

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 850**

51 Int. Cl.:

C07D 285/12	(2006.01)	A61P 37/02	(2006.01)
C07D 417/04	(2006.01)	C07D 285/13	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	C07D 285/135	(2006.01)
A61K 31/433	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		
A61P 9/04	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2004 E 11158215 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **01.06.2011 EP 2327702**

54 Título: **Inhibidor de cinesina mitótica**

30 Prioridad:

18.04.2003 JP 2003114071
10.06.2003 JP 2003164727

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

06.02.2013

73 Titular/es:

KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (50.0%)
1-6-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku
Tokyo , JP y
FUJIFILM CORPORATION (50.0%)

72 Inventor/es:

MURAKATA, CHIKARA;
YAMASHITA, YOSHINORI;
NAKAI, RYUICHIRO;
AKASAKA, KAZUHITO;
INO, YOJI;
KATO, KAZUHIKO y
KITAMURA, YUSHI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 394 850 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidor de cinesina mitótica

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un inhibidor de la cinesina mitótica Eg5 que comprende un derivado de tiadiazolina o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo, que es eficaz en el tratamiento de una enfermedad asociada con la proliferación celular, por ejemplo, reestenosis, hipertrofia cardíaca, enfermedades inmunológicas y similares.

Antecedentes

10 Las cinesinas mitóticas son proteínas que están implicadas en la regulación del eje mitótico y desempeñan un papel esencial para el progreso de la fase mitótica en el ciclo celular. Estas proteínas tienen una función de movimiento de las proteínas por microtúbulos usando la energía producida por hidrólisis de ATP y pertenecen a una clase de proteínas funcionales denominadas en general "motores moleculares". En la fase mitótica, las proteínas están sumamente implicadas en la extensión y el mantenimiento de los ejes mitóticos, así como en la formación de la estructura denominada cuerpo polar del eje, y además, regulan el progreso de la división celular normal por el movimiento de los cromosomas por los microtúbulos del eje.

15 La cinesina mitótica Erg5 es una de las cinesinas mitóticas que constituyen una subfamilia conservada evolutivamente. Se sabe que Eg5 tiene una función como molécula de homotetrámero bipolar y está implicada en la formación de la estructura del eje bipolar por entrecruzamiento de dos de los microtúbulos de la misma dirección y desplazándolos en la dirección hacia el extremo + (mas) para causar el deslizamiento de dos de los microtúbulos antiparalelos, mantiene de ese modo los extremos - (menos) de los microtúbulos a una distancia y separa los cuerpos polares del eje. Las funciones anteriores de Eg5 se elucidaron sobre la base del análisis de las células humanas tratadas con anticuerpo anti-Eg5 y un inhibidor específico [Cell, Vol. 83, pág. 1.159 (1.995); J. Cell Biol., Vol. 150, pág. 975 (2.000); Jikken Igaku (Experimental Medicine), Vol. 17, pág. 439 (1.999)].

20 El gen de Eg5 humana fue clonado en 1.995, y se informó de la expresión de una proteína recombinante de Eg5 humana de longitud completa por el uso de una célula de insecto y el análisis funcional usando la proteína resultante [Cell, Vol. 83, pág. 1.159 (1.995)]. El gen fue registrado en una base de datos pública con números de acceso de GenBank: X85137, NM004523 y U37426. Se refirió un análisis bioquímico y un análisis de la estructura por cristalización de Eg5 utilizando una porción N-terminal de Eg5 humana, expresada usando células de *Escherichia coli*, [J. Biological Chemistry, Vol. 276, pág. 25496 (2.001); Chemistry & Biology, Vol. 9, pág. 989 (2.002)], que aplicó la técnica similar al análisis utilizando Eg5 procedente de *Xenopus laevis* con una alta homología a la Eg5 humana [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 96, pág. 9.106 (1.999); Biochemistry, Vol. 35, pág. 2.365 (1.996)].

25 Como se describió anteriormente, la cinesina mitótica Eg5 es importante como molécula diana de una nueva fase mitótica que actúa como agente y se considera que es prometedor un inhibidor contra dicha molécula como agente para el tratamiento terapéutico de enfermedades en que está implicada la proliferación celular (por ejemplo, reestenosis, hipertrofia cardíaca, artritis, enfermedades inmunológicas y similares) (WO 01/98278; WO 02/56880; WO 02/57244; Trends in Cell Biology, Vol. 12, pág. 585 (2.002)).

30 Como compuestos con actividad inhibitora contra la enzima de Eg5 humana, se refirieron monastrol [Science, Vol. 286, pág. 971 (1.999)], derivados de quinazolina (WO 01/98278), derivados de fenatiazina (WO 02/57244), derivados de trifenilmetano (WO 02/56880), derivados de dihidropirimidina (WO 02/79149; WO02/79169), derivados de dihidropirazol (WO 03/79973) y similares.

35 Se conocen derivados de tiadiazolina con actividad inhibitora contra una activación del factor de transcripción STAT6 o los que tienen acción antagonista de la integrina (Publicación No Examinada de Patente Japonesa (KOKAI) N° 2000-229959; WO 01/56994), y además, son también conocidos los que tienen una actividad antibacteriana, actividad inhibitora de ACE o similares (WO 93/22311; Publicación No Examinada de Patente Japonesa (KOKAI) N° 62-53976; J. Bangladesh Chem. Soc., Vol. 5, pág. 127 (1.992)).

Descripción de la invención

40 Un objeto de la presente invención es proporcionar un inhibidor de la cinesina mitótica Eg5 y similares que comprende un derivado de tiadiazolina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo según la reivindicación 1.

50 La presente invención se refiere a lo siguiente (1) a (27).

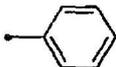
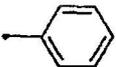
(1) Un inhibidor de la cinesina mitótica Eg5 que comprende un derivado de tiadiazolina representado por la fórmula general (I) o uno aceptable farmacológicamente.

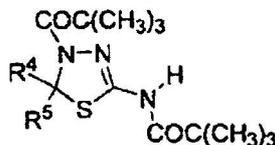
55 El ejemplo de la sal farmacológicamente aceptable de los compuestos de la invención incluye sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables, sales de metal, sales de amonio, sales de adición de amina orgánica, sales de adición de aminoácido y similares. Ejemplos de la sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable incluyen una sal de adición de ácido inorgánico tal como hidrocioruro, sulfato y fosfato, una sal de adición de ácido orgánico tal como acetato, maleato, fumarato y citrato y similares. Ejemplos de la sal de metal farmacológicamente aceptable incluyen una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio y una sal de potasio, una sal de metal alcalino-térreo tal como una sal de magnesio y una sal de calcio, una sal de aluminio, una sal de cinc y similares. Ejemplos de la sal de amonio farmacológicamente aceptable incluyen una sal de amonio, tetrametilamonio o similares. Ejemplos de la sal de adición de amina orgánica farmacológicamente aceptable incluyen una sal de adición de morfolina, piperidina o similares. Ejemplos de la sal de adición de aminoácido farmacológicamente aceptable incluyen una sal de adición de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutámico o similares.

60 Los compuestos de la invención se pueden preparar según los siguientes ejemplos 1 y 2.

65

Tabla 11

Ejemplo N°	Compuesto N°	R ⁴	R ⁵
1	208	CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃	
2	216	CH ₂ NH ₂	



Ejemplos

Ejemplo 1 (Compuesto 208)

Etapa 1: Se disolvió hidrocloreto de 2-aminoacetofenona (2,93 g, 17,1 mmol) en acetonitrilo (100 ml). A la disolución se añadió sucesivamente dicarbonato de di-terc-butilo (5,09 g, 22,9 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2,21 g, 18,1 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 horas. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1 → 4/1) para proporcionar 2-(N-terc-butoxicarbonilamino)acetofenona (865 mg, 21%).

Etapa 2: Se disolvió 2-(N-terc-butoxicarbonilamino)acetofenona (851 mg, 3,62 mmol) obtenido anteriormente en metanol (20 ml). Se añadió a la disolución hidrocloreto de tiosemicarbazida (1,03 g, 8,04 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la reacción mezcla y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en diclorometano (50 ml), se añadió piridina a la disolución (1,75 ml, 21,7 mmol) y cloruro de trimetilacetilo (2,23 ml, 18,1 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se agitó además la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de hexaneetilo = 9/1 → 4/1) para proporcionar Compuesto 208 (910 mg, 53%).

APCI-MS m/z 477 (M+H)⁺.

Ejemplo 2 (Compuesto 216)

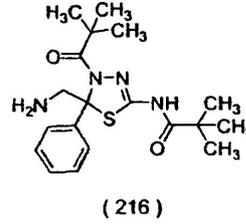
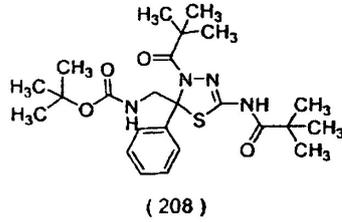
Se añadió compuesto 208 (3,13 g, 6,57 mmol) preparado en el Ejemplo 1 a 4 mol/l de cloruro de hidrógeno – acetato de etilo (30 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se trituró el residuo con acetato de etilo para proporcionar Compuesto 216 (2,80 g, cuantitativo) como hidrocloreto.

RMN de ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,17 (s, 9H); 1,32 (s, 9H); 4,06 (d, J= 13,7 Hz, 1H); 4,21 (d, J= 13,7 Hz, 1H); 7,20-7,44 (m, 5H); 8,30 (s a, 3H); 11,17 (s, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de tiadiazolina representado por la fórmula (208) o (216) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

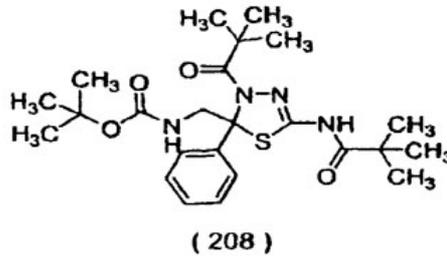
5



10

2. Un derivado de tiadiazolina representado por la fórmula (208) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

15



20

3. Un derivado de tiadiazolina representado por la fórmula (216) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

