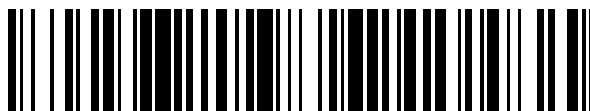


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 683**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2013 PCT/EP2013/056733**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13149946**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2013 E 13713180 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018 EP 2836493**

54 Título: **Derivados de tieno-indol funcionalizados**

30 Prioridad:

05.04.2012 EP 12163437

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

19.10.2018

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
11 Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**BERIA, ITALO;
CARUSO, MICHELE;
LUPI, VITTORIA;
ORSINI, PAOLO y
SALSA, MATTEO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 686 683 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

Derivados de tieno-indol funcionalizados

5 La presente invención refiere nuevos derivados de tieno-indol funcionalizados, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas conteniéndolos y el uso de los mismos en el tratamiento de determinados tumores de mamíferos. La invención también se refiere a su uso en la preparación de conjugados.

La falta de selectividad de los agentes quimioterapéuticos es un problema importante en el tratamiento del cáncer.

10 La terapia anticáncer se basa ampliamente en fármacos citotóxicos que actúan sobre las células de proliferación rápida con diferentes mecanismos. Los fármacos citotóxicos inhiben la proliferación de células cancerosas, usualmente mediante la interferencia directa o indirecta con la replicación de ADN. Aunque esta terapia resultó efectiva en diferentes tipos de tumores, sufre de todos modos de algunas limitaciones: la interferencia con la proliferación celular afecta de hecho también a las células normales que proliferan frecuentemente. Estas incluyen
15 células de la médula ósea, células del tracto gastrointestinal y folículos pilosos. Se observan frecuentemente efectos secundarios limitantes de la dosis en estos tejidos que llevan a inmunosupresión, toxicidad del tracto gastrointestinal y pérdida de cabello. Por tanto, las concentraciones de fármaco que erradicarían completamente el tumor no pueden ser alcanzadas debido a dichos efectos secundarios limitantes de la dosis.

20 Adicionalmente a la falta de selectividad frente a las células tumorales, los fármacos citotóxicos muestran en algunos casos propiedades físico-químicas no óptimas y carecen de propiedades farmacocinéticas adecuadas, lo cual limita su uso en pacientes.

25 La conjugación farmacológica de fármacos citotóxicos con moléculas capaces de vehicular el fármaco y por tanto de mejorar la selectividad tumoral, o capaces de modificar las propiedades farmacocinéticas, es una de las estrategias que se han llevado a cabo para solucionar los problemas mencionados anteriormente.

Se han descrito diferentes ejemplos de conjugación de fármacos citotóxicos con proteínas, péptidos, aptámeros, polímeros o nanopartículas que permiten una mejor distribución en la diana, mejorando la solubilidad y en algunos
30 casos, otras propiedades farmacocinéticas tales como un incremento de la vida media o la concentración local del fármaco y una mejora del rendimiento del mismo. De hecho, los conjugados resultantes presentan características mejoradas en términos de solubilidad, permeabilidad celular, ventana terapéutica *in vivo*, liberación controlada, capacidad de alcanzar la diana de acuerdo con la naturaleza específica de la molécula conjugada con el agente citotóxico, etc.

35 Por esta razón existe un incremento en la demanda de desarrollo de agentes citotóxicos funcionalizados adecuados para ser conjugados con diferentes tipos de moléculas.

40 Los derivados de tieno-indol como citotóxicos se describen en el documento GB2344818 A, en nombre de Pharmacia & Upjohn SpA.

La síntesis y evaluación de derivados novedosos de CC-1065 duocarmicinas se divulgan en J. Am. Chem. Soc. (2007), vol. 129, p. 14092-14099.

45 La síntesis y evaluación de otros análogos de benceno, furano, y tiofeno de duocarmicina SA se explora en Chem. Pharm. Bull. (2000), vol. 48, p. 1558-1566.

Profármacos de fosfato de análogos de CC-1065 y sus conjugados con anticuerpos se describen en J. Med. Chem. (2011), vol. 55, p. 766-782.

50 El primer objeto de la presente invención es proporcionar derivados funcionalizados de tieno-indol los cuales, aparte de tener actividad citotóxica, son también adecuados para su conjugación.

55 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo formado por:

1. (8S)-8-(clorometil)-6-[(5-[[[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato,
- 60 2. N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-5-carbamoil-N-(4-[[[2-[(2-[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-4-[[[4-metilpiperazin-1-il)carbonil]oxi]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil]-1H-indol-5-il)carbamoil]-1H-indol-5-il]carbamoil)oxi]metil}fenil)-L-ornitinamida,

3. (8S)-8-(clorometil)-6-((5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]piperazina-1-carboxilato,
- 5 4. N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-5-carbamoil-N-{4-(((4-(((8S)-8-(clorometil)-6-((5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il]carbonil)oxi)metil]fenil}-L-ornitinamida,
- 10 5. (8R)-8-(clorometil)-6-((5-[[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]amino]-1H-indol-2-il)carbonil)amino)-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato,
- 15 6. N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-5-carbamoil-N-(4-(((2-[(2-(((8R)-8-(clorometil)-1-metil-4-(((4-metilpiperazin-1-il)carbonil)oxi)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil)-1H-indol-5-il)carbamoil]-1H-indol-5-il)carbamoil)oxi)metil]fenil)-L-ornitinamida,
- 20 7. (8R)-8-(clorometil)-6-((5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]piperazina-1-carboxilato,
- 25 8. N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-5-carbamoil-N-{4-(((4-(((8R)-8-(clorometil)-6-((5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il]carbonil)oxi)metil]fenil}-L-ornitinamida,
- 30 9. N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-N-{2-[(2-(((8S)-8-(clorometil)-1-metil-4-(((4-metilpiperazin-1-il)carbonil)oxi)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil)-1H-indol-5-il)carbamoil]-1H-indol-5-il)glicinamida,
- 35 10. N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-N-{2-[(2-(((8R)-8-(clorometil)-1-metil-4-(((4-metilpiperazin-1-il)carbonil)oxi)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil)-1H-indol-5-il)carbamoil]-1H-indol-5-il)glicinamida,
- 40 11. N-[(2S)-1-((2-[4-(((8S)-8-(clorometil)-6-((5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-N-alpha-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalaninamida,
- 45 12. N-[(2S)-1-((2-[4-(((8R)-8-(clorometil)-6-((5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-N-alpha-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalaninamida,
- 50 13. (8S)-8-(clorometil)-6-((5-[[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3,18-dioxo-7,9,12,15-tetraoxa-4-azaoctadecan-18-il]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]amino)-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato,
- 55 14. (8R)-8-(clorometil)-6-((5-[[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3,18-dioxo-7,9,12,15-tetraoxa-4-azaoctadecan-18-il]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]amino)-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato,
- 60 15. (8S)-8-(clorometil)-6-((5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oil]piperazina-1-carboxilato,
- 65 16. (8R)-8-(clorometil)-6-((5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oil]piperazina-1-carboxilato,
17. N-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oil]-L-valil-N-5-carbamoil-N-{4-(((4-(((8S)-8-(clorometil)-6-((5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il]carbonil)oxi)metil]fenil}-L-ornitinamida, y
18. N-[(2S)-1-((2-[4-(((8S)-8-(clorometil)-6-((5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-N-alpha-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oil]-L-fenilalaninamida.

La presente divulgación también revela métodos para la síntesis de compuestos funcionalizados de tieno-indol de la invención, preparados mediante un proceso consistente en transformaciones sintéticas estándar, y sus isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, portadores y N-óxidos.

La presente divulgación revela un método para el tratamiento del cáncer, el cuál comprende la administración a mamíferos necesitados de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. El mamífero necesitado puede ser por ejemplo un humano.

5 La presente invención también proporciona un compuesto tal y como se define anteriormente, para su empleo en un método para el tratamiento del cáncer, trastornos de proliferación celular e infecciones víricas.

10 Preferiblemente, la invención proporciona un compuesto tal y como se define anteriormente para el uso en un método de tratamiento contra cánceres, tales como: carcinomas, como los de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cérvix, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de origen linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, linfoma folicular y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de origen mieloide, incluyendo linfomas mielógenos agudos y crónicos, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimático, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo neuroblastoma, astrocitoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi y mesotelioma.

20 Además, un compuesto tal y como se define anteriormente se emplea en un método para el tratamiento de trastornos de proliferación celular específicos tales como, por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosa familiar (PAF), neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociado con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgicas.

25 Adicionalmente, un compuesto de la invención se emplea en un método para la inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral, así como en un método de tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos y la enfermedad de injerto contra huésped.

30 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 La presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y uno o varios agentes quimioterapéuticos.

40 La presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en combinación con tratamientos anticancerígenos conocidos como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citoestáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores COX-2), inhibidores de matriz metaloproteasa, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER2, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de la señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de otros cdk's, agentes ligantes de tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y similares.

45 Adicionalmente, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para su empleo simultáneo, separado o secuencial en terapias contra el cáncer.

50 Además, otro aspecto de la invención proporciona un compuesto como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su empleo como un medicamento.

55 Finalmente, la invención proporciona el uso de un compuesto como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de conjugados.

60 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen las sales de adición ácida con ácidos orgánicos o inorgánicos, p. ej., ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, fumárico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico.

65 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención también incluyen las sales con bases orgánicas o inorgánicas, p. ej. metales alcalinos o alcalino-térreos, especialmente sodio, potasio, calcio amonio o hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de magnesio, aminas acíclicas o cíclicas.

En los casos donde los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, cada forma se contempla como incluida dentro de esta invención, ya sea existiendo en equilibrio o predominantemente en una forma.

5 Para referencia a cualquier compuesto específico de la invención, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental y las reivindicaciones.

10 La presente divulgación también revela un proceso para la preparación de un compuesto de la invención, mediante el uso de las rutas de reacción descritas en la sección experimental, empleando las técnicas disponibles en la materia y los productos de partida fácilmente disponibles. La preparación de ciertas realizaciones de la presente invención se describe en los ejemplos que siguen, pero los expertos en la técnica reconocerán que las preparaciones descritas se pueden adaptar fácilmente para la preparación de otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no-ejemplificados de acuerdo con la invención se puede realizar mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo mediante la adecuada protección de grupos que podrían interferir, mediante el cambio a otros reactivos adecuados conocidos en el arte, o a través de modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones referidas aquí o conocidas en la técnica se reconocerán como poseedoras de adaptabilidad para la preparación de otros compuestos de la invención.

20 Todos los expertos en la técnica podrán apreciar que cualquier transformación realizada de acuerdo con dichos métodos puede requerir modificaciones estándar como, por ejemplo, protección de grupos que podrían interferir, cambio a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, o la realización de modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción.

25 FARMACOLOGÍA

Los derivados funcionalizados de tieno-indol de la presente invención son útiles como agentes antitumorales.

30 Un mamífero, p. ej. un humano o un animal, puede ser tratado por tanto mediante un método que comprende la administración al mismo de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un derivado funcionalizado de tieno-indol de la invención.

La condición del humano o del animal puede ser recuperada o mejorada de esta forma.

35 La evaluación de la citotoxicidad de los compuestos de la invención se evalúa tal y como se describe a continuación.

Ensayo *in vitro* de proliferación celular

40 Se sembraron células de cáncer de mama humano MCF7 y cáncer ovárico humano A2780 (1250 células/pocillo) en placas de 384 pocillos blancas en medio completo (RPMI1640 o EMEM plus 10% suero fetal bovino) y se trataron con compuestos disueltos en DMSO 0,1%, 24 h tras el sembrado. Las células se incubaron a 37°C y CO₂ 5% y después de 72 h las placas se procesaron utilizando el ensayo CellTiter-Glo (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante.

45 CellTiter-Glo es un método homogéneo basado en la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas. El ATP se cuantifica utilizando un sistema basado en luciferasa y D-luciferina que resulta en generación de luz. La señal luminiscente es proporcional al número de células presente en el cultivo.

50 Brevemente, se añadieron 25 µL/pocillo de la solución de reactivo a cada pocillo y tras 5 minutos agitando las microplacas se leyeron mediante un luminómetro. La señal luminiscente es proporcional al número de células presentes en el cultivo. Los compuestos representativos de la invención se probaron en el ensayo de proliferación celular *in vitro* descrito anteriormente.

Todos los compuestos ensayados presentan un valor de IC₅₀ < 0,5 µM.

55 Tal y como puede apreciar un experto en la materia, todos estos compuestos representativos son por tanto particularmente ventajosos en terapia antitumoral.

Además, los derivados funcionalizados de tieno-indol de la presente invención son adecuados para ser conjugados.

60 La capacidad de los derivados funcionalizados de la invención para ser conjugados se ha evaluado mediante su conjugación con la proteína MCM2.

Preparación del conjugado MCM2

- 5 Se disolvieron 1,5 mg (0,045 μ mol) de proteína MCM2 (correspondiendo a los residuos 10-294 de la secuencia de longitud completa (véase número de acceso P49736 de UniProtKB e Ishmi y col., 2001 Journal Biological Chemistry, vol. 276, páginas 42744-42752) en 0,5 mL de solución salina de tampón fosfato (pH 7,2), se ajustó el valor de pH a 8,5 mediante la adición de 55 μ L de NaHCO_3 1M (pH 8,5) y se añadieron 0,5 mg del comp. 1 de una solución 10 mg/mL en DMSO. Se incubó la reacción durante 1 h a temperatura ambiente, después la mezcla de reacción se desaló en una columna NAP-10 acondicionada en solución salina de tampón fosfato y las fracciones conteniendo la proteína se recogieron y acumularon.
- 10 Se caracterizó el MCM2 reaccionado mediante espectrometría de masas HPLC/ESI.
- 15 Un método de HPLC en fase reversa (Columna Poroshell C3 75 \times 2,1 mm, instrumento Agilent HPLC 1100) se acopló con un detector de espectrometría de masas Agilent 1946 de cuadrupolo simple con una fuente ortogonal ESI.
- 20 La Figura 1 muestra el espectro de masas desarrollado de la proteína MCM2 no reaccionada, mostrando un peso molecular (m/z) en el eje x mientras que la intensidad expresada en conteos por segundo (cps) se muestra en el eje y.
- 25 La proteína MCM2 no reaccionada mostró un peso molecular de 33055 Da.
- 30 La Figura 2 muestra el espectro de masas desarrollado de la proteína MCM2 reaccionada con el comp. 1, mostrando el peso molecular (m/z) en el eje x mientras que la intensidad expresada en conteos por segundo (cps) se muestra en el eje y.
- 35 La proteína MCM2 reaccionada mostró un peso molecular de 33944 Da.
- 40 El incremento de 889 Da en el peso molecular de la proteína es indicativo de la adición de una única molécula del comp. 1 al único residuo de cisteína disponible en la proteína MCM2.
- 45 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados bien como agentes únicos, o bien, alternativamente, en combinación con tratamientos anticancerígenos conocidos, como la terapia de radiación o el régimen de quimioterapia, en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de matriz metaloproteasa, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina cinasa, agentes receptores de factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de la señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de otros cdk's, agentes ligantes de tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, y similares.
- 50 Si se formula como una dosis fija, esta combinación de productos emplea los compuestos de esta invención en el rango de dosificación descrito a continuación y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de los rangos de dosificación aprobados.
- 55 Los compuestos de la invención pueden ser utilizados secuencialmente con agentes anticancerígenos conocidos cuando una formulación en combinación es inadecuada.
- 60 Los compuestos de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, p. ej. a humanos, pueden ser administrados mediante las vías habituales y el nivel de dosificación dependerá de la edad, el peso, las condiciones del paciente y la vía de administración.
- 65 Por ejemplo, una dosis adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de la invención puede variar desde aproximadamente 1 a 300 mg por dosis, de 1 a 5 veces diarias. Los compuestos de la invención pueden ser administrados en una variedad de formas de dosificación, p. ej. oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, grageas o comprimidos con recubrimiento de película, soluciones líquidas o suspensiones; rectalmente en la forma de supositorios, parenteralmente, p. ej., subcutáneamente, intramuscularmente, o a través de infusión o inyección intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.
- La presente invención incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cuál puede ser un portador o un diluyente.
- Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener, junto con el principio activo, diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o patata; lubricantes, p. ej., sílica, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o

polietilenglicoles; agentes aglutinantes, p. ej., almidones, goma arábica, gelatina de metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes desintegrantes, p. ej., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; tintes; edulcorantes; agentes humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no-tóxicas y farmacológicamente inactivas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden ser preparadas de forma conocida, por ejemplo, mediante mezcla, granulación, compresión, grageado, o procesos de recubrimiento con película.

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, p. ej., jarabes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de portadores, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. La suspensión o soluciones para inyección intramuscular pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej. agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej. propilenglicol, y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína. Las soluciones para inyecciones intravenosas o infusiones pueden contener, como portador, agua estéril o preferiblemente pueden estar en la forma de soluciones estériles acuosas, isotónicas, soluciones salinas o pueden contener propilenglicol como portador. Los supositorios pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., grasa de cacao, polietilenglicol, un surfactante de éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán o lecitina.

Con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, sin imponer ninguna limitación a la misma, se presentan ahora los siguientes ejemplos.

Ejemplos

La preparación sintética de los compuestos de la invención se describe en los siguientes ejemplos. Los compuestos de la presente invención, preparados de acuerdo con los siguientes ejemplos, se caracterizaron también mediante ^1H -RMN y/o datos de masa exacta ESI(+).

Los espectros de ^1H -RMN se registraron a una temperatura constante de 28 °C en un espectrómetro Varian INOVA 400 operando a 400,50 MHz y equipado con una sonda de detección indirecta PFG de 5 mm en el eje-z ($^1\text{H}\{^{15}\text{N}-^{31}\text{P}\}$).

Los desplazamientos químicos se referencian con respecto a las señales del disolvente residual (DMSO- d_6 : 2,50 ppm para ^1H , donde no se especifica de otro modo). Los datos se presentan como sigue: desplazamiento químico (δ), multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, br. s = singulete ancho, td = triplete de dobletes, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de dobletes de dobletes, m = multiplete, spt = septeto), constantes de acoplamiento (J, Hz), y número de protones.

Los datos de masa exacta ESI(+) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Waters Q-ToF Ultima conectado directamente con un sistema micro-HPLC Agilent 1100 como se ha descrito previamente (M. Colombo, F. Riccardi-Sirtori, V. Rizzo, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2004, 18, 511-517).

Los ejemplos a continuación así como a lo largo de la solicitud, las abreviaturas siguientes tienen los significados siguientes. Si no se definen, los términos tienen los significados generalmente aceptados.

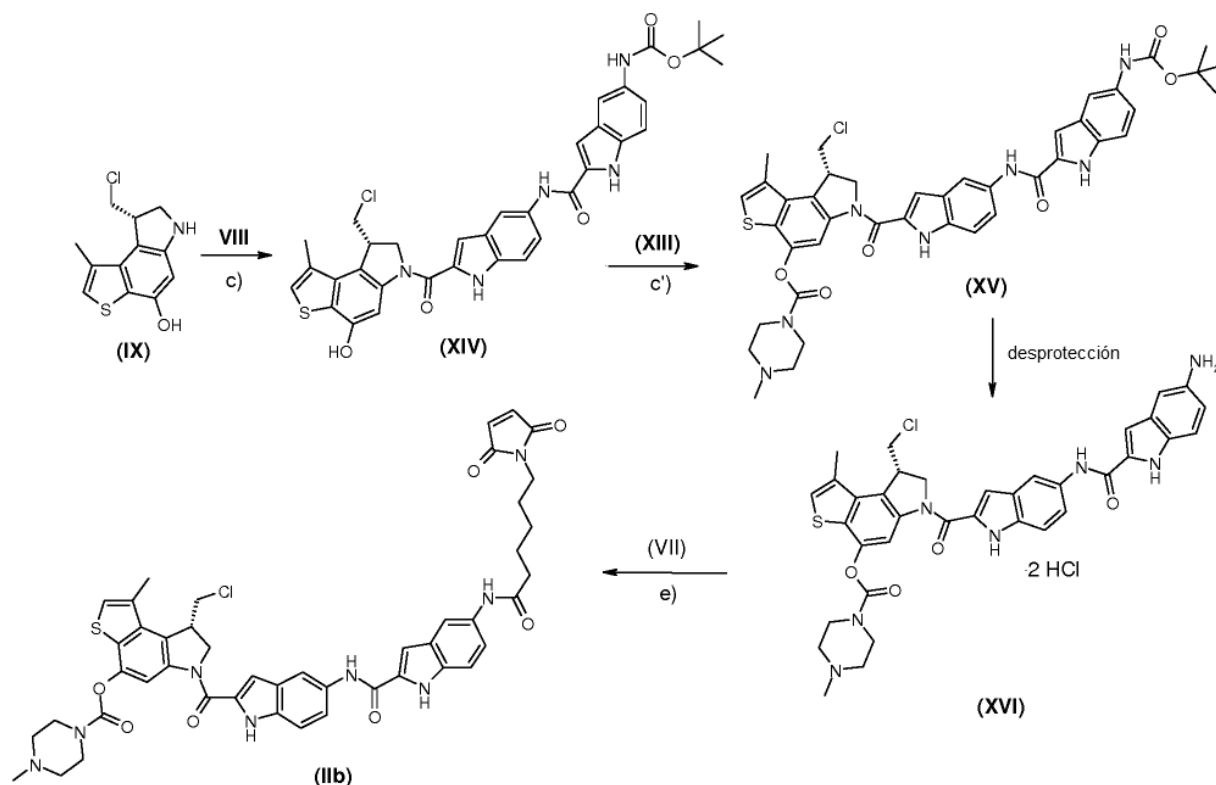
ABREVIATURAS	
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DBU	diazabicycloundeceno
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	Clorhidrato de N-etil-N',N'-diisopropilcarbodiimida
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et ₂ O	éter dietílico
AcOEt	acetato de etilo
EtOH	etanol
HCl	ácido clorhídrico
HOBt	1H-benzotriazol-1-ol
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
MeOH	metanol
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico

TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Ejemplo 1

5 {2-[(2-[(8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil)-1H-indol-5-il]carbamoi]-1H-indol-5-il}carbamato de *terc*-butilo (XIV)

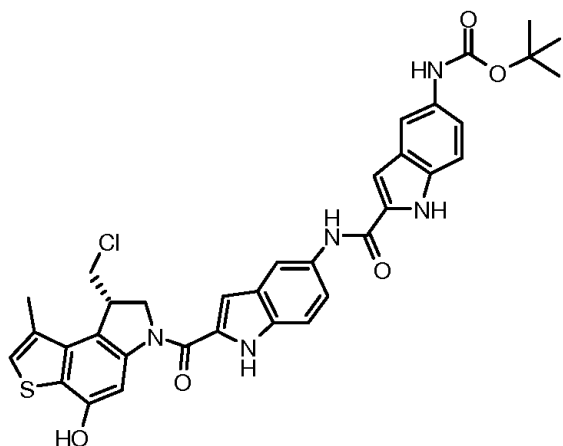
Etapa c, etapa c', desprotección, etapa e



10

Etapa c

Una solución de (8S)-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ol ((IX), 11,4 mg, 0,045 mmol),
 15 preparado como se presenta en el documento GB2344818, se disolvió en DMF seco (1 mL), y se trató con EDCI (35 mg, 4 eq.) y ácido 5-[(5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1H-indol-2-il]carbonil)amino]-1H-indol-2-carboxílico (VIII) preparado como se indica en J.Med.Chem. 2003, (46) página 634-637 (29 mg, 1,5 eq.). Se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente y se extinguió mediante la adición de NaCl acuoso saturado. Se llevó a cabo el aislamiento del producto mediante la extracción con AcOEt (x4) y subsiguientemente lavado de las capas orgánicas combinadas con HCl acuoso 2M (x3), Na₂CO₃ acuoso saturado (x3) y NaCl acuoso saturado (x3). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se concentró bajo vacío para dar el compuesto del título comp. 1, que se purificó mediante cromatografía flash (hexano-acetona 1:1).
 20

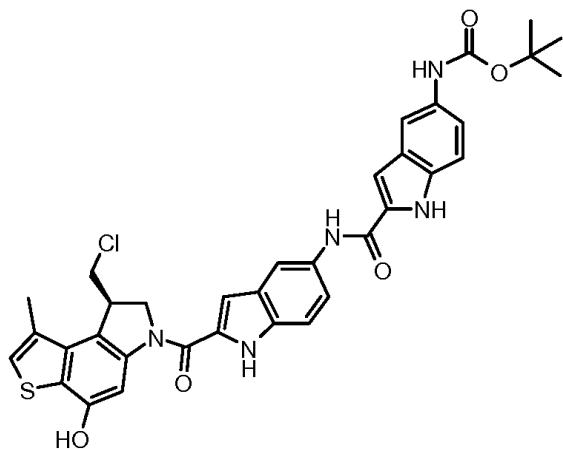


ESI MS: m/z 670 (MH^+)

- 5 1H -RMN (500 MHz, acetona- d_6) δ ppm 1,50 (s, 9H), 1,79 (dt, $J = 6,4, 3,3$ Hz, 1H), 2,61 (s, 2H), 3,53 - 3,66 (m, 1H) 3,89 (dd, $J = 11,4, 2,8$ Hz, 1H) 4,25 (m, 1H) 4,73 (m, 1H) 4,84 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H) 7,21 (s, 1H) 7,26 (s, 1H) 7,34 (m, 2H) 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H) 7,56 (m, 1H) 7,61 (m, 1H) 7,96 (br. s., 2H) 8,21 (br. s., 1H) 8,34 (s, 1H) 9,28 (s, 1H) 9,52 (s, 1H) 10,73 (br. s., 1H) 10,80 (br. s., 1H).

- 10 Mediante un procedimiento análogo se preparó el siguiente producto:

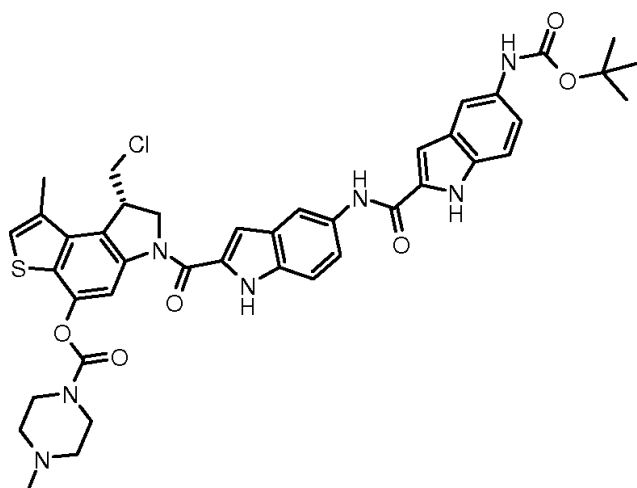
{2-[(2-[(8R)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil)-1H-indol-5-il]carbamoi]-1H-indol-5-il}carbamato de *terc*-butilo (XIV)



- 15 ESI MS: m/z 670 (MH^+)

Etapa c'

- 20 (8S)-6-({5-[(5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1H-indol-2-il]carbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato (XV)



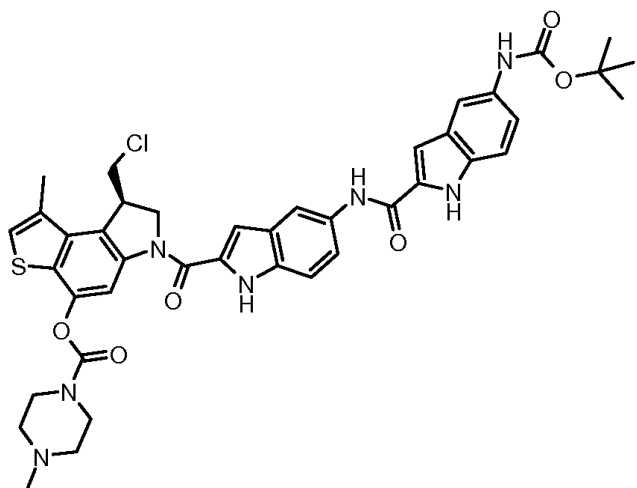
A una solución del intermedio XIV (42 mg, 0,064 mmol) en DCM seco (6 mL) se le añadió 4-metilpiperazina-1-carbonil-cloruro clorhidrato (XIII) (39 mg, 0,193 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (27 mg, 0,212 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en AcOEt, la fase orgánica resultante se lavó con salmuera (x3), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. Se purificó el residuo crudo mediante cromatografía flash (DCM-MeOH 95:5) para rendir el intermedio XV (30 mg, 59%).

ESI MS: m/z 796 (MH^+)

^1H -RMN (500 MHz, acetona- d_6) δ ppm 2,22 (s, 3H), 2,65 (d, J = 0,9 Hz, 3H) 2,39 - 2,91 (m, 4H) 3,72 (dd, J = 11,6, 9,5 Hz, 1H) 3,96 (dd, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H) 3,49 - 4,14 (m, 4H) 4,37 (m, 1H) 4,79 - 4,85 (m, 1H) 4,87 - 4,93 (m, 1H) 7,27 (d, J = 1,5 Hz, 1H) 7,28 (s, 1H) 7,34 - 7,38 (m, 1H) 7,41 (s, 1H) 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 7,62 - 7,65 (m, 1H) 7,96 (br. s., 1H) 8,38 (s, 1H) 9,60 (s, 1H) 10,86 (br. s., 1H) 10,90 (br. s., 1H)

Mediante un procedimiento análogo se prepararon los siguientes productos:

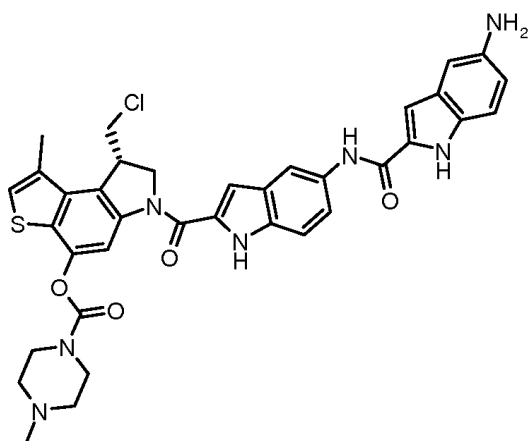
(8R)-6-({5-[(5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1H-indol-2-il)carbonil]amino}-1H-indol-2-il)carbonil)-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato



ESI MS: m/z 796 (MH^+)

Desprotección

(8S)-6-[(5-[(5-amino-1H-indol-2-il)carbonil]amino)-1H-indol-2-il)carbonil]-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato clorhidrato (XVI)



5 Una solución del intermedio XV (22 mg, 0,0276 mmol) en AcOEt-HCl 3,5 M (5 mL) se agitó durante 30 minutos antes de eliminar el disolvente bajo una corriente constante de nitrógeno y rindiendo el clorhidrato del intermedio XVI (18 mg, 89%).

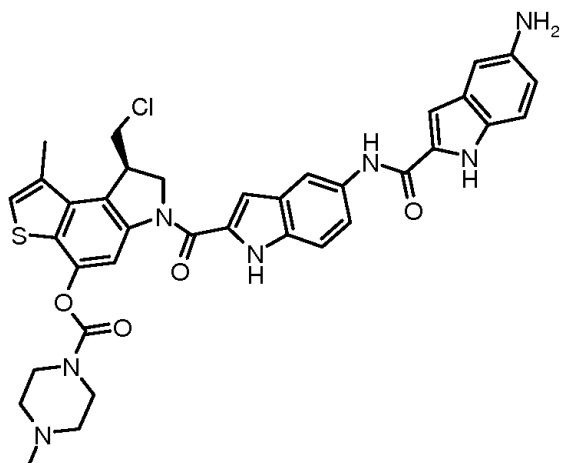
ESI MS: m/z 696 (MH⁺)

10 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,59 (s, 3H) 2,76 (br. s. 3H) 3,05 - 3,42 (m, 4H) 3,75 (dd, J = 10,8, 7,9 Hz, 1H)

3,95 - 4,01 (m, 1H) 3,58 - 4,08 (m, 4H) 4,32 - 4,40 (m, 1H) 4,67 (d, J = 11,1 Hz, 1H) 4,75 - 4,83 (m, 1H) 6,92 (br. s., 1H) 7,21 (br. s., 1H) 7,23 (s, 1H) 7,30 (br. s., 1H) 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,49 - 7,52 (m, 1H) 7,55 (s, 1H) 7,57 - 7,60 (m, 1H) 8,16 (s, 1H) 8,24 (s, 1H) 10,15 (br. s., 1H) 11,67 (br. s., 1H) 11,70 (s, 1H)

15 Mediante un procedimiento análogo se prepararon los siguientes compuestos:

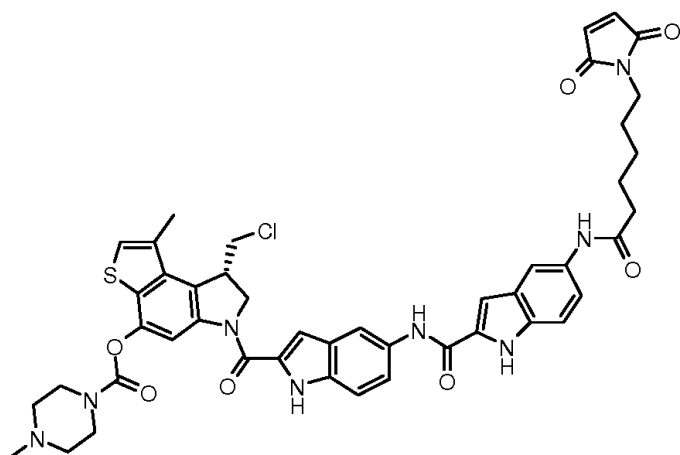
(8R)-6-[(5-[[[5-amino-1H-indol-2-il]carbonil]amino]-1H-indol-2-il]carbonil]-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato clorhidrato



20 ESI MS: m/z 696 (MH⁺)

Etapas e

25 (8S)-8-(clorometil)-6-[(5-[[[5-[[[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]amino]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]-1H-indol-2-il]carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato [(IIb), A1= NH, L, W y Z son nulos; RM es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil; L1= 4-metilpiperazina-1-carbonil, y W, Z y RM ligado a L1 son nulos] (comp. 1)



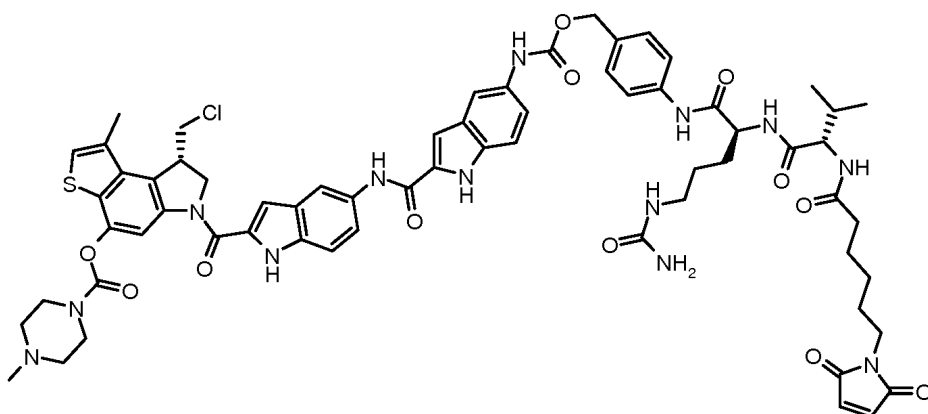
A una solución de intermedio XVI di-clorhidrato (6 mg, 0,0078 mmol) en DMF seco (0,5 mL), se añadieron 1-{6-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-6-oxohexil}-1H-pirrol-2,5-diona (2,9 mg, 0,0094 mmol) y trietilamina (0,003 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 96 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (DCM-MeOH 95:5) para obtener el comp. 1 final (2 mg, 29%).

ESI MS: m/z 889 (MH⁺)

¹H-RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ ppm 1,39 (m, 2H) 1,62 (dt, J = 14,9, 7,5 Hz, 2H) 1,73 (dt, J = 15,3, 7,6 Hz, 2H) 2,23 -2,67 (m, 7H) 2,37 (t, J = 7,3 Hz, 2H) 2,65 (d, J = 0,9 Hz, 3H) 3,49 (t, J = 7,2 Hz, 2H) 3,72 (dd, J = 11,4, 9,6 Hz, 2H) 3,97 (dd, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H) 4,38 (m, 1H) 3,44 - 3,95 (m, 4H) 4,83 (m, 1H) 4,91 (m, 1H) 6,85 (s, 1H) 7,27 (d, J = 1,5 Hz, 1H) 7,28 (s, 1H) 7,35 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H) 7,41 (s, 1H) 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 7,55 (m, 1H) 7,63 (m, 1H) 8,18 (s, 1H) 8,27 (s, 1H) 8,38 (s, 1H) 9,00 (s, 1H) 9,60 (br. s., 1H) 10,88 (br. s., 2H)

Mediante un procedimiento análogo se pueden preparar los siguientes productos:

N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-5-carbamoyl-N-(4-[[{(2-[[{(8S)-8-(clorometil)-1-metil-4-[[{(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]oxi]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil]-1H-indol-5-il)carbamoyl]oxi]metil]fenil)-L-ornitinaamida [(IIb), A1= NH, L es nulo, W es -COOCH₂-(p-Ph)-NH-, Z es -(CO)-Citrulina-Valina-(NH)-, RM es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil; L1 es 4-metilpiperazina-1-carbonil, y W, Z y RM ligados a L1 son nulos] (comp. 2)

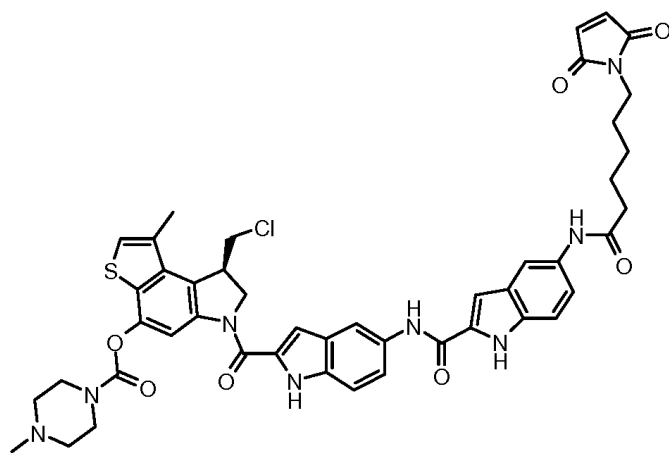


ESI MS: m/z 1294 (MH⁺)

¹H-RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 0,92 (m, 6H) 1,49 - 1,75 (m, 10H) 2,25 (m, 2H) 2,32 (s, 4H) 2,48 (br. s., 2H) 2,54 (br. s., 2H) 2,60 (d, J = 1,1 Hz, 3H) 3,06 (m, 1H) 3,19 (m, 1H) 3,42 (m, 2H) 3,55 (br. s., 2H) 3,61 (dd, J = 11,5, 9,5 Hz, 1H) 3,78 (br. s., 2H) 3,89 (dd, J = 11,5, 2,7 Hz, 1H) 4,18 (d, J = 7,1 Hz, 1H) 4,52 (dd, J = 9,2, 4,6 Hz, 1H) 4,75 (m, 1H) 4,83 (m, 1H) 5,11 (s, 2H) 6,77 (m, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,24 (s, 1H) 7,27 (m, 1H) 7,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H) 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 7,50 (m, 1H) 7,55 (m, 1H) 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,86 (d, J = 6,7 Hz, 1H) 8,15 (br. s., 1H) 8,18 (m, 1H) 8,50 (s, 2H)

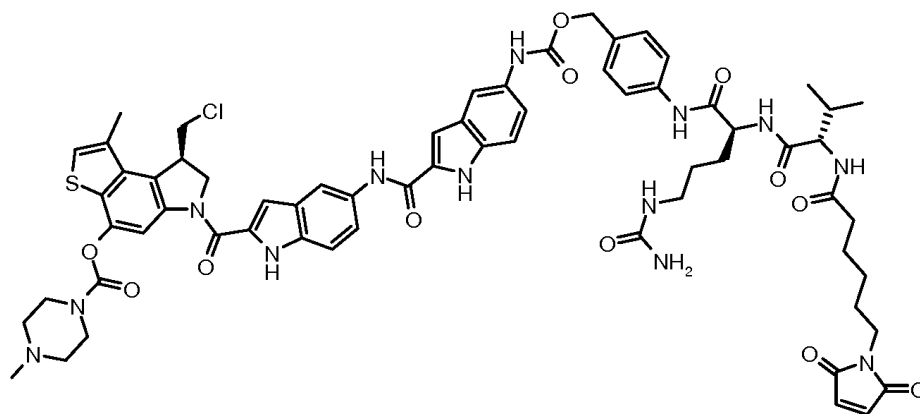
(8R)-8-(clorometil)-6-[(5-[[{(5-[[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato [(IIb), A1= NH; L, W y Z

son nulos, RM ligado a A1 es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil; L1 es 4-metilpiperazina-1-carbonil, y W, Z y RM ligados a L1 son nulos] (comp. 5)



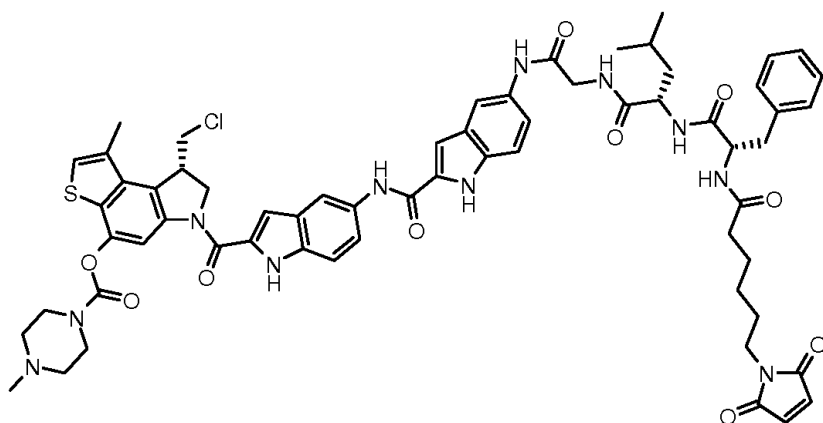
5 ESI MS: m/z 889 (MH⁺)

10 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-5-carbamoyl-N-4-[[{(2-[[{(8R)-8-(clorometil)-1-metil-4-[[{(4-metilpiperazina-1-il)carbonil]oxy}-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil]-1H-indol-5-il)carbamoyl]oxi]metil}fenil)-L-ornitinamida [(IIb), A1 = NH, L nulo, W es -COOCH₂-(p-Ph)-NH-, Z es -(CO)-Citrulina-Valina-(NH)- y RM es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil; L1= 4-metilpiperazina-1-carbonil, y W, Z y RM ligados a L1 son nulos] (comp. 6)



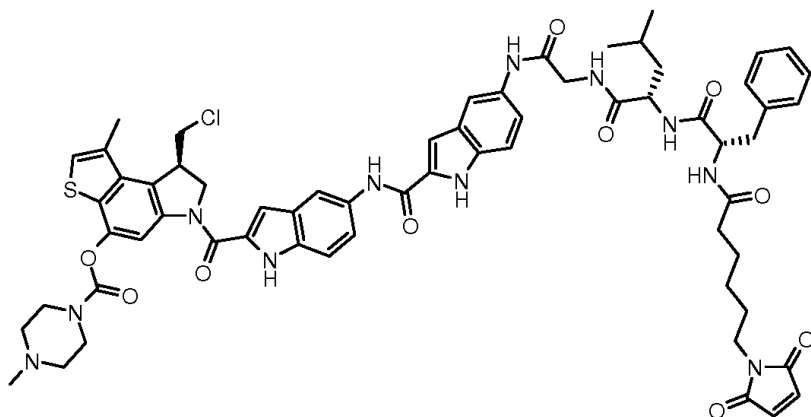
15 ESI MS: m/z 1294 (MH⁺)

20 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-N-{2-[[{(8S)-8-(clorometil)-1-metil-4-[[{(4-metilpiperazina-1-il)carbonil]oxi}-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil]-1H-indol-5-il)carbamoyl]-1H-indol-5-il]glicinamida [(IIb), A1 = NH, L es nulo, W es nulo, Z es -(CO)-Glicina-Leucina-Fenilalanina-(NH)- y RM es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil; L₁= 4-metilpiperazina-1-carbonil, y W, Z y RM ligados a L₁ son nulos] (comp. 9)



ESI MS: m/z 1206 (MH⁺)

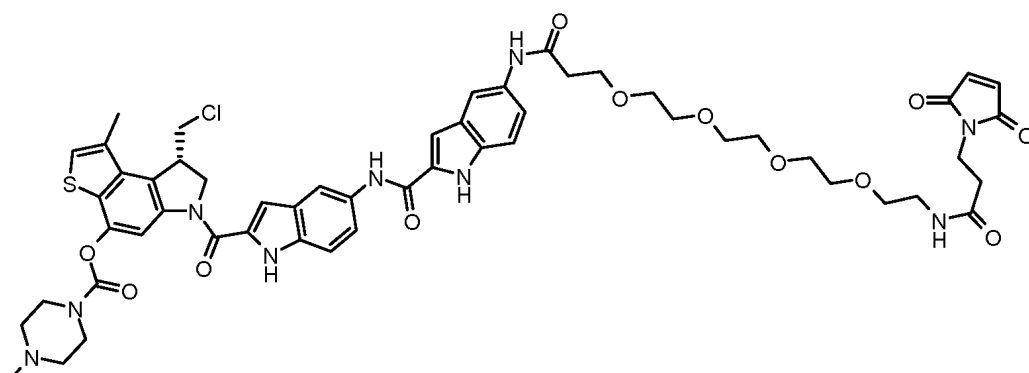
- 5 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-N-{2-[(2-[(8R)-8-(clorometil)-1-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]oxil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil]-1H-indol-5-il)carbamoil]-1H-indol-5-il}glicinamida [(IIb), A1= NH, L es nulo, W es nulo, Z es -(CO)-Glicina-Leucina-Fenilalanina-(NH)- y RM es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil; L1 es 4-metilpiperazina-1-carbonil, y W, Z y RM ligados a L1 son nulos] (comp. 10)



10

ESI MS: m/z 1206 (MH⁺)

- 15 (8S)-8-(clorometil)-6-[(5-[[[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3,18-dioxo-7,9,12,15-tetraoxa-4-azaoctadecan-18-il]amino]-1H-indol-2-il]carbonil]amino)-1H-indol-2-il]carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato [(IIb), A1= NH, L es nulo, Z es -CO-[CH₂CH₂O]-4-CH₂CH₂NH-, y RM es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propanoil; L1 es 4-metilpiperazina-1-carbonil, y W, Z y RM ligados a L1 son nulos] (comp. 13)

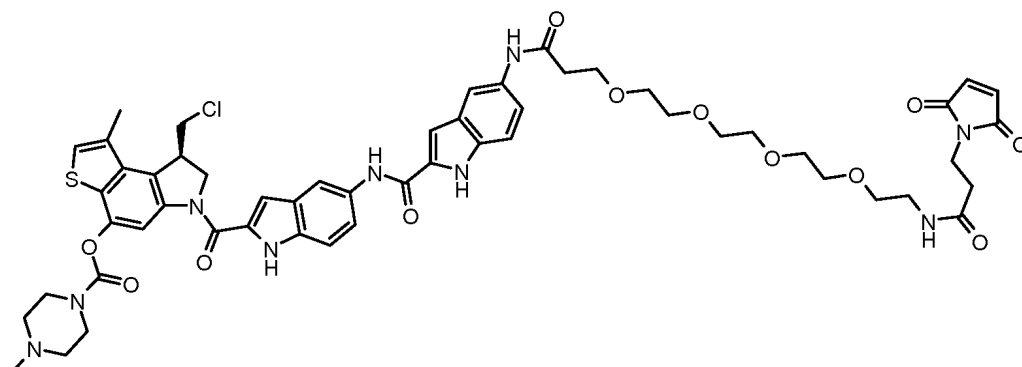


20

ESI MS: m/z 1080 (MH⁺)

- 25 (8R)-8-(clorometil)-6-[(5-[[[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3,18-dioxo-7,9,12,15-tetraoxa-4-azaoctadecan-18-il]amino]-1H-indol-2-il]carbonil]amino)-1H-indol-2-il]carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-

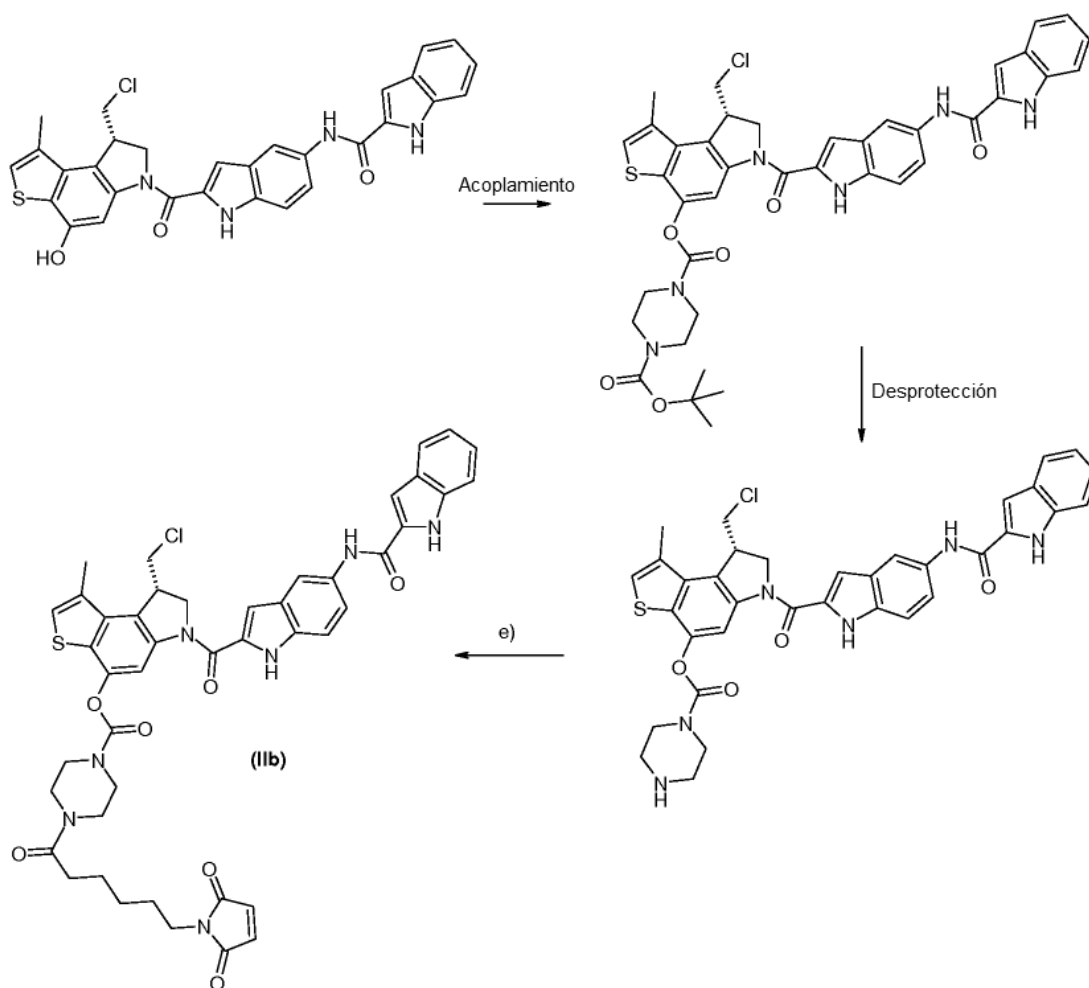
metilpiperazina-1-carboxilato [(IIb), A1= NH, L es nulo, Z es -CO-[C2-C2-O-]4-C2C2-NH-, y RM es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propanoil; L1 es 4-metilpiperazine-1-carbonil, y W, Z y RM ligados a L1 son nulos] (comp. 14)



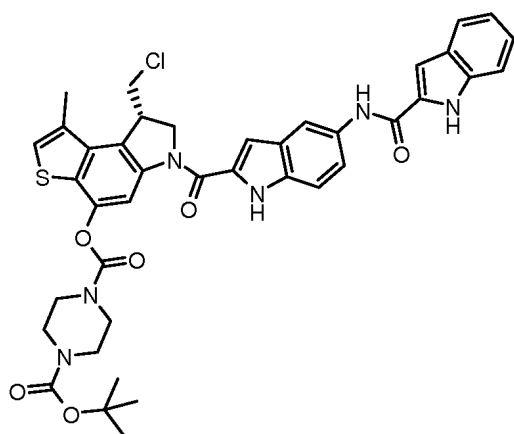
5 ESI MS: m/z 1080 (MH⁺)

Ejemplo 2

10 Acoplamiento, desprotección, etapa e



15 Acoplamiento
Preparación de (8S)-8-(clorometil)-6-({5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il piperazina-1,4-dicarboxilato de *terc*-butilo



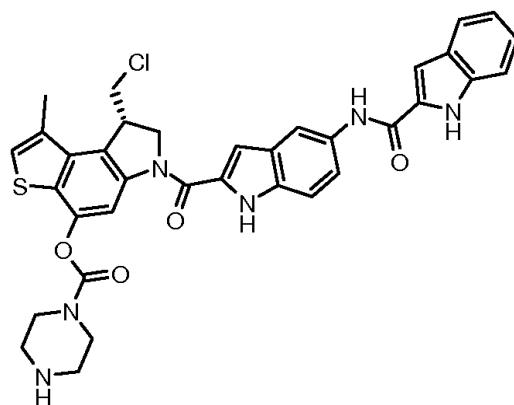
5 N-(2-((8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il)carbonil)-1H-indol-5-il)-1H-indol-2-carboxamida (111 mg, 0,2 mmol), preparado como se presenta en el documento GB2344818, se disolvió en DCM seco (15 mL) y a esta solución se añadieron 4-(clorocarbonil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,4 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (55 mg, 0,45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en AcOEt, la capa orgánica resultante se lavó con salmuera (x4), se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano-acetona 7:3) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 19%).

10 ESI MS: m/z 767 (MH⁺)

15 ¹H-RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ ppm 1,48 (s, 9H) 2,65 (d, J = 1,01 Hz, 3H) 3,55 (br. s., 4H) 3,60 (br. s., 2H) 3,73 (dd, J = 11,36, 9,59 Hz, 1H) 3,79 (br. s., 2H) 3,97 (dd, J = 11,36, 2,78 Hz, 1H) 4,33 - 4,42 (m, 1H) 4,80 - 4,86 (m, 1H) 4,89 - 4,94 (m, 1H) 7,10 (t, J = 7,19 Hz, 1H) 7,23 - 7,27 (m, 1H) 7,28 (s, 1H) 7,34 (d, J = 1,51 Hz, 1H) 7,42 (s, 1H) 7,53 - 7,57 (m, 1H) 7,60 (d, J = 8,08 Hz, 1H) 7,61 - 7,65 (m, 1H) 7,67 (d, J = 8,08 Hz, 1H) 8,29 (s, 1H) 8,38 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 9,56 (s, 1H) 10,89 (br. s., 2H).

20 Desprotección

(8S)-8-(clorometil)-6-({5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il piperazina-1-carboxilato

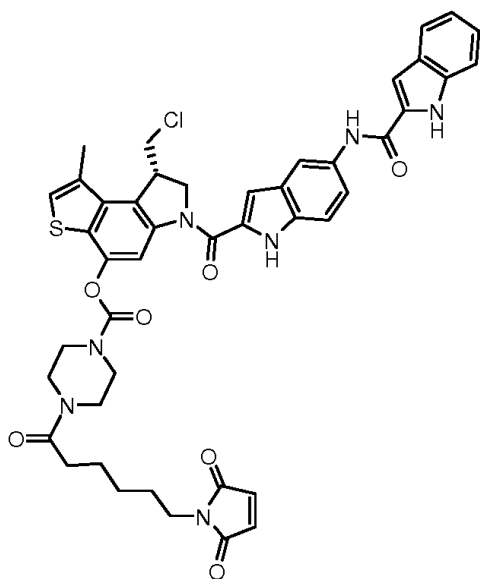


25 Una solución del intermedio (25 mg, 0,0326 mmol) en HCl-AcOEt 3,5 M (5 mL) se agitó durante 2 h. Después de la evaporación del disolvente bajo corriente continua de nitrógeno, se secó el residuo bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 48%).

30 ESI MS: m/z 667 (MH⁺)

Etapa e

35 (8S)-8-(clorometil)-6-({5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]piperazina-1-carboxilato [(IIb), A1, L, W, Z y RM son nulos; L1= piperazina-1-carbonil, W y Z ligados a L1 son nulos, y RM ligados a L1 es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil] (comp. 3)



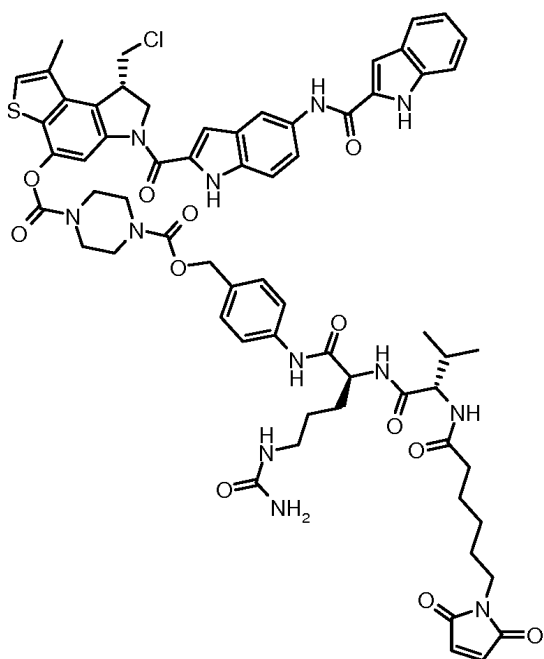
5 A una solución del derivado desprotegido obtenido en la etapa anterior como clorhidrato (11 mg, 0,0156 mmol) en DMF seco (1 mL), se añadieron 1-{6-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-6-oxohexil}-1H-pirrol-2,5-diona (7 mg, 0,020 mmol) y TEA (0,006 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (DCM-MeOH 96:4) para obtener el comp. 3 final (6 mg, 43%).

10 ESI MS: m/z 860 (MH⁺)

15 ¹H-RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ ppm 1,36 (m, 2H) 1,49 -1,69 (m, 4H) 2,44 (m, 2H) 2,63 (s, 3H) 3,47 (m, 2H) 3,69 (m, 1H) 3,52 - 3,88 (br. s., 8H) 3,94 (dd, J = 11,5, 2,6 Hz, 1H) 4,35 (m, 1H) 4,80 (m, 1H) 4,88 (m, 1H) 6,84 (s, 2H) 7,08 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 7,24 (m, 2H) 7,32 (s, 1H) 7,39 (s, 1H) 7,54 (m, 2H) 7,60 (m, 1H) 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 8,23 (s, 1H) 8,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H)

Análogamente, mediante el uso de los derivados activados oportunos, se prepararon los siguientes compuestos:

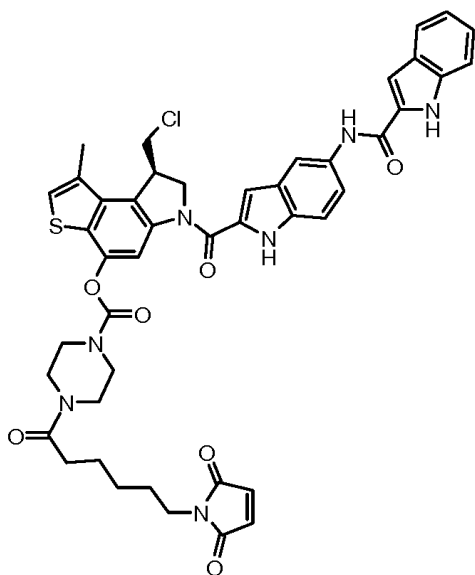
20 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-5-carbamoil-N-{4-[[{4-({[(8S)-8-(clorometil)-6-({5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)piperazin-1-il]carbonil]oxi]metil]fenil}-L-ornitinamida [(IIb), A1, L, W, Z y RM son nullos; L1= piperazina-1-carbonil, W es -COOC2-(p-Ph)-NH-, Z es -(CO)-Citulina-Valina-(NH)- y RM es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil] (comp. 4)



ESI MS: m/z 1265 (MH⁺)

- 5 ¹H-RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ ppm 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 1,29 (m, 2H) 1,55 (quin, J = 7,5 Hz, 4H) 1,63 (m, 2H) 1,71 (m, 1H) 1,91 (m, 1H) 2,12 (m, 1H) 2,27 (m, 2H) 2,61 (s, 3H) 3,08 (m, 1H) 3,27 (m, 1H) 3,43 (t, J = 7,1 Hz, 2H) 3,58 (br. s., 6H) 3,67 (m, 1H) 3,79 (br. s. 2H) 3,93 (dd, J = 11,4, 2,78 Hz, 1H) 4,24 (d, J = 6,5 Hz, 1H) 4,33 (m, 1H) 4,60 (dd, J = 9,3, 4,3 Hz, 1H) 4,79 (m, 1H) 4,86 (m, 1H) 5,10 (s, 2H) 6,81 (s, 2H) 7,08 (t, J = 7,6 Hz, 1H) 7,23 (m, 2H) 7,32 (s, 1H) 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 7,37 (d, J = 0,5 Hz, 1H) 7,53 (m, 2H) 7,57 (m, 1H) 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 8,22 (s, 1H) 8,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H)

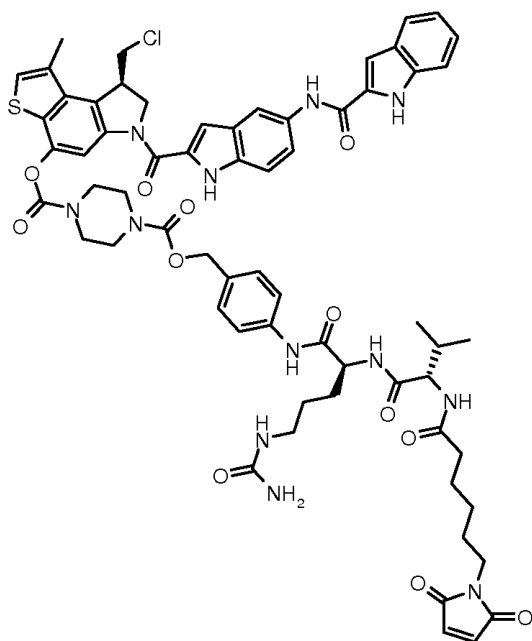
15 (8R)-8-(clorometil)-6-({5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]piperazina-1-carboxylato [(IIb), A1, L, W, Z y RM son nullos; L1= piperazina-1-carbonil, W y Z son nullos, y RM es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il) hexanoil] (comp. 7)



ESI MS: m/z 860 (MH⁺)

- 20 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-5-carbamoil-N-{4-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)piperazin-1-il]carbonil]oxi)metil]fenil]-L-ornitinamida [(IIb)], A1, L, W, Z y RM son nullos; L1= piperazine-1-carbonil, W es -

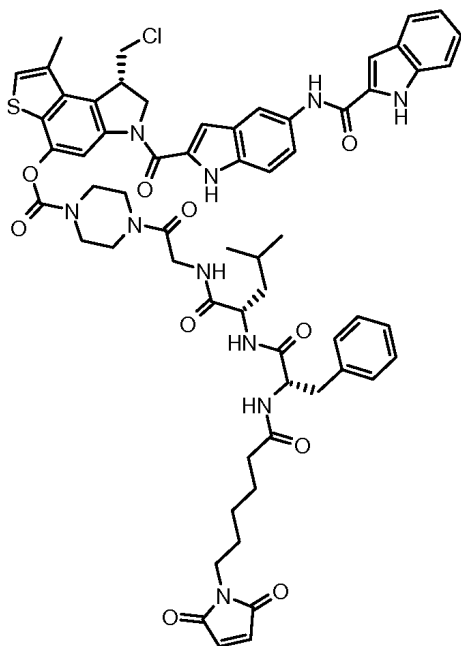
COOCH₂-(p-Ph)-NH-, Z es -(CO)-Citrulina-Valina-(NH)-, y RM es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil] (comp. 8)



5

ESI MS: m/z 1265 (MH⁺)

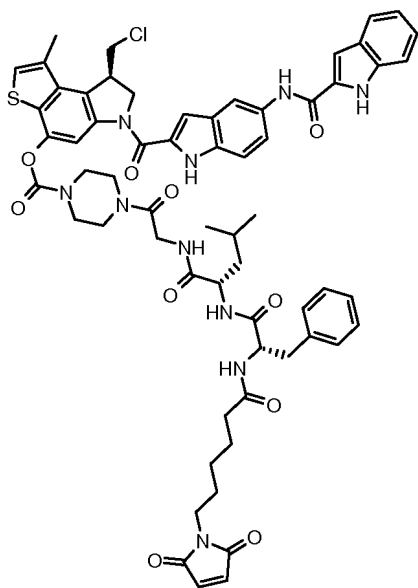
10 N-[(2S)-1-({2-[4-({[(8S)-8-(clorometil)-6-({5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil]piperazin-1-il]-2-oxoetil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-N-alfa-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalaninamida [(11b), A1, L, W, Z y RM son nulos; L1= piperazina-1-carbonil, W es nulo, Z is -(CO)-Glicina-Leucina-Phenilalanina-(NH)- y RM es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil] (comp. 11)



15

ESI MS: m/z 1177 (MH⁺)

20 N-[(2S)-1-({2-[4-({[(8R)-8-(clorometil)-6-({5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-yl)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil]piperazin-1-il]-2-oxoetil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-N-alfa-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalaninamida [(11b), A1, L, W, Z y RM son nulos; L1= piperazina-1-carbonil, W es nulo, Z es -(CO)-Glicina-Leucina-Fenilalanina-(NH)- y RM es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil] (comp. 12)

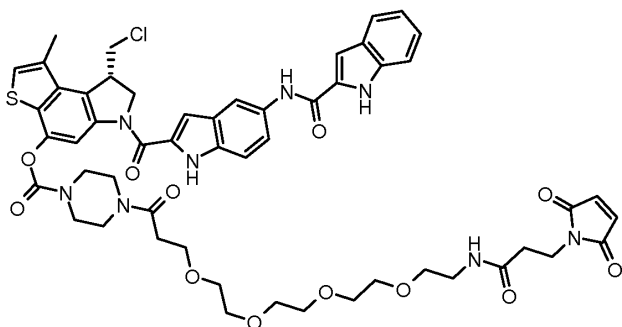


ESI MS: m/z 1177 (MH^+)

5

(8S)-8-(clorometil)-6-({5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il-4-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oil]piperazina-1-carboxilato [(IIb), A1, L, W, Z y RM son nulos; L1= piperazina-1-carbonil, W es nulo, Z es -CO-[CH₂-CH₂-O]-[4-CH₂CH₂-NH- y RM es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propanoil] (comp. 15)

10

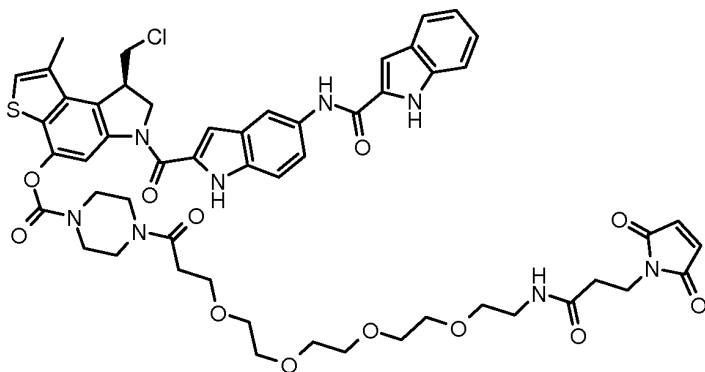


ESI MS: m/z 1065 (MH^+)

15

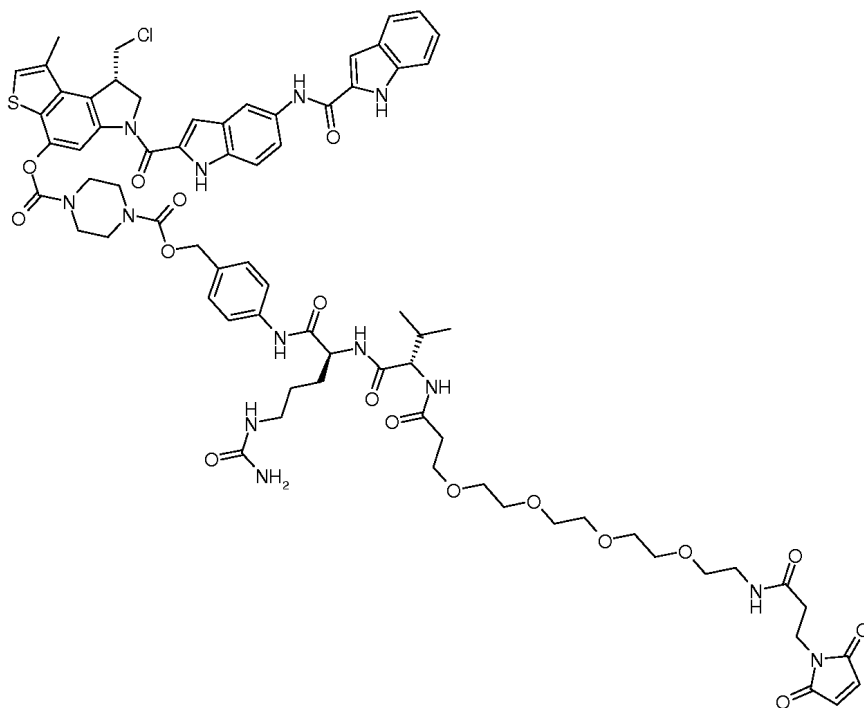
(8R)-8-(clorometil)-6-({5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il-4-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oil]piperazina-1-carboxilato [(IIb), A1, L, W, Z y RM son nulos; L1= piperazina-1-carbonil, W es nulo, Z es -CO-[CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH- y RM es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propanoil] (comp. 16)

20



ESI MS: m/z 1065 (MH^+)

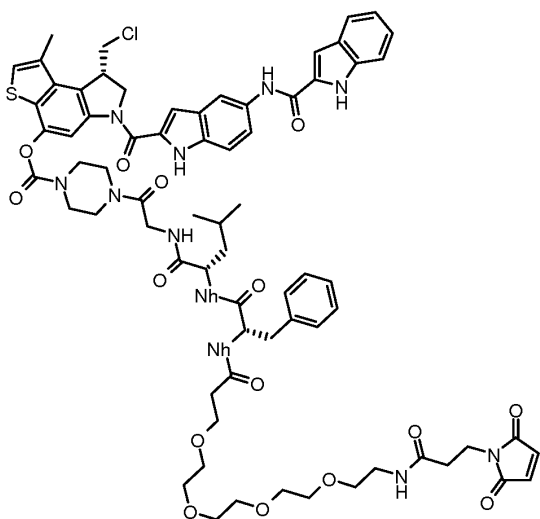
- 5 N-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oil]-L-valil-N-5-carbamoil-N-{4-[[[4-(([(8S)-8-(clorometil)-6-({5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il)oxi]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)oxi]metil]fenil}-L-ornitinamida [(IIb), A1, L, W, Z y RM son nulos; L1= piperazina-1-carbonil, W es -COOCH₂-(p-Ph)-NH-, Z es -(CO)-Citrulina-Valina-(NH)-CO-[CH₂-CH₂-O]-[4-CH₂CH₂-NH- y RM es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propanoil] (comp. 17)



- 10 ESI MS: m/z 1470 (MH⁺)

N-[(2S)-1-({2-[4-(([(8S)-8-(clorometil)-6-({5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il)oxi]carbonil)piperazin-1-il)-2-oxoetil]amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-N-alfa-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oil]-L-fenilalaninamida

- 15 [(IIb), A1, L, W, Z y RM son nulos; L1= piperazina-1-carbonil, W es nulo, Z es -(CO)-Glicina-Leucina-Fenilalanina-(NH)-CO-[CH₂-CH₂-O]-[4-CH₂CH₂-NH-, RM es (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propanoil] (comp. 18)



- 20 ESI MS: m/z 1382 (MH⁺)

Reivindicaciones

1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual se selecciona del grupo formado por:
 - 5 (8S)-8-(clorometil)-6-[(5-[[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato,
 - 10 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-5-carbamoil-N-(4-[[2-[(2-[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-4-[[4-metilpiperazin-1-il)carbonil]oxi]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il)carbonil]-1H-indol-5-il)carbamoil]-1H-indol-5-il)carbamoil]oxi]metil]fenil)-L-ornitinamida,
 - 15 (8S)-8-(clorometil)-6-[(5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]piperazina-1-carboxilato,
 - 20 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-5-carbamoil-N-(4-[[4-[(8S)-8-(clorometil)-6-[(5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]oxi]metil]fenil)-L-ornitinamida,
 - 25 (8R)-8-(clorometil)-6-[(5-[[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato,
 - 30 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-5-carbamoil-N-(4-[[2-[(2-[(8R)-8-(clorometil)-1-metil-4-[[4-metilpiperazin-1-il)carbonil]oxi]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il)carbonil]-1H-indol-5-il)carbamoil]-1H-indol-5-il)carbamoil]oxi]metil]fenil)-L-ornitinamida,
 - 35 (8R)-8-(clorometil)-6-[(5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]piperazina-1-carboxilato,
 - 40 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-5-carbamoil-N-(4-[[4-[(8R)-8-(clorometil)-6-[(5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]oxi]metil]fenil)-L-ornitinamida,
 - 45 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-N-(2-[(2-[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-4-[[4-metilpiperazin-1-il)carbonil]oxi]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il)carbonil]-1H-indol-5-il)carbamoil]-1H-indol-5-il)glicinamida,
 - 50 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-N-(2-[(2-[(8R)-8-(clorometil)-1-metil-4-[[4-metilpiperazin-1-il)carbonil]oxi]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il)carbonil]-1H-indol-5-il)carbamoil]-1H-indol-5-il)glicinamida,
 - 55 N-[(2S)-1-(2-[4-[(8S)-8-(clorometil)-6-[(5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi]carbonil]piperazin-1-il)-2-oxoetil]amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-N-alpha-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalaninamida,
 - 60 N-[(2S)-1-(2-[4-[(8R)-8-(clorometil)-6-[(5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi]carbonil]piperazin-1-il)-2-oxoetil]amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-N-alpha-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalaninamida,
 - (8S)-8-(clorometil)-6-[(5-[[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3,18-dioxo-7,9,12,15-tetraoxa-4-azaoctadecan-18-il]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato,
 - (8R)-8-(clorometil)-6-[(5-[[1-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3,18-dioxo-7,9,12,15-tetraoxa-4-azaoctadecan-18-il]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato,
 - (8S)-8-(clorometil)-6-[(5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-ol]piperazina-1-carboxilato,

(8R)-8-(clorometil)-6-({5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oi]piperazina-1-carboxilato,

- 5 N-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oi]-L-valil-N-5-carbamoil-N-{4-[[4-({(8S)-8-(clorometil)-6-({5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)piperazin-1-il]carbonil]oxi)metil]fenil}-L-ornitinamida, y
- 10 N-[(2S)-1-({2-[4-({(8S)-8-(clorometil)-6-({5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il]-N-alpha-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oi]-L-fenilalaninamida.
2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 15 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende uno o varios agentes quimioterapéuticos.
- 20 4. Un producto que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia anticancerígena.
- 25 5. Un compuesto de la reivindicación 1 para su empleo como medicamento.
6. Un compuesto de la reivindicación 1 para su empleo en un método para el tratamiento del cáncer.
- 30 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por que el cáncer es un carcinoma, como los de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cérvix, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoiéticos de origen linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, linfoma folicular y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de origen mieloides, incluyendo linfomas mielogenos agudos y crónicos, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimático, incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo neuroblastoma astrocitoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi y mesotelioma.
- 35 8. Un compuesto de reivindicación 1 para su uso en la preparación de conjugados.
- 40

Figura 1

Fig. 1

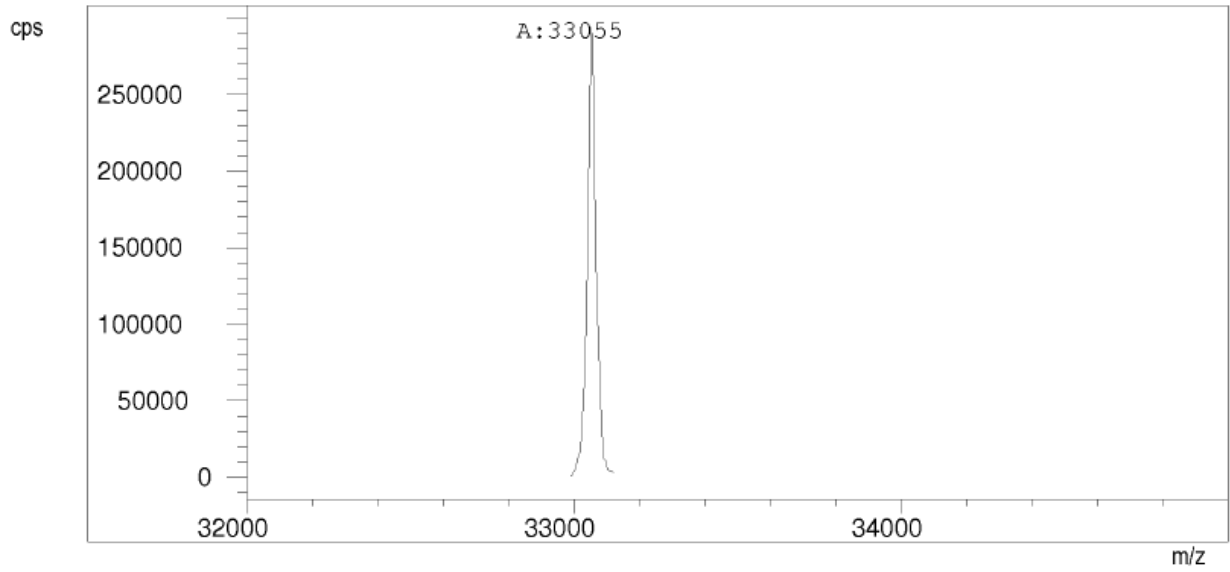


Figura 2

Fig. 2

