



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 423**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
C07D 235/32 (2006.01)
C07F 9/6506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00900294 .0**
86 Fecha de presentación : **14.01.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1140078**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2001**

54 Título: **Agentes de lesión vascular de benzimidazol.**

30 Prioridad: **15.01.1999 GB 9900752**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73 Titular/es: **Angiogene Pharmaceuticals Ltd.**
14 Plowden Park, Aston Rowant
Watlington, Oxfordshire OX9 5SW, GB

72 Inventor/es: **Davis, Peter David**

74 Agente: **Zuazo Araluze, Alexander**

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

Agentes de lesión vascular de benzimidazol.

Esta invención se refiere a agentes de lesión vascular y particularmente al uso de benzimidazoles nuevos y conocidos sustituidos en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades que implican la neovascularización.

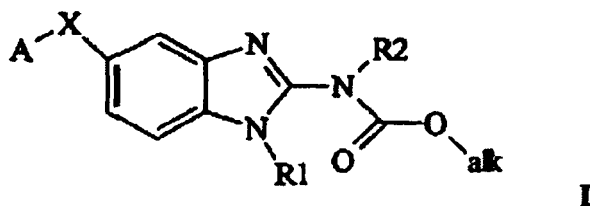
La formación de nueva vasculatura mediante angiogénesis es una característica patológica clave de varias enfermedades (J Folkman, New England Journal of Medicine 333, 1757-1763 (1995)). Por ejemplo, para que un tumor sólido crezca debe desarrollar su propio aporte de sangre del que depende críticamente para la provisión de oxígeno y nutrientes; si este aporte de sangre se corta mecánicamente, el tumor experimenta la muerte necrótica. La neovascularización también es una característica clínica de las lesiones cutáneas en psoriasis, de la queratitis vascular invasiva en las articulaciones de los pacientes con artritis reumatoide y de las placas ateroscleróticas. La neovascularización retiniana es patológica en la degeneración macular y en la retinopatía diabética. En todas estas enfermedades se espera que la inhibición de la neovascularización dañando el endotelio vascular formado recientemente tenga un efecto terapéutico beneficioso.

Los benzimidazol-carbamatos 5(6)-sustituidos se conocen y han encontrado uso como agentes antiparasitarios (P. J. Isip en Burgers Medicinal Chemistry (M. E. Wolff ed.), cuarta edición, parte II, pág. 481, (1979)). Ejemplos de tales compuestos incluyen mebendazol, fenbendazol, oxibendazol, flubendazol, albendazol, ciclo bendazol, parbendazol, dribendazol, luxabendazol y etibendazol. Se cree que su modo de acción para su acción antiparasitaria implica la unión selectiva a tubulina del parásito diana, teniendo poco efecto debido a la unión a tubulina del huésped mamífero (Biochim. Biophys. Acta 630, 271-278, (1980)). Algunos de estos compuestos han demostrado ser antimitóticos para células cancerígenas y un benzimidazol-2-carbamato 5(6)-sustituido en particular, nocodazol, se ha estudiado por tanto como un agente anticancerígeno (Cancer Research, 36, 905-916 (1976)). No se han notificado efectos sobre la neovascularización para ninguno de estos compuestos.

Algunos compuestos no relacionados estructuralmente que se unen a tubulina han demostrado tener efectos antivascuales cuando se administran en su dosis máxima tolerada (DMT) (S. A. Hill *et al.* Eur. J Cancer, 29A, 1320-1324(1993)) pero otros agentes de unión a tubulina, tal como docetaxel, no tienen actividad de lesión vascular incluso cuando se administran en la DMT. Entonces, la presencia de propiedades de unión a tubulina no es predictiva para la actividad antivascular.

Un estudio en el que se investiga la actividad antineoplásica *in vivo* de una serie de oncodazoles sustituidos con el objetivo de desarrollar un análogo soluble en agua está publicado por Kruse *et al.* (Kruse L.I. *et al.*, J. Med. Chem. volumen 32, nº 2, febrero de 1989, páginas 409-417).

Según la presente invención se proporciona un benzimidazol-2-carbamato 5(6)-sustituido de fórmula



en la que

Alk es un grupo alquilo

X es oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo (CO), tiocarbonilo (CS), sulfoniloxilo, NH, iminometileno (C=NH), N-hidroxiiminometileno, N-alcoxiiminometileno, dialcoximetileno, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,1-etenilo, un grupo CHR³ o un enlace;

R¹ es hidrógeno, alquilaminocarbonilo o alcoxicarbonilo;

R² es hidrógeno, alcoxicarbonilo, cianometilo, cianoetilo, alcoximetilo o acetoximetilo;

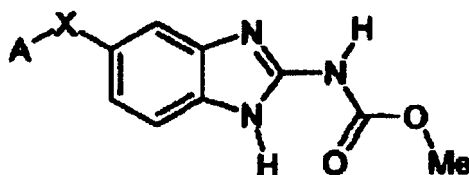
R³ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo o amino;

A es un anillo aromático sustituido o grupo alquilo sustituido en el que al menos un sustituyente es Y seleccionado de fosfato, alquilfosfato, NHCOR⁴ o NR⁵COR⁴ en los que R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un grupo alquilo sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilamino, guanidino, carboxilo, SO₃H, sulfato o fosfato y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los sustituyentes particulares que pueden estar presentes en el grupo A incluyen uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo Y, alquilo sustituido opcionalmente (en el que los sustituyentes de tal grupo alquilo pueden incluir uno o varios seleccionados de hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halógeno, carboxilo, SO₃H, sulfato, fosfato, alcocarbonilo, aralcoxicarbonilo, alcocarbonilamino, aminoalquilaminocarbonilo y ciano), halógeno, hidroxilo, amino, alcóxido, alquiltio, ciano, nitro, sulfato, isotiocianato, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo.

Y es un grupo seleccionado de fosfato, alquifosfato, C(O)R⁴, OC(O)R⁴, SO₂R⁴, NHC(O)R⁴, NR⁵C(O)R⁴, SR⁴, S(O)R⁴, OSO₂R⁴, NH₂SO₂R⁴, NR⁵SO₂R⁴, SO₃H, CO₂H y CO₂R⁵ en los que R⁴ es un grupo seleccionado de hidrógeno, R⁵, OR⁵, NHR⁵, NR⁵R⁶, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, estando sustituidos opcionalmente tales grupos arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo con uno o varios sustituyentes seleccionados de alquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, halógeno, carboxilo, SO₃H, sulfato y fosfato. R⁵ y R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, guanidino, halógeno, carboxilo, SO₃H, sulfato, fosfato, arilo y heteroarilo.

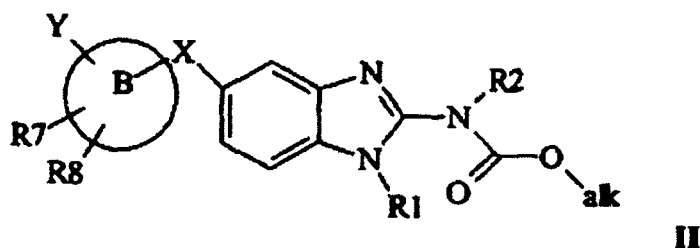
Algunos de los compuestos que pueden usarse en la invención se conocen, por ejemplo los siguientes compuestos con la siguiente fórmula:



Estos compuestos son

	X	A
Fenbendazol	S	Ph
Mebendazol	CO	Ph
Albendazol	S	nPr
Oxibendazol	O	nPr
Nocodazol	CO	2-tienilo

Ciertos de estos compuestos son novedosos. En una realización, los compuestos novedosos son aquellos de fórmula I en la que al menos uno de los sustituyentes del grupo A es un grupo Y en el que Y se define tal como anteriormente en el presente documento. Se prefieren particularmente los compuestos definidos por la fórmula



en la que

alk es un grupo alquilo

B es un anillo aromático o heteroaromático

X es oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo (CO), tiocarbonilo (CS), sulfoniloxilo, NH, iminometileno (C=NH), N-hidroxiiminometileno, N-alcóxiiminometileno, dialcoximetileno, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,1-etenilo, un grupo CHR³ o un enlace

R¹ es hidrógeno, alquilaminocarbonilo o alcocarbonilo

ES 2 292 423 T3

R² es hidrógeno, alcóxicarbonilo, cianometilo, cianoetilo, alcóximetilo o acetóximetilo

R³ es hidrógeno, hidroxilo, alcóxilo o amino

5 Y se define tal como anteriormente en el presente documento

R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente H, alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxilo, alquiltio, ciano, nitro o trifluorometilo,

10 con la condición de que Y no es NHC(O)Me y cuando B es un anillo de tiofeno, entonces Y no es C(O)CF₃ y cuando B es un anillo de 5(6)-benzimidazol, entonces Y no es NHCO₂Me o NHCO₂Et

y las sales, solvatos, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Tal como se usa en el presente documento el término “alquilo”, solo o en combinaciones, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene desde uno hasta siete, preferiblemente un máximo de cuatro, átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, t-butilo y pentilo. Ejemplos de grupos alcóxilo son metóxilo, etóxilo, propóxilo, isopropóxilo, butóxilo y t-butoxilo. El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo y yodo.

20 El término “arilo” tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye la referencia a un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede portar, si se desea, uno o varios sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, haloalquilo, alcóxilo, hidroxilo, amino, nitro y ciano. El término “aralcoxilo” significa un grupo alcóxilo sustituido con un grupo arilo.

25 El término heteroarilo se define en el presente documento como un grupo aromático mono o bicíclico que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados en cualquier combinación de átomos de N, S u O y un máximo de 9 átomos de carbono. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen grupos piridilo, pirimidilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, quinolilo e isoquinolilo.

30 El término heterocicloalquilo incluye grupos heterocicloalquilo que contienen 3-6 átomos de carbono y uno o dos átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno. Ejemplos particulares de tales grupos incluyen grupos azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo, homopiperidínilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolínilo o tiomorfolínilo.

35 El término cicloalquilo significa un grupo cicloalifático que contiene 3-10 átomos de carbono tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

40 Un grupo particularmente preferido de compuestos son aquellos de fórmula II en la que Y es un grupo fosfato.

Otro grupo particularmente preferido de compuestos son aquellos de fórmula II en la que Y es un grupo NR⁵C(O)R⁴, R⁵ es hidrógeno y R⁴ es un grupo a 1-aminoalquilo que además puede estar sustituido por ejemplo con un grupo hidroxilo.

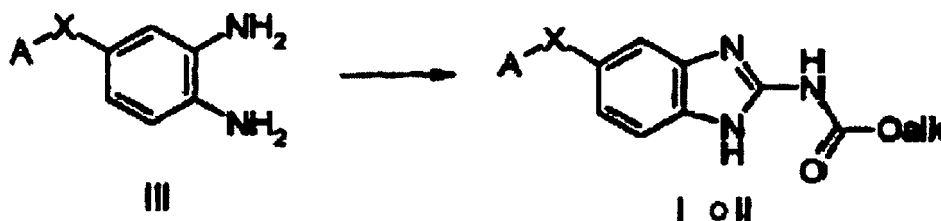
45 Cuando uno o varios grupos funcionales en los compuestos de fórmula I o II son lo suficientemente básicos o ácidos, es posible la formación de sales. Las sales adecuadas incluyen las sales farmacéuticamente aceptables por ejemplo las sales de adición de ácido incluyendo clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, hidrogenosulfatos, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, acetatos, benzoatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos y tartratos, las sales derivadas de bases inorgánicas incluyendo las sales de metales alcalinos tales como las sales de sodio o de potasio, las sales de metales alcalinotérreos tales como las sales de magnesio o de calcio, y las sales derivadas de aminas orgánicas tales como las sales de morfolina, de piperidina o de dimetilamina.

50 Los expertos en la técnica reconocerán que los compuestos de fórmulas I y II pueden existir como estereoisómeros y/o isómeros geométricos y por consiguiente la presente invención incluye todos los isómeros de este tipo y mezclas de los mismos. El grupo benzimidazol sustituido puede existir en formas tautoméricas y las fórmulas I y II pretenden representar todas las formas tautoméricas y el sustituyente AX- está en la posición 5(6).

55 Los compuestos de fórmula I o II pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido por un experto en la técnica. Los compuestos de fórmula I o II pueden prepararse mediante varios procedimientos tal como se describen generalmente a continuación y más específicamente en los ejemplos a continuación en el presente documento. En la descripción del procedimiento siguiente, los símbolos A, X y alk cuando se usan en las fórmulas representadas deben entenderse que representan los grupos descritos anteriormente en relación con la fórmula I o II a menos que se indique lo contrario. En los esquemas descritos a continuación puede ser necesario emplear grupos protectores que se eliminan después durante las etapas finales de la síntesis. El uso apropiado de tales grupos protectores y los procedimientos para su eliminación serán evidentes fácilmente para los expertos en la técnica.

65 Por tanto, según otro aspecto de la invención, los compuestos de fórmulas I y II en las que R¹ y R² son hidrógeno, pueden prepararse mediante tratamiento de una diamina de fórmula III con una 1,3-bis(alcóxicarbonil)-S-alquiliso-

tiourea, por ejemplo 1,3-bis(metoxycarbonil)-S-metilisotiurea o 1,3-bis(etoxycarbonil)-S-metilisotiurea, en un disolvente tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, mezclado opcionalmente con agua, a desde aproximadamente temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente de 5 minutos a 6 horas. El medio de reacción se hace preferiblemente ácido mediante la adición de por ejemplo un ácido orgánico tal como



Los compuestos de fórmula III o bien se conocen o bien pueden prepararse mediante procedimientos convencionales.

Los compuestos de fórmulas I y II también pueden prepararse a partir de otros compuestos de fórmulas I y II mediante modificación química. Ejemplos de tales modificaciones químicas que pueden aplicarse son las reacciones convencionales de alquilación, acilación, reducción, oxidación, sulfatación, halogenación aromática, nitración aromática, fosforilación, hidrólisis, condensación, escisión y acoplamiento. Estas reacciones pueden usarse para añadir nuevos sustituyentes, para modificar los sustituyentes existentes o para modificar otras partes de la molécula.

Por tanto, por ejemplo, un compuesto de fórmula I o II en la que R¹ es hidrógeno, puede convertirse en los compuestos correspondientes en los que R¹ es alquilaminocarbonilo mediante tratamiento con un isocianato de alquilo en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura en el intervalo de 0° a 40°C, normalmente a temperatura ambiente.

En otro ejemplo general, un grupo tioéter en un compuesto de fórmula I o II puede convertirse en un grupo sulfinilo mediante tratamiento con peryodato en un disolvente alcohólico acuoso tal como metanol acuoso o en acetonitrilo acuoso a aproximadamente de -20° a 50°C, durante aproximadamente de 1 a 16 h. Alternativamente, esta conversión puede efectuarse mediante tratamiento con un equivalente de un perácido tal como ácido 3-cloroperbenzoico en un disolvente clorado tal como diclorometano o cloroformo, a una temperatura de aproximadamente -30°C a temperatura ambiente.

En un ejemplo general adicional, un grupo tioéter en un compuesto de fórmula I o II puede convertirse en un grupo sulfonilo mediante tratamiento con dos o más equivalentes de un perácido tal como ácido 3-cloroperbenzoico en un disolvente clorado tal como diclorometano o cloroformo, a una temperatura de aproximadamente -30°C a temperatura ambiente.

En un ejemplo general adicional, un grupo cetona en un compuesto de fórmula I o II puede convertirse en un grupo carbinol mediante tratamiento con un agente reductor por ejemplo un hidruro tal como hidruro de aluminio y litio en un disolvente de éter tal como dietil éter o tetrahidrofurano a una temperatura de desde aproximadamente 0° hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

En un ejemplo general adicional, un grupo cetona en un compuesto de fórmula I o II puede convertirse en una imina mediante tratamiento con amoníaco en un disolvente alcohólico tal como etanol a aproximadamente temperatura ambiente durante un periodo prolongado, por ejemplo tres semanas.

En un ejemplo general adicional, un grupo cetona en un compuesto de fórmula I o II puede convertirse en una oxima mediante tratamiento con hidroxilamina en un disolvente alcohólico tal como etanol a de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente.

En un ejemplo general adicional, un compuesto de fórmula I o II que contiene un grupo hidroxilo puede convertirse en el correspondiente éster dihidrogenofosfato mediante tratamiento con, por ejemplo, di-terc-butil-dietilfosforamidita en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo tetrazol en un disolvente tal como un disolvente de éter por ejemplo tetrahidrofurano a una temperatura en el intervalo de -40 a 40°C, de manera conveniente a o cerca de temperatura ambiente, seguido por tratamiento con un agente oxidante por ejemplo ácido 3-cloroperoxibenzoico o monoperoxifitalato de magnesio a una temperatura en el intervalo de -78°C a 40°C, preferiblemente de -65 a -10°C. El producto intermedio resultante de triéster fosfato se trata con un ácido por ejemplo ácido trifluoroacético en un disolvente tal como un disolvente clorado por ejemplo diclorometano a una temperatura en el intervalo de -30 a 40°C, de manera conveniente a o cerca de 0°C para dar el compuesto de fórmula I o II que contiene un éster dihidrogenofosfato.

En otro ejemplo general un grupo O-alquilo puede escindirse para dar el correspondiente alcohol (OH) mediante reacción con tribromuro de boro en un disolvente tal como un disolvente clorado por ejemplo diclorometano a una temperatura baja, por ejemplo aproximadamente -78°C.

5 En un ejemplo general adicional, los compuestos de fórmula I o II pueden alquilarse mediante la reacción con un agente alquilante adecuado tal como un haluro de alquilo, un toluenosulfonato de alquilo, un metanosulfonato de alquilo o un triflato de alquilo. La reacción de alquilación puede llevarse a cabo en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como un carbonato, por ejemplo carbonato de cesio o de potasio, un hidruro tal como hidruro de sodio o un alcóxido tal como t-butoxido de potasio, en un disolvente adecuado tal como un disolvente aprótico, por
10 ejemplo dimetilformamida, o un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente -10 a 80°C.

En un ejemplo general adicional, los compuestos de fórmula I o II que contienen un grupo amina pueden acilarse mediante tratamiento con un ácido carboxílico y un reactivo de acoplamiento, por ejemplo diciclohexilcarbodiimida,
15 en un disolvente adecuado por ejemplo un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, un disolvente clorado, por ejemplo diclorometano o una mezcla de disolventes a una temperatura en el intervalo de 0° a 60°, de manera preferible aproximadamente a temperatura ambiente.

En un ejemplo general adicional, un compuesto de fórmula I o II que contiene un grupo OH, puede convertirse en un carbamato mediante la reacción con un isocianato de alquilo o un cloruro de carbamoilo en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, un disolvente clorado, por ejemplo di-
20 clorometano, o una mezcla de disolventes en presencia de una base tal como una base de amina terciaria, por ejemplo trietilamina, a una temperatura en el intervalo de -20° a la temperatura de reflujo del disolvente, de manera conveniente a o aproximadamente temperatura ambiente.

En un ejemplo general adicional, un compuesto de fórmula I o II que contiene un grupo amino puede convertirse en una urea mediante la reacción con un isocianato o un cloruro de carbamoilo en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, un disolvente clorado, por ejemplo diclorometano o una mezcla de disolventes en presencia de una base tal como una base de amina terciaria, por ejemplo trietilamina,
30 a una temperatura en el intervalo de -20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, de manera conveniente a o aproximadamente temperatura ambiente.

En un ejemplo general adicional un compuesto de fórmula I o II que contiene un grupo hidroxilo puede convertirse en un carbonato mediante la reacción con un clorofornato en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida,
35 un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, un disolvente clorado, por ejemplo diclorometano, o una mezcla de disolventes en presencia de una base tal como una base de amina terciaria, por ejemplo trietilamina, a una temperatura en el intervalo de -20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a o aproximadamente 0°C.

La preparación de un compuesto de fórmula I o II como un único enantiómero o, en caso apropiado, diastereómero, puede efectuarse mediante la síntesis de un material de partida o producto intermedio enantioméricamente puro o mediante la resolución del producto final de manera convencional.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I o II se preparan de manera convencional, tratando una disolución o suspensión de la base libre I o II con aproximadamente un equivalente de un ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de los compuestos de fórmula I o II derivados de bases orgánicas o inorgánicas se preparan de manera convencional, tratando una disolución o suspensión del ácido libre I o II con aproximadamente un equivalente de una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, tanto las sales como las sales de adición de ácido derivadas de las bases pueden prepararse mediante tratamiento del compuesto original con la resina de intercambio iónico apropiada de un modo convencional. Se emplean las técnicas de concentración y recristalización
50 convencionales para aislar las sales.

Los compuestos según la invención puede destruir la vasculatura que se ha formado recientemente, por ejemplo la vasculatura tumoral, dejando inalterada la vasculatura normal, madura. La capacidad de los compuestos para actuar de esta manera puede determinarse mediante las pruebas descritas a continuación en el presente documento.

55 Los compuestos según la invención son por tanto de uso particular en la profilaxis y el tratamiento de cánceres que implican tumores sólidos y en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades en las que se produce la angiogénesis inapropiada tales como la retinopatía diabética, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis y degeneración macular.

60 Los compuestos de la invención pueden administrarse como una terapia única o en combinación con otros tratamientos. Para el tratamiento de tumores sólidos, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con radioterapia o en combinación con otras sustancias antitumorales por ejemplo aquellas seleccionadas de inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina, paclitaxel y docetaxel; agentes alquilantes, por ejemplo cisplatino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxiaurea; agentes de intercalación por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo aspariginasa; inhibidores de la topoisomerasa por ejemplo etopósido, topotecán e irinotecán; inhibidores de la timidilato sintasa por ejemplo raltitrexed; modifica-
65 dores de la respuesta biológica por ejemplo interferón; anticuerpos por ejemplo edrecolomab y anticuerpos frente a

EGFr, receptor HER2 o receptor VEGF; y antihormonas por ejemplo tamoxifeno. Tal tratamiento de combinación puede implicar una aplicación simultánea o secuencial de los componentes individuales del tratamiento.

Para la profilaxis y el tratamiento de una enfermedad, los compuestos según la invención pueden administrarse como composiciones farmacéuticas seleccionadas con respecto a la vía de administración intencionada y la práctica farmacéutica convencional. Tales composiciones farmacéuticas pueden tomar una forma adecuada para la administración oral, bucal, nasal, tópica, rectal o parenteral y puede prepararse de manera convencional usando excipientes convencionales. Por ejemplo, para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de comprimidos o cápsulas. Para la administración nasal o administración mediante inhalación, los compuestos pueden administrarse de manera conveniente como un polvo o en disolución. La administración tópica puede ser como una pomada o crema y la administración rectal puede ser como un supositorio. Para la inyección parenteral (incluyendo por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intravascular o por infusión), la composición puede tomar la forma de, por ejemplo, una emulsión, suspensión o disolución estéril.

La dosis de un compuesto de la invención requerida para la profilaxis o el tratamiento de un estado en particular variará dependiendo del compuesto elegido, la vía de administración, la forma y gravedad del estado y si el compuesto va a administrarse sólo o en combinación con otro fármaco. Por tanto, el médico que administra el fármaco determinará la dosis precisa pero en general las dosificaciones diarias pueden estar en el intervalo de 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 50 mg/kg.

Actividad biológica

La siguiente prueba se usó para demostrar la actividad y la selectividad de los compuestos según la invención.

Actividad frente a la vasculatura tumoral medida mediante tinción fluorescente

El experimento siguiente demuestra la capacidad de los compuestos para lesionar la vasculatura tumoral.

Se midió el volumen vascular funcional de tumor en ratones que portaban tumor CaNT, usando el colorante fluorescente Hoechst 33342 según el método de Smith *et al* (Brit J Cancer 57, 247-253, 1988). Se disolvió el colorante fluorescente en solución salina a 6,25 mg/ml y se inyectó por vía intravenosa a 10 mg/kg, 6 horas o 24 horas tras el tratamiento con fármaco por vía intraperitoneal. Un minuto después se sacrificaron los animales y se extirparon los tumores y se congelaron; se cortaron secciones de 10 μ m en tres niveles diferentes y se observaron con iluminación UV usando un microscopio Olympus equipado con epifluorescencia. Se identificaron los vasos sanguíneos mediante sus contornos fluorescentes y se cuantificó el volumen vascular usando un sistema de evaluación basado en el descrito por Chalkley, (J Natl Cancer Inst, 4, 47-53, 1943). Todas las estimaciones se basaron en contar un mínimo de 100 campos a partir de las secciones cortadas a los 3 niveles diferentes. Se expresan los resultados como reducción en porcentaje del volumen vascular comparada con el control.

Se muestra la actividad de los compuestos de la invención en este ensayo en la tabla 1.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 292 423 T3

TABLA 1

Reducción del volumen vascular tumoral medida mediante tinción fluorescente

5	Compuesto	Dosis	Tiempo	% de reducción
		(mg/kg)	(h)	del volumen
10		(i. p.)		vascular
	Fenbendazol	500	6	44
15	Mebendazol	500	6	56
	Albendazol	500	6	51
	Oxibendazol	100	6	43
20	Nocodazol	100	24	23
	Compuesto de			
25	ejemplo:			
	1	500	6	81
	2	500	6	80
30	3	50	24	22
	4	50	24	53
35	5	50	24	99
	12	50	24	51
	14	50	24	39
40	15	50	24	61
	16	50	24	56
45	17	50	24	62
	18	50	24	47
	19	50	24	88
50	20	50	24	69
	21	50	24	74

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención:

Ejemplo de referencia 1

[5(6)-(4-hidroxibenzoil)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo

Una disolución de 3,4-diamino-4'-hidroxibenzofenona (49,6 mg, 0,21 mmol) y 1,3-bis(metoxycarbonil)-S-metilisotiourea (98 mg, 0,44 mmol) en etanol (2,5 ml) se trató con ácido p-toluenosulfónico (7 mg) y se calentó la mezcla a reflujo durante 10 minutos. Se enfrió la mezcla y se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con etanol y hexano para dar el compuesto del título (16 mg) como un sólido blanco, p.f. >258°C, ¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, 2H, J=8 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,89 (d, 2H, J=8 Hz), 3,77 (s, 3H) ppm, m/e 311 (M⁺), Anal. calculado para C₁₆H₁₃N₃O₄: C, 61,73; H, 4,21; N 13,49. Hallado: C, 61,68; H, 4,18; N 13,36.

Ejemplo 2

[5(6)-(4-fosfonooxibenzoil)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo

- 5 Se enfrió en un baño de hielo una disolución de [5-(4(di-terc-butilfosfonooxi)benzoil)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (1,5 g, 3,0 mmol) en diclorometano (55 ml) y se trató gota a gota con ácido trifluoroacético (6 ml). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de que se eliminara el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo con éter para dar el compuesto del título (1,13 g) como un sólido blanco, p.f. >258°C, ¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO) δ: 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=9 Hz), 7,57 (d, 1H, J=8 Hz), 7,52 (d, J=8 Hz), 7,33 (d, 1H, J=9 Hz), 3,78 (s, 3H) ppm.

El [5(6)-(4-(di-terc-butilfosfonooxi)benzoil)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo usado como material de partida se preparó tal como sigue:

- 15 Una disolución de [5(6)-(4-hidroxibenzoil)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (100 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) agitada bajo una atmósfera de nitrógeno se trató con dietilfosforamidita de di-terc-butilo (74 mg, 0,29 mmol) y 1H-tetrazol (54 mg, 0,78 mmol) y se agitó la mezcla hasta que se demostró que la reacción estaba completa mediante TLC (aproximadamente 1 h). Se trató la mezcla enfriada (-40°C) con ácido 3-cloroperbenzoico (79 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (1 ml) y se agitó 10 minutos antes de dejarse calentar hasta temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido de salmuera y se concentró la fase orgánica seca (MgSO₄) a presión reducida. Se cromatografió el residuo en gel de sílice eluyendo en primer lugar con diclorometano/metanol al 4%, después con diclorometano/metanol al 5%. Se obtuvo [5(6)-(4-(di-terc-butilfosfonooxi)benzoil)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (35 mg) como un sólido blanco, p.f. 99-101°C.

Ejemplo 3

[5(6)-(4-fosfonooxifeniltio)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo

- Una disolución de [5(6)-(4-(di-terc-butilfosfonooxi)feniltio)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (180 mg) en diclorometano anhidro (10 ml) a 4°C se trató con ácido trifluoroacético (1ml) y se agitó durante 1,5 h. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y se concentró la mezcla de nuevo. Se trituró el residuo con dietil éter, se lavó con dietil éter seguido de acetona/agua 9:1 y se secó para dar el compuesto del título (134 mg) como un sólido blanco, p.f. 190-193°C. Anal. calculado para C₁₅H₁₄N₃O₆PS.3H₂O: C, 40,1; H, 4,5; N 9,3. Hallado: C, 40,1; H, 3,9; N 9,2.

El [5(6)-(4-(di-terc-butilfosfonooxi)feniltio)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo usado como material de partida se preparó tal como sigue:

- Una disolución de [5-(4-hidroxifeniltio)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (200 mg) en una mezcla de dimetilformamida anhidra (2 ml) y tetrahidrofurano anhidro (2 ml) se trató con dietilfosforamidita de di-terc-butilo (350 mg) y se agitó la mezcla durante 48 h a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla hasta -65°C y se trató gradualmente con monoperoxifalato de magnesio (850 mg) de modo que la temperatura seguía estando por debajo de -50°C. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, manteniendo la temperatura por debajo de -40°C durante la adición, dejando calentar después la mezcla hasta temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con tres porciones (50 ml cada una) de acetato de etilo y se lavaron los extractos combinados con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía radial en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 9:1 para dar [5(6)-(4-(di-terc-butilfosfonooxi)feniltio)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (180 mg) como una espuma blanca.

Ejemplo de referencia 4

[5(6)-(4-aminofeniltio)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo

- Se disolvió el [5(6)-(4-(acetilamino)feniltio)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (602 mg, 1,78 mmol) en una mezcla de metanol (24 ml) y ácido clorhídrico (10%, 6 ml) y se calentó a reflujo durante 16 h. Se neutralizó la disolución con disolución de amoníaco y se eliminó el metanol a presión reducida. Se recogió el precipitado blanco mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar 392 mg de un sólido amarillo pálido, p.f. 282-284°C. m/e 298(M⁺).

Ejemplo de referencia 5

[5(6)-4-alanilaminofeniltio)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo

- Una suspensión de [5(6)-(4-(Na-terc-butoxicarbonilalanilamino)feniltio)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (250 mg) en diclorometano (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (4 ml). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y se concentró la mezcla de nuevo. Se trituró el residuo con dietil éter para dar la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título (105 mg) como un

ES 2 292 423 T3

sólido blanco, p.f. 178-182°C. m/e 485 (M⁺). Anal. calculado para C₁₈H₉N₃O₃S.2C₂HF₃O₂: C; 43,1, H; 3,5, N; 11,4. Hallado C; 42,8, H; 3,8, N; 11,3.

El [5(6)-(4-(Na-*terc*-butoxicarbonilalanilamino)feniltio)-1*H*-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo usado como material de partida se preparó tal como sigue:

Una suspensión de [5(6)-(4-aminofeniltio)-1*H*-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (150 mg) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) se trató con N-*terc*-butoxicarbonilalanina (100 mg), se enfrió hasta -35°C y se trató con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (100 mg). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadieron agua (40 ml) y acetato de etilo (20 ml) y se extrajo la mezcla con cuatro porciones de acetato de etilo (50 ml cada una). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar [5(6)-(4-(Na-*terc*-butoxicarbonilalanilamino)feniltio)-1*H*-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (258 mg) como un sólido blanco, p.f. 222-224°C. m/e 485(M⁺).

Ejemplo 6

*[5(6)-(4-(metoxycarbonilamino)feniltio)-1*H*-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo*

Se disolvió [5(6)-(4-aminofeniltio)-1*H*-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (150 mg, 0,48 mmol) en dimetilformamida (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) y se añadió clorformato de metilo (40 mg, 0,42 mmol) junto con trietilamina (43 mg, 0,42 mmol). Se agitó la disolución a 20°C durante 72 h y después de evaporó hasta sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol al 5% para dar el compuesto del título como un sólido blanco; pf >350°C (desc.).

Ejemplo 7

*[5(6)-(4-fenilaminocarbonilamino)feniltio)-1*H*-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo*

Se disolvió [5(6)-(4-aminofeniltio)-1*H*-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (150 mg, 0,48 mmol) en dimetilformamida (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) y se añadió isocianato de fenilo (56,8 mg, 0,48 mmol) junto con trietilamina (50 mg, aproximadamente 0,5 mmol). Se agitó la disolución a 20°C durante 12 h y se eliminaron los disolventes a vacío. Se purificó el residuo en sílice (acetato de etilo/hexano, 2:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco; pf 335-340°C(desc.). m/e 433(M⁺).

Ejemplo 8

*[5(6)-(4-(metoxycarboniloxi)benzoil)-1*H*-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo*

Se disolvió [5(6)-(4-hidroxibenzoil)-1*H*-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (110 mg, 0,35 mmol) en dimetilformamida (3,5 ml) y trietilamina (0,5 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió clorformato de metilo (50 mg, 0,52 mmol) con agitación. Se agitó la disolución durante 0,5 h a 0°C y 1 h a 20°C y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio (acuoso, saturado, 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía radial en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:1 seguido de acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco; pf 224-226°C (desc). m/e 369(M⁺).

Se prepararon de manera análoga al ejemplo de referencia 1:

Ejemplo 9

*[5(6)-(2-metoxycarbonilfeniltio)-1*H*-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo*

A partir de 2-(3,4-diaminofeniltio)benzoato de metilo (1,5 g) y 1,3-bis(metoxycarbonil)-S-metilisotiurea (2,25 g) se obtuvo el compuesto del título (1,51 g) como un sólido blanco, p.f. 228-230, m/e 357(M⁺). Anal. calculado para C₁₇H₁₅N₃O₄S: C, 57,13; H, 4,23; N 11,75. Hallado: C, 57,39; H, 4,13; N 11,81.

Ejemplo 10

*[5(6)-(3-metoxycarbonilfeniltio)-1*H*-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo*

A partir de 3-(3,4-diaminofeniltio)benzoato de metilo (246 mg) y 1,3-bis(metoxycarbonil)-S-metilisotiurea (371 mg) se obtuvo el compuesto del título (183 mg) como un sólido color hueso, p.f. 226-228, m/e 357(M⁺). Anal. calculado para C₁₇H₁₅N₃O₄S: C, 57,13; H, 4,23; N 11,75. Hallado: C, 56,58; H, 4,31; N 11,86.

Ejemplo 11

[5(6)-(4-metoxicarbonilfeniltio)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo

- 5 A partir de 4-(3,4-diaminofeniltio)benzoato de metilo (830 mg) y 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea (1,25 g) se obtuvo el compuesto del título (694 mg) como un sólido de color hueso, p.f. 280-282, m/e 357(M⁺). Anal. calculado para C₁₇H₁₅N₃O₄S: C, 57,13; H, 4,23; N 11,75. Hallado: C, 57,21; H, 4,31; N 11,73.

Ejemplo de referencia 12

10

[5(6)-(4-hidroxifeniltio)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo

- A partir de 4-(4-hidroxifeniltio)-1,2-fenilendiamina (4 g) y 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea (6 g) se obtuvo el compuesto del título (2,4 g) como un sólido blanco, p.f. 202-204°C. m/e 315 (M⁺). ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 3,74 (s, 3H,), 6,76 y 7,2 (AA'BB', 4H, J = 8,6 Hz), 7,03 (dd, 1H, J = 1,7, 6,6 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 9,68 (b, 1H,), 11,67 (b, 2H) ppm.

Ejemplo 13

- 20 *[5(6)-(4-(acetilamino)fenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo*

- A partir de 4-(4-(acetilamino)fenoxi)-1,2-fenilendiamina (1,02 g) y 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea (2,67 g) se obtuvo el compuesto del título (0,93 g) como un sólido blanco, p.f. 304-306°C, m/e 340(M⁺). Anal. calculado para C₁₇H₁₆N₄O₄: C, 60,00; H, 4,74; N 16,46. Hallado: C, 60,03; H, 4,72; N 16,42.

25

Se preparó de manera análoga al ejemplo 3:

Ejemplo 14

- 30 *[5(6)-4-fosfonooxifenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo*

A partir de [5(6)-(4-(di-*terc*-butilfosfonooxi)fenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (200 mg) se obtuvo el compuesto del título (140 mg) como un sólido blanco, p.f. 272-275°C.

- 35 Ejemplo de referencia 15

[5(6)-(4-hidroxi-α-hidroxiiminobencil)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo

- 40 Se añadió [5(6)-(4-hidroxibenzoil)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato (100 mg, 0,32 mmol) a una disolución de hidroxilamina (0,8 mmol) en MeOH (20 ml, preparado mediante tratamiento de clorhidrato de hidroxilamina (0,64 g, 1,6 mmol) y NaOH (0,14 g, 1,6 mmol) seguido de filtración). Se calentó la disolución a 70°C durante 36 h, se enfrió y se añadió agua (30 ml). Se filtró la disolución y se lavó con éter y se trituró el sólido con metanol para dar el compuesto del título (40 mg) como un sólido blanco; p.f. 288-290°C.

- 45 Los compuestos conocidos siguientes se prepararon mediante métodos de la bibliografía:

Ejemplo 16

[5(6)-(4-(acetilamino)fenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo

50

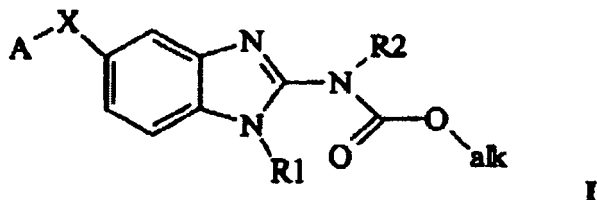
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Benzimidazol-2-carbamato 5(6)-sustituído de fórmula



en la que

Alk es un grupo alquilo

X es oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo (CO), tiocarbonilo (CS), sulfoniloxilo, NH, iminometileno (C=NH), N-hidroxiiminometileno, N-alcoxiiminometileno, dialcoximetileno, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,1-etenilo, un grupo CHR³ o un enlace;

R¹ es hidrógeno, alquilaminocarbonilo o alcoxicarbonilo;

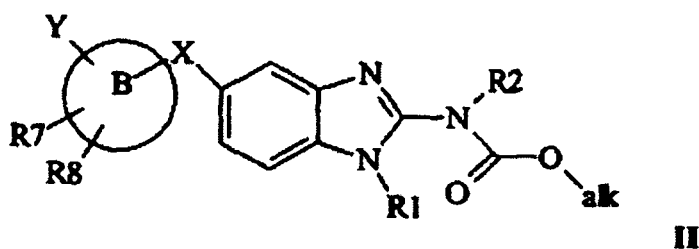
R² es hidrógeno, alcoxicarbonilo, cianometilo, cianoetilo, alcoximetilo o acetoximetilo;

R³ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo o amino;

A es un anillo aromático sustituido o grupo alquilo sustituido en el que al menos un sustituyente es Y seleccionado de fosfato, alquilfosfato, NHCOR⁴ o NR⁵COR⁴ en los que R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un grupo alquilo sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilamino, guanidino, carboxilo, SO₃H, sulfato o fosfato

y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Carbamato según la reivindicación 1 de fórmula



en la que

alk es un grupo alquilo

B es un anillo aromático

X es oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo (CO), tiocarbonilo (CS), sulfoniloxilo, NH, iminometileno (C=NH), N-hidroxiiminometileno, N-alcoxiiminometileno, dialcoximetileno, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,1-etenilo, un grupo CHR³ o un enlace;

R¹ es hidrógeno, alquilaminocarbonilo o alcoxicarbonilo;

R² es hidrógeno, alcoxicarbonilo, cianometilo, cianoetilo, alcoximetilo o acetoximetilo;

R³ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo o amino;

ES 2 292 423 T3

Y se selecciona de fosfato, alquilfosfato, NHCOR^4 o NR^5COR^4 en los que R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un grupo alquilo sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilamino, guanidino, carboxilo, SO_3H , sulfato o fosfato,

5 R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxilo, alquiltio, ciano, nitro o trifluorometilo,

con la condición de que Y no es NHC(O)Me y cuando B es un anillo de tiofeno, entonces Y no es C(O)CF_3 y cuando B es un anillo de 5(6)-benzimidazol, entonces Y no es NHCO_2Me o NHCO_2Et

10

y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Carbamato según la reivindicación 2, en el que Y es un grupo fosfato.

15

4. Carbamato según la reivindicación 2, en el que Y es NHCOR^4 , en el que R^4 es un grupo 1-aminoalquilo.

5. Composición para el tratamiento de enfermedades que implican angiogénesis que comprende al menos un benzimidazol-2-carbamato 5(6)-sustituido de fórmula I según la reivindicación 1 en una cantidad suficiente para dañar la nueva vasculatura.

20

6. Composición según la reivindicación 5, en la que el carbamato tiene una fórmula II según la reivindicación 2.

25

30

35

40

45

50

55

60

65