

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 207**

51 Int. Cl.:

C07K 5/06 (2006.01)

C07K 5/02 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

C07D 277/56 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2010** **E 10776594 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016** **EP 2499152**

54 Título: **Inhibidores de la tubulina**

30 Prioridad:

12.11.2009 EP 09014169

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

02.09.2016

73 Titular/es:

TUBE PHARMACEUTICALS GMBH (100.0%)

Leberstrasse 20

1110 Wien , AT

72 Inventor/es:

RICHTER, WOLFGANG

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 581 207 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).

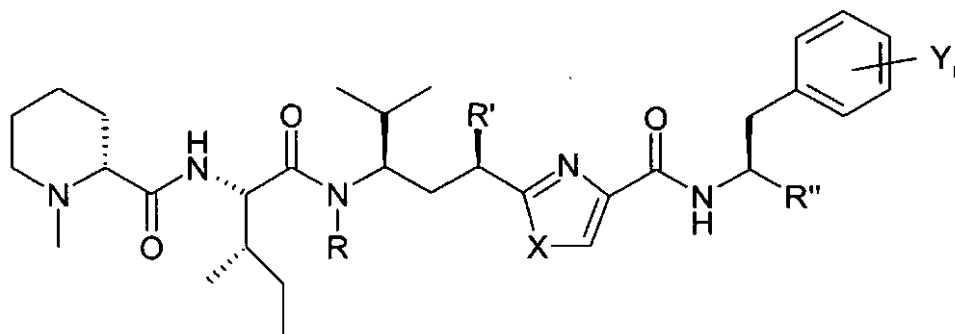
DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la tubulina.

La presente invención se refiere a una nueva clase de moléculas citotóxicas y su uso para el tratamiento de cáncer y otras enfermedades.

- 5 Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevas moléculas citotóxicas con una actividad altamente potente frente a estirpes celulares cancerosas.

La presente invención proporciona uno o más compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que:

- 10 R es un grupo alquilo, alquenoilo, alquinilo, CO-alquilo, heteroalquilo, aralquilo o heteroaralquilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

R' es OH, un grupo alquilo, alquenoilo, alquinilo, -O-CO-alquilo o heteroalquilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

- 15 R'' es un grupo de fórmula CO₂H, CO₂R''', CONHR''' o CONR₂''', siendo R''' independientemente un grupo alquilo, arilo, aralquilo o heteroalquilo;

X es S u O;

Y es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, halógeno, CN, NO₂ u OH;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

- 20 o una sal, solvato, hidrato, farmacológicamente aceptable o una formulación farmacológicamente aceptable de los mismos.

- 25 La expresión alquilo se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, saturado, que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono, especialmente de 1 a 6 (por ej., 1, 2, 3 ó 4) átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo, n-hexilo, 2,2-dimetilbutilo o 2,3-dimetilbutilo.

- 30 Las expresiones alquenoilo y alquinilo se refieren a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada, al menos parcialmente insaturados, que contienen de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono, especialmente de 2 a 6 (por ej., 2, 3 ó 4) átomos de carbono, por ejemplo, un grupo etenilo, alilo, acetilenilo, propargilo, isoprenilo o hex-2-enilo. Preferiblemente, los grupos alquenoilo presentan uno o dos (especialmente preferiblemente uno) doble o dobles enlaces y los grupos alquinilo presentan uno o dos (especialmente preferiblemente uno) enlace o enlaces triples.

Además, los términos alquilo, alquenoilo y alquinilo se refieren a grupos en los que uno o más átomos de hidrógeno (por ej., 1, 2 ó 3 átomos de hidrógeno) han sido reemplazados por un átomo de halógeno (preferiblemente F o Cl) tal como, por ejemplo, un 2,2,2-tricloroetilo o un grupo trifluorometilo.

- 35 La expresión heteroalquilo se refiere a un grupo alquilo, alquenoilo o alquinilo en el que uno o más (preferiblemente 1, 2 ó 3) átomos de carbono han sido reemplazados por un átomo de oxígeno, nitrógeno, fósforo, boro, selenio, silicio o

azufre (preferiblemente, por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno). La expresión heteroalquilo además se refiere a un ácido carboxílico o a un grupo procedente de un ácido carboxílico, tal como, por ejemplo, acilo (alquil-CO-), acilalquilo, alcóxicarbonilo, aciloxi, aciloxialquilo, carboxialquilamida o alcóxicarboniloxi.

Preferiblemente, un grupo heteroalquilo contiene de 1 a 12 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de: oxígeno, nitrógeno y azufre (especialmente oxígeno y nitrógeno). Especialmente preferiblemente, un grupo heteroalquilo contiene de 1 a 6 (por ej., 1, 2, 3 ó 4) átomos de carbono y 1, 2 ó 3 (especialmente 1 ó 2) heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre (especialmente oxígeno y nitrógeno).

Ejemplos de grupos heteroalquilo son grupos de fórmula: R^a-O-Y^a , R^a-S-Y^a , $R^a-N(R^b)-Y^a$, R^a-CO-Y^a , $R^a-O-CO-Y^a$, $R^a-CO-O-Y^a$, $R^a-CO-N(R^b)-Y^a$, $R^a-N(R^b)-CO-Y^a$, $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a$, $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a$, $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a$, $R^a-O-CO-O-Y^a$, $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a$, R^a-CS-Y^a , $R^a-O-CS-Y^a$, $R^a-CS-O-Y^a$, $R^a-CS-N(R^b)-Y^a$, $R^a-N(R^b)-CS-Y^a$, $R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a$, $R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a$, $R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a$, $R^a-O-CS-O-Y^a$, $R^a-S-CO-Y^a$, $R^a-CO-S-Y^a$, $R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a$, $R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a$, $R^a-S-CO-O-Y^a$, $R^a-O-CO-S-Y^a$, $R^a-S-CO-S-Y^a$, $R^a-S-CS-Y^a$, $R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a$, $R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a$, $R^a-S-CS-O-Y^a$, $R^a-O-CS-S-Y^a$, en las que R^a es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un alquenilo C_2-C_6 o un alquinilo C_2-C_6 ; R^b es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un alquenilo C_2-C_6 o un alquinilo C_2-C_6 ; R^c es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un alquenilo C_2-C_6 o un alquinilo C_2-C_6 ; R^d es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un alquenilo C_2-C_6 o un alquinilo C_2-C_6 e Y^a es un enlace sencillo, un grupo alquileo C_1-C_6 , un alquileo C_2-C_6 o un alquileo C_2-C_6 , en la que cada grupo heteroalquilo contiene al menos un átomo de carbono y uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por átomos de halógeno (por ej., flúor o cloro).

Ejemplos específicos de grupos heteroalquilo son: metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, terc-butiloxi, metoximetilo, etoximetilo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2SSCH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2SSCH_2CH_2COOH$, metoxietilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, isopropiletilamino, metilaminometilo, etilaminometilo, diisopropilaminoetilo, enol éter, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, acetilo, propionilo, butiriloxi, acetiloxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N-etil-N-metilcarbamoilo o N-metilcarbamoilo. Más ejemplos de grupos heteroalquilo son: grupos nitrilo, isonitrilo, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato y alquilnitrilo.

La expresión cicloalquilo se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado (por ejemplo, un grupo cicloalquenilo) que contiene uno o más anillos (preferiblemente 1 ó 2) y contiene de 3 a 14 átomos de carbono de anillo, preferiblemente de 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 ó 7) átomos de carbono de anillo. La expresión cicloalquilo se refiere además a grupos en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, N₃ o NO₂, así, por ejemplo, cetonas cíclicas tales como, por ejemplo, ciclohexanona, 2-ciclohexenona o ciclopentanona. Más ejemplos específicos de grupos cicloalquilo son un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, espiro[4.5]decanilo, norbornilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, decalinilo, biciclo[4.3.0]nonilo, tetralina, ciclopentilciclohexilo, fluorociclohexilo o ciclohex-2-enilo.

La expresión heterocicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente en el que uno o más (preferiblemente 1, 2 ó 3) átomos de carbono de anillo, cada uno independientemente, han sido reemplazados por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo o azufre (preferiblemente por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno). Un grupo heterocicloalquilo presenta preferiblemente 1 ó 2 anillos que contienen de 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 ó 7) átomos de anillo (preferiblemente seleccionados de C, O, N y S). La expresión heterocicloalquilo se refiere además a grupos en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, N₃ o NO₂. Son ejemplos un grupo piperidilo, prolinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, urotropinilo, pirrolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofurilo o 2-pirazolinilo y también lactamas, lactonas, imidas cíclicas y anhídridos cíclicos.

La expresión alquilocicloalquilo se refiere a un grupo que contiene tanto cicloalquilo como también grupos alquilo, alquenilo o alquinilo de acuerdo con las definiciones anteriores, por ejemplo, grupos alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquenilo, alquenilocicloalquilo y alquinilocicloalquilo. Un grupo alquilocicloalquilo contiene preferiblemente un grupo cicloalquilo que contiene uno o dos sistemas de anillo que tienen de 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 ó 7) átomos de carbono de anillo y uno o dos grupos alquilo, alquenilo o alquinilo con 1 ó 2 a 6 átomos de carbono.

La expresión heteroalquilocicloalquilo se refiere a grupos alquilocicloalquilo como se definió anteriormente en los que uno o más (preferiblemente 1, 2 ó 3) átomos de carbono, cada uno independientemente, han sido reemplazados por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo o azufre (preferiblemente por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno). Un grupo heteroalquilocicloalquilo contiene preferiblemente 1 ó 2 sistemas de anillo que tienen de 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 ó 7) átomos de anillo y uno o dos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo o heteroalquilo que tienen de 1 ó 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos son: alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquenilo, alquinheterocicloalquilo, alquinheterocicloalquenilo, alquinheterocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, heteroalquilheterocicloalquilo y heteroalquilheterocicloalquenilo, estando los grupos cíclicos saturados o mono-, di- o tri-insaturados.

La expresión arilo o Ar se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos que contienen de 6 a 14 átomos de carbono de anillo, preferiblemente de 6 a 10 (especialmente 6) átomos de carbono de anillo. La expresión arilo (o Ar, respectivamente) se refiere además a grupos en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, SH, NH₂, N₃ o NO₂. Son ejemplos el grupo fenilo, naftilo, bifenilo, 2-fluorofenilo, anilino, 3-nitrofenilo o 4-hidroxifenilo.

La expresión heteroarilo se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos que contienen de 5 a 14 átomos de anillo, preferiblemente de 5 a 10 (especialmente 5 ó 6) átomos de anillo y contiene uno o más (preferiblemente 1, 2, 3 ó 4) átomos de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre de anillo (preferiblemente O, S o N). La expresión heteroarilo se refiere además a grupos en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, SH, N₃, NH₂ o NO₂. Ejemplos son grupos piridilo (por ej., 4-piridilo), imidazolilo (por ej., 2-imidazolilo), fenilpirrolilo (por ej., 3-fenilpirrolilo), tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, indazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, indazolilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, purinilo, carbazolilo, acridinilo, pirimidilo, 2,3'-bifurilo, pirazolilo (por ej., 3-pirazolilo) y isoquinolinilo.

La expresión aralquilo se refiere a un grupo que contiene tanto grupos arilo como alquilo, alqueno, alquino y/o cicloalquilo de acuerdo con las definiciones anteriores, tal como, por ejemplo, un grupo arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, arilcicloalquilo, arilcicloalqueno, alquilarilcicloalquilo y alquilarilcicloalqueno. Ejemplos específicos de aralquilos son: tolueno, xileno, mesitileno, estireno, cloruro de bencilo, o-fluorotolueno, 1H-indeno, tetralina, dihidronaftaleno, indanona, fenilciclopentilo, cumeno, ciclohexilfenilo, fluoreno e indano. Un grupo aralquilo contiene preferiblemente uno o dos sistemas de anillo aromático (1 ó 2 anillos) que contienen de 6 a 10 átomos de carbono y uno o dos grupos alquilo, alqueno y/o alquino que contienen de 1 ó 2 a 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquilo que contiene 5 ó 6 átomos de carbono de anillo.

La expresión heteroaralquilo se refiere a un grupo aralquilo como se definió anteriormente en el que uno o más (preferiblemente 1, 2, 3 ó 4) átomos de carbono, cada uno independientemente, han sido reemplazados por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo, boro o azufre (preferiblemente oxígeno, azufre o nitrógeno), es decir para un grupo que contiene tanto arilo o heteroarilo, respectivamente, como también grupos alquilo, alqueno, alquino y/o heteroalquilo y/o cicloalquilo y/o heterocicloalquilo de acuerdo con las definiciones anteriores. Un grupo heteroaralquilo contiene preferiblemente uno o dos sistemas de anillo aromáticos (1 ó 2 anillos) que contienen de 5 ó 6 a 10 átomos de carbono de anillo y uno o dos grupos alquilo, alqueno y/o alquino que contienen 1 ó 2 a 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquilo que contiene 5 ó 6 átomos de carbono de anillo, en el que 1, 2, 3 ó 4 de estos átomos de carbono han sido reemplazados por átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno.

Son ejemplos los grupos: arilheteroalquilo, arilheterocicloalquilo, arilheterocicloalqueno, arilalquilheterocicloalquilo, arilalquilheterocicloalquilo, arilalquilheterocicloalqueno, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, heteroarilheteroalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalqueno, heteroarilalquilheterocicloalquilo, heteroarilheteroalquilcicloalquilo, heteroarilheteroalquilcicloalqueno y heteroarilheteroalquilheterocicloalquilo, siendo los grupos cíclicos saturados o mono-, di- o tri-insaturados. Son ejemplos específicos un grupo tetrahidroisoquinolinilo, benzoílo, 2- ó 3-etilindolilo, 4-metilpiridino, 2-, 3- o 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-, 3- o 4-carboxifenilalquilo.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos, en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH o NO₂. Este término se refiere además a grupos, que pueden ser sustituidos exclusivamente o adicionalmente con grupos alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆.

Los grupos protectores son conocidos para los expertos en la materia y por ejemplo, se describen en P. J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1.994 y en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1.999. Son grupos amino-protectores comunes, por ej., t-butiloxycarbonilo (Boc), t-butildimetilsililo (TBS), benciloxycarbonilo (Cbz, Z), bencilo (Bn), benzoílo (Bz), fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), aliloxycarbonilo (Alloc), trietilsililo (TES), tricloretiloxycarbonilo (Troc), acetilo o trifluoracetilo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender varios centros quirales dependiendo de su patrón de sustitución. La presente invención se refiere a todos los enantio- y diastereoisómeros definidos así como sus mezclas en todas las proporciones. Por otra parte, la presente invención se refiere a todos los isómeros cis/trans de compuestos de fórmula (I) general así como sus mezclas. Por otra parte, la presente invención se refiere a todas las formas tautómeras de compuestos de la fórmula (I) general.

Preferiblemente, R es alquilo C₁-C₆; especialmente un metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, n-pentilo o n-hexilo.

Preferiblemente, R' es -O-CO-alquilo, alquilo o heteroalquilo (por ej., -O-alquilo, -O-alquil-O-alquilo), especialmente

O-Acetilo (OAc, OCOCH_3), -O-propilo u $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$.

Preferiblemente, R'' es un grupo de fórmula CO_2H o $\text{CO}_2\text{R}'''$, siendo R''' preferiblemente un grupo alquilo.

Preferiblemente X es S.

Preferiblemente, Y es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, halógeno (por ej., F o Cl) u OH.

5 Preferiblemente, n es 0, 1, 2 ó 3, especialmente 0 ó 1.

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que: R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, especialmente $-\text{CH}_3$, etilo, propilo o butilo; R' es $-\text{O-CO-}$ alquilo o heteroalquilo, especialmente $-\text{O-CO-CH}_3$, $-\text{O-propilo}$ u $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$;

R'' es $-\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{CO}_2\text{R}'''$, siendo R''' un grupo alquilo;

X es S;

10 Y es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, halógeno (por ej., F o Cl) u OH y
n es 0 ó 1.

Ejemplos de sales farmacológicamente aceptables de compuestos de fórmula (I) son sales de ácidos minerales fisiológicamente aceptables, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico o sales de ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido láctico, ácido fórmico, ácido acético, 15 ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido salicílico. Más ejemplos de sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son sales de metal alcalino y de metal alcalino-térreo tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, calcio o magnesio, sales de amonio o sales de bases orgánicas tales como, por ejemplo, sales de metilamina, dimetilamina, trietilamina, piperidina, etilendiamina, lisina, hidróxido de colina, meglumina, morfolina o arginina. Los compuestos de fórmula (I) pueden estar solvatados, 20 especialmente hidratados. La hidratación puede tener lugar, por ejemplo, durante el procedimiento de preparación o como consecuencia de la naturaleza higroscópica de los compuestos inicialmente anhidros de fórmula (I). Los solvatos y/o hidratos pueden estar presentes por ej., en forma sólida o líquida.

El uso terapéutico de los compuestos de fórmula (I), sus sales, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables, respectivamente, así como formulaciones y composiciones farmacéuticas también se encuentran dentro del alcance 25 de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) como un principio activo y opcionalmente, sustancias portadoras y/o adyuvantes.

El uso de compuestos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de 30 cáncer u otras enfermedades es también objeto de la presente invención. Por otra parte, los presentes compuestos son de interés para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tumorales.

Los tumores malignos que se pueden tratar o prevenir mediante las composiciones y los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sarcomas y carcinomas humanos, por ej., fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, 35 linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conductos biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma 40 pulmonar microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma; leucemias, por ej., leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica crónica (granulocítica) y leucemia linfocítica crónica) y policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin 45 y enfermedad no Hodgkin), mieloma múltiple. Macroglobulinemia de Waldenstrohm y enfermedad de cadenas pesadas. Otros ejemplos de leucemias incluyen leucemias agudas y/o crónicas, por ej., leucemia linfocítica (por ej., como se ejemplifica por la estirpe celular p388 (murina)), leucemia linfocítica granular grande y leucemia linfoblástica; leucemias de células T, por ej., leucemias de células T (por ej., como se ejemplifica por las estirpes celulares CEM, Jurkat y HSB-2 (aguda), YAC 1 (murina)), leucemia linfocítica T y leucemia linfoblástica T; leucemia 50 de células B (por ej., como se ejemplifica por la estirpe celular SB (grave)) y leucemia linfocítica B; leucemias celulares mixtas, por ej., leucemia de células B y T y leucemia linfocítica B y T; leucemias mieloides, por ej., leucemia granulocítica, leucemia mielocítica (por ej., como se ejemplifica por la estirpe celular HL-60 (promielocito)) y leucemia mielógena (por ej., como se ejemplifica por la estirpe celular K562 (crónica)); leucemia neutrofílica; leucemia eosinofílica; leucemia monocítica (por ej., como se ejemplifica por la estirpe celular THP-1 (aguda));

leucemia miclomonoctica; leucemia mieloides de tipo Naegeli y leucemia no linfocitica. Otros ejemplos de leucemias se describen en el Capitulo 60 de The Chemotherapy Sourcebook, Michael C. Perry Ed., Williams & Williams (1.992) y la Sección 36 de Holland Frie Cancer Medicine 5ª Ed., Bast et al. Eds., B. C. Decker Inc. (2.000).

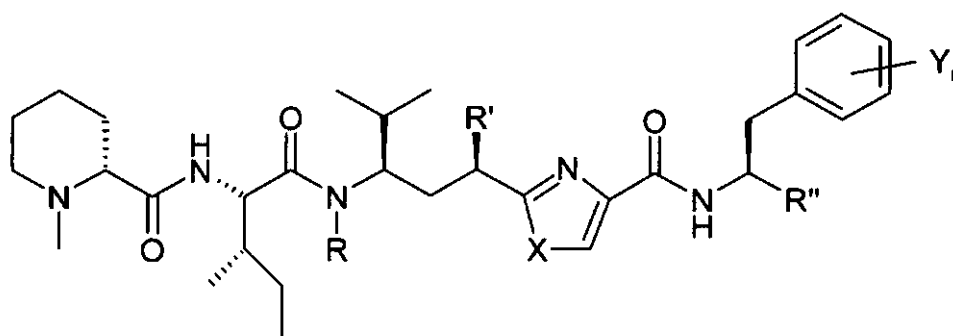
En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden proporcionar como un único tratamiento o como múltiples tratamientos solos o en asociación con una sustancia arbitrariamente terapéutica según modos conocidos y aceptados o como un tratamiento continuo según lo cual el principio activo puede estar embebido en una matriz tal como, por ejemplo, un hidrogel implantable. Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden administrar en una de las siguientes formas: por vía oral, incluyendo grageas, comprimidos recubiertos, píldoras, semisólidos, cápsulas blandas o duras, disoluciones, emulsiones o suspensiones; parenteral, incluyendo disoluciones inyectables; rectal como supositorios; por inhalación, incluyendo formulación en polvo o como un aerosol, transdérmica o intranasal. Para la producción de tales comprimidos, píldoras, semisólidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras el producto usado terapéuticamente se mezcla con portadores inorgánicos u orgánicos, farmacológicamente inertes, por ejemplo, con lactosa, sacarosa, glucosa, gelatina, malta, gel de sílice, almidón o derivados de los mismos, talco, ácido estearínico o sus sales, leche desnatada deshidratada y similares. Para la producción de cápsulas blandas se pueden usar portadores como aceites vegetales, petróleo, aceites animales o sintéticos, cera, grasa, polioles. Para la producción de disoluciones líquidas y jarabes se pueden usar portadores, por ejemplo, agua, alcoholes, disolución salina acuosa, dextrosa acuosa, poliol, glicerina, aceites vegetales, petróleo, aceites animales o sintéticos. Para la producción de supositorios se pueden usar excipientes como, por ejemplo, vegetales, petróleo, aceites animales o sintéticos, cera, grasa y polioles. Para las formulaciones de aerosoles se pueden usar gases comprimidos adecuados para su fin como, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, gas noble y dióxido de carbono. Los agentes farmacéuticamente útiles también pueden contener aditivos para conservación, estabilización, por ejemplo, estabilizante UV, emulsionante, edulcorante, aromatizante, sales para cambiar la presión osmótica, tampones, aditivos de recubrimiento y antioxidantes.

Las combinaciones con otros agentes terapéuticos pueden incluir más agentes, que se usan comúnmente para tratar las enfermedades mencionadas anteriormente, especialmente enfermedades tumorales.

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de la presente invención muestran la misma o una actividad biológica muy similar a la de las Tubulisinas conocidas (véase, por ejemplo, la patente internacional WO 9813375; F. Sasse, H. Steinmetz, G. Höfle, H. Reichenbach, J. Antibiot. 2.000, 53, 879-885; A. W. Patterson et al, Chem. Eur. J. 2.007, 13, 9.534-9.541), aunque la unidad "Tup" ha sido reemplazada por un derivado de fenilalanina, una unidad estructural mucho más simple que es mucho menos complicada de sintetizar. El reemplazo de la unidad "Tup" por un aminoácido natural hace los compuestos totales más similares a péptidos lo que mejora la biodegradabilidad de los compuestos en el cuerpo. Además, este reemplazo conduce a una reducción del peso total de los compuestos resultantes lo que conduce a una biodisponibilidad mejorada. Además, los nuevos compuestos muestran una unión mejorada a la tubulina.

Ejemplos

Según los procedimientos sintéticos de los bloques de construcción descritos en la presente memoria, los compuestos de fórmula (I) fueron sintetizados usando métodos de acoplamiento de péptidos comunes conocidos para un experto en la materia.



(I)

Se prepararon compuestos de fórmula (I) teniendo los siguientes restos:

R: H, metilo, propilo;

R': OAcetilo, -OCH₂OCH₃;

R" : -CO₂H, -CO₂CH₃; -CONHCH₂CH₂OH

X: S;

Y: H, F, OH;

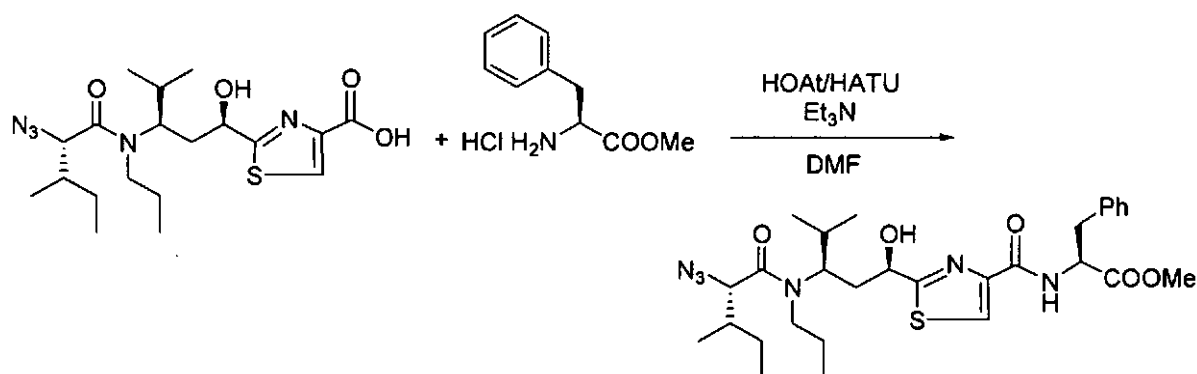
n: 0, 1.

5 Estos compuestos son especialmente preferidos.

Procedimientos sintéticos

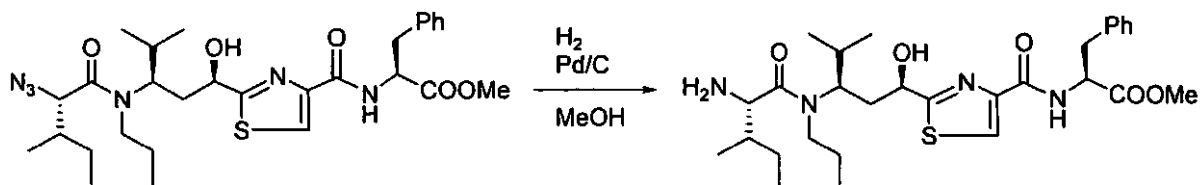
Las síntesis de los respectivos bloques de construcción usados para la preparación de los compuestos de fórmula (I) se realizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente europea PCT/EP2008/003762 (patente internacional WO 2008/138561). Todos los compuestos descritos en esta patente fueron caracterizados por RMN de 1H, RMN de 13C y espectroscopía de masas. La pureza se identificó por HPLC.

RD325



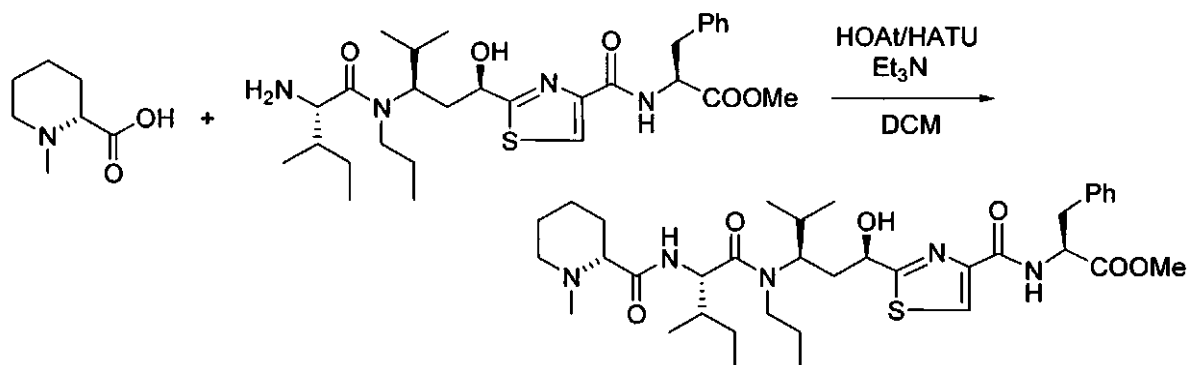
15 A una disolución del dipéptido (150 mg, 0,35 mmoles) en DMF (5 ml) HOAt (57 mg, 0,42 mmoles), se añadieron HATU (160 mg, 0,42 mmoles) y Et₃N (107 μ l, 0,77 mmoles). Después de agitar durante 5 min se añadió Éster fenilalaninmetílico como una sal de hidrocloreuro (84 mg, 0,39 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se diluyó la reacción con H₂O (10 ml) y se extrajo con Et₂O (1 x 10 ml). Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa 1 N de HCl (1 x 15 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1x 15 ml) y con salmuera (2 x 15 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄ anhidro y filtración, se retiró el disolvente a vacío para proporcionar 176 mg de RD325 puro (86 % de rendimiento) como una espuma blanca.

RD327



20 A una disolución de RD325 (166 mg, 0,28 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió Pd/C. Se agitó la mezcla de reacción 18 h en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la reacción por celite y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 157 mg de RD327 puro (rendimiento cuantitativo) como una espuma blanca.

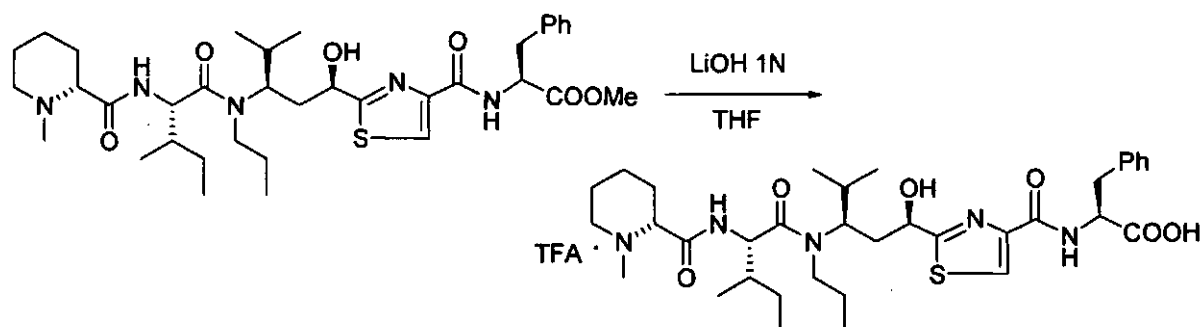
RD329



A una suspensión de Mep (44 mg, 0,31 mmoles) en DCM (5 ml) se añadieron HOAt (46 mg, 0,34 mmoles), HATU (129 mg, 0,34 mmoles), Et₃N (86 µl, 0,62 mmoles) y RD327 (157 mg, 0,28 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h. Se lavó la reacción con H₂O (10 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 x 15 ml) y con salmuera (1 x 15 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄ anhidro, y filtración, se retiró el disolvente a vacío. El bruto se purificó por FC (DCM:MeOH 95:5) para proporcionar 178 mg de RD329 (92% de rendimiento) como una espuma blanca.

5

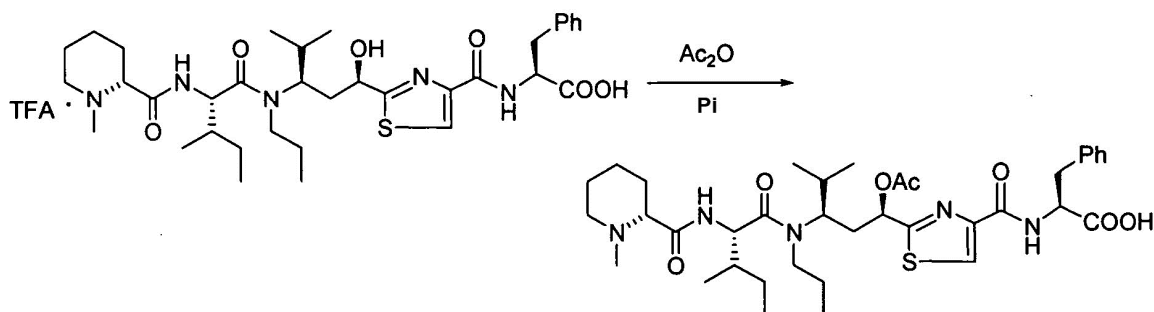
RD331



A una disolución de RD329 (168 mg, 0,24 mmoles) en THF (5 ml) se añadió una disolución acuosa 1 N de LiOH (720 µl, 0,72 mmoles). Se agitó la reacción durante 18 h y después se acidificó con TFA hasta que se alcanzó un pH 1-2. Se lavó la mezcla resultante con H₂O (5 ml) y se extrajo con AcOEt (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por FC (DCM/MeOH 9:1), proporcionando 169 mg de RD331 (90 % de rendimiento) como una espuma blanca.

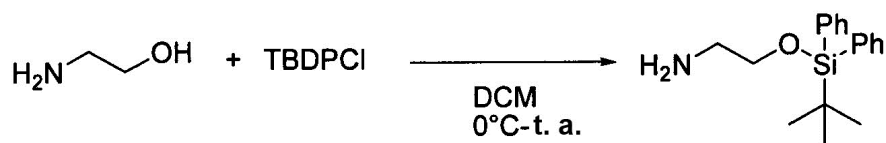
10

RD333



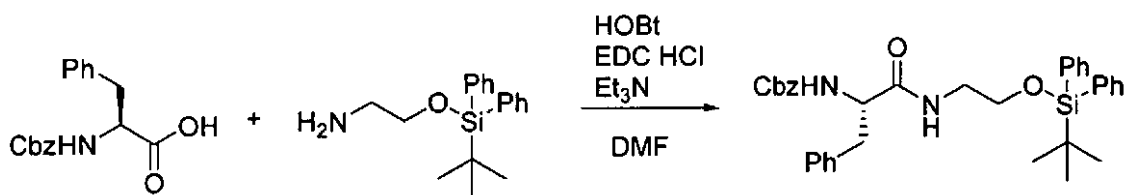
5 A una disolución de RD331 (157 mg, 0,20 mmoles) en piridina (4 ml) se añadió Ac₂O (2 ml) y se agitó la disolución durante la noche. Se retiró el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto por FC (DCM:MeOH 98:2, 9:1) y por HPLC de fase inversa para proporcionar 25 mg de RD333 (16% de rendimiento).

RD370



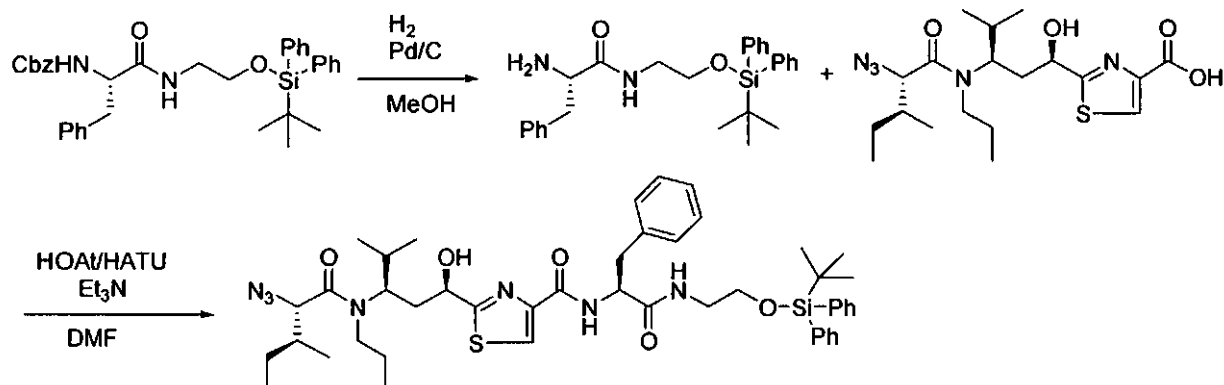
10 A una disolución de etanolamina (0,603 ml, 10 mmoles) en DCM (5 ml), enfriado a 0°C, se añadió TBDPCL (260,7 µl, 1 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a t. a., se agitó durante la noche y se enfrió rápidamente con agua (5 ml). Se separaron las capas y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por FC (DCM/MeOH 9:1), proporcionando 154 mg de RD370 (51% de rendimiento) como un aceite incoloro.

RD373



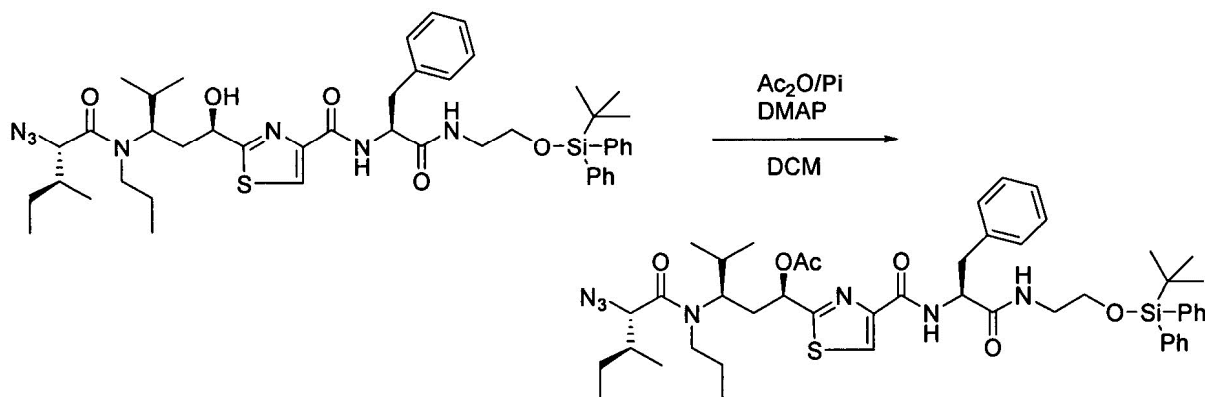
15 A una disolución de la Fenilalanina protegida (183 mg, 0,61 mmoles) en DMF (5 ml) se añadieron HOBt (89 mg, 0,66 mmoles), EDC HCl (126 mg, 0,66 mmoles) y Et₃N (163 µl, 1,17 mmoles). Después de agitar durante 5 min se añadió RD370 (154 mg, 0,51 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se diluyó la reacción con H₂O (10 ml) y se extrajo con Et₂O (1 x 10 ml). Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 x 15 ml) y con salmuera (2 x 15 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄ anhidro y filtración, se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por FC (Hex/AcOEt 75:25) para proporcionar 258 mg de RD373 (87% de rendimiento) como una espuma blanca.

RD375

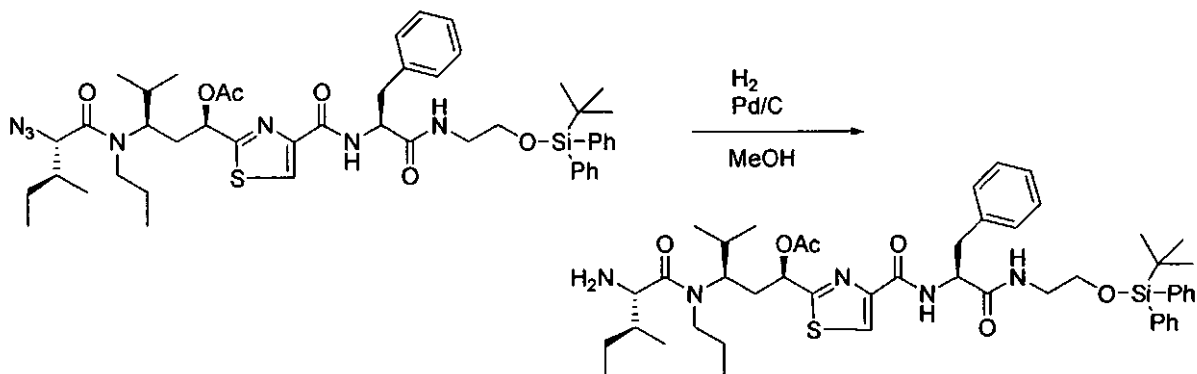


A una disolución de RD373 (248 mg, 0,43 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió Pd/C. Se agitó la mezcla de reacción 18 h en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la reacción por celite y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 178 mg de amina (93% de rendimiento) como un aceite incoloro. A una suspensión de dipéptido (65 mg, 0,15 mmoles) en DMF (5 ml) se añadieron HOAt (25 mg, 0,18 mmoles), HATU (68 mg, 0,18 mmoles), Et₃N (46 µl, 0,33 mmoles) y amina (80 mg, 0,18 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h y se añadieron 20 ml de Et₂O. Se lavó la reacción con H₂O (10 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 x 15 ml) y con salmuera (1 x 15 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄ anhidro y filtración, se retiró el disolvente a vacío para proporcionar 127 mg de RD375 puro (rendimiento cuantitativo) como una espuma blanca.

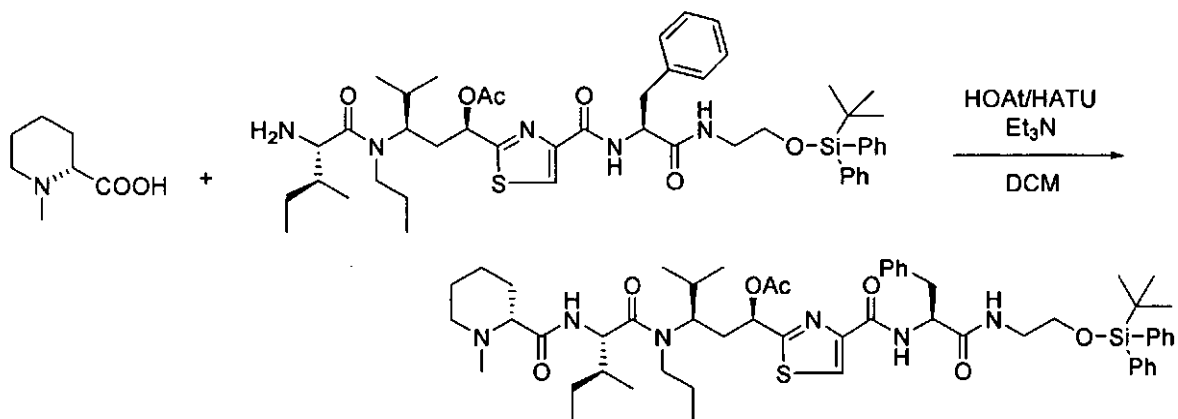
RD378



A una disolución de RD375 (120 mg, 0,14 mmoles) en DCM (10 ml) se añadieron Ac₂O (57 µl, 0,7 mmoles), piridina (33 µl, 0,35 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h y se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por FC (Hex/AcOEt 6:4) para proporcionar 111 mg de RD378 (88% de rendimiento) como una espuma blanca.

RD381

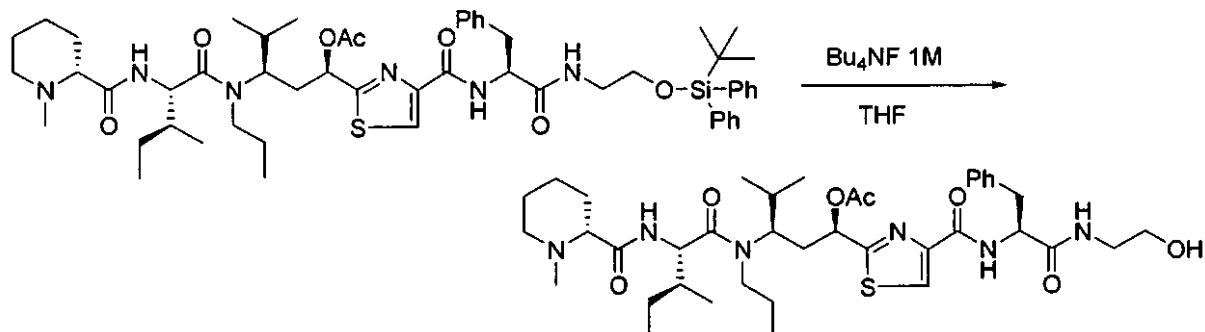
A una disolución de RD378 (105 mg, 0,12 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió Pd/C. Se agitó la mezcla de reacción 18 h en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la reacción por celite y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 96 mg de RD381 puro (92% de rendimiento) como espuma blanca.

RD382

5

A una suspensión de Mep (19 mg, 0,13 mmoles) en DCM (5 ml) se añadieron HOAt (19 mg, 0,14 mmoles), HATU (55 mg, 0,14 mmoles), Et₃N (37 µl, 0,26 mmoles) y RD381 (95 mg, 0,11 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h. Se lavó la reacción con H₂O (10 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1x 15 ml) y con salmuera (1 x 15 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄ anhidro y filtración, se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por FC (DCM:MeOH 97:3) para proporcionar 74 mg de RD382 (67% de rendimiento) como una espuma blanca.

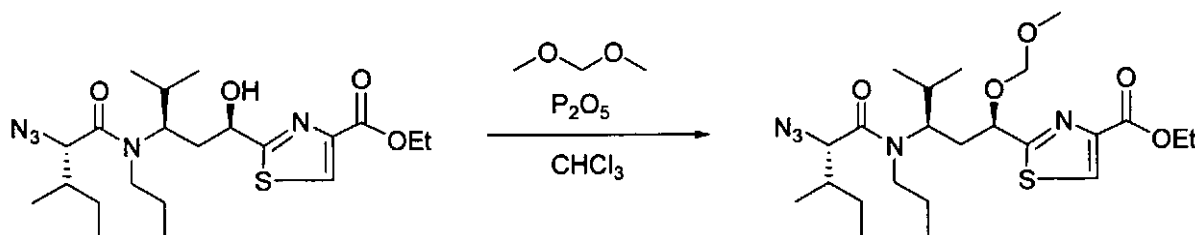
10

RD387

A una disolución de RD382 (69 mg, 0,07 mmoles) en THF (3 ml) se añadió una disolución 1 M de Bu₄NF en THF (140 µl, 0,14 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min y se lavó con agua (5 ml). Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (1X 10 ml). Se secaron las fases orgánicas recogidas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se retiró el disolvente a vacío. El bruto se purificó por FC (DCM:MeOH 97:3, 9:1) para proporcionar 36 mg de RD387 (68% de rendimiento) como una espuma blanca.

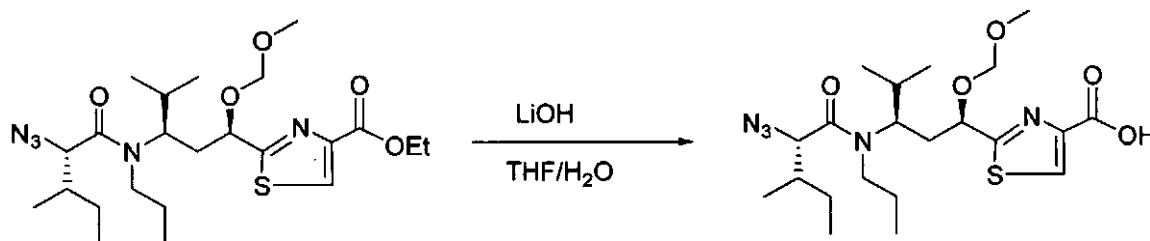
5

Síntesis de varios bloques de construcción usados en la preparación de los compuestos de fórmula (I):

MSRD356

A una disolución de dipéptido (200 mg, 0,44 mmoles) en una mezcla 1:1 de cloroformo/formaldehído dimetilacetal (2 ml) se añadió P₂O₅ en pequeñas porciones (626 mg, 4,4 mmoles). Se vertió la mezcla de reacción en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) y se extrajo con AcOEt (1x10 ml). Se retiró el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto por cromatografía por desorción súbita (hexano:AcOEt 7:3) para proporcionar 154 mg de MSRD356 (70 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

10

MSRD357

A una disolución de MSRD356 (144 mg, 0,29 mmoles) en una mezcla de THF/H₂O 4:1 (5 ml), se añadió LiOH. H₂O (19 mg, 0,43 mmoles). Se agitó la reacción durante 5 h, después se añadieron H₂O (10 ml) y AcOEt (10 ml). Se separaron las capas y se añadió una disolución 1 M de HCl a la fase acuosa hasta que se alcanzó un pH 1-2. Se extrajo la mezcla resultante con AcOEt. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se retiró el disolvente a vacío para proporcionar 119 mg de MSRD357 puro (87% de rendimiento) como un sólido blanco.

15

Los compuestos RD343, RD358, RD410 y RD483 se sintetizaron según procedimientos análogos usando los materiales de partida apropiados.

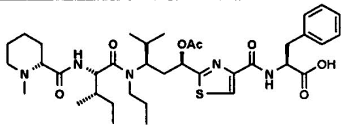
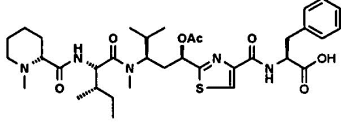
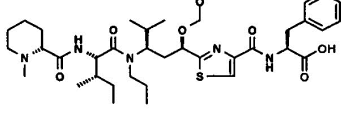
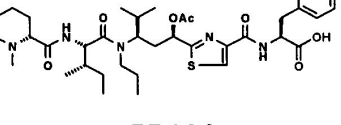
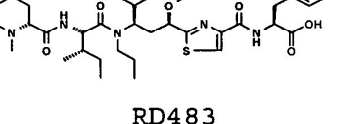
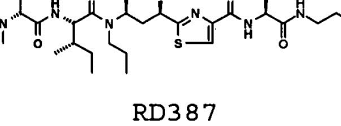
20

Determinación de la concentración IC-50 contra varias estirpes celulares cancerígenas.

La actividad antiproliferativa de algunos compuestos de ejemplos representativos de la presente invención se determinó in vitro usando un ensayo a base de resazurina fluorométrica. La proliferación de las células cancerosas y la viabilidad fue cuantificada en la reducción de resazurina no fluorescente en el colorante fluorescente resorufina por células metabólicamente activas como se describe en Strotmann, U. J., et al., The dehydrogenase assay with resazurin: Practical performance as a monitoring system and pH-dependent toxicity of fenolic compounds. *Ecotox. Environ. Safeti* **25**, 79-89, (1.993).

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

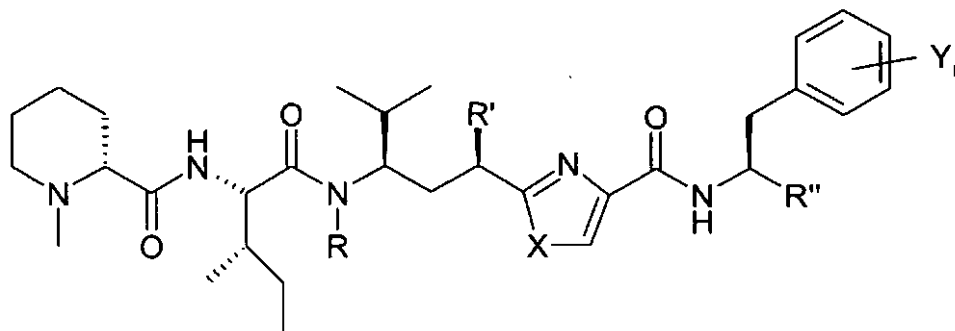
Tabla 1

Compuesto	Estirpe celular IC50 [nM]
	HT-29
 RD333	4,5 ± 0,5
 RD343	3,2 ± 0,4
 RD358	51,1 ± 2,6
 RD410	1,0 ± 0,2
 RD483	3,1 ± 0,6
 RD387	3,9 ± 0,7

En general, las nuevas moléculas de la presente invención muestran una actividad frente a varias estirpes celulares cancerosas entre 0,1 y 400 nM.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

- 5 R es H, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, CO-alquilo, heteroalquilo, aralquilo o heteroaralquilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;
R' es OH, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, -O-CO-alquilo o heteroalquilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;
- 10 R'' es un grupo de fórmula CO₂H, CO₂R''', CONHR''' o CONR₂''', siendo R''' independientemente un grupo alquilo, arilo, aralquilo o heteroalquilo;
X es S u O;
- Y es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, halógeno, CN, NO₂ u OH;
- n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
- 15 o una sal, solvato, hidrato, farmacológicamente aceptable o una formulación farmacológicamente aceptable de los mismos.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R es alquilo C₁-C₆.
3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R' es -O-CO-alquilo, alquilo o heteroalquilo.
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R'' es CO₂H.
- 20 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R'' es un grupo de fórmula CO₂R''', CONHR''' o CONR₂''', siendo R''' un grupo alquilo, arilo, aralquilo o heteroalquilo.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X es S.
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, halógeno u OH y n es 1.
- 25 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que n es 0.
9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R es propilo, R' es O-Aceto, X es S, n es 0 y R'' es CO₂H.
10. Composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y opcionalmente uno o más portadores y/o adyuvantes.
- 30 11. Compuesto o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso como medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades oncológicas.
12. Uso de un compuesto o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades oncológicas.