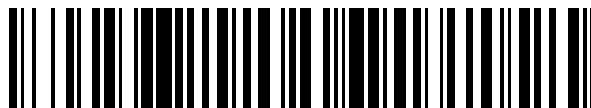


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 591**

21 Número de solicitud: 201201039

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

18.10.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

22.04.2014

Fecha de la concesión:

22.09.2014

45 Fecha de publicación de la concesión:

29.09.2014

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD DE BURGOS (50.0%)

C/ Hospital del Rey s/n

09001 Burgos (Burgos) ES y

UNIVERSIDAD DE BARCELONA (50.0%)

72 Inventor/es:

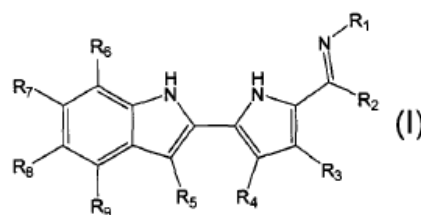
QUESADA PATO, Roberto y

PÉREZ TOMÁS, Ricardo

54 Título: **Un compuesto de fórmula (I), composición farmacéutica, procedimiento de obtención y uso de dicho compuesto para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis del cáncer**

57 Resumen:

Un compuesto de fórmula (I) para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis del cáncer: leucemia, linfoma, mieloma, carcinoma, melanoma y sarcoma. El compuesto de fórmula (I) puede ser (E)-N-((5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-il)metileno)dodecan-1-amina hidrocloreto, (E)-N-((5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-il)metileno)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina hidrocloreto o ((E)-N-((5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-il)metileno))-4-tert-butilanilina hidrocloreto.



ES 2 456 591 B2

DESCRIPCIÓN

**UN COMPUESTO DE FÓRMULA (I), COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA,
PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN Y USO DE DICHO COMPUESTO PARA
PREPARAR UN MEDICAMENTO DESTINADO AL TRATAMIENTO Y/O
PROFILAXIS DEL CÁNCER**

5

CAMPO DE LA INVENCION

El campo de la invención está relacionado con los alcaloides y su uso en el tratamiento del cáncer. Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de carcinoma, melanoma, leucemia, linfoma, mieloma y sarcoma.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

Los compuestos de la invención no han sido descritos en el estado de la técnica. Hay compuestos relacionados, como las tambjamins, unos pigmentos naturales amarillos aislados inicialmente de bacterias como *Pseudoalteromonas* y de invertebrados marinos como briozoos, nudibranchios y ascidias. Estos alcaloides de origen natural contienen la unidad 4-metoxi-2,2'-bipirrol y muestran actividades citotóxicas e inmunosupresoras. Uno de estos productos naturales, BE-18591, tiene propiedades antitumorales y bactericidas (Kojiri, K. et al. A new antitumor substance, BE-18591, produced by a streptomycete. I. Fermentation, isolation, physico-chemical and biological properties. The Journal of Antibiotics. 1993, Vol. 46, Nº 12, páginas 1799-1803). Sin embargo existen otros derivados naturales similares como la Tambjamina B que no presentan una actividad biológica significativa (Pinkerton, D. M. et al., Antimicrobial and Cytotoxic Activities of Synthetically Derived Tambjamins C and E-J, BE-18591, and a Related Alkaloid from the Marine Bacterium *Pseudoalteromonas tunicata*. Chemistry & Biodiversity, 2010, 7, 1311).

20

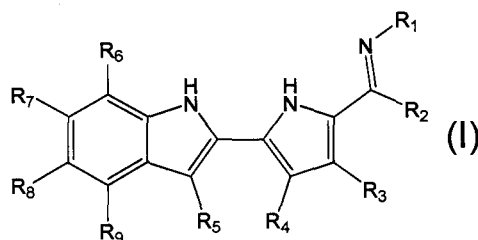
25

También se conocen en el estado de la técnica otros compuestos, como el obatoclax, miembro de la familia de las prodigininas con propiedades anticancerígenas, que actualmente se encuentra en fase de ensayos clínicos.

30

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención es un compuesto de fórmula (I)



donde R_1 se selecciona del grupo formado por H, OH, O- R_{10} , N- R_{10} , alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquil, heterociclo o halógeno,

R_2 se selecciona del grupo formado por H, OH, O- R_{10} , N- R_{10} , alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, halógeno, arilalquil, heterociclo,

R_3 se selecciona del grupo formado H, halógeno, OH, O- R_{10} , N- R_{10} , alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquil, heterociclo,

R_4 - R_9 se seleccionan de forma independiente del grupo formado por H, halógeno, O- R_{10} , N- R_{10} , alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquil, heterociclo y

R_{10} se selecciona del grupo formado por alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, en adelante compuesto de la invención.

En la presente invención, el término "alquilo" se refiere a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, entre los que se encuentran, pero sin limitarse, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo y dodecilo.

En la presente invención, el término "cicloalquilo" se refiere a ciclos de 3 a 6 miembros, entre los que se encuentran, pero sin limitarse, ciclobutil, ciclopentil y ciclohexil.

En la presente invención, el término "alqueno" se refiere a grupos de hidrocarburos conteniendo enlaces dobles, entre los que se encuentran, pero sin limitarse, 2-butenilo, 3-pentenilo y 4-octenilo.

En la presente invención, el término "alquino" se refiere a grupos conteniendo triples enlaces, entre los que se encuentran, pero sin limitarse, 2-butinilo y 2-hexinilo.

En la presente invención, el término "arilo" se refiere a compuestos mono y policíclicos aromáticos, entre los que se encuentran, pero sin limitarse, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo y antracilo.

En la presente invención, el término "arilalquil" se refiere a a una cadena alifática en la que al menos uno de los hidrógenos se ha sustituido por un grupo arilo, tal como se ha definido más arriba, entre los que se encuentran, pero sin limitarse, bencilo y propilfenilo.

5

En la presente invención, el término "heterociclo" se refiere a compuestos cíclicos de 4 a 6 miembros conteniendo de 1 a 4 heteroátomos como oxígeno, azufre, nitrógeno, entre los que se encuentran, pero sin limitarse, pirrol, piridil, piridazil, triazolil, isoxazolidinil, furil, tiofenil y tiazolil

10

Los compuestos de la invención pueden actuar como agentes quimioterapéuticos contra el cáncer. Dichos compuestos disminuyen la viabilidad de varias células cancerosas (carcinomas, leucemias, etc.) e inducen la apoptosis en las mismas, con un efecto menos pronunciado en células no cancerosas.

15

Una realización es el compuesto de la invención, donde dicho alquilo tiene de 1 a 15 átomos de carbono, dicho cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, dicho alquenilo tiene de 1 a 15 átomos de carbono, dicho alquinilo tiene de 1 a 15 átomos de carbono, dicho arilo tiene de 1 a 6 ciclos, dicho arilalquil tiene una cadena alquílica de 1 a 15 átomos de carbono y el grupo arilo tiene de 1 a 6 ciclos y dicho heterociclo tiene de 4 a 6 miembros.

20

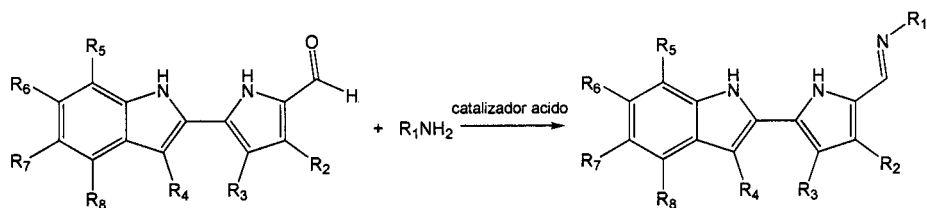
Una realización es el compuesto de la invención, donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por:

25

(E)-N-((5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-il)metileno))-dodecan-1-amina hidrocioruro, (E)-N-((5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-il)metileno))-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina hidrocioruro y ((E)-N-((5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-il)metileno))-4-tert-butilanilina hidrocioruro.

30

La ruta sintética preferida para la preparación de los compuestos de la invención se ilustra en el siguiente esquema:



donde se utiliza la condensación de un aldehído y una amina primaria en presencia de cantidades catalíticas de un ácido orgánico o inorgánico.

5

Por tanto, otra realización es un procedimiento de obtención del compuesto de la invención, que comprende

- (a) disolver una mezcla de un aldehído y una amina primaria en un disolvente orgánico en presencia de cantidades catalíticas de un ácido orgánico o inorgánico,
- 10 (b) calentar la mezcla a una temperatura entre 50 y 70°C durante un tiempo de entre 1 y 3 horas,
- (c) lavar el producto obtenido con ácido clorhídrico diluido y
- (d) evaporar el disolvente orgánico.

15 Una realización es el uso del compuesto de la invención para preparar un medicamento.

Otra realización es el uso del compuesto de la invención para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis del cáncer.

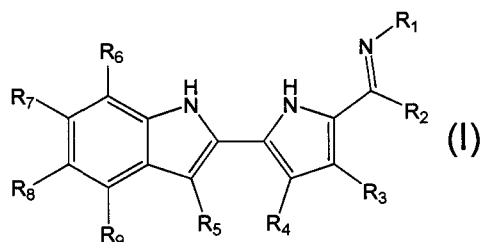
20

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de carcinoma, melanoma, leucemia, linfoma, mieloma y sarcoma. Por tanto, de forma preferible, dicho cáncer se selecciona del grupo formado por leucemia, linfoma, mieloma, carcinoma, melanoma y sarcoma.

25

Los compuestos de la invención y sus sales de adición y/o solvatos farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como agentes quimioterapéuticos anticancerosos.

30 Por tanto, una realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I)



donde R₁ se selecciona del grupo formado por H, OH, O-R₁₀, N-R₁₀, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquil, heterociclo o halógeno,

R₂ se selecciona del grupo formado por H, OH, O-R₁₀, N-R₁₀, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, halógeno, arilalquil, heterociclo,

R₃ se selecciona del grupo formado H, halógeno, OH, O-R₁₀, N-R₁₀, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquil, heterociclo,

R₄-R₉ se seleccionan de forma independiente del grupo formado por H, halógeno, O-R₁₀, N-R₁₀, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquil, heterociclo y

R₁₀ se selecciona del grupo formado por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer, en adelante composición farmacéutica de la invención.

Otra realización particular es la composición farmacéutica de la invención, que es administrada por una de las vías de administración seleccionadas del grupo compuesto por vía oral, intravenosa, muscular e intramuscular.

Otra realización es el compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades.

Otra realización es el compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis del cáncer. De forma preferible, dicho cáncer se selecciona del grupo formado por leucemia, linfoma, mieloma, carcinoma, melanoma y sarcoma.

Una realización de la invención es un método de tratamiento y/o profilaxis del cáncer que comprende administrar a un sujeto humano una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. Y de forma preferible, dicho cáncer se selecciona del grupo formado por leucemia, linfoma, mieloma, carcinoma, melanoma y sarcoma.

La realización más preferible de la invención es una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer

5 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

Figura 1. Viabilidad de distintas líneas celulares cancerosas en ausencia (control) y presencia de los compuestos Ia, Ib y Ic (10 μ M) tras 24 horas de incubación.

10 Figura 2. Viabilidad de las líneas celulares cancerosas GLC4 (Figura 2a), Cal27 (Figura 2b) y HN4 (Figura 2c) tras 24 horas de incubación a diferentes concentraciones de los compuestos Ia, Ib y Ic.

Figura 3. Inducción de cuerpos apoptóticos en células cancerosas HN4 en ausencia (panel izquierdo) y presencia (panel derecho) del compuesto Ib a una concentración 6.7 μ M.

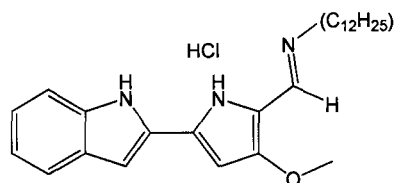
15 Figura 4. Cambios en el pH intracelular por los derivados Ia, Ib y Ic en células cancerosas.

MODOS DE REALIZACIÓN PREFERENTE

20 Ejemplo 1. Síntesis de los compuestos Ia, Ib y Ic.

Síntesis del compuesto Ia

(E)-N-((5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-il)metileno))-dodecan-1-amina
25 hidrocloreuro, representado por la fórmula:



30 Se disolvieron 100 mg (0.416 mmol) de 5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-carbaldehído en 10 mL de cloroformo y se añadieron 105 mg (0.565 mmol) de dodecillamina y 40 μ L de ácido acético glacial. La mezcla se mantuvo con agitación a 60 grados durante 3 h. Transcurrido este tiempo se diluyó con 80 mL de

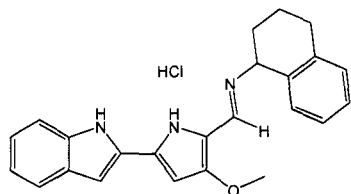
diclorometano y se lavó con HCl 1 M (3 × 20 mL). La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó obteniéndose un sólido de color amarillo. Rendimiento 152 mg 90%.

- 5 RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm): 13.92 (s, 1H, NH), 10.36 (s, 1H, NH), 10.05 (s, 1H, NH), 7.61-7.52 (m, 2H, CH), 7.40 (d, *J* = 15 Hz, 1H, CH), 7.26 (m, 1H, CH), 7.11 (m, 1H, CH), 7.01 (s, 1H, CH), 6.16 (s, 1H, CH), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (m, 2H, CH), 1.78 (m, 2H, CH), 1.25 (m, 18H, CH), 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃).
- ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 163.21, 142.64, 142.01, 138.52, 128.72, 128.26,
10 124.13, 121.07, 120.40, 112.56, 111.74, 105.21, 92.93, 58.49, 51.65, 32.14, 30.57, 29.85, 29.80, 29.71, 29.58, 29.41, 26.76, 23.99, 22.92, 14.36.
- MS-IE: calculado para C₂₆H₃₇N₃O 407.29, encontrado 407.28

Síntesis del compuesto Ib

15

(E)-N-((5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-il)metileno))-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina hidrocloreto, representado por la fórmula:



20

Se disolvieron 100 mg (0.416 mmol) de 5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-carbaldehído en 10 mL de cloroformo y se añadieron 83 mg (0.565 mmol) de 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina y 40 μL de ácido acético glacial. La mezcla se mantuvo con agitación a 60 grados durante 2 h. Transcurrido este tiempo se diluyó con 80 mL de diclorometano y se lavó con HCl 1 M (3 × 20 mL). La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó obteniéndose un sólido de color amarillo. Rendimiento 138 mg
25 82%

30

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm): 13.97 (s, 1H, NH), 10.43 (s, 2H, NH), 10.19 (s, 1H, NH), 7.60-7.51 (m, 2H, CH), 7.34-7.01 (m, 8H, CH), 6.15 (s, 1H, CH), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 2.98-2.73 (m, 2H, CH), 2.30-1.90 (m, 4H, CH).

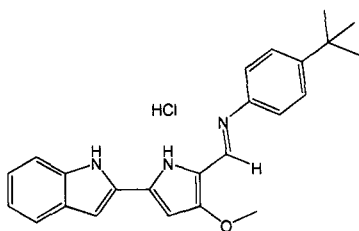
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 163.57, 141.68, 140.65 (CH), 138.57, 138.19, 131.74, 130.19 (CH), 129.53 (CH), 129.03 (CH), 128.14, 127.89, 126.90 (CH), 125.02 (CH),

121.41 (CH), 120.91 (CH), 112.59 (CH), 111.63, 106.25 (CH), 92.85 (CH), 58.71 (CH), 58.60 (CH), 30.56 (CH₂), 28.88 (CH₂), 18.76 (CH₂).

Síntesis del compuesto Ic

5

((E)-N-((5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-il)metileno))-4-tert-butilanilina hidrocioruro, representado por la fórmula:



10

Se disolvieron 100 mg (0.416 mmol) de 5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-carbaldehido en 10 mL de cloroformo y se añadieron 75 mg (0.5 mmol) de 4-tertbutilanilina y 40 µL de ácido acético glacial. La mezcla se mantuvo con agitación a 60 grados durante 2 h. Transcurrido este tiempo se diluyó con 80 mL de diclorometano y se lavó con HCl 1 M (3 × 20 mL). La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó obteniéndose un sólido de color amarillo. Rendimiento 144 mg

15

85%

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm): 13.56 (s, 1H, NH), 11.48 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, NH), 10.19 (s, 1H, NH), 7.40-7.13 (m, 8H, CH), 6.99-6.92 (m, 2H, CH), 6.03 (s, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 1.29 (s, 9H, ^tBu).

20

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 164.53, 149.89, 142.73, 138.25, 135.79, 131.86 (CH), 128.08, 127.53, 126.87 (CH), 125.22 (CH), 121.67 (CH), 120.91 (CH), 117.32 (CH), 113.42, 112.29 (CH), 107.32 (CH), 93.69 (CH), 58.95 (CH), 34.83, 31.51 (CH).

25

Ejemplo 2. Actividad de los compuestos Ia, Ib y Ic contra la viabilidad de células cancerosas.

Se utilizaron las siguientes líneas celulares cancerosas:

30

- GLC-4S: células pequeñas de carcinoma de pulmón humano.
- SW620: células de carcinoma humano.
- HT-29: células de adenocarcinoma de colon humano.
- DLD-1: células de adenocarcinoma de colon humano.

- HN4: células de carcinoma escamoso procedente del piso de la cavidad bucal humana.

-CAL-27: células de carcinoma escamoso procedente de la lengua humana.

Se utilizaron las siguientes líneas celulares no cancerosas a efectos comparativos:

5 - NIH-3T3: células embrionarias de ratón Swiss.

El efecto de los derivados Ia, Ib y Ic en la viabilidad de diferentes líneas celulares cancerosas (GLC-4S, SW620, HT29, DLD-1, HN4 y CAL-27) y líneas celulares no cancerosas (NIH-3T3) fue determinado por el ensayo del MTT, donde MTT significa bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, tiazol azul. En este ensayo, 10 15x10³ células fueron incubadas en placas de cultivo de 96 pocillos, en ausencia (células control) o en presencia de 10 µM de los compuestos Ia, Ib y Ic en un volumen final de 100 µl. Tras 24 h de incubación, se añadieron 10 µM de MTT a cada pocillo, durante 4 horas más. El precipitado azul de MTT formazán fue disuelto con 100 µl de isopropanol: 1 N HCl (24:1) y su absorbancia a 570 nm fue medida en un lector de placa de multipocillos. De este modo se obtuvo un valor puntual de inducción de citotoxicidad de cada una de estos compuestos (Fig. 1) lo que permite seleccionar aquellos más sensibles para cada uno de los tipos celulares estudiados.

20 Se realizaron ensayos con MTT usando concentraciones crecientes (2-16 µM) de los compuestos Ia, Ib y Ic (Figs. 2a, 2b y 2c), ensayos que permitieron calcular las IC50 para cada una de los derivados estudiados.

La viabilidad de las células fue expresada como porcentaje respecto al control. Se observó un descenso dosis-dependiente en el número de las células viables en todas las líneas celulares cancerosas estudiadas, mientras que no se vio un descenso significativo en la viabilidad de las células no malignas. La IC50 en el caso de la línea celular GLC4 fue de 5.8 µM para el compuesto Ia, 2.83 µM para el compuesto Ib y 4.57 µM para el compuesto Ic. En el caso de la línea celular CAL-27 la IC50 fue de 9.3 µM para el compuesto Ib y de 5.8 µM para el compuesto Ic. Para la línea celular HN4 la IC50 fue de 6.7 µM para el compuesto Ib y de 6.73 µM para el compuesto Ic. Sin embargo las células no cancerosas NIH3T3, no presentaron descenso alguno en el número de células viables en presencia de 10 µM de compuesto Ia mientras que el 88% de células NIH-3T3 eran viables a dicha dosis (10 35 µM) para el compuesto Ib y el 84% para el compuesto Ic.

Ejemplo 3. Inducción de la apoptosis por derivados Ia, Ib y Ic en células cancerosas.

5 Se colocaron cubreobjetos autoclavados en cada pocillo de una placa P-24 y se hizo crecer sobre cada uno de ellos células a una concentración de 100.000 células/500 μ l. Pasadas 24 horas se trataron las células con los compuestos Ia, Ib y Ic a las IC50 indicadas anteriormente dejando actuar estas moléculas durante 24 h. El control negativo consta de células sin incubar con estos compuestos. Pasado el tiempo de incubación se añadieron 500 μ l de PBS 1 μ l de Hoechst 33342 dejándolo incubar con las células durante 10-30 minutos a 37°C y en oscuridad. Pasado este tiempo, se hicieron 3 lavados con PBS 1X de los cubreobjetos, se montaron directamente sobre una gota de Aquamunt, se observaron en el microscopio de fluorescencia (Fig. 3) y se analizó si los compuestos Ia, Ib y Ic inducían la formación de cuerpos apoptóticos. En el ejemplo mostrado en la Figura 3 se puede observar el aumento de la fluorescencia azul indicando la condensación de cromatina, fragmentación y formación de cuerpos apoptóticos. Todos estos cambios que no se observan en los experimentos control son característicos de este tipo de muerte celular por apoptosis.

20 Ejemplo 4. Inducción de cambios en el pH intracelular por los derivados Ia, Ib y Ic en células cancerosas.

El efecto de los compuestos Ia, Ib y Ic sobre la inducción de cambios en el pH intracelular fue determinado mediante la tinción vital con naranja de acridina. Las células vivas son capaces de incorporar y acumular naranja de acridina en sus compartimentos ácidos donde, debido a esta acidez, se protona. Esto hace que quede retenida, acumulándose y aumentando su concentración y, como resultado emite fluorescencia naranja. Sólo cuando se produce la alcalinización de estos compartimentos, la naranja de acridina se desprotona y puede salir de ellos. De esta forma disminuye la concentración de naranja de acridina, y por lo tanto, la fluorescencia deja de ser naranja y pasa a ser verde.

En este ensayo, se colocaron cubreobjetos autoclavados en cada pocillo de una placa P-24 y se hicieron crecer sobre cada uno de ellos células a una concentración de 50.000 células/500 μ l. Pasadas 24 horas tratamos las células con los compuestos

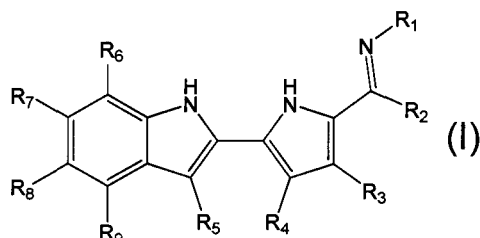
la, lb y lc a las IC50 indicadas anteriormente dejando actuar estas moléculas durante 0,15, 0,30 y 1 hora.

5 Pasado este tiempo, se hicieron 3 lavados de 5 minutos con PBS 1X, y se incubaron durante 30 minutos con 5 µg/ml de naranja de acridina (Ref. A-6014. Sigma Aldrich. USA). Después de 3 lavados con PBS 1X, los cubreobjetos se montaron directamente sobre una gota de PBS 1X y se observaron inmediatamente en el microscopio de fluorescencia (Fig. 4).

10 En la figura 4 se puede observar cómo mientras las células control muestran compartimentos ácidos en forma de puntos definidos de color blanco, la adición de los compuestos la, lb, lc reduce o elimina completamente la presencia de estos puntos, como consecuencia de la alcalinización de estos orgánulos celulares. Este es uno de los cambios esenciales que se produce al inicio de la muerte celular por
15 apoptosis.

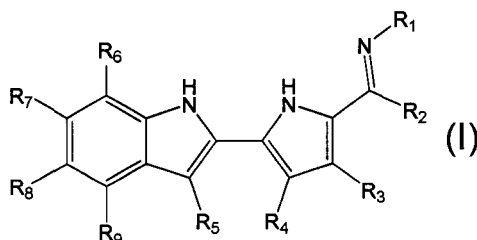
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



- 5 donde R_1 se selecciona del grupo formado por H, OH, O- R_{10} , N- R_{10} , alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquil, heterociclo o halógeno,
- R_2 se selecciona del grupo formado por H, OH, O- R_{10} , N- R_{10} , alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, halógeno, arilalquil, heterociclo,
- R_3 se selecciona del grupo formado H, halógeno, OH, O- R_{10} , N- R_{10} , alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquil, heterociclo,
- 10 R_4 - R_9 se seleccionan de forma independiente del grupo formado por H, halógeno, O- R_{10} , N- R_{10} , alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquil, heterociclo y R_{10} se selecciona del grupo formado por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo.
- 15 2. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho alquilo tiene de 1 a 15 átomos de carbono, dicho cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, dicho alquenilo tiene de 1 a 15 átomos de carbono, dicho alquinilo tiene de 1 a 15 átomos de carbono, dicho arilo tiene de 1 a 6 ciclos, dicho arilalquil tiene una cadena alquílica de 1 a 15 átomos de carbono y el grupo arilo tiene de 1 a 6 ciclos y dicho heterociclo tiene de 4 a 6 miembros.
- 20 3. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por:
- (E)-N-((5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-il)metileno))-dodecan-1-amina hidrocioruro,
- (E)-N-((5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-il)metileno))-1,2,3,4-
- 25 tetrahidronaftalen-1-amina hidrocioruro y
- ((E)-N-((5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-1H-pirrol-2-il)metileno))-4-tert-butilanilina hidrocioruro.
4. Procedimiento de obtención del compuesto según una de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende:

- (a) disolver una mezcla de un aldehído y una amina primaria en un disolvente orgánico en presencia de cantidades catalíticas de un ácido orgánico o inorgánico,
- (b) calentar la mezcla a una temperatura entre 50 y 70°C durante un tiempo de entre 1 y 3 horas,
- (c) lavar el producto obtenido con ácido clorhídrico diluido y
- (d) evaporar el disolvente orgánico.
- 5
5. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para preparar un medicamento.
- 10
6. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para preparar un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis del cáncer.
7. Uso según la reivindicación 6, caracterizado por que dicho cáncer se selecciona del grupo formado por leucemia, linfoma, mieloma, carcinoma, melanoma y sarcoma.
- 15
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I)



- donde R_1 se selecciona del grupo formado por H, OH, O- R_{10} , N- R_{10} , alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquil, heterociclo o halógeno,
- R_2 se selecciona del grupo formado por H, OH, O- R_{10} , N- R_{10} , alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, halógeno, arilalquil, heterociclo,
- 20
- R_3 se selecciona del grupo formado H, halógeno, OH, O- R_{10} , N- R_{10} , alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquil, heterociclo,
- R_4 - R_9 se seleccionan de forma independiente del grupo formado por H, halógeno, O- R_{10} , N- R_{10} , alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquil, heterociclo y
- 25
- R_{10} se selecciona del grupo formado por alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada por que es administrada por una de las vías de administración seleccionadas del grupo
- 30
- compuesto por vía oral, intravenosa, muscular e intramuscular.

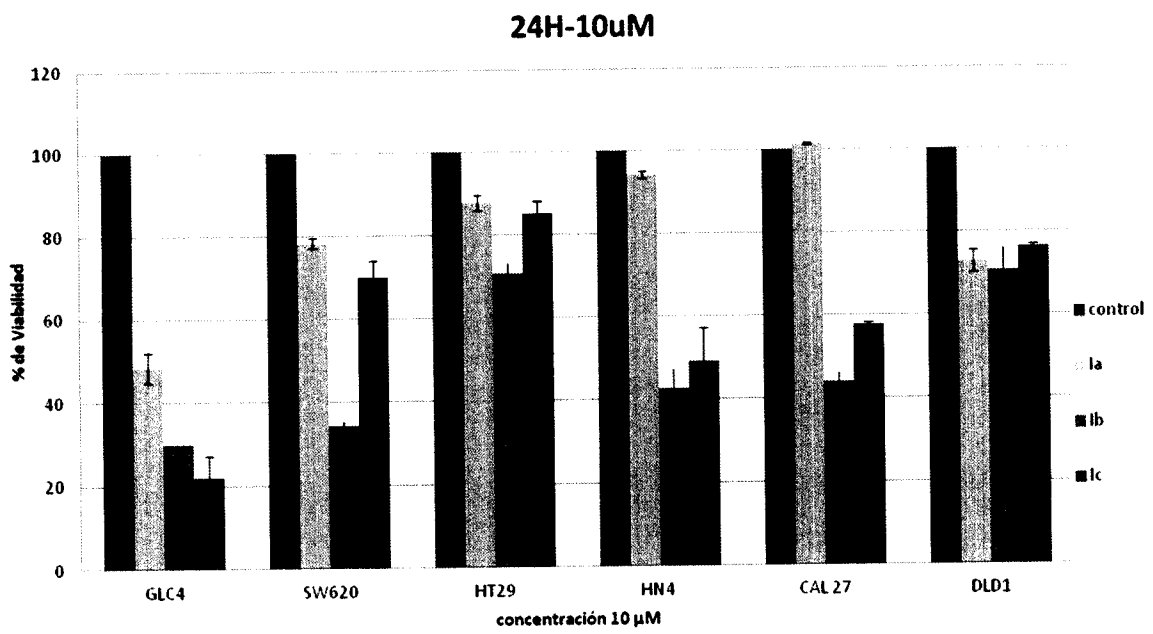


FIG. 1

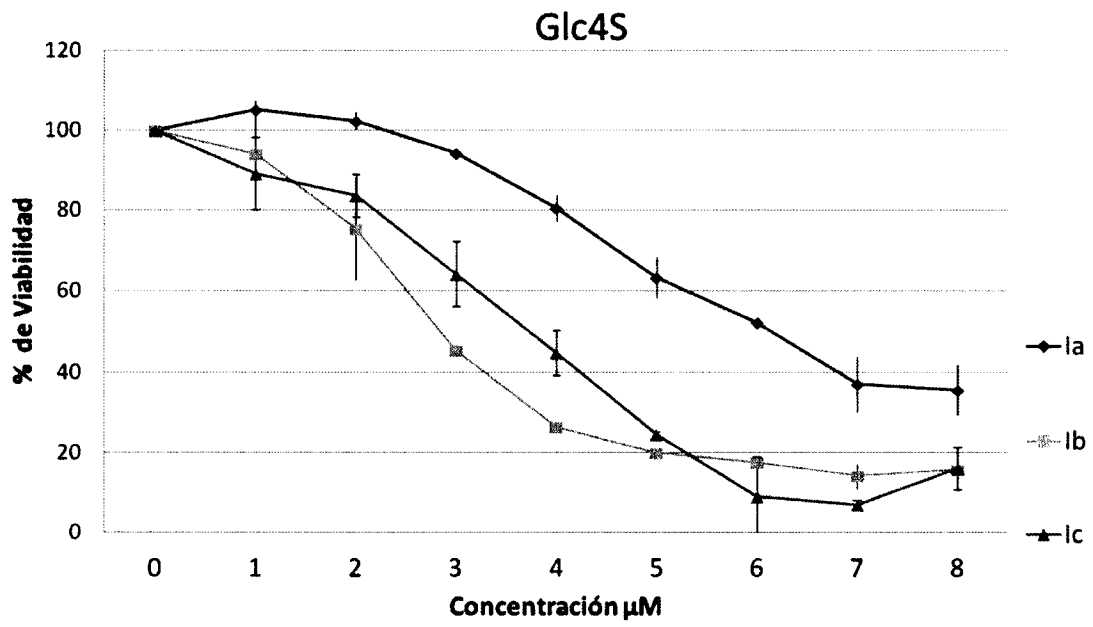


FIG. 2a

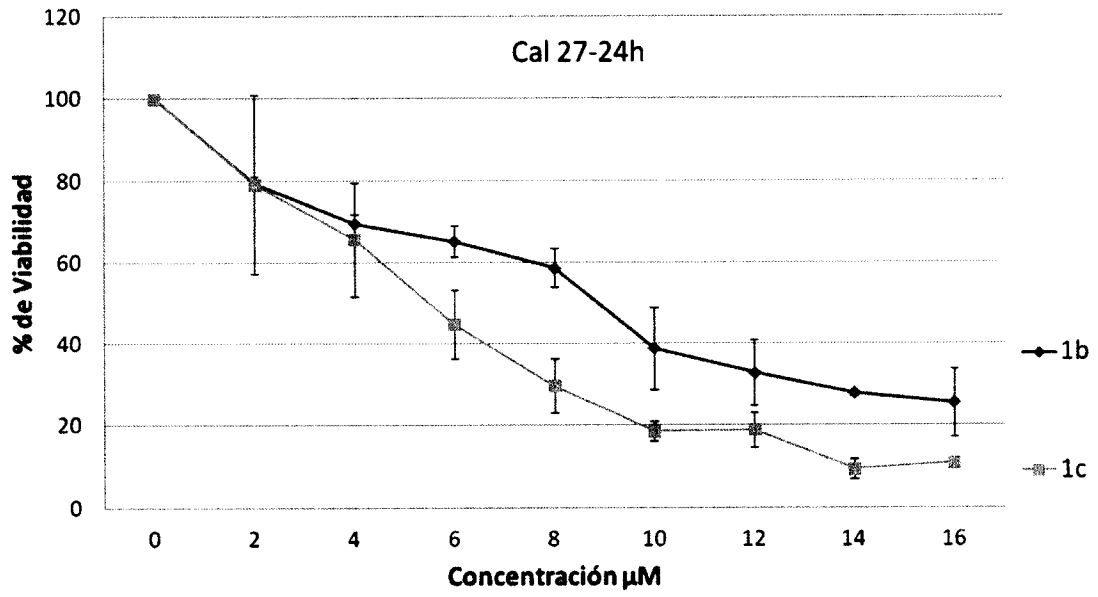


FIG. 2b

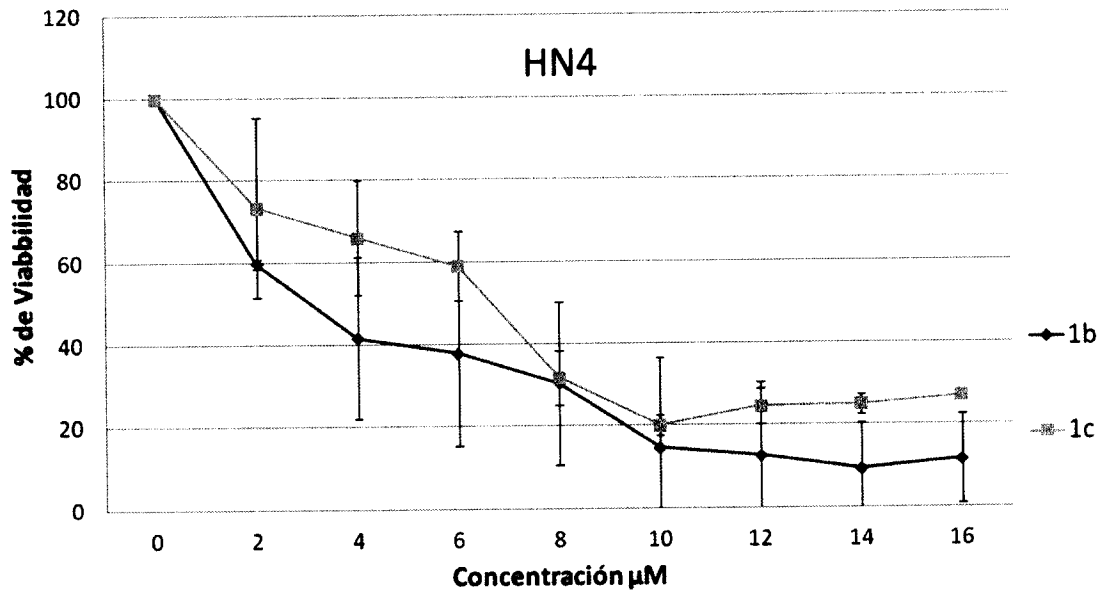


FIG. 2c

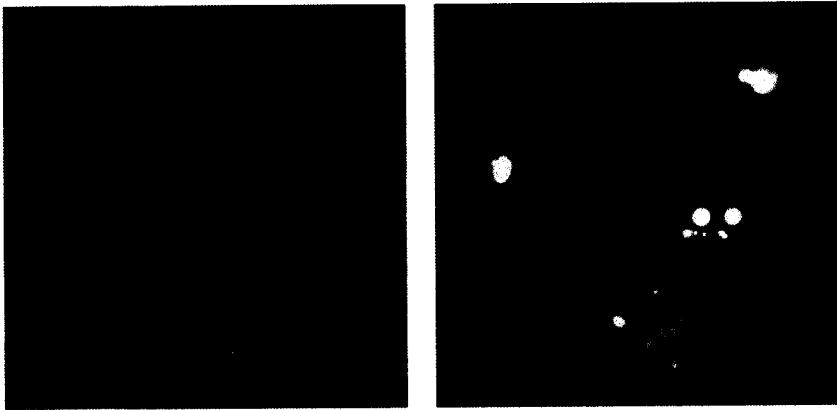


FIG. 3

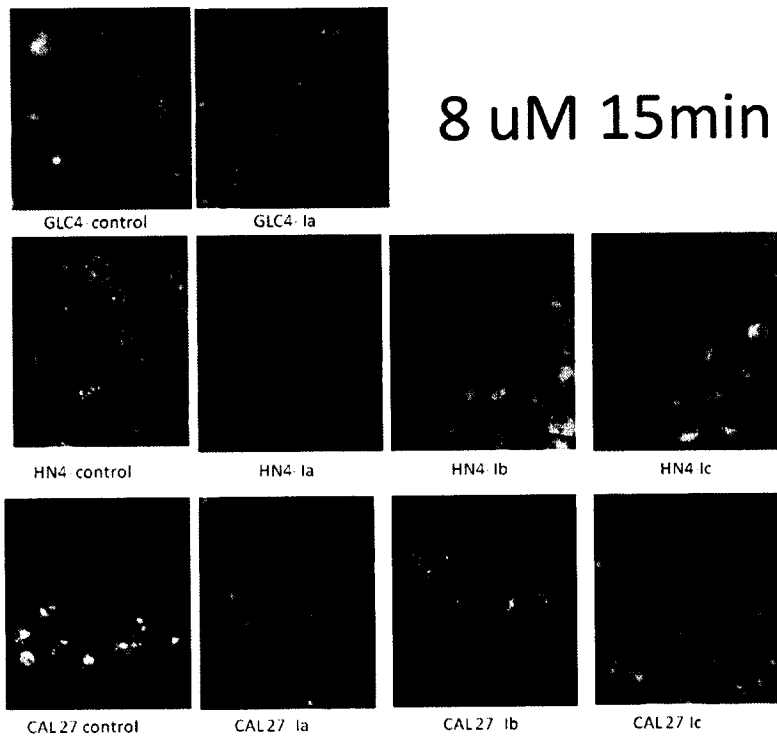


FIG. 4



21 N.º solicitud: 201201039

22 Fecha de presentación de la solicitud: 18.10.2012

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	P IGLESIAS HERNÁNDEZ et al., Chemical Communications 2012, vol 48, págs 1556-1558. "Tambjamine alkaloids and related synthetic analogs", todo el documento.	1-9
A	D M PINKERTON et al., Chemistry & Biodiversity 2010, vol 7, págs 1311-1324. "Antimicrobial and cytotoxic activities of synthetically derived tambjamines C and E-J, BE-18591 and a related alkaloid from the marine bacterium Pseudoalteromonas tunicata", todo el documento.	1-9
A	<"http://en.wikipedia.org/wiki/file">: Obatoclax.svg from Wikipedia, recuperado de Internet (Google), fórmula.	1-4

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
01.04.2013

Examinador
M. P. Fernández Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61P35/04 (2006.01)

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

C07D, A61K, A61P

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

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY, NPL, INTERNET (GOOGLE)

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 01.03.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-9	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-9	SI
	Reivindicaciones	NO

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	P IGLESIAS HERNÁNDEZ et al., Chemical Communications 2012, vol 48, págs 1556-1558. "Tambjamine alkaloids and related synthetic analogs", todo el documento.	01.02.2012
D02	D M PINKERTON et al, Chemistry & Biodiversity 2010, vol 7, págs 1311-1324. "Antimicrobial and cytotoxic activities of synthetically derived tambjamines C and E-J, BE-18591 and a related alkaloid from the marine bacterium Pseudoalteromonas tunicata", todo el documento.	2010
D03	< http://en.wikipedia.org/wiki/file >: Obatoclax.svg from Wikipedia, recuperado de Internet (Google), fórmula.	23.03.2011

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

La solicitud se refiere a los compuestos de fórmula (I) (reivindicación 1), más concretamente a los tres compuestos de la reivindicación 3, el procedimiento para su obtención (reivindicación 4) por reacción del aldehído correspondiente con una amina primaria y el uso de estos compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer (linfoma, carcinoma, melanoma, ...) en las reivindicaciones 5-9.

Los documentos D1 y D2 divulgan diversos alcaloides tipo tambjamina naturales y análogos sintéticos, ver página 1556 de D1 y página 1312 de D2, así como su actividad citotóxica en células cancerosas (ver D2). Todos estos compuestos se caracterizan por tener una estructura química 4-metoxi-2,2'-bipirrolenamina.

El documento D3 divulga la fórmula de obatoclax, que también presenta la citada estructura base, también divulga que este compuesto tiene actividad anticancerígena.

Los compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1 de la solicitud presentan una estructura basada en 4-metoxi-2-pirrol-2-indol, es decir se ha sustituido un pirrol por indol, como en obatoclax, sin embargo se diferencian en la posición de la enamina, los compuestos de la solicitud no se han encontrado divulgados con anterioridad, por lo que se consideran nuevos; por otra parte la invención tiene actividad inventiva pues el técnico en la materia debe realizar un esfuerzo inventivo para diseñar compuestos en los que varíen los sustituyentes de la estructura base, sintetizarlos y estudiar su actividad biológica con objeto de determinar la/s estructura/s que presentan una más eficaz actividad anticancerígena.

En conclusión, se considera que las reivindicaciones 1-9 de la solicitud cumplen los requerimientos de novedad y actividad inventiva tal como se establece en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.