema 4, compuestos 19 a, b.	1-18
A	JUVELA, D.C. et al.: "3D-QSAR of histone deacetylase inhibitors: hydroxamate analogues". Organic & Biomolecular Chemistry, 2006, vol. 4, páginas 2858-2868, (publicado en la Web 27 junio 2006), tabla 1, compuestos 07, 08.	1-18

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

05.11.2007

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/1