

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 840**

51 Int. Cl.:

C08G 85/00 (2006.01)

A61K 31/787 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C08G 81/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2007 E 07828587 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2070971**

54 Título: **Compuesto de un derivado de resorcinol con un polímero**

30 Prioridad:

03.10.2006 JP 2006271425

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

29.09.2016

73 Titular/es:

**NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
1-1, Marunouchi 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 100-0005, JP**

72 Inventor/es:

**NAKAMURA, MASAHARU;
KITAGAWA, MASAYUKI;
YAMAMOTO, KEIICHIROU y
SENO, CHIEKO**

74 Agente/Representante:

POLO FLORES, Carlos

ES 2 584 840 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

Compuesto de un derivado de resorcinol con un polímero.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol, en el que un grupo carboxilo en un copolímero con una fracción de polietilenglicol y una fracción polimérica basada en ácido poliglutámico con un grupo carboxilo en la cadena lateral está unido a un grupo hidroxilo de un derivado de resorcinol a través de un enlace de tipo éster, a un procedimiento de fabricación del mismo y a un antineoplásico en el que está comprendido.

Antecedentes de la técnica

- 15 Se sabe que los derivados del resorcinol presentan una actividad antitumoral gracias a su unión con proteínas de la familia de las proteínas de choque térmico de 90 kDa (HSP90) que inhibe las funciones de las proteínas de la familia HSP90 (documento de no patente 1). Como derivados del resorcinol, se conocen compuestos provistos de un esqueleto pirazólico (documentos de patente 1 a 4), un esqueleto isoxazólico (documento de patente 5) o un esqueleto triazólico (documentos de patente 6 a 8) y similares. Además de los derivados del resorcinol, se conocen otros compuestos que se unen a las proteínas de la familia HSP90, derivados de productos naturales tales como la geldanamicina, el radicol (documento de patente 9) y 17-AAG, que es un derivado de la geldanamicina (documento de no patente 2); compuestos de bajo peso molecular tales como PU3, que es un derivado de las purinas, y derivados de los mismos; y similares (documento de no patente 3). No obstante, muchos de estos compuestos no resultan satisfactorios para su uso como productos farmacéuticos por lo que respecta al efecto tumoral; e incluso en lo referente a las propiedades físicas, muchos de los compuestos presentan una escasa solubilidad en agua. Por ejemplo, el 17-AAG, que en la actualidad se halla sometido a estudios clínicos, se está administrando con una gran cantidad de DMSO. Además, los compuestos, que se obtienen a partir de productos naturales, tienen un gran peso molecular y a menudo presentan problemas en lo referente a la estabilidad en el organismo.
- 30 Al mismo tiempo, se conoce una molécula que muestra solubilidad en agua al unir un fármaco a un copolímero en bloque de polietilenglicol y ácido poliaspártico para formar micelas (documento de patente 10), y se conoce un polímero que sirve como vehículo polimérico de fármacos, con una sustancia hidrófoba unida a un ácido carboxílico de cadena lateral de un copolímero en bloque de un polietilenglicol y un poli(aminoácido ácido) (documentos de patente 11 y 12). En el documento de patente 12, se describe una discrepancia en el efecto tumoral entre el caso en el que el poli(aminoácido ácido) es el ácido poliglutámico y el caso en el que el poli(aminoácido ácido) es el ácido poliaspártico. De este modo, se entiende que la selección apropiada de la combinación del vehículo polimérico y el compuesto incluido resulta esencial para que se manifieste el efecto. Además, también se conoce un conjugado de una camptotecina de alto peso molecular, en el que un grupo carboxilo de una cadena lateral de un copolímero en bloque de polietilenglicol y ácido poliglutámico está unido a un grupo hidroxilo fenólico de la camptotecina (documento de patente 13). No obstante, los documentos 9 a 12 no proporcionan ninguna descripción acerca de los conjugados de alto peso molecular de derivados del resorcinol. El documento de patente 14 se refiere a un conjugado de alto peso molecular de un oligopéptido polimérico multicarboxílico y una molécula de un fármaco, que es, entre otros, un derivado de la escopoletina.
- 45 Documento de patente 1: WO 03/055860
Documento de patente 2: WO 04/050087
Documento de patente 3: WO 04/056782
Documento de patente 4: WO 04/096212
Documento de patente 5: WO 04/072051
- 50 Documento de patente 6: WO 05/000300
Documento de patente 7: WO 06/055760
Documento de patente 8: WO 05/018674
Documento de patente 9: WO 06/095783
Documento de patente 10: Patente japonesa n.º 2694923
- 55 Documento de patente 11: Patente japonesa n.º 3268913
Documento de patente 12: Patente japonesa n.º 3310000
Documento de patente 13: WO 04/039869
Documento de patente 14: EP 1 489 125 A1
Documento de no patente 1: *Hsp90 inhibitors as novel cancer chemotherapeutic agents*. Trends Mol. Med. 2002; 8(4)

supl.): pp. S55-61.

Documento de no patente 2: *The clinical applications of heat shock protein inhibitors in cancer—present and future*. Curr. Cancer Drug Targets. Octubre de 2003; 3(5): pp. 385-390.

Documento de no patente 3: Vilenchik, M. y col. *Targeting wide-range oncogenic transformation via PU24FC1, A specific inhibitor of tumor Hsp90*. Chem. Biol. 11, 787-797 (2004).

Descripción de la invención

Problemas que resuelve la invención

10

Tal como se describe anteriormente, es sabido que los inhibidores de la familia HSP90 muestran actividad antitumoral y similar. Aunque algunos compuestos se encuentran en fase de desarrollo clínico, no se han obtenido compuestos que presenten solubilidad en agua y estabilidad, propiedades exigidas a los medicamentos, y que muestren actividad antitumoral. Por tanto, se ha observado una demanda de inhibidores de HSP90 que se puedan

15

Medios para resolver los problemas

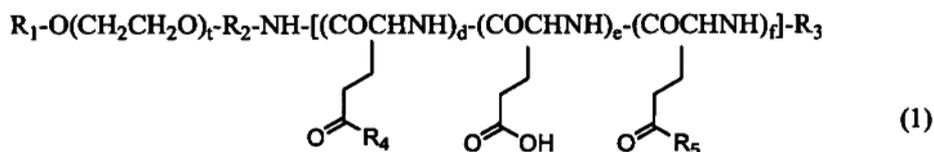
Para resolver los problemas mencionados anteriormente, los inventores de la presente invención llevaron a cabo una minuciosa investigación que les permitió descubrir un conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol, en el que un grupo hidroxilo de los derivados de resorcinol está unido a un grupo carboxilo de un copolímero de una fracción de polietilenglicol y una fracción polimérica basada en ácido poliglútamico que posee un grupo de ácido carboxílico en la cadena lateral, a través de un enlace de tipo éster, y, de este modo, llegaron a la presente invención.

25

Concretamente, la presente invención se refiere a los siguientes elementos (1) a (7).

(1) Un conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol, que consiste en un compuesto representado por la fórmula general (1):

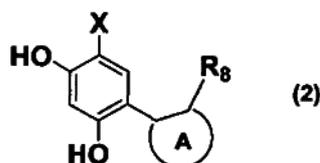
30



en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener un sustituyente; R₂ representa un grupo de unión; R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono; R₄ representa el residuo del grupo hidroxilo del derivado del resorcinol; R₅ representa un grupo escogido entre el conjunto formado por un grupo alcóxido de 1 a 30 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 30 átomos de carbono, un grupo alquilamino de 1 a 30 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo di(C₁-C₃₀)alquilamino que puede tener un sustituyente, un aminoácido con un grupo carboxilo protegido, y -N(R₆)CONH(R₇), en la que R₆ y R₇, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo cíclico de 3 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que puede estar sustituido con un grupo amino terciario; t representa un número entero de 5 a 11500; d representa un número entero de 1 a 200, e y f representan, cada uno de ellos, un número entero de 0 a 200, y d+e+f representa un número entero de 3 a 200; y las respectivas unidades constituyentes del ácido poliglútamico están unidas en cualquier orden, en el que los derivados del resorcinol son derivados del resorcinol representados por la fórmula general (2):

40

45



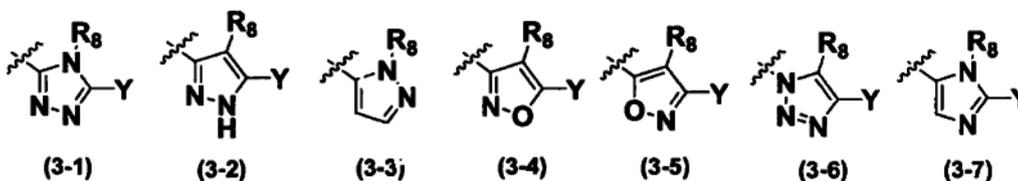
en la que el anillo A representa un anillo heteroaromático consistente en cinco átomos, que puede tener un sustituyente; X representa un grupo mercapto, un grupo hidroxilo, un átomo halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, o un grupo alquilo, grupo alquenilo o grupo alquinilo que pueden tener un sustituyente, un grupo arilo carbocíclico o heterocíclico que puede tener un sustituyente, un grupo alquiltio, un grupo ariltio, un grupo alquilsulfinito, un grupo arilsulfinito, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alcoxilo, un grupo ariloxilo, un grupo aciloxilo, un grupo alcoxycarboniloxilo o grupo carbamoiloxilo, o un grupo amino, un grupo acilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo ureido, un grupo sulfonilamino, un grupo sulfamoilamino, un grupo formilo, un grupo acilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo y un grupo sililo que pueden tener un sustituyente; y R₈ representa un grupo arilo carbocíclico o heterocíclico que puede tener un sustituyente, un grupo alquilo, grupo alquenilo o grupo alquinilo que pueden tener un sustituyente, o un grupo amino o grupo acilamino que pueden tener un sustituyente,

en el que los residuos de derivados del resorcinol están unidos mediante un grupo hidroxilo a un grupo carboxilo en la cadena lateral del copolímero a través de un enlace de tipo éster.

(2) El conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de acuerdo con el anterior elemento (1), en el que R₁ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener un sustituyente; R₂ es un grupo alquileo de 2 a 6 átomos de carbono; R₃ es un grupo acilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono; *t* es un número entero de 100 a 300; *d* es un número entero de 1 a 100, *e* y *f* son, cada uno de ellos, un número entero de 0 a 100, y *d+e+f* es un número entero de 6 a 100; y R₅ es un grupo escogido entre el conjunto formado por un aminoácido con un grupo carboxilo protegido, y -N(R₆)CONH(R₇).

(3) El conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de acuerdo con el anterior elemento (2), en el que R₁ es un grupo metilo, R₂ es un grupo trimetileno, R₃ es un grupo acetilo y R₅ es un grupo isopropilaminocarbonilisopropilamino.

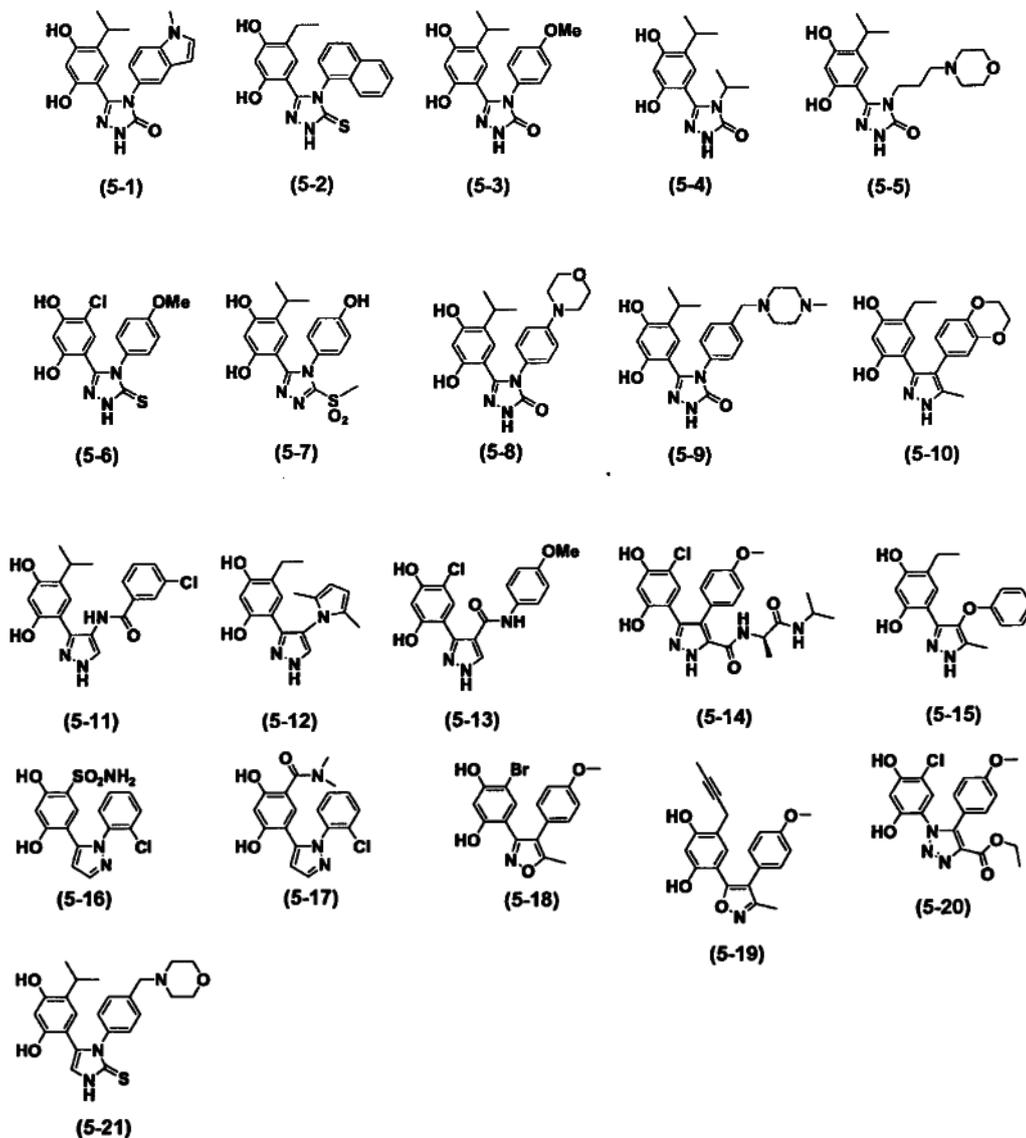
(4) El conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores elementos (1) a (3), en el que el anillo A definido en el anterior elemento (1) es uno cualquiera de los sustituyentes escogidos entre grupos con las siguientes fórmulas (3-1) a (3-7):



en las que R₈ representa los sustituyentes que se definen en el anterior elemento (8); e Y representa un grupo mercapto, un grupo hidroxilo, un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo ciano, un grupo alquiltio, un grupo ariltio, un grupo alquilsulfinito, un grupo arilsulfinito, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alcoxilo, un grupo ariloxilo, un grupo aciloxilo, un grupo alcoxycarboniloxilo, un grupo carbamoiloxilo, o un grupo amino, un grupo acilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo ureido, un grupo sulfonilamino, un grupo sulfamoilamino, un grupo formilo, un grupo acilo o un grupo sililo que pueden tener un sustituyente.

(5) El conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores elementos (1) a (4), en el que los derivados del resorcinol se escogen entre el conjunto formado por los grupos con fórmulas (5-1) a (5-21):

45



5 (6) Un procedimiento para fabricar un conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores elementos (1) a (5), comprendiendo dicho procedimiento la unión de un grupo carboxilo de la fracción polimérica provista de un grupo carboxilo en la cadena lateral y la fracción de polietilenglicol con un grupo hidroxilo de los derivados del resorcinol a través de un enlace de tipo éster en un disolvente orgánico, mediante un agente condensante y deshidratante.

10 (7) Un antineoplásico que comprende, como principio activo, el conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores elementos (1) a (6).

Efectos de la invención

15 La presente invención proporciona un conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol, que presenta actividad antitumoral gracias a su acción inhibitoria de la familia HSP90, y resulta excelente en lo que respecta a la solubilidad en agua y la farmacocinética. Se ha mejorado la farmacocinética en el organismo, la estabilidad y la solubilidad en agua del conjugado de alto peso molecular de la presente invención, en comparación con la sustancia simple de los derivados del resorcinol, debido a la apropiada combinación de un copolímero y derivados del resorcinol en el conjugado de alto peso molecular. Por este motivo, el efecto antitumoral se mantiene a lo largo de

un periodo de tiempo prolongado, y los derivados del resorcinol se pueden administrar sin emplear DMSO, que, convencionalmente, es necesario para disolver las sustancias simples de derivados del resorcinol (que es el compuesto incluido). En el caso del conjugado de alto peso molecular de la presente invención, la cantidad total del compuesto incluido que se debe administrar se reduce debido al efecto antitumoral mantenido a lo largo de un periodo de tiempo prolongado y, por tanto, también se espera una reducción de la toxicidad. Además, incluso en ausencia de enzimas, el conjugado de alto peso molecular de la presente invención logra la liberación mantenida de los derivados del resorcinol que presentan actividad antitumoral.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

10

El conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de la presente invención comprende una estructura en la que un grupo hidroxilo de los derivados del resorcinol está unido a un grupo carboxilo de un copolímero de una fracción de polietilenglicol y una fracción polimérica con un grupo carboxilo en la cadena lateral, a través de un enlace de tipo éster.

15

En la presente invención, las fracciones poliméricas provistas de grupos carboxilo en la cadena lateral consisten en ácido poliglutámico.

De acuerdo con la presente invención, entre los ejemplos de fracción de polietilenglicol se incluyen polietilenglicoles modificados en ambos extremos o en un extremo, y en el caso en el que ambos extremos estén modificados, los grupos modificadores pueden ser idénticos o diferentes. Entre los ejemplos del grupo modificador terminal se incluye un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener un sustituyente. Entre los ejemplos concretos, se incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo *i*-propilo, un grupo *n*-butilo, un grupo *s*-butilo, un grupo *t*-butilo, un grupo bencilo, un grupo dimetoxietilo, un grupo dietoxietilo, y similares. Se prefiere un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, y entre los ejemplos concretos se incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo *i*-propilo, un grupo *n*-butilo, un grupo *s*-butilo, un grupo *t*-butilo, un grupo dimetoxietilo y similares. Se prefiere un alcoxi-polietilenglicol, y se prefiere aún más el metoxipolietilenglicol.

El peso molecular de la fracción de polietilenglicol es generalmente de aproximadamente 300 a 500.000, preferentemente, de aproximadamente 500 a 100.000 y, más preferentemente, de aproximadamente 1000 a 50.000.

El promedio del número de grupos carboxilo por molécula del copolímero de una fracción de polietilenglicol y una fracción polimérica basada en ácido poliglutámico con un grupo carboxilo en la cadena lateral es de aproximadamente 1 a 300, preferentemente de 3 a 200 y, más preferentemente, de 6 a 60. El número de grupos carboxilo se determina mediante una valoración de neutralización con álcalis.

De acuerdo con la presente invención, el copolímero de una fracción de polietilenglicol y una fracción polimérica basada en ácido poliglutámico con un grupo carboxilo en la cadena lateral incluye polímeros de injerto y polímeros en bloque, y se prefieren los polímeros en bloque.

Entre los ejemplos del copolímero que contiene una fracción estructural de polietilenglicol y una fracción polimérica basada en ácido poliglutámico con un grupo carboxilo en la cadena lateral se incluye alcoxi-polietilenglicol-ácido poliglutámico.

45

El peso molecular del copolímero que contiene una fracción estructural de polietilenglicol y una fracción polimérica basada en ácido poliglutámico con un grupo carboxilo en la cadena lateral de acuerdo con la presente invención es generalmente de aproximadamente 550 a 50.000, preferentemente de aproximadamente 600 a 100.000 y, más preferentemente, de 800 a 80.000. De acuerdo con la presente invención, el peso molecular, tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a una media ponderada de los pesos moleculares determinada mediante un procedimiento de GPC (cromatografía de penetración en gel).

De acuerdo con la presente invención, la cantidad de derivados del resorcinol unidos al copolímero que contiene una fracción de polietilenglicol y una fracción polimérica basada en ácido poliglutámico con un grupo carboxilo en la cadena lateral no está limitada especialmente, siempre que se trate de una cantidad eficaz, pero la cantidad del derivado unida al copolímero es generalmente del 1 al 100%, preferentemente del 10 al 90%, del número total de grupos carboxilo.

A continuación se expondrán las definiciones de los respectivos grupos usadas en la presente invención. No

obstante, en el caso de que se especifique otra cosa, se hará la excepción.

El átomo halógeno representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

- 5 El grupo alquilo representa, salvo que se especifique otra cosa, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono. Entre los ejemplos del grupo alquilo lineal, se incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo *n*-butilo, un grupo *n*-pentilo, un grupo *n*-hexilo, y similares. Entre los ejemplos del grupo alquilo ramificado, se incluyen un grupo isopropilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo y similares. Entre los ejemplos del grupo alquilo cíclico, se incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo, y similares.

- 15 El grupo alqueno posee un doble enlace carbono-carbono en uno o más sitios cualesquiera y representa, salvo que se especifique otra cosa, un grupo alqueno lineal, ramificado o cíclico de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono. Entre los ejemplos del grupo alqueno lineal, se incluyen un grupo etenilo; un grupo 1-alqueno tal como un grupo 1-propeno o un grupo 1-butenilo; un grupo 2-alqueno tal como un grupo 2-butenilo o un grupo 2-penteno; y similares. Entre los ejemplos del grupo alqueno ramificado, se incluyen un grupo isopropeno, un grupo 3-metil-1-butenilo, un grupo geranilo, y similares.

- 20 El grupo alquino posee un triple enlace carbono-carbono en uno o más sitios cualesquiera y representa, salvo que se especifique otra cosa, un grupo alquino de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono. Entre los ejemplos del mismo, se incluyen un grupo etinilo; un grupo 1-alquino tal como un grupo 1-propino o un grupo 3,3-dimetil-1-butino; un grupo 2-alquino tal como un grupo 2-propino, un grupo 2-butino, un grupo 3-fenil-2-propino, un grupo 4,4-dimetil-2-pentino, un grupo 3-trimetilsilil-2-propino; y similares.

- 25 Entre los ejemplos de grupo arilo carbocíclico se incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo y similares.

- Entre los ejemplos del grupo arilo heterocíclico, se incluyen un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo quinolilo, un grupo quinazolilo, un grupo naftiridinilo, un grupo furilo, un grupo pirrolilo, un grupo indolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo triazolilo, y similares.

- 30 Entre los ejemplos del sustituyente en el caso definido por la expresión «que puede tener un sustituyente», se incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo mercapto, un grupo hidroxilo, un átomo halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, o un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo arilo carbocíclico o heterocíclico, un grupo alquiltio, un grupo ariltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alcoxilo, un grupo ariloxilo, un grupo aciloxilo, un grupo alcoxycarboniloxilo un grupo carbamoiloxilo, un grupo amino, un grupo acilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo ureido, un grupo sulfonilamino, un grupo sulfamoilamino, un grupo formilo, un grupo acilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo sililo, y similares.

- 40 La posición de la sustitución en un anillo aromático puede ser cualquiera de entre la posición *orto*, posición *meta* y posición *para*.

- El grupo alquiltio representa, salvo que se especifique otra cosa, un grupo alquiltio de 1 a 8 átomos de carbono, y entre los ejemplos se incluyen un grupo metiltio, un grupo isopropiltio, un grupo benciltio y similares. Entre los ejemplos del grupo ariltio, se incluyen un grupo feniltio, un grupo naftiltio, un grupo piridiltio, y similares. El grupo alquilsulfonilo representa, salvo que especifique otra cosa, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 8 átomos de carbono, y entre los ejemplos se incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo bencilsulfonilo, y similares. Entre los ejemplos del grupo arilsulfonilo, se incluyen un grupo fenilsulfonilo, un grupo naftilsulfonilo, un grupo piridilsulfonilo, y similares. Entre los ejemplos del grupo sulfonilo que puede tener un sustituyente, se incluyen un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquensulfonilo, un grupo alquinsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, o similares. El grupo alquilsulfonilo representa, salvo que se especifique otra cosa, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 8 átomos de carbono, y entre los ejemplos se incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo bencilsulfonilo, y similares. Entre los ejemplos del grupo arilsulfonilo, se incluyen un grupo fenilsulfonilo, un grupo naftilsulfonilo, un grupo piridilsulfonilo, y similares. Entre los ejemplos del grupo sulfamoilo, se incluyen un grupo dimetilsulfamoilo, un grupo 55 grupo fenilsulfamoilo, y similares.

El grupo alcoxilo representa, salvo que se especifique otra cosa, un grupo alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, y entre los ejemplos se incluyen un grupo metoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo benciloxilo, y similares. Entre los ejemplos del grupo ariloxilo, se incluyen un grupo fenoxilo, un grupo naftiloxilo, un grupo piridiloxilo, y similares. El

grupo aciloxilo representa, salvo que se especifique otra cosa, un grupo aciloxilo de 1 a 8 átomos de carbono, y entre los ejemplos del mismo se incluyen un grupo acetoxilo, un grupo benzoiloxilo, y similares. El grupo alcóxicarboniloxilo representa, a menos que se especifique otra cosa, un grupo alcóxicarboniloxilo de 1 a 8 átomos de carbono, y entre los ejemplos se incluyen un grupo metóxicarboniloxilo, un grupo trifluorometóxicarbonilo, y similares. Entre los ejemplos del grupo carbamoiloxilo, se incluyen un grupo dimetilcarbamoiloxilo, un grupo fenilcarbamoiloxilo, y similares.

Entre los ejemplos del grupo amino, se incluyen un grupo amino no sustituido, un grupo dimetilamino, un grupo morfolino, un grupo piperidinilo, un grupo 4-metilpiperacina-1-ilo, un grupo fenilamino, y similares. Entre los ejemplos del grupo acilamino, se incluyen un grupo acetilamino, un grupo benzoilamino, y similares. Entre los ejemplos del grupo alcóxicarbonilamino, se incluyen un grupo metóxicarbonilamino, un grupo etóxicarbonilamino, un grupo bencilóxicarbonilamino, y similares. Entre los ejemplos del grupo ureido, se incluyen un grupo trimetilureido, un grupo 1-metil-3-fenilureido, y similares. Entre los ejemplos del grupo sulfonilamino, se incluyen un grupo metanosulfonilamino, un grupo bencenosulfonilamino, y similares. Entre los ejemplos del grupo sulfamoilamino, se incluyen un grupo dimetilsulfonilamino y similares.

Entre los ejemplos del grupo acilo, se incluyen un grupo acetilo, un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo piridinocarbonilo, y similares. Entre los ejemplos del grupo alcóxicarbonilo, se incluyen un grupo metóxicarbonilo, un grupo bencilóxicarbonilo y similares. Entre los ejemplos del grupo carbamoilo, se incluyen un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo fenilcarbamoilo, y similares.

Entre los ejemplos del grupo sililo, se incluyen un grupo trimetilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo *tert*-butildifenilsililo, y similares.

Preferentemente, X en la fórmula (2) es un átomo halógeno, un grupo alquilo que puede tener un sustituyente, un grupo carbamoilo, o un grupo sulfamoilo, y se prefiere especialmente un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo etilo o un grupo isopropilo. El sustituyente para X en la fórmula (2) es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo.

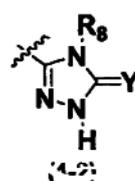
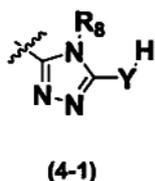
Preferentemente, R₈ en la fórmula (2) es un grupo fenilo que puede tener un sustituyente, un grupo naftilo, un grupo pirrolilo o un grupo indolilo. El sustituyente para R₈ en la fórmula (2) es, preferentemente, un grupo hidroxilo, un átomo halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcóxilo, o un grupo amino que puede tener un sustituyente.

Preferentemente, el anillo A de la fórmula (2) es preferentemente un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo o un grupo isoxazolilo. El sustituyente para el anillo A de la fórmula (2) es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo mercapto, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo carbamoilo o un grupo alcóxicarbonilo, y se prefiere especialmente un átomo de hidrógeno, un grupo mercapto, un grupo hidroxilo o un grupo metilo.

De acuerdo con la presente invención, los derivados del resorcinol no están especialmente limitados, siempre que posean un esqueleto de resorcinol y presenten actividad antitumoral o similar. Los derivados del resorcinol también incluyen sales y profármacos farmacológicamente aceptables de los mismos. Los derivados del resorcinol consisten preferentemente en un compuesto con la estructura representada por la fórmula (2). Más preferentemente, se puede incluir una estructura en la que el anillo A de la fórmula (2) está representado, por ejemplo, por las fórmulas (3-1) a (3-7), o similares, y también se incluyen tautómeros de las mismas.

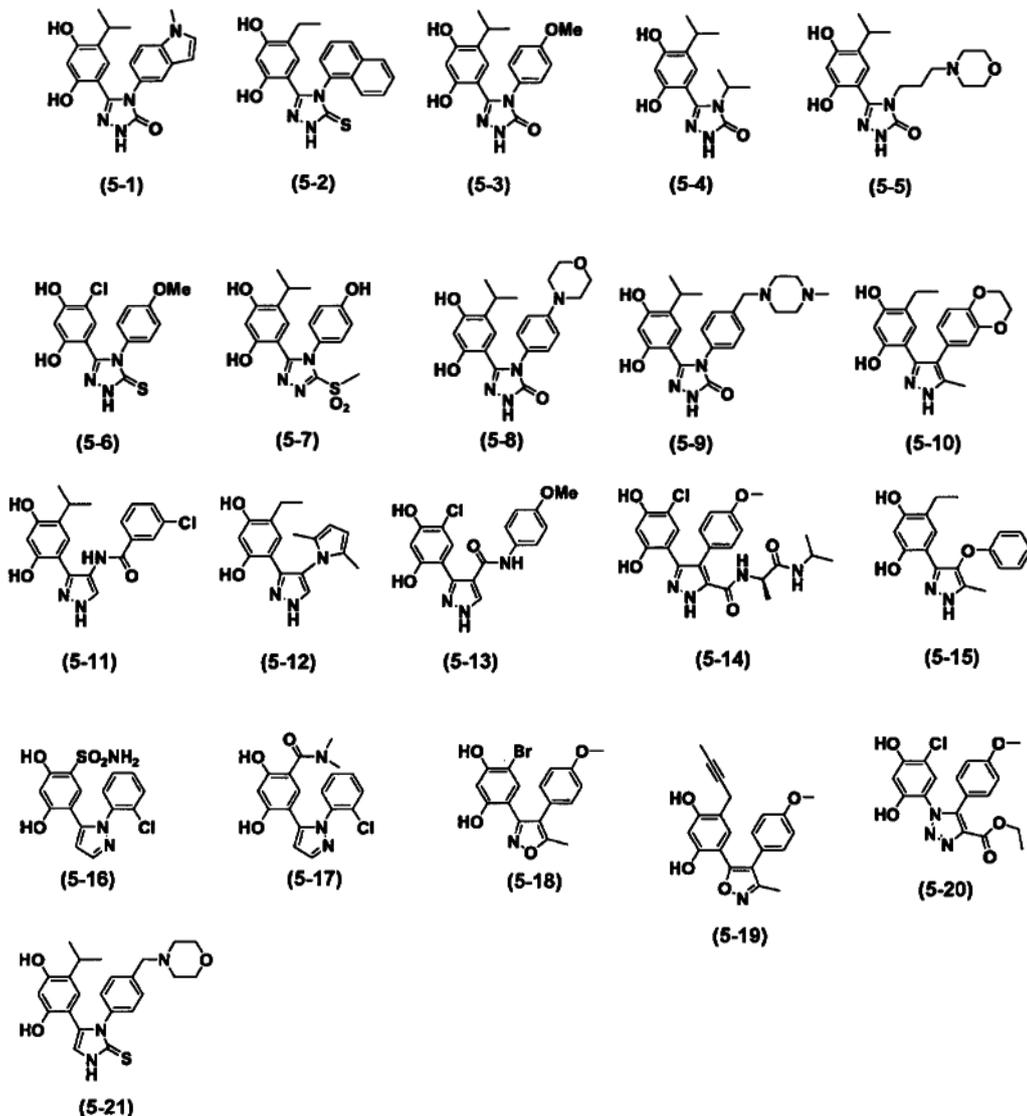
Los tautómeros corresponden al mismo compuesto, cuyos respectivos isómeros se pueden convertir el uno en el otro rápidamente, y guardan la relación que se representa mediante las siguientes fórmulas (4-1) y (4-2), por ejemplo.

50



Los ejemplos específicos de derivados del resorcinol de acuerdo con la presente invención incluyen, no

exclusivamente, estructuras representadas por las siguientes fórmulas:



5

Entre los ejemplos del conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de la presente invención, se incluye un compuesto representado por la fórmula (1) mencionada anteriormente, en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener un sustituyente; R_2 representa un grupo de unión; R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono; R_4 representa el residuo de un grupo hidroxilo de los derivados del resorcinol; R_5 representa un grupo escogido entre el conjunto formado por un grupo alcoxilo de 1 a 30 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo aralquioxilo de 7 a 30 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo alquilamino de 1 a 30 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un aminoácido con un grupo carboxilo protegido, y $-N(R_6)CONH(R_7)$, en la que R_6 y R_7 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo cíclico de 3 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que puede estar sustituido con un grupo amino terciario; t representa un número entero de 5 a 11500; d representa un número entero de 1 a 200, e y f representan, cada uno de ellos, un número entero de 0 a 200, y $d+e+f$ representa un número entero de 3 a 200.

20 El grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono para el R_1 de la fórmula (1) puede ejemplificarse con un grupo alquilo

de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, y entre los ejemplos del mismo, se incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo *i*-propilo, un grupo *n*-butilo, un grupo *t*-butilo, y similares. Se prefiere un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, y se prefiere especialmente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo o un grupo *i*-propilo, y se prefiere aún más un grupo metilo. Se prefiere un grupo alquilo no sustituido o un grupo alquilo con un grupo alquilo como sustituyente.

Entre los ejemplos del grupo de unión representado por R_2 en la fórmula (1), se incluye, no exclusivamente, un grupo alquileo de 2 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un grupo alquileo de 2 a 4 átomos de carbono, y entre los ejemplos del mismo se incluyen un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo butileno y similares, y se prefiere especialmente un grupo trimetileno.

El grupo acilo de 1 a 6 átomos de carbono para R_3 de la fórmula (1) no está especialmente limitado, y entre los ejemplos del mismo se incluyen un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo pivaloilo, y similares. Se prefiere un grupo acilo de 1 a 3 átomos de carbono, y se prefiere especialmente un grupo acetilo.

El grupo alcocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono para R_3 de la fórmula (1) no está especialmente limitado, y entre los ejemplos del mismo se incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, y un grupo *t*-butoxicarbonilo.

En relación con el residuo de derivados del resorcinol, representado por R_4 en la fórmula (1), los ejemplos de derivados del resorcinol incluyen los derivados del resorcinol citados anteriormente, y los derivados del resorcinol no están especialmente limitados, siempre que incluyan un grupo hidroxilo capaz de unirse a una fracción de ácido carboxílico del polímero a través de un enlace de tipo éster mediante un agente deshidratante y condensante, y que presenten actividad antitumoral.

En la fórmula (1), R_5 representa un grupo escogido entre el conjunto formado por un grupo alcoxilo de 1 a 30 átomos de carbono, un grupo aralquioxilo de 7 a 30 átomos de carbono, un grupo alquilamino de 1 a 30 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo di(C_1 - C_{30})alquilamino que puede tener un sustituyente, un aminoácido con un grupo carboxilo protegido, y $-N(R_6)CONH(R_7)$, en la que R_6 y R_7 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo cíclico de 3 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que puede estar sustituido con un grupo amino terciario. R_5 de la fórmula (1) puede ser idéntico o diferente en una molécula, y el polímero usado para el conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol puede ser una única sustancia, o también puede consistir en una mezcla.

El grupo alcoxilo de 1 a 30 átomos de carbono para R_5 de la fórmula (1) puede ejemplificarse con un grupo alcoxilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 30 átomos, y se prefiere un grupo alcoxilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, y entre los ejemplos del mismo se incluyen un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo *n*-propoxilo, un grupo *i*-propoxilo, un grupo *n*-butoxilo, un grupo *t*-butoxilo, y similares. Entre los ejemplos de grupo aralquioxilo de 7 a 30 átomos de carbono, se incluye un grupo aralquioxilo de cadena lineal o ramificada de 7 a 30 átomos de carbono, y se prefiere un grupo aralquioxilo de cadena lineal o ramificada de 7 a 20 átomos de carbono, y entre los ejemplos del mismo se incluyen un grupo 4-fenilbutoxilo y similares.

Para R_5 de la fórmula (1), el grupo alquilamino de 1 a 30 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o el grupo di(C_1 - C_{30})alquilamino que puede tener un sustituyente pueden ejemplificarse con un grupo alquilamino de cadena lineal o ramificada de 1 a 30 átomos de carbono o un grupo di(C_1 - C_{30})alquilamino. Se prefiere un grupo alquilamino de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono o un grupo di(C_1 - C_{20})alquilamino, y entre los ejemplos se incluyen un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo *n*-propilamino, un grupo *i*-propilamino, un grupo *n*-butilamino, un grupo *t*-butilamino, un grupo bencilamino, un grupo acetilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, un grupo diisopropilamino, un grupo dibutilamino, un grupo dibencilamino, un grupo metilbencilamino, y similares. Se prefiere un grupo alquilamino no sustituido o un grupo alquilamino con un grupo alquilo como sustituyente.

Para R_5 de la fórmula (1), el aminoácido con un grupo carboxilo protegido se puede ejemplificar con un aminoácido usado en la síntesis convencional de péptidos, en el que un grupo carboxilo está protegido, y entre los ejemplos se incluyen éster bencílico de fenilalanina, y similares.

Para R_5 de la fórmula (1), el grupo $-N(R_6)CONH(R_7)$, en el que R_6 y R_7 , que pueden ser idénticos o diferentes, son, cada uno de ellos, un grupo alquilo cíclico de 3 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de

carbono que puede estar sustituido con un grupo amino terciario, no está limitado especialmente, y entre los ejemplos se incluyen un grupo ciclohexilaminocarbonilciclohexilamino, un grupo isopropilaminocarbonilisopropilamino, y similares.

- 5 El número total de ácido glutámico en el conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol representado por la fórmula (1) viene representado por $d+e+f$, y el número es aproximadamente de 3 a 200, preferentemente aproximadamente de 6 a 100 y, más preferentemente, aproximadamente de 6 a 40.

La proporción entre la cantidad de ácido glutámico unido a los derivados del resorcinol, d , y la cantidad total de ácido glutámico ($d+e+f$) es del 1 al 100%, preferentemente del 10 al 90%.

En la fórmula (1), t es un número entero de aproximadamente 5 a 11500, pero es preferentemente un número entero de aproximadamente 8 a 2300, y más preferentemente un número entero de aproximadamente 100 a 300.

- 15 El conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol representado por la fórmula (1) puede formar micelas en el agua, con la fracción de polietilenglicol formando la corona externa de la micela.

El conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de la presente invención se puede obtener mediante la unión de un grupo carboxilo de una fracción polimérica basada en ácido poliglútamico provista de un grupo carboxilo en la cadena lateral y una fracción de polietilenglicol, con un grupo hidroxilo de los derivados del resorcinol a través de un enlace de tipo éster, en un disolvente orgánico, mediante un agente deshidratante y condensante, y este procedimiento de fabricación también se incluye en la presente invención. Es decir, se trata de un procedimiento de fabricación en el que, por ejemplo, un copolímero en bloque de una fracción de polietilenglicol-ácido poliglútamico preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento de patente 11 y derivados del resorcinol, en los que grupos funcionales distintos a los grupos que se van a hacer reaccionar se protegen según sea necesario, se someten a una reacción en un disolvente, preferentemente en un disolvente polar aprótico tal como la *N,N*-dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) o *N*-metilpirrolidona (NMP), a entre 0 y 180° C, y preferentemente entre 5 y 50° C, mediante un agente deshidratante y condensante tal como la dicitclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIPC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), o 1-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolinona (EEDQ). Además, durante la reacción de condensación, también se puede usar una sustancia auxiliar de la reacción tal como la *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). Después de la reacción de condensación, se lleva a cabo la desprotección en caso de que sea necesario y se efectúan operaciones convencionales tales como la separación y la purificación para producir el conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol.

Además, mediante una reacción en la que se emplean las carbodiimidias citadas anteriormente como agente condensante, también se puede obtener un conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol en el que R_5 es el grupo $-N(R_6)CONH(R_7)$, en el que R_6 y R_7 , que pueden ser idénticos o diferentes, son cada uno de ellos un grupo alquilo cíclico de 3 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que puede estar sustituido con un grupo amino terciario.

Como procedimiento para introducir un grupo alcoxilo de 1 a 30 átomos de carbono, un grupo aralquioxilo de 7 a 30 átomos de carbono, un grupo alquilamino de 1 a 30 átomos de carbono, un grupo di(C_1 - C_{30})alquilamino o un aminoácido con el grupo carboxilo protegido, en R_5 del compuesto de fórmula (1), cabe mencionar un procedimiento en el que el grupo carboxilo del polímero se activa en primer lugar mediante el procedimiento descrito anteriormente, y después se hace reaccionar con una cantidad que se desea unir de un alcohol correspondiente, una amina correspondiente, un aminoácido con un grupo carboxilo protegido o similares en condiciones básicas; un procedimiento en el que un alcohol correspondiente, una amina correspondiente, un aminoácido con un grupo carboxilo protegido o similares se activan en primer lugar y después se someten a la reacción de condensación con el polímero; o similar. Tras la purificación del polímero, es posible reactivar los grupos de ácido carboxílico que quedan sin reaccionar en el polímero mediante la misma reacción, y se pueden condensar los grupos hidroxilo de derivados del resorcinol con los grupos de ácido carboxílico reactivados. Otra posibilidad consiste en hacer reaccionar repetidamente diferentes alcoholes, aminas y similares para sintetizar una mezcla de polímeros en la que R_5 esté sustituido con diversos sustituyentes, con la que posteriormente se pueden condensar los grupos hidroxilo de los derivados del resorcinol. Además, tras la condensación de los derivados del resorcinol, se puede introducir un grupo alcoxilo de 1 a 30 átomos de carbono, un grupo aralquioxilo de 7 a 30 átomos de carbono, un grupo alquilamino de 1 a 30 átomos de carbono, un grupo di(C_1 - C_{30})alquilamino, un aminoácido con un grupo carboxilo protegido o similares. No obstante, el procedimiento de fabricación del conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de la presente invención no se limitará a los procedimientos mencionados anteriormente.

La presente invención también incluye un antineoplásico que comprende el conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de la presente invención como principio activo. El conjugado de alto peso molecular se puede usar en una forma de dosificación de uso convencional, incluidos, por ejemplo, inyecciones, comprimidos y 5 polvos. Se pueden usar vehículos farmacéuticamente aceptables usados de manera convencional en los procedimientos de formulación, por ejemplo, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, disolventes, excipientes, solubilizantes, un dispersante, estabilizantes, agentes de suspensión, conservantes, agentes calmantes, colorantes, aromas y similares. Se prefiere el uso del antineoplásico en forma de inyección, y normalmente se usa, por ejemplo, agua, solución fisiológica, una solución de manitol o glucosa al 5%, disolventes orgánicos solubles en agua, por 10 ejemplo, glicerol, etanol, sulfóxido de dimetilo, *N*-metilpirrolidona, polietilenglicol, Cremophor o similares, o una mezcla líquida de los mismos), o una mezcla líquida de agua y disolventes orgánicos solubles en agua, y similares.

La dosificación del conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de la presente invención puede variar, de manera natural, en función del sexo, edad y estado fisiológico, procesos patológicos y similares del 15 paciente, pero el conjugado de alto peso molecular se suele administrar por vía parenteral a una dosis de 0,01 a 500 mg/m², preferentemente de 0,1 a 250 mg/m² como principio activo por día para un adulto. La administración mediante inyección se lleva a cabo por vía intravenosa, intraarterial, en los puntos afectados (lugares donde se encuentran los tumores) y similares.

20 EJEMPLOS

A continuación, la presente invención se describirá de manera más específica por medio de ejemplos, si bien la presente invención no se limitará a estos ejemplos.

25 **Ejemplo 1:** Producción del compuesto 1 (conjugado de 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (fórmula (5-3)) y un copolímero en bloque que comprende una fracción de metoxipolietilenglicol con un peso molecular de 12.000 y una fracción de ácido poliglutámico con un número de 30 polimerización de aproximadamente 23: en la fórmula (1), R₁ = Me (grupo metilo), R₂ = grupo trimetileno, R₃ = Ac (grupo acetilo), R₄ = grupo hidroxilo de derivados del resorcinol, R₅ = grupo isopropilaminocarbonilisopropilamino, $d+e+f = 23$, $t = 273$).

Un copolímero en bloque de metoxipolietilenglicol-ácido poliglutámico (número de polimerización del ácido glutámico: aproximadamente 23; 1,10 g) preparado conforme al procedimiento descrito en el documento de patente 35 12 (ejemplo de referencia 1) se disolvió en dimetilformamida (47 ml). Después de agitar la solución durante un tiempo a temperatura ambiente, se añadieron 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (260 mg) sintetizada conforme al procedimiento descrito en el documento de patente 8, dimetilaminopiridina (28 mg) y diisopropilcarbodiimida (0,47 ml), y la mezcla se continuó agitando durante 20 horas a 26° C. Tras la conclusión de la reacción, se añadieron acetato de etilo (70 ml), etanol (70 ml) y éter diisopropílico (564 ml) al líquido de reacción. Tras agitar a temperatura ambiente, se dejó reposar la mezcla de reacción hasta que 40 precipitara el producto deseado, y se retiró el sobrenadante. Además, el precipitado obtenido se lavó dos veces con etanol/éter diisopropílico (1/4 (v/v); 500 ml), y se recogió mediante filtrado. Los sólidos resultantes se disolvieron en acetonitrilo/agua (9/1 (v/v); 100 ml), y después se hizo pasar la solución a través de una columna con una resina de intercambio iónico (Dowex 50 (H+), fabricada por Dow Chemical Inc.; 10 ml) y se eluyó con acetonitrilo/agua (9/1 (v/v); 30 ml). Se añadió agua (50 ml) a la fracción eluida resultante y, posteriormente, se eliminó el acetonitrilo 45 mediante destilación a presión reducida. A continuación, el residuo se liofilizó para obtener el compuesto 1 (1,04 g). Tras la medición del compuesto 1 mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), no se detectaron derivados del resorcinol libres en el compuesto 1. El contenido de derivados del resorcinol en el compuesto 1 se puede determinar pesando una porción del compuesto 1, hidrolizando la porción en condiciones alcalinas y cuantificando los derivados de resorcinol escindidos del copolímero en bloque de metoxipolietilenglicol-ácido 50 poliglutámico a causa de la HPLC. El contenido en el presente compuesto 1 se determinó mediante este procedimiento y se halló que era del 15,1% (p/p).

Ejemplo 2: Producción del compuesto 2 (conjugado de 4-{5-hidroxi-4-[4-(morfolin-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-1-3-il]-6-isopropil-benceno-1,3-diol (fórmula (5-8)) y un copolímero en bloque que comprende una fracción de 55 metoxipolietilenglicol con un peso molecular de 12.000 y una fracción de ácido poliglutámico con un número de polimerización de aproximadamente 23: en la fórmula (1), R₁ = Me (grupo metilo), R₂ = grupo trimetileno, R₃ = Ac (grupo acetilo), R₄ = grupo hidroxilo de derivados del resorcinol, R₅ = grupo isopropilaminocarbonilisopropilamino, $d+e+f = 23$, $t = 273$).

El compuesto 2 (524 mg) se sintetizó siguiendo la misma operación que en el ejemplo 1, y empleando 4-{5-hidroxi-4-[4-(morfolin-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-1-3-il]-6-isopropil-benceno-1,3-diol (80 mg) en lugar de la 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona del ejemplo 1. Aquí, el contenido de compuesto 2 fue del 14,57% (p/p).

5

Ejemplo 3: Producción del compuesto 3 (conjugado de 4-(but-2-inil)-6-[4-(4-metoxi-fenil)-5-metil-isoxazol-3-il]-benceno-1,3-diol (formula (5-19)) y un copolímero en bloque que comprende una fracción de metoxipoli(etilenglicol) con un peso molecular de 12.000 y una fracción de ácido poliglútamico con un número de polimerización de aproximadamente 23: en la fórmula (1), $R_1 = \text{Me}$ (grupo metilo), $R_2 = \text{grupo trimetileno}$, $R_3 = \text{Ac}$ (grupo acetilo), $R_4 =$

10 grupo hidroxilo de derivados del resorcinol, $R_5 = \text{grupo isopropilaminocarbonil-isopropilamino}$, $d+e+f = 23$, $t = 273$).

El compuesto 3 (21,6 mg) se sintetizó siguiendo la misma operación que en el ejemplo 1, y empleando 4-(but-2-inil)-6-[4-(4-metoxi-fenil)-5-metil-isoxazol-3-il]-benceno-1,3-diol (3,4 mg) en lugar de la 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona del ejemplo 1. Aquí, el contenido de compuesto 3 fue del 10,4% (p/p).

15 **Ejemplo 4:** Producción del compuesto 4 (conjugado de 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-isopropil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (formula (5-4)) y un copolímero en bloque que comprende una fracción de metoxipoli(etilenglicol) con un peso molecular de 12.000 y una fracción de ácido poliglútamico con un número de polimerización de aproximadamente 23: en la fórmula (1), $R_1 = \text{Me}$ (grupo metilo), $R_2 = \text{grupo trimetileno}$, $R_3 = \text{Ac}$ (grupo acetilo), $R_4 =$ 20 grupo hidroxilo de derivados del resorcinol, $R_5 = \text{grupo isopropilaminocarbonil-isopropilamino}$, $d+e+f = 23$, $t = 273$).
El compuesto 4 (1,36 g) se sintetizó siguiendo la misma operación que en el ejemplo 1, y empleando 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-isopropil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (277,3 mg) en lugar de la 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona del ejemplo 1. Aquí, el contenido de compuesto 4 fue del 11,3% (p/p).25 **Ejemplo de ensayo 1:** Liberación del fármaco incluido del compuesto de la presente invención en ausencia de enzimas.

30 El compuesto 1, compuesto 2, compuesto 3 y compuesto 4 se disolvieron respectivamente en PBS (tampón fosfato salino: pH 7,1) hasta obtener una concentración de 1 mg/ml, y se incubaron las soluciones a 37° C. Los derivados del resorcinol liberados del conjugado de alto peso molecular fueron separados por HPLC y cuantificados mediante una curva estándar. En la fig. 1 se presenta la relación entre el valor de cuantificación y la cantidad total del fármaco determinada a partir del contenido del fármaco en el conjugado de alto peso molecular.

35 Los resultados del ensayo confirmaron que el conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de la presente invención logra la liberación mantenida, durante decenas de horas o más, de los derivados del resorcinol (el compuesto incluido) que presentan actividad antitumoral, incluso en ausencia de enzimas.

Ejemplo de ensayo 2: efecto antitumoral en ratones a los que se les implanta el cáncer de colon de ratón Colon26.

40 Se picó tumor de cáncer de colon de ratón, Colon26, mantenido por cultivo subcutáneo en serie en ratones BALB/cA, para obtener unos bloques cuadrados de aproximadamente 2 mm, y los bloques se implantaron subcutáneamente en la zona dorsal de un ratón CDF1 hembra con un trocar. En el séptimo día tras el implante del tumor, el conjugado de alto peso molecular de un derivado del resorcinol (compuesto 1) de la presente invención y, como control, el derivado del resorcinol incluido, 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-metoxi-fenil)-2,4-dihidro-
45 [1,2,4]triazol-3-ona, se administraron por vía intravenosa en la vena caudal de los ratones. El compuesto 1 de la presente invención se disolvió en una solución inyectable de glucosa al 5% y se administró una vez. El derivado del resorcinol (el compuesto incluido) usado como control se disolvió en DMSO y se añadió TWEEN80 al mismo, y después se diluyó la mezcla con una solución inyectable de glucosa al 5%. La dilución se administró una vez al día durante 5 días consecutivos. Tras la administración, se midieron regularmente el diámetro mayor (L, mm) y el
50 diámetro menor (A, mm) del tumor, y se calculó el volumen del tumor mediante la fórmula: $(L \times A^2)/2$. A partir del volumen del tumor en el día en que se inició la administración, se determinó el volumen relativo medio del tumor para cada día de medición (tabla 1).

[Tabla 1]

Efecto antitumoral en ratones a los que se les ha implantado cáncer de colon de ratón Colon26										
Nombre del compuesto	Pauta de administración	Cantidad administrada mg/kg/día	Días tras la administración							
			0	2	3	5	7	9	12	14
Grupo no tratado	-	-	1,0	2,1	3,1	5,4	7,0	8,1	12	14
Compuesto de la presente invención	una vez	100	1,0	0,48	0,49	0,65	0,49	0,63	0,6	0,68
Compuesto incluido	administrado durante 5 días consecutivos	100 50	1,0 1,0	1,1 1,6	0,7 1,6	1,0 2,5	3,3 2,5	5,0 6,7	11 10	12 13

Por consiguiente, el conjugado de alto peso molecular de un compuesto de resorcinol (compuesto 1) de la presente invención contuvo el crecimiento tumoral durante un periodo de tiempo prolongado con una única administración, y el efecto antitumoral se potencia en comparación con el obtenido mediante la administración del derivado del resorcinol (compuesto incluido) durante 5 días consecutivos. Es decir, esto sugiere que el conjugado de alto peso molecular de un compuesto de resorcinol presenta una mejora en la farmacocinética y la estabilidad *in vivo*, y mantiene el efecto antitumoral a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, en comparación con el derivado del resorcinol. Además, ya que es posible reducir la cantidad total administrada del compuesto incluido, también se espera obtener una toxicidad reducida. El conjugado de alto peso molecular de un compuesto de resorcinol ha aumentado la solubilidad en agua, en comparación con el derivado del resorcinol, y es posible administrar el compuesto incluido sin emplear DMSO, que, convencionalmente, es necesario para disolver el compuesto incluido.

15 Ejemplo de referencia 1: Síntesis de copolímero en bloque *N*-acetilado de monometoxipoli(etilenglicol) con un peso molecular de aproximadamente 12.000 y ácido poliglútamico con un número de polimerización de aproximadamente 28.

Se disolvió polietilenglicol con un grupo metoxilo en un extremo y un grupo 3-aminopropilo en otro extremo (SUNBRIGHT MEPA-12T, fabricado por Nippon Oil and Fat Co., Ltd., peso molecular medio 12.000, 1,0 g) en DMSO (20 ml), y a continuación se añadió anhídrido de ácido *N*-carboxílico de γ -bencilo y L-glutamato (0,77 g), y la mezcla se agitó durante 20 horas a 35° C. Se añadieron etanol (80 ml) y éter diisopropílico (320 ml) al líquido de reacción y la mezcla se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se recogió mediante filtrado y se lavó con etanol/éter diisopropílico (1/4 (v/v), 100 ml). El precipitado resultante se disolvió en DMF (20 ml) y se añadió anhídrido acético (0,4 ml), y se agitó la mezcla durante 15 horas a temperatura ambiente. Se añadieron etanol (80 ml) y éter diisopropílico (320 ml) al líquido de reacción y la mezcla se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. Después, se recogió el precipitado mediante filtrado y se lavó con etanol/éter diisopropílico (1/4 (v/v), 100 ml), para obtener 1,56 g de un polímero. El polímero resultante se disolvió en DMF (47 ml) y después se añadió paladio sobre carbono al 5% (780 mg). La mezcla se sometió a hidrogenólisis durante 3 horas a 35° C. Se añadieron metanol (90 ml) y Celite (8 g) al líquido de reacción y la mezcla se agitó durante 2 horas, y después se separó por filtración el paladio sobre carbono al 5%. El metanol se eliminó por destilación a presión reducida, y después se añadieron etanol (90 ml) y éter diisopropílico (360 ml) y la mezcla se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con etanol/éter diisopropílico (1/4 (v/v), 100 ml), y se disolvió el precipitado en solución salina al 10% (100 ml). El pH de la solución se ajustó a 10,0 con una disolución acuosa de hidróxido sódico 1N, y después se purificó el líquido por cromatografía en columna de resina de adsorción y reparto. La disolución eluida se concentró a presión reducida y después se liofilizó para obtener el compuesto deseado (1,18 g). El número de polimerización del ácido glutámico en una molécula de este compuesto basado en la valoración con una solución acuosa de hidróxido sódico 0,02N fue de aproximadamente 28. Se puede controlar el número de polimerización del ácido glutámico en una molécula del compuesto ajustando el equivalente del anhídrido de ácido *N*-carboxílico de γ -bencilo y L-glutamato.

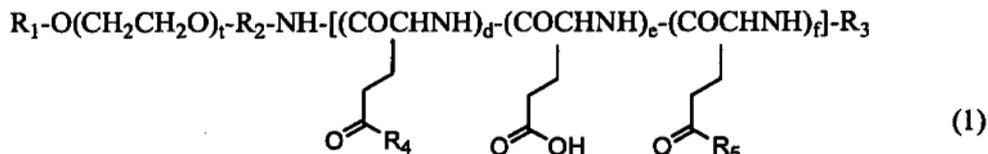
Breve descripción de los dibujos

En la fig. 1 se muestra la proporción entre la cantidad de derivados del resorcinol liberados y la cantidad total de derivados del resorcinol unidos en las soluciones de PBS (pH 7,1; 37° C) del compuesto 1 de la presente invención (conjugado de alto peso molecular en el que el derivado del resorcinol incluido es 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-
5 (4-metoxi-fenil)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (fórmula (5-3))), compuesto 2 (conjugado de alto peso molecular en el que el derivado del resorcinol incluido es 4-{5-hidroxi-4-[4-(morfolin-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-1-3-il]-6-isopropil-benceno-1,3-diol (fórmula (5-8))), compuesto 3 (conjugado de alto peso molecular en el que el derivado del resorcinol incluido es 4-(but-2-inil)-6-[4-(4-metoxi-fenil)-5-metil-isoxazol-3-il]-benceno-1,3-diol (formula (5-19)), y compuesto 4
10 isopropil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (formula (5-4))). En la fig. 1, -●- representa la proporción de la cantidad liberada de compuesto 1 de la presente invención; -A-, la proporción del compuesto 2; -■-, la proporción del compuesto 3; y -0- la proporción de compuesto 4.

REIVINDICACIONES

1. Conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol, que consiste en un compuesto representado por la fórmula general (1):

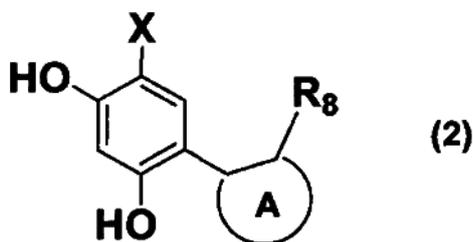
5



en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener un sustituyente; R_2 representa un grupo de unión; R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono; R_4 representa el residuo del grupo hidroxilo del derivado del resorcinol; R_5 representa un grupo escogido entre el conjunto formado por un grupo alcóxilo de 1 a 30 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 30 átomos de carbono, un grupo alquilamino de 1 a 30 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo di(C_1-C_{30})alquilamino que puede tener un sustituyente, un aminoácido con un grupo carboxilo protegido, y $-N(R_6)CONH(R_7)$, en la que R_6 y R_7 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo cíclico de 3 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que puede estar sustituido con un grupo amino terciario; t representa un número entero de 5 a 11500; d representa un número entero de 1 a 200, e y f representan, cada uno de ellos, un número entero de 0 a 200, y $d+e+f$ representa un número entero de 3 a 200; y las respectivas unidades constituyentes del ácido poliglútamico están unidas en cualquier orden,

20

en el que los derivados del resorcinol son derivados del resorcinol representados por la fórmula general (2):



25 en la que el anillo A representa un grupo arilo heterocíclico formado por cinco átomos, que puede tener un sustituyente; X representa un grupo mercapto, un grupo hidroxilo, un átomo halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, o un grupo alquilo, grupo alquenilo o grupo alquinilo que pueden tener un sustituyente, un grupo arilo carbocíclico o heterocíclico que puede tener un sustituyente, un grupo alquiltio, un grupo ariltio, un grupo alquilsulfinito, un grupo arilsulfinito, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alcóxilo, un grupo ariloxilo, un grupo aciloxilo, un grupo alcóxicarboniloxilo o grupo carbamoiloxilo, o un grupo escogido entre un grupo amino, un grupo acilamino, un grupo alcóxicarbonilamino, un grupo ureido, un grupo sulfonilamino, un grupo sulfamoilamino, un grupo formilo, un grupo acilo, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carbamoilo y un grupo sililo que pueden tener un sustituyente; y R_8 representa un grupo arilo carbocíclico o heterocíclico que puede tener un sustituyente, un grupo alquilo, grupo alquenilo o grupo alquinilo que pueden tener un sustituyente, o un grupo amino o grupo acilamino que pueden tener un sustituyente, en el que los residuos de los derivados del resorcinol están unidos mediante un grupo hidroxilo a un grupo carboxilo en la cadena lateral del copolímero a través de un enlace de tipo éster.

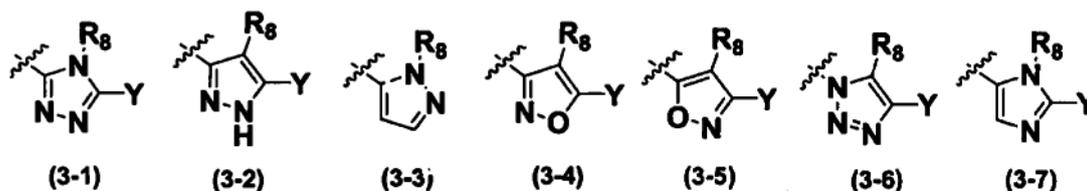
2. El conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener un sustituyente; R_2 es un grupo alqueno de 2 a 6 átomos de carbono; R_3 es un grupo acilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono; t es un número entero de 100 a 300; d es un número entero de 1 a 100, e y f son, cada uno de ellos, un número entero de 0 a 100, y $d+e+f$ es un número entero de 6 a 100; y R_5 es un grupo escogido entre el conjunto formado por un aminoácido con un grupo carboxilo protegido, y $-N(R_6)CONH(R_7)$.

45

3. El conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de la reivindicación 2, en el que R_1 es

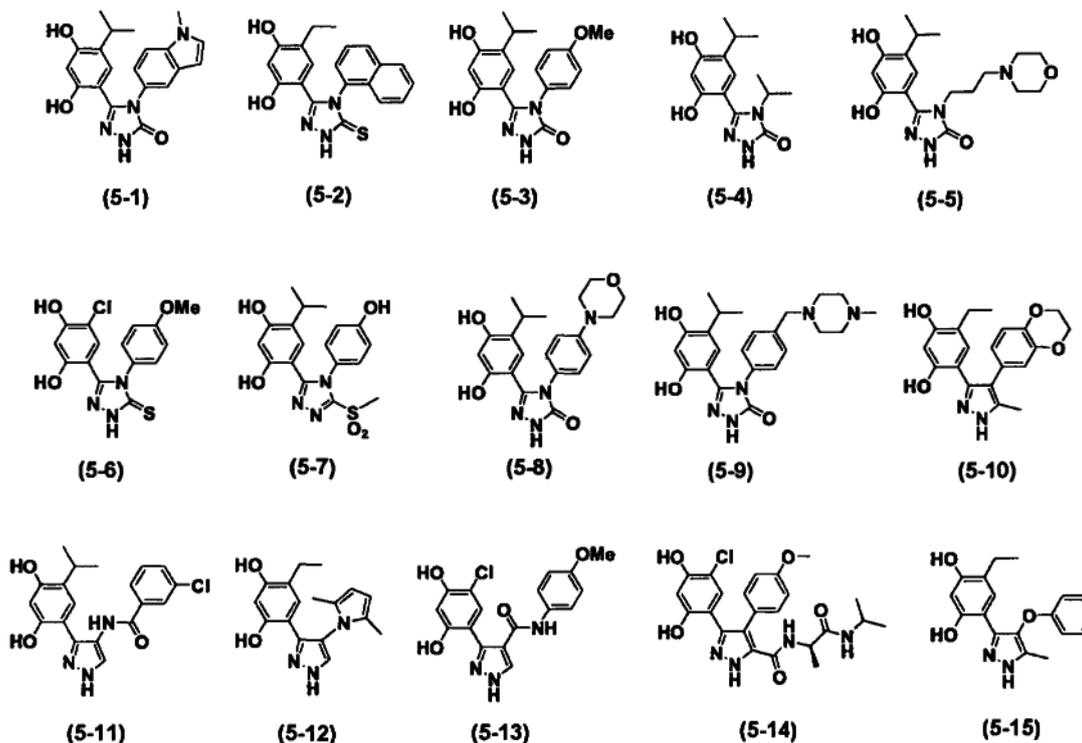
un grupo metilo, R_2 es un grupo trimetileno, R_3 es un grupo acetilo y R_5 es un grupo isopropilaminocarbonilisopropilamino.

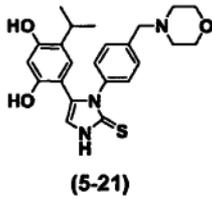
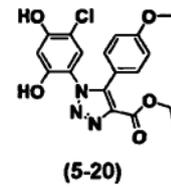
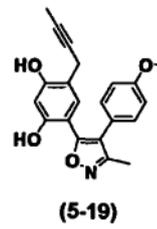
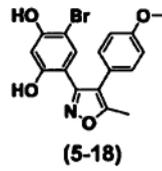
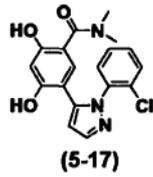
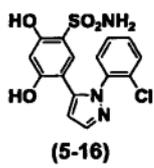
4. El conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de acuerdo con una cualquiera de las 5 reivindicaciones 1 a 3, en el que el anillo A definido en la reivindicación 1 es uno cualquiera de los sustituyentes escogidos entre grupos con las fórmulas (3-1) a (3-7):



10 en las que R_8 representa los sustituyentes que se definen en la reivindicación 1; e Y representa un grupo mercapto, un grupo hidroxilo, un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo ciano, un grupo alquiltio, un grupo ariltio, un grupo alquilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo sulfamoilo, un grupo alcoxilo, un grupo ariloxilo, un grupo aciloxilo, un grupo alcoxicarboniloxilo, un grupo carbamoiloxilo, o un grupo amino, un grupo acilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un 15 grupo ureido, un grupo sulfonilamino, un grupo sulfamoilamino, un grupo formilo, un grupo acilo o un grupo sililo, que pueden tener un sustituyente.

5. El conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que los derivados del resorcinol se escogen entre el conjunto formado por los grupos 20 con fórmulas (5-1) a (5-21):





6. Procedimiento para producir el conjugado de alto peso molecular de derivados del resorcinol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo dicho procedimiento la unión del 5 copolímero de una fracción de polietilenglicol y una fracción polimérica con un grupo carboxilo en la cadena lateral con los derivados del resorcinol a través de un enlace de tipo éster en un disolvente orgánico, mediante un agente condensante y deshidratante.

7. Antineoplásico que comprende, como principio activo, el conjugado de alto peso molecular de 10 derivados del resorcinol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

Fig. 1

