

19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 402 252**

21 Número de solicitud: 201101074

51 Int. Cl.:

C07C 259/06 (2006.01)**A61K 31/167** (2006.01)**A61P 33/02** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

26.09.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.04.2013

Fecha de la concesión:

03.03.2014

45 Fecha de publicación de la concesión:

10.03.2014

73 Titular/es:

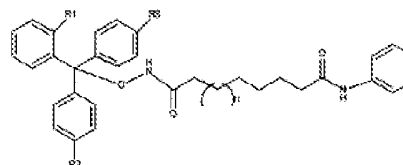
UNIVERSIDAD DE GRANADA (100.0%)
HOSPITAL REAL CUESTA DEL HOSPICIO S/Nº
18071 Granada (Granada) ES

72 Inventor/es:

PANADERO FAJARDO, Sonia;
CORPAS LÓPEZ, Victoriano;
ARÉVALO RUIZ, Matilde;
DOMINGUEZ SEGLAR, José Francisco;
MORILLAS MÁRQUEZ, Francisco;
MARTÍN SÁNCHEZ, Joaquina;
GÓMEZ VIDAL, José Antonio y
TABRAUE CHÁVEZ, Mavys54 Título: **COMPUESTO CON ACTIVIDAD ANTILEISHMANIA**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), procedimiento de síntesis de los mismos y composiciones que comprenden dichos compuestos y para el tratamiento de enfermedades causadas por parásitos del género Leishmania.



(I)

ES 2 402 252 B1

DESCRIPCIÓN**COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTILEISHMANIA****Campo de la invención**

La presente invención se encuadra en general en el campo de la biomedicina y en particular se refiere a nuevos compuestos para el tratamiento de enfermedades causadas por parásitos del género *Leishmania*.

Estado de la técnica

La *Leishmania* es un flagelado tripanosomátido del orden de los cinetoplástidos responsable de la enfermedad leishmaniosis, cuyo vector principal de infección son los mosquitos del género *Phlebotomus* y *Lutzomya*. La leishmaniosis afecta a distintas especies de mamíferos y al hombre. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en todo el mundo están afectados por dicha enfermedad aproximadamente 12 millones de personas.

Los especímenes de *Leishmania* muestran dos morfologías durante su ciclo vital:

- 15 – Promastigote, con forma alargada con un cilio o flagelo anterior, en el intestino del invertebrado vector.
- Amastigote, con forma esférica y con un cilio muy corto, que no sobresale de la bolsa flagelar, de modo que sólo es apreciable en el microscopio electrónico, que se reproduce dentro de macrófagos y células del sistema retículoendotelial del huésped vertebrado. Las infecciones se producen en la piel (cutáneas), piel y mucosas (mucocutáneas) o en los órganos (viscerales).

Existen pocos medicamentos disponibles para el tratamiento de la enfermedad. Actualmente se han descrito inhibidores de la histona deacetilasa. La solicitud de patente WO2008/090585 describe procesos de preparación de formas solubles de complejos inhibidores de la histona deacetilasa con ciclodextrina y el uso de los mismos para el tratamiento de tripanosomiasis causada por leishmania.

Vishal Patil, William Guerrant Po C. Chen, Berkley Gryder, Derek B. Benicewicz, Shabana I. Khan, Babu L. Tekwani “Antimalarial and antileishmanial activities of histone deacetylase inhibitors with triazole-linked cap group” Bioorganic &

Medicinal Chemistry. Volume 18, Issue 1, 1 January 2010, Pages 415-425, describe la relación estructura/actividad de los compuestos inhibidores de la histona deacetilasa y con la actividad antimalaria y antileishmania.

5 Sin embargo, estos compuestos presentan escasa solubilidad y necesitan ser administrados en altas dosis para ser efectivos, de tal forma que presentan una toxicidad relativamente alta.

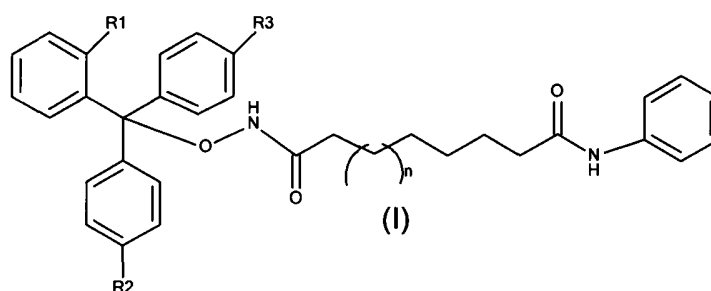
Existe pues la necesidad de encontrar un medicamento para el tratamiento y prevención de la infección por Leishmania, que solucione los problemas descritos en el estado de la técnica.

10 Descripción de la invención

La presente invención proporciona un compuesto antileishmania efectivo frente al parásito, que presenta una baja toxicidad incluso a dosis altas del compuesto.

Así pues, la presente invención en un primer aspecto se refiere a un compuesto de fórmula general (I)

15



20

donde:

R1 es seleccionado de entre H ó Cl

R2 es seleccionado de entre H, Me ó OMe

R3 es seleccionado de entre H ó OMe

25 n = 0, 1, 2

En una realización preferida, R1 = R2 = R3 = H y n es 1.

En otra realización preferida, R1 es Cl, R2 = R3' = H y n es 1

En otra realización preferida, R1= R3 = H, R2 es Me y n es 1

En otra realización preferida, R1 es H, R2 = R3' = OMe y n es 1

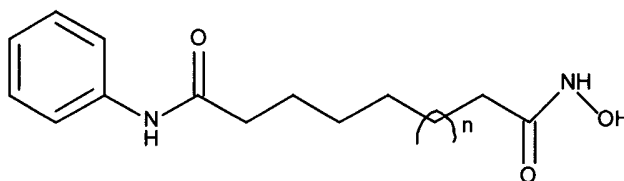
En un segundo aspecto la presente invención se refiere al compuesto de fórmula general I según se ha descrito anteriormente, para uso como medicamento.

- 5 En un tercer aspecto, el compuesto de fórmula general (I) de la presente invención, según se ha descrito anteriormente, es para el tratamiento y/o prevención de enfermedades causadas por parásitos del género *Leishmania*.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general I según se ha descrito anteriormente y excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto más en particular, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica descrita anteriormente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades causadas por parásitos del género *Leishmania*.

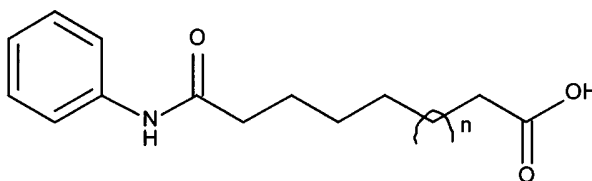
En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis del compuesto de fórmula general (I) según se ha descrito anteriormente que comprende hacer reaccionar en una disolución un ácido de fórmula general (III) o un derivado del mismo de fórmula general (II),

20



(III)

25

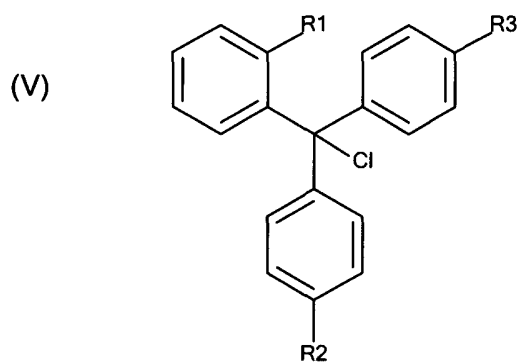


(II)

Donde $n = 0, 1 \text{ ó } 2$

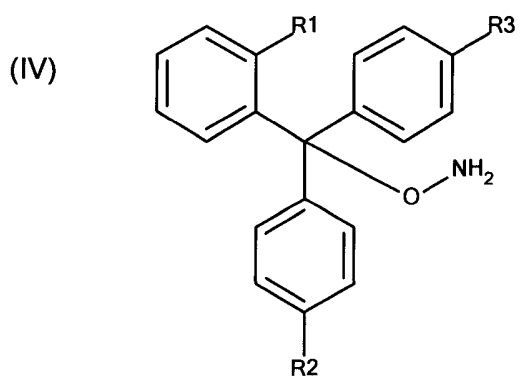
con un cloruro de tritilo de fórmula general (V) o una hidroxilamina de fórmula general (IV)

5



10

15



donde

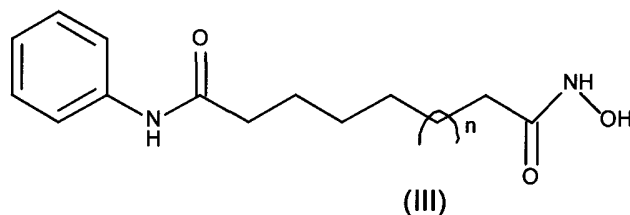
R1 es seleccionado de entre H o Cl

20 R2 es seleccionado de entre H, Me ó OMe

R3 es seleccionado de entre H ó OMe

En una realización particular de la presente invención, el procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula general (I) comprende hacer reaccionar en una disolución un ácido de fórmula general (III),

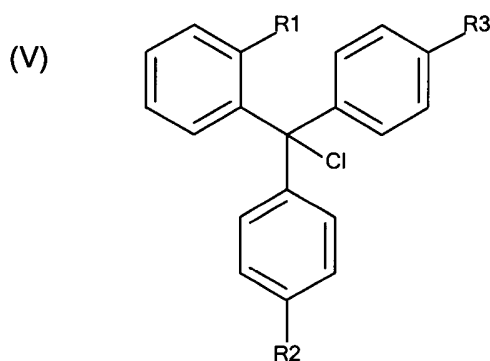
5



donde $n = 0, 1$ ó 2

10 con un cloruro de tritilo de fórmula general (V),

15



donde

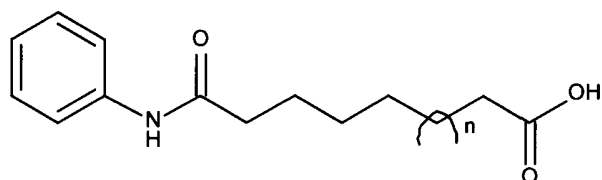
R1 es seleccionado de entre H o Cl

20 R2 es seleccionado de entre H, Me ó OMe

R3 es seleccionado de entre H ó OMe

En otra realización particular de la presente invención, el procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula general (I) comprende hacer reaccionar en una disolución un compuesto de fórmula general (II):

25

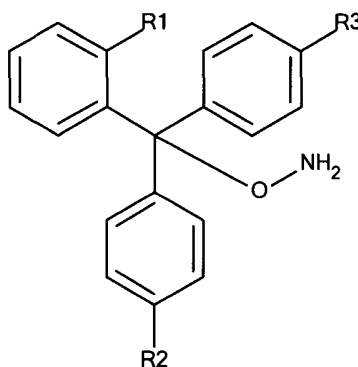


5

(II)

donde $n = 0, 1 \text{ ó } 2$

con una hidroxilamina de fórmula general (IV)



10

15

(IV)

donde

R₁ es seleccionado de entre H o Cl

R₂ es seleccionado de entre H, Me ó OMe

R₃ es seleccionado de entre H ó OMe

20 Descripción de las figuras

La figura 1 muestra la efectividad de los compuestos de la presente invención en base al % de infección.

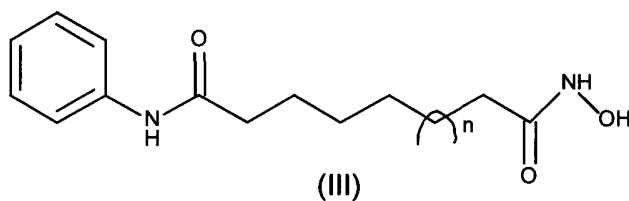
Descripción detallada de la invención

Ejemplo 1: Procedimiento general para la síntesis de compuestos de fórmula general (I)

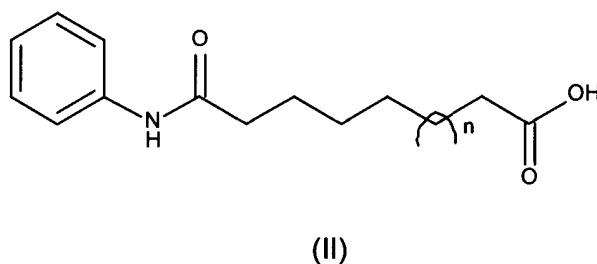
25

El procedimiento general para la síntesis del compuesto de fórmula general (I) según se ha descrito en la presente invención, consistió en hacer reaccionar en una disolución un ácido hidroxámico de fórmula general (III) o un precursor del mismo de fórmula general (II)

5



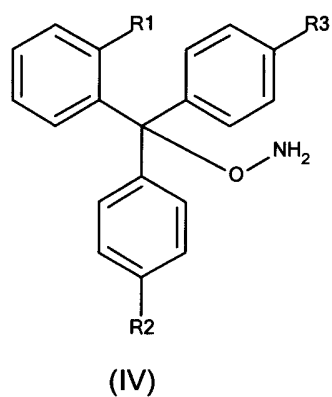
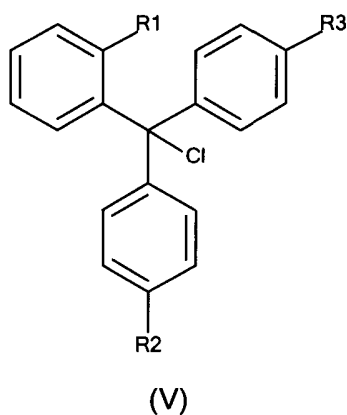
10



donde $n = 0, 1 \text{ ó } 2$

15 con un cloruro de tritilo de fórmula general (V) o una hidroxilamina O-sustituida de fórmula general (IV)

20



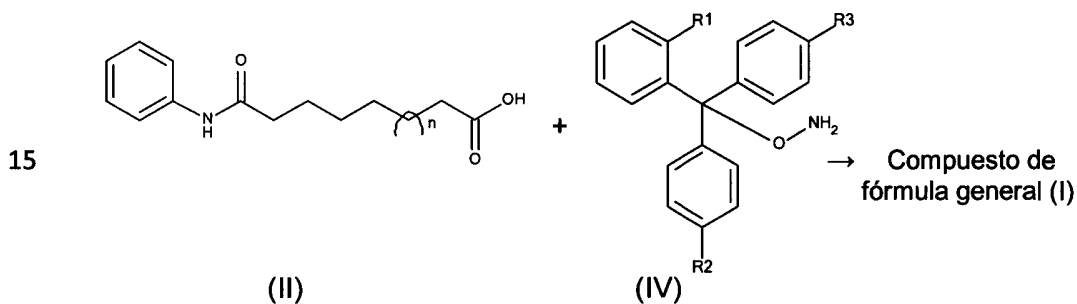
25 donde

R1 es seleccionado de entre H o Cl

R2 es seleccionado de entre H, Me ó OMe

R3 es seleccionado de entre H ó OMe

El Esquema 1 muestra la preparación del compuesto de fórmula general (I) a partir de una disolución con el derivado del ácido carboxílico de fórmula general (II) (1 equiv.), HOAt (1 equiv.), EDCI (1 equiv.), TEA (1 equiv.) y la correspondiente hidroxilamina de fórmula general (IV) (2 equiv.) en DMF. La solución obtenida se mantuvo en agitación durante 6 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo (AcOEt) (3 x 15 mL). Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo.

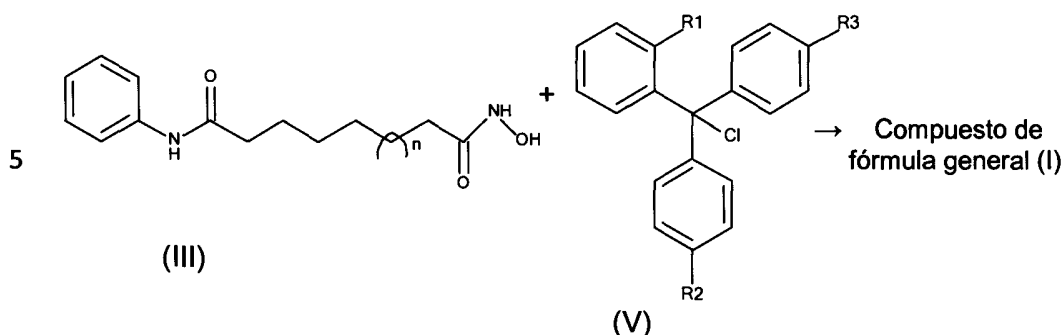


20 Esquema 1. Síntesis de nuevos fármacos para el tratamiento y/o prevención de la leishmaniosis

El Esquema 2 muestra la preparación del compuesto de fórmula general (I) a partir de una solución con el ácido hidroxámico de fórmula general (III) (1 equivalente) y carbonato sódico (Na₂CO₃) (3 equivalentes) en DMF anhidra (1 mL), y posteriormente se adicionó el correspondiente cloruro de tritilo de fórmula general (V) bajo atmósfera de argón. La solución resultante se mantuvo en agitación durante 24 horas a 40 °C. A continuación se diluyó con 20 mL de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (AcOEt) (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo.

25

30



10 **Esquema 2. Síntesis de nuevos fármacos para el tratamiento y/o prevención de la leishmaniosis**

Los análisis de pureza se realizaron por HPLC: Flujo 0.8 mL/min.; detector $\lambda = 254$ nm. Disolvente A (agua:acetonitrilo 30:70 ó 40:60+ 0.1% fórmico). Disolvente B (acetonitrilo 100% + 0.1% fórmico). Procedimiento: isocrática disolvente A (2 min.); gradiente de A a B (10 min-20 min). Columna Zorbax Eclipse XDB-C18 4.6 x 150 mm.

15

Ejemplo 2: Síntesis de N-(trifenilmetoxi)-N'-feniloctanodiamida (COMPUESTO A)

Se siguió el procedimiento general según el Esquema 1 descrito anteriormente. Para ello se utilizó el derivado del ácido carboxílico de fórmula general (II) con $n=1$ (CAS 149648-52-2 AstaTech, Inc), la hidroxilamina de fórmula general (IV) con $R1 = R2 = R3 = H$ (CAS 31938-11-1 Aldrich), DMF 2 mL. El compuesto fue purificado por cromatografía flash utilizando como eluyente AcOEt:Hexano (1:2), obteniéndose un sólido blanco (Rendimiento = 50%). HPLC (método 1): $t_R = 10,29$ min (100%).

20

1H RMN (DMSO- d_6) δ 10.14 (sa, 1H, NH), 9.80 (sa, NH), 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.39 – 7.20 (m, 17H, $H_{arom} + H_{trifilo}$), 7.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 2.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.84 – 1.68 (m, 2H, CH_2), 1.54 – 1.44 (m, 2H, CH_2), 1.27 – 1.07 (m, 4H, CH_2), 1.06 – 0.93 (m, 2H, CH_2).

25

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 171.14, 170.27, 142.43, 139.30, 128.92, 128.56, 127.45, 127.35, 122.84, 118.99, 91.70, 36.34, 31.93, 28.31, 28.14, 24.90, 24.65.

30

HRMS ESI: Calculado para $C_{33}H_{34}N_2O_3Na$ ($M+Na$) $^+$ m/z 529.2467 encontrado 529.2462 (desviación -0.9 ppm).

*Ejemplo 3: Síntesis de N-((2-clorofenil)difenilmetoxi)-N'-feniloctanodiamida.
(COMPUESTO B)*

Se siguió el procedimiento general según el Esquema 2 descrito anteriormente. Para ello se utilizó el compuesto de fórmula general (III) con $n = 1$ (9,9 mg, 0,037 mmol), Na_2CO_3 (7,9 mg, 0,075 mmol), un cloruro de tritilo de fórmula general (V),
5 en concreto el cloruro de 2-clorotritilo con $\text{R}_1 = \text{Cl}$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$ (17,6 mg, 0,056 mmol, cloruro de 2-clorotritilo) y DMF anhidra (0,04 M). Se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente AcOEt:Hexano (1,5:1). Se obtuvo un sólido blanco (Rendimiento = 21%). R_f (TLC): 0,43 [AcOEt/Hex (2:1)]. HPLC
10 (método 2): $t_R = 9,25$ min (100%).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 10.07 (sa, 1H, NH), 9.80 (s, 1H, NH), 7.95 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.48 – 7.45 (m, 1H, H_{arom}), 7.40-7.26 (m, 14H, H_{arom}) 7.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 2.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CO}$),
15 1.81 – 1.69 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CO}$), 1.52 – 1.46 (m, 2H, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 1.20 – 1.10 (m, 4H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 1.01 – 0.97 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 168.96, 157.83, 138.19, 138.16, 129.28, 126.69, 125.48, 124.58, 38.81, 32.08, 27.93, 27.61, 25.68, 24.85.

HRMS ESI: Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ m/z 563,2077, encontrado 563,2070 (desviación 1,24 ppm).

20 *Ejemplo 4: Síntesis de N-(difenil(p-metilfenil)metoxi)-N'-feniloctanodiamida
(COMPUESTO C)*

Se siguió el procedimiento general según el Esquema 2 descrito anteriormente. Para ello se utilizó el compuesto de fórmula general (III) con $n = 1$ (10 mg, 0,038mmol), Na_2CO_3 (8 mg, 0,077 mmol), un cloruro de tritilo de fórmula general
25 (V), en concreto el cloruro de 4-metiltritilo con $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$ (17 mg, 0,057 mmol) y DMF anhidra (0,04 M). Se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente AcOEt:Hexano (1:1). Se obtuvo un sólido blanco (Rendimiento = 15%). R_f (TLC): 0,38 [AcOEt/Hex (1:2)]. P. fusión: 133-136 °C. HPLC (método 2): $t_R = 7.58$ min (100%).

30 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H, NH), 9.79 (s, 1H, NH), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.32 – 7.26 (m, 12H, H_{arom}), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.12 (d, $J =$

7.9 Hz, 2H, H_{arom}), 7.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 2.28 (s, 3H, Ph-CH₃), 2.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂-CO), 1.81 – 1.74 (m, 2H, CH₂-CO), 1.52 – 1.46 (m, 2H, CH₂), 1.20 – 1.11 (m, 4H, CH₂), 1.04 – 0.96 (m, 2H, CH₂).

¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 171.13, 170.22, 142.66, 139.37, 139.30, 136.54, 129.04,
5 128.82, 128.57, 128.01, 127.41, 127.25, 122.84, 118.98, 91.61, 36.34, 31.97,
28.33, 28.12, 24.91, 24.64, 20.55.

HRMS ESI: Calculado para C₃₄H₃₆N₂O₃Na (M+Na)⁺ m/z 543,2624, encontrado 543,2617 (desviación 1,29 ppm).

10 *Ejemplo 5: Síntesis de N-[bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi]-N'-feniloctanodiamida (COMPUESTO D)*

Se siguió el procedimiento general según el Esquema 2 descrito anteriormente. Para ello se utilizó el compuesto de fórmula general (III) con n = 1 (20 mg, 0,076 mmol), Na₂CO₃ (48,4 mg, 0,456 mmol), un cloruro de tritilo de fórmula general (V), en concreto el 4,4'-dimetoxi-trifenilclorometano con R1 = H, R2= R3 = OMe
15 (77,3 mg, 0,228 mmol) y DMF anhidra (0,08 M). Se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente AcOEt:Hexano (1:1). Se obtuvo un sólido blanco (rendimiento = 64%). Rf (TLC): 0,22 [AcOEt/Hex (2:1)]. HPLC (método 2): t_R 5.52 min (96%).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 10.07 (sa, 1H, NH), 9.80 (sa, 1H, NH), 7.58 (dd, $J = 8.6$,
20 1.1 Hz, 2H, H_{arom}), 7.35 – 7.24 (m, 7H, H_{arom}), 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H, H_{arom}), 7.03 – 6.99 (m, 1H, H_{arom}), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H, H_{arom}), 3.73 (s, 6H, CH₃), 2.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂-CONH), 1.85 – 1.73 (m, 2H, CH₂-CONH), 1.55 – 1.45 (m, 2H, CH₂), 1.26 – 1.12 (m, 4H, CH₂), 1.08 – 0.94 (m, 2H, CH₂).

¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 171.13, 170.11, 158.37, 139.31, 134.46, 130.46, 128.56,
25 128.44, 127.45, 127.06, 122.84, 118.98, 112.69, 91.35, 54.99, 36.35, 32.00,
28.37, 28.18, 24.90, 24.66.

HRMS ESI: Calculado para C₃₅H₃₈N₂O₅Na (M+Na)⁺ m/z 589,2678, encontrado 589,2672 (desviación 1,02 ppm).

Ejemplo 6: Evaluación in vitro: Ensayos in vitro en amastigotes intracelulares

Para ensayar el porcentaje de infección por *L. infantum* se utilizaron macrófagos derivados de médula ósea (BMDM) de ratones tipo BALB/c. Estas células se extrajeron conforme a lo establecido por Zamboni, D. S.; Rabinovitch, M. Nitric oxide partially controls *Coxiella burnetii* phase II infection in mouse primary macrophages. *Infect. Immun.* **2003**, 71(3), 1225-1233. Los BMDM se cultivaron sobre cubreobjetos en pocillos de placas de microtitulación de 24 pocillos, a una concentración de 4×10^5 BMDM en cada pocillo conteniendo medio RPMI-1640 con suero bovino fetal (FCS) al 10% y 5% de medio de células L929. Las placas con BMDM se dejaron toda la noche a una temperatura de 37°C a 5% de CO₂ para que las células se adhiran.

Las infecciones se realizaron conforme a lo establecido por Zauli-Nascimento, R. C.; Miguel, D. C.; Yokoyama-Yasunaka, J. K.; Pereira, L. I.; Pelli de Oliveira, M. A.; Ribeiro-Dias, F.; Dorta, M. L.; Uliana, S. R. In vitro sensitivity of *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* and *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* Brazilian isolates to meglumine antimoniate and amphotericin B. *Trop. Med. Int. Health* **2010**, 15(1), 68-76; ajustadas a la proporción de 5 promastigotes en fase estacionaria de *L. infantum* por cada macrófago. Los promastigotes se adicionaron a los pocillos manteniéndolos durante 2 horas a 37°C y 5% de CO₂ en RPMI-1640 con 10% de FCS. Pasado este tiempo el medio se retiró y los macrófagos se lavaron con medio RPMI-1640 para eliminar los promastigotes.

Se adicionó un nuevo medio RPMI-1640 enriquecido con 10% SBF y 5% de medio condicionado de células L929 y que contuviera el fármaco en sus distintas diluciones. Tras 48 h de incubación a 37°C, 5% CO₂, los cubres se fijaron con metanol y tiñeron con Giemsa 20%. Se contaron 200 macrófagos distribuidos por todos los campos del cubre y se calculó el porcentaje de macrófagos infectados y no infectados. Se consideraron como infectados los macrófagos que contuvieran al menos un amastigote. Cada experimento se realizó por triplicado.

Tras el tratamiento a diversas concentraciones de cada fármaco, la respuesta observada en forma de % de infección se convierte en % de reducción de infección y se realiza un análisis de regresión lineal múltiple (software SPSS 15.0). La ecuación matemática permite el cálculo de la CE₅₀ y CE₉₀, los resultados se muestran en la Tabla 1.

CE₅₀ se refiere a la concentración de fármaco necesaria para reducir en un 50% el % de macrófagos infectados

CE₉₀ se refiere a la concentración de fármaco necesaria para reducir en un 90% el % de macrófagos infectados.

5

Producto	CE ₅₀	CE ₉₀
Compuesto A	3,21	5,26
SAHA	6,26	30,07
Compuesto B	74,95	ND ^a
Compuesto C	69,11	ND ^a

^a ND = no determinada

Tabla 1: CE₅₀ y CE₉₀ de los compuestos de la presente invención

Los resultados obtenidos para el Compuesto A se muestran en la Tabla 2 y en la
 10 Figura 1. Como control se utilizaron los fármacos vorinostat (SAHA) y pentamidina (20 μ M). La concentración 20 μ M para el vorinostat no aparece en la Tabla 2 debido a la toxicidad observada en los macrófagos tratados a dicha concentración.

Se observó una disminución de porcentaje de infección en los macrófagos
 15 tratados a dosis 1-20 μ M y una concentración para disminución de la infección al 50% próxima a 5 μ M. Sin embargo, la toxicidad sobre macrófagos a las dosis establecidas fue inferior en el caso del fármaco Compuesto A.

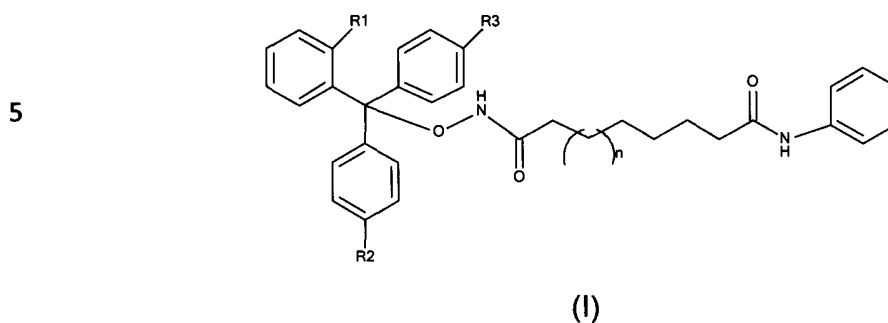
COMPUESTO	% DE INFECCIÓN
Control	34.00
Compuesto A (1 μ M)	22.17
Compuesto A (5 μ M)	16.79
Compuesto A (20 μ M)	9.59
SAHA (1 μ M)	16.28
SAHA (5 μ M)	12.05
DMSO	27.65
Pentamidina	13.50

Tabla 2: % de infección de los compuestos antileishmania

20

Reivindicaciones

1. Compuesto de fórmula general (I)



donde:

10 R1 es seleccionado de entre H o Cl

R2 es seleccionado de entre H, Me ó OMe

R3 es seleccionado de entre H ó OMe

n = 0, 1, 2

2. Compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1, donde

15 R1 = R2 = R3 = H

n es 1

3. Compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1, donde

R1 es Cl

R2 = R3' = H

20 n es 1

4. Compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1, donde

R1 es H

R2 es Me

R3 es H

25 n es 1

5. Compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1, donde

R1 es H

R2 = R3' = OMe

n es 1

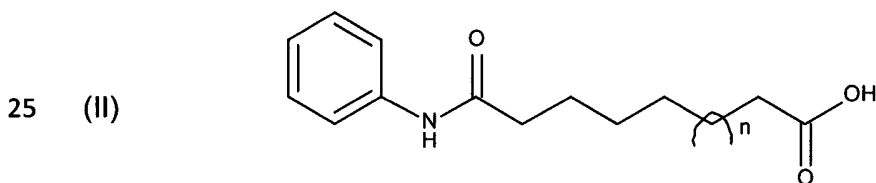
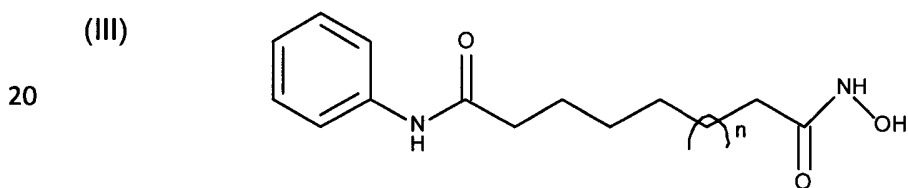
5 6. Compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso como medicamento.

7. Compuesto de fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades causadas por parásitos del género *Leishmania*.

10 8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

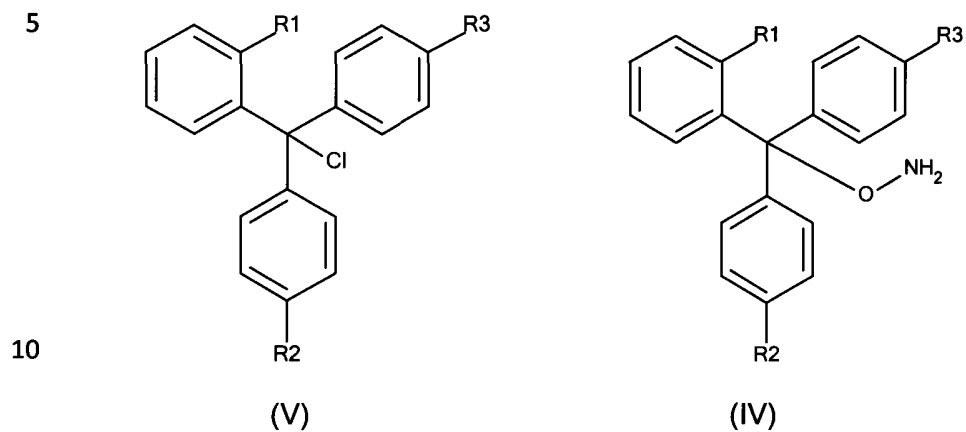
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades causadas por parásitos del género *Leishmania*.

15 10. Procedimiento para la síntesis del compuesto de fórmula general (I) según las reivindicaciones 1-9 que comprende hacer reaccionar en una disolución un ácido de fórmula general (III) o un precursor del mismo de fórmula general (II),



donde $n = 0, 1 \text{ ó } 2$

con un cloruro de tritilo de fórmula general (V) o una hidroxilamina de fórmula general (IV)



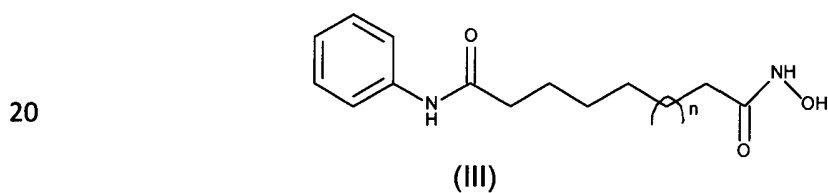
donde

R1 es seleccionado de entre H o Cl

R2 es seleccionado de entre H, Me ó OMe

15 R3 es seleccionado de entre H ó OMe

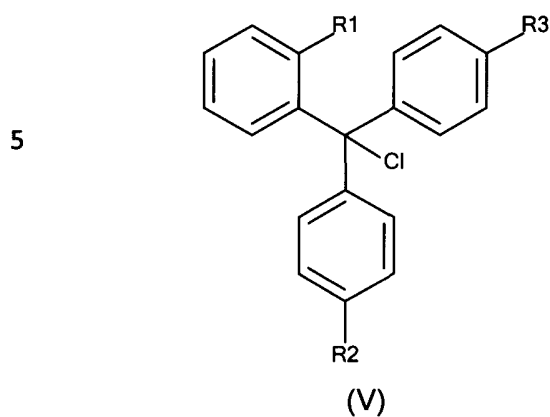
11. Procedimiento según la reivindicación 10, que comprende hacer reaccionar en una disolución un ácido de fórmula general (III),



donde $n = 0, 1 \text{ ó } 2$

25

con un cloruro de tritilo de fórmula general (V),



10

donde

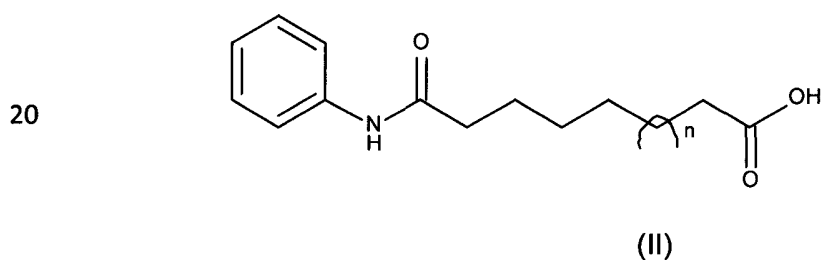
R1 es seleccionado de entre H o Cl

R2 es seleccionado de entre H, Me ó OMe

R3 es seleccionado de entre H ó OMe

15

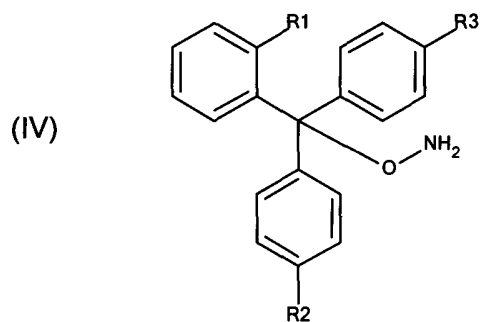
12. Procedimiento según la reivindicación 10, que comprende hacer reaccionar en una disolución un compuesto de fórmula general (II):



donde $n = 0, 1 \text{ ó } 2$

25

con una hidroxilamina de fórmula general (IV)



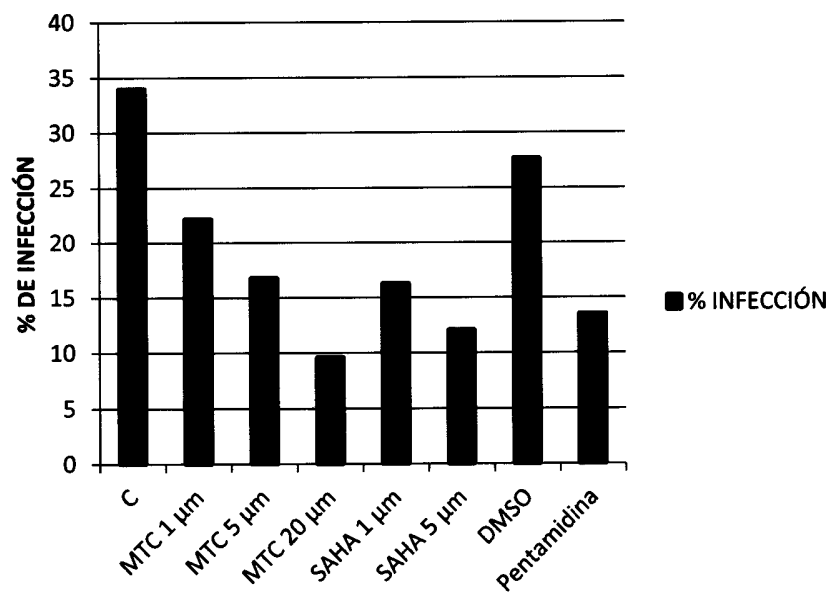
donde

R1 es seleccionado de entre H o Cl

10 R2 es seleccionado de entre H, Me ó OMe

R3 es seleccionado de entre H ó OMe

Figura 1





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201101074

22 Fecha de presentación de la solicitud: 26.09.2011

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2008/019025 A2 (GEORGETOWN UNIVERSITY) 14.02.2008, página 3, líneas 22-26; página 29, líneas 4-15; página 78, líneas 5-8; figura 2, compuestos 7a-f, 6a-f.	1-12
A	WO 2006/117549 A1 (CHROMA THERAPEUTICS LTD) 09.11.2006, página 1, párrafo 1; página 9, párrafo 6; página 5, párrafo 8; página 107, compuestos 71, 72; páginas 60-61, compuestos 20-23.	1-12
A	BIELIAUSKAS, A.V. et al. "Structural requirements of HDAC inhibitors: SAHA analogs functionalized adjacent to the hydroxamic acid". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, Volumen 17, páginas 2216-2219. [Disponible en línea al 08.02.2007]. Ver página 2216, resumen y figura 1; página 2217, esquema 1.	1-12
A	MAI, A. et al. "Antimalarial and Antileishmanial Activities of Aroyl-Pyrrolyl-Hydroxyamides, a New Class of Histone Deacetylase Inhibitors". Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2004, Volumen 48, Número 4, páginas 1435-1436. Ver página 1435, tabla 1.	1-12
A	HUA, D.H. et al. "Antiprotozoal Activities of Symmetrical Bishydroxamic Acids". Bioorganic & Medicinal Chemistry 2003, Volumen 11, páginas 4357-4361. Ver página 4357, resumen e introducción; página 4358, tabla 1, compuestos 1-3.	1-12
A	GUERRANT, W. et al. "A Structure-Activity Relationship Study of the Antimalarial and Antileishmanial Activities of Nonpeptide Macrocyclic Histone Deacetylase Inhibitors". ChemMedChem 2010, Volumen 5, Número 8, páginas 1232-1235. [Author Manuscript] [Disponible en línea el 18.07.2011]. Ver página 1, resumen; páginas 6-7, tabla 1.	1-12

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 n.º:

Fecha de realización del informe

21.11.2012

Examinador

G. Esteban García

Página

1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C259/06 (2006.01)

A61K31/167 (2006.01)

A61P33/02 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES,EPODOC,WPI,TXTE,REGISTRY,HCAPLUS,BIOSIS,MEDLINE,EMBASE,XPESP,PUBCHEM,PUBMED,CHEMSPIDER

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 21.11.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-12	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-12	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2008/019025 A2	14.02.2008
D02	WO 2006/117549 A1	09.11.2006
D03	BIELIAUSKAS, A.V. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, Vol. 17, pp. 2216-2219	08.02.2007
D04	MAI, A. et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2004, Vol. 48, N° 4, pp. 1435-1436	2004

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es un compuesto de fórmula general (I) que comprende un **ácido hidroxámico** protegido con un grupo **trinitilo**, una composición farmacéutica que comprende el compuesto (I) para el tratamiento y/o prevención de enfermedades causadas por parásitos del género Leishmania y un procedimiento para la síntesis de dicho compuesto (I).

El documento D01 divulga diversos compuestos inhibidores de la histona deacetilasa (ver página 3, líneas 22-26), algunos de los cuales poseen un grupo ácido hidroxámico (ver, por ejemplo, página 29, líneas 4-15). Algunos de estos compuestos presentan un grupo bifenilo como sustituyente del grupo amida (ver figura 2, compuestos **7a-f**). La preparación de estos compuestos pasa por los correspondientes intermedios que poseen el grupo ácido hidroxámico protegido como bencilo (ver figura 2, compuestos **6a-f**). Estos compuestos son útiles para tratar diferentes enfermedades, entre las que se encuentran las infecciones parasitarias, y más en concreto, las ocasionadas por protozoos (ver página 78, líneas 5-8).

El documento D02 divulga una serie de compuestos que poseen un radical ácido hidroxámico que inhiben diversas enzimas de la familia de las histona deacetilasas (ver página 1, párrafo 1; página 9, párrafo 6) y que, por tanto, son útiles para el tratamiento de enfermedades en las que dichas enzimas están implicadas, como son las infecciones protozoarias (ver página 5, párrafo 8). En concreto, se divulgan compuestos derivados de ácido subérico, que se preparan anclados a una resina, de forma que el grupo ácido hidroxámico se genera por inmovilización del correspondiente cloruro de ácido en una resina 2-clorotritilo-O-NH₂, quedando el derivado de ácido hidroxámico resultante unido a un grupo trinitilo de la resina (ver, por ejemplo, página 107, compuestos **71 y 72**). Algunos de estos compuestos poseen un residuo de anilina en el extremo opuesto al ácido hidroxámico, lo que da lugar a las amidas correspondientes (ver, por ejemplo, páginas 60-61, compuestos **20-23**).

El documento D03 divulga compuestos inhibidores de la histona deacetilasa, como la suberoilánilida ácido hidroxámico (SAHA) y sus derivados sustituidos **1e-g** (ver página 2216, resumen y figura 1). Estos compuestos han demostrado ser efectivos como agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer. Entre los compuestos divulgados se hallan los derivados **7e-g** que poseen un grupo bencilo como protector del ácido hidroxámico (ver página 2217, esquema 1).

El documento D04 divulga la actividad anti-leishmania de suberoilánilida ácido hidroxámico (**SAHA**), utilizado como referencia para la determinación de dicha actividad biológica en otros compuestos (ver página 1435, tabla 1).

Los compuestos divulgados en los documentos D01-D04, que son la suberoilánilida ácido hidroxámico y diversos derivados de ésta, se diferencian del compuesto de la invención en que, en este último, el grupo ácido hidroxámico se encuentra protegido como trifenilmetilo.

Por tanto, los documentos citados muestran sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación con los otros divulga ni contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia un compuesto de fórmula general (I) que comprende un ácido hidroxámico protegido con un grupo trinitilo (reivindicación independiente 1); y, por tanto, tampoco hacia una composición farmacéutica que comprende el compuesto (I) para el tratamiento y/o prevención de enfermedades causadas por parásitos del género Leishmania (reivindicación independiente 8); y un procedimiento para la síntesis de dicho compuesto (I) (reivindicación independiente 10).

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-12** reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva exigidos por los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.