



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 256**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

C07D 215/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02712112 .8**

86 Fecha de presentación : **22.02.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1408970**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2004**

54

Título: **Indolinas y tetrahydroquinolinas como profármacos para el tratamiento de tumores.**

30

Prioridad: **22.02.2001 EP 01301609**

73

Titular/es: **University of Bradford**
Richmond Road
Bradford BD7 1DP, GB

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

72

Inventor/es: **Searcey, Mark y**
Patterson, L.

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

74

Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 287 256 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

Indolinas y tetrahydroquinolinas como profármacos para el tratamiento de tumores.

5 La presente invención se refiere a los profármacos activados por oxidación/hidroxilación aromática, particularmente a profármacos antitumorales y a los que se activan específicamente mediante las actividades de oxidación/hidroxilación de las enzimas de la familia citocromo P450.

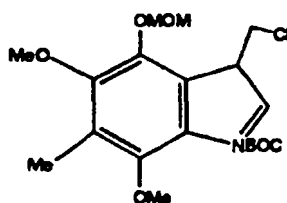
10 Es conocido que muchos fármacos citostáticos convencionales se pueden utilizar para fines terapéuticos. Sin embargo, generalmente presentan el problema que son citotóxicos de forma general y por lo tanto pueden afectar a células diferentes de las que deben ser destruidas. Este problema se puede paliar hasta cierto punto mediante la utilización de sistemas de liberación de fármacos dirigidos, por ejemplo una inyección directa en una localización del tejido tumoral o, por ejemplo mediante la unión del agente citotóxico a un anticuerpo que reconoce específicamente un antígeno que sólo se presenta en la superficie de la célula cancerosa. De forma alternativa, se puede utilizar la radiación electromagnética para producir una alteración química en un agente en un sitio deseado para que se convierta en citotóxico. Sin embargo, todas estas técnicas adolecen, en mayor o menor grado, de determinadas limitaciones y desventajas.

20 El compuesto (+)-CC-1065 y las duocarmicinas son unas sustancias naturales representativas de una clase de agentes alquilantes del ADN. Los compuestos que se producen naturalmente consisten en una unidad que alquila el ADN basada en un núcleo pirrolo [3,2-e]-indol, con una o dos subunidades, que confiere la capacidad de unirse al ADN. El CC-1065 y la duocarmicina A comprenden un grupo ciclopropano espirocíclico responsable de las propiedades de alquilación del ADN. Se cree que la duocarmicina B₂, C₂ y D₂ son los precursores de los ciclopropanos activos y comprenden un grupo metilo (por un grupo saliente) sustituido en la posición ocho del anillo dihidropirrol. El compuesto CC-1065 se sintetizó mediante diferentes vías, resumidas por *Boger et al* en Chem. Rev. 1997, 97, 727-828.

25 En el documento US-A-4413132 se describió la primera síntesis de la rama izquierda de la subunidad CC-1065. La síntesis se basa en un alquilación de Winstein en Ar-3' en la que se introduce el anillo ciclopropano. En una etapa anterior, se introduce el anillo A (del núcleo indol) mediante la reacción de una anilina con un α -tiometiléster utilizando la química basada en la síntesis del Oxindol de Gassman. La anilina presenta un grupo hidroxilo fenólico protegido en orto del grupo NH₂, que se cree que es fundamental, en el producto final, para la alquilación del ADN. El compuesto CC-1065 presenta una amplia actividad antitumoral pero es demasiado tóxico frente a las células normales para resultar útil clínicamente.

30 Se han llevado a cabo varios intentos para dirigir la liberación de CC-1065 y sus análogos mediante la conjugación del fármaco vía la subunidad de unión del ADN a los polímeros o de agentes de unión específicos como los anticuerpos o biotina descritos en la patente US nº 5.843.937. *Boger et al* en Synthesis 1999, SI, 1505-1509 describe unos profármacos de 1,2,9,9a-tetrahidrociclopropa(c)benc[e] indol-4-ona, en el que la versión anillo abierto de ciclopropano de los compuestos se derivó mediante la reacción del grupo fenólico para formar ésteres y carbamatos.

40 En Tet. Letts (1998) 39, 2227-2230 *Borger et al* describen la síntesis de algunos análogos de CC-1065 que incluyen el compuesto



50

en el que OMOM es un grupo alcoxi alcoxi. Se propone el compuesto como un precursor de un híbrido de mitomicina, es decir la forma anillo cerrado de ciclopropano indolina.

55 En J. Am. Chem. Soc. (1991), 113, 3980-83 *Borger et al* describen un estudio para identificar las características de los análogos de CC-1065 que contribuyen a la selectividad de la alquilación de ADN. Los compuestos ensayados *in vitro* presentan unas subunidades alquilantes basadas en 2,3-dihidroindol e incluyen unos análogos 6-deshidroxi. Se ha demostrado que estos últimos tienen algunas propiedades alquilantes de ADN aunque a unas concentraciones 10⁴ veces superiores a las de los compuestos 6-hidroxi.

60

La presente invención se refiere a los precursores de los análogos de CC-1065 que son unos derivados indol, que no presentan el grupo hidroxilo en el anillo benceno de una subunidad alquilante indol, y que por lo tanto son sustancialmente inactivos como agentes alquilantes del ADN por sí mismos.

65 Se ha descrito (Murray, GI. *Et al.*, 15 Julio 1997, Cancer Research, 57m 3026-3031 y el documento WO-A-9712246) que la enzima CYP1B1, un miembro de la familia del citocromo P450 (CYP) de las enzimas que metabolizan xenobióticos, se expresa a una elevada frecuencia en un grupo de cánceres humanos, que incluyen el cáncer de mama, colon, pulmón, esófago, piel, nódulos linfáticos, cerebro y testículos, y que no es detectable en los tejidos normales.

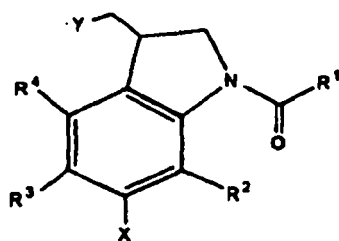
Esto lleva a la conclusión de que la expresión de las isoformas del citocromo P450 en las células tumorales proporciona una diana molecular para el desarrollo de nuevos fármacos antitumorales que pueden activarse selectivamente por los enzimas CYP en las células tumorales, a pesar de que no se proporcionan ejemplos de fármacos. Numerosas otras isoformas CYP han demostrado estar sobreexpresadas en varios tumores.

Muchas de las CYP expresadas en tumores se mencionan en Patterson, LH *et al*, (1999) *Anticancer Drug Des.* 14 (6), 473-486.

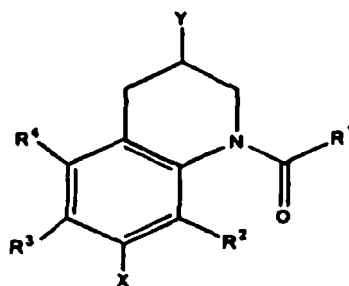
En el documento WO-A-99/40056 se describen profármacos derivados de estireno y chalcona. Las formas hidroxiladas respectivas de estos profármacos, formadas *in situ*, son potentes inhibidores de la tirosina quinasa (TK). La inhibición de la actividad TK contribuye a la inhibición del tumor y a la destrucción celular. Los profármacos han demostrado que se activan por unas preparaciones microsomiales que expresan la enzima CYP1B1 y que tienen una actividad citotóxica contra las líneas celulares que expresan la misma enzima, mientras que tienen poca actividad sobre las líneas celulares que no expresan la enzima.

La presente invención se centra en una nueva clase de profármacos que se espera se puedan hidroxilar *in situ* por las enzimas CYP, en particular por las enzimas que expresan a unos niveles elevados en los tumores como se describe en Patterson LH *et al*, *op. Cit.*. En particular, se cree que los profármacos son metabolizables pero la enzima CYP1B1. Algunos de estos compuestos son nuevos. La presente invención se refiere al primer uso terapéutico de una amplia gama de compuestos.

Se proporciona según el primer aspecto de la invención el nuevo uso de un compuesto de la fórmula general I ó IA o su sal en la preparación de una composición para su uso en un procedimiento de tratamiento terapéutico de un animal:



I



IA

en la que

X es H;

Y es un grupo saliente seleccionado de entre OCOOR^5 , OCONHR^6 , Cl, Br, I y OSO_2R^7 en el que R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno de entre C_{1-4} alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, C_{1-12} aralquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido;

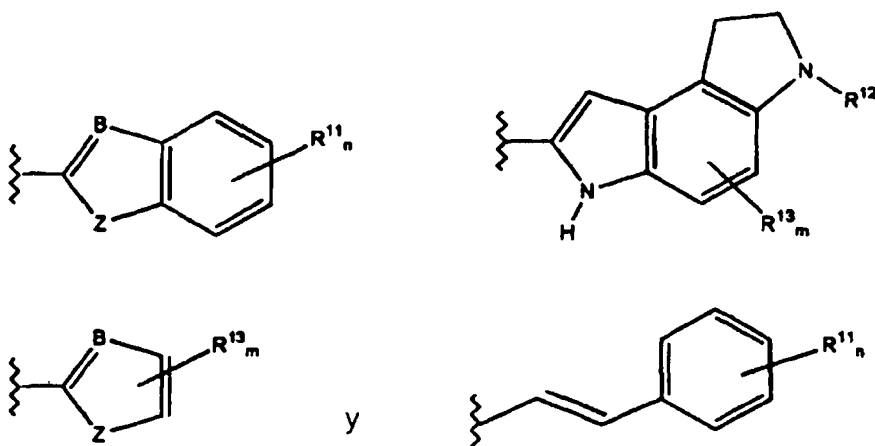
R^1 es-Ar, NH_2 , R^8 o OR^8 ;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de entre H, C_{1-4} alquilo, -OH, C_{1-4} alcoxi, -CN, Cl, Br, I, - NO_2 , - NH_2 , - NHCOR^9 , - COOH , - CONHR^{10} , - NHCOOR^{10} y - COOR^{10} ;

R^4 se selecciona de entre H, C_{1-4} alquilo, CN, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , - NHCOR^9 , - COOH , - CONHR^{10} , - NHCOOR^{10} y - COOR^{10} ;

R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de entre C_{1-4} alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, C_{7-12} aralquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido.

Ar se selecciona de entre



en la que

B es N o CR¹⁴;

Z es O, S-CH=CH-o-NH;

el o cada R¹¹ se selecciona de entre OH, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo, -NO₂, -NH₂, -NHR¹⁷, -NR¹⁷₂, -N⁺R¹⁷₃, -CN, Cl, Br, I, -NHCOR¹⁵, -COOH, -CONHR¹⁶, -NHCOOR¹⁶ y COOR¹⁶;

n es un número entero dentro del intervalo 0 a 4;

R¹² es H, -COAr¹, -CONH₂, -COOH, -COR¹⁶ o COOR¹⁶;

el o cada R¹³ se selecciona de entre OH, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo, -NO₂, -NH₂, -NHR¹⁷, -NR¹⁷₂, -N⁺R¹⁷₃, -CN, Cl, Br, I, -NHCOR¹⁵, -COOH, -CONHR¹⁶, -NHCOOR¹⁶ y COOR¹⁶;

m es 0, 1 ó 2;

R¹⁴ se selecciona de entre OH, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo, -NO₂, -NH₂, -CN, Cl, Br, I, -NHCOR¹⁵, -COOH, -CONHR¹⁶, -COOR¹⁶, -NHCOOR¹⁶, y H;

R¹⁵ se selecciona de entre C₁₋₄ alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; C₇₋₁₂ aralquilo y Ar¹;

R¹⁶ se seleccionan de entre C₁₋₄ alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, C₇₋₁₂ aralquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R¹⁷ se selecciona de entre C₁₋₄ alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y C₇₋₁₂ aralquilo; y

Ar¹ se selecciona de entre los mismos grupos que Ar,

a condición de que no haya más de un grupo R¹¹ o R¹³ en cualquier anillo que incluya 1 grupo Ar¹.

El animal que se va a tratar generalmente es un ser humano, aunque los compuestos también pueden tener un uso veterinario. La patología tratada es generalmente cáncer que incluye adenocarcinoma, leucemia, linfoma, melanoma, mieloma, sarcoma, teratocarcinoma, y en particular cánceres de la glándula adrenal, vejiga, hueso, médula espinal, cerebro, mama, cervix, vesícula biliar, ganglios, aparato gastrointestinal, corazón, riñones, hígado, pulmones, músculo, ovarios, páncreas, paratiroides, pene, próstata, glándulas salivares, piel, bazo, testículos, timo, tiroides y útero. El tumor, por ejemplo, se puede definir como un tumor que expresa unos niveles elevados de CYP1B1.

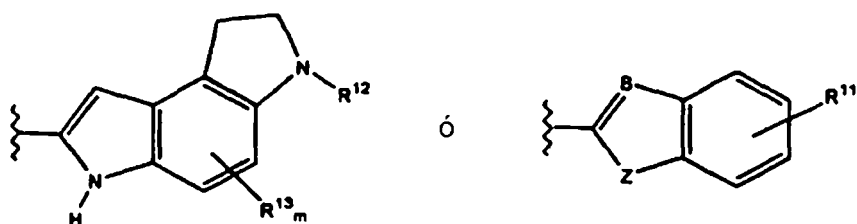
En la invención, el grupo saliente Y es un grupo saliente que tiene utilidad en las reacciones de sustitución nucleofílica. Dichos grupos son OCOOR⁵, OCONHR⁶, Cl, Br, I o OSOOR⁷, en los que R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan de entre C₁₋₄ alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, C₇₋₁₂ aralquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido. Más preferentemente el grupo saliente es un átomo halógeno, preferentemente cloro.

ES 2 287 256 T3

Los sustituyentes opcionales en los grupos fenilo, aralquilo y heteroarilo son, por ejemplo, C_{1-4} alquilo, halógeno, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, $-NH_2$, $-NHR^{17}$, $-NR^{17}_2$, $-N^+R^{17}_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, $-NHCOR^{15}$, $-CONHR^{16}$, $-NHCOOR^{16}$, $COOR^{16}$, etc..

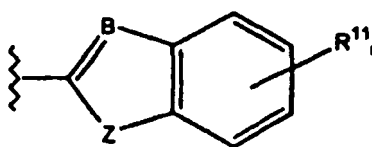
Los compuestos se pueden conjugar a un ligando a través de un grupo R^8 , R^9 , R^{10} , R^{15} o R^{16} . El término ligando incluye un grupo que presenta unas características de dirección específicas, útiles por ejemplo en un anticuerpo o en un entorno del tipo enzima-profármaco dirigido por un gen. Un ligando puede ser un oligopéptido, biotina, avidina o estreptavidina, un grupo polimérico, un oligonucleótido o una proteína. Preferentemente, presenta unas características de unión específica como un anticuerpo o un fragmento, un antígeno, un oligonucleótido sentido o anti-sentido, o uno de entre avidina o estreptavidina o biotina, que es un componente de un par de unión específico. De forma alternativa, puede ser un grupo diseñado para una selección pasiva, como un grupo polimérico, o un grupo diseñado para prolongar la estabilidad o reducir la inmunogenicidad como un grupo hidrofílico. El documento US-A-5843937 da a conocer unos ligandos adecuados para conjugar dichas clases de activos y procedimientos para llevar a cabo la conjugación.

El grupo Ar^1 es preferentemente

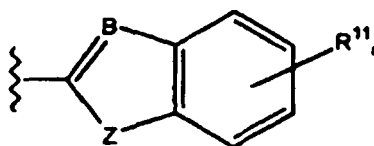


Preferentemente, R^1 es distinto a $-OR^8$ en un compuesto farmacéuticamente activo. En general, para una capacidad de unión a ADN optimizada, el grupo R^1 en un compuesto de la fórmula general I ó IA es un grupo Ar . A menudo el compuesto puede incluir dos grupos aromáticos unidos uno al otro. En dichos compuestos, uno de los grupos R^{11} del grupo Ar , o el grupo R^{12} , en cualquier caso, es un grupo Ar^1 . Mientras que para algunos compuestos puede resultar deseable que tres o más de dichos grupos aromáticos se unan, resulta preferible que exista un grupo Ar y un grupo Ar^1 . De este modo en un grupo Ar^1 que es un grupo del tipo pirrolodihidroindol, el grupo R^{12} debería ser distinto al grupo $COAr^1$. En un grupo Ar^1 que es uno de los otros tipos de grupos no debería haber sustituyentes R^{11} o R^{13} , como sea el caso, o, si existe algún sustituyente, dicho sustituyente no debería incluir un grupo Ar^1 .

Según una de las formas de realización de la invención, el sustituyente Ar es un grupo

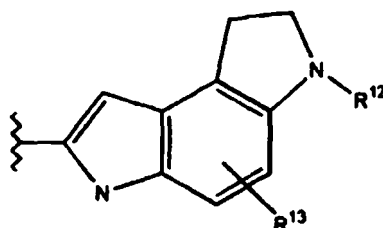


en dichos grupos Ar , B es preferentemente CR^{14} . R^{14} es preferentemente H . La definición de Z es preferentemente NH , aunque se han generado análogos de furano ($Z = O$) y tiofeno ($Z = S$) para la conjugación a unidades alquilantes de ADN y puede presentar unas características de unión a ADN útiles. De forma similar, en un grupo Ar^1 , los grupos B y Z se seleccionan de entre los mismos grupos preferidos. Preferentemente, n es por lo menos 1 y uno de los grupos R^{11} es $-NHCOAr^1$. En dicha forma de realización Ar^1 es preferentemente un grupo



en la que B y Z son iguales que en Ar .

En otra forma de realización el sustituyente Ar es un grupo



Preferentemente R^{12} en dicho grupo Ar es distinto de COOR^{16} , más preferentemente es un grupo $-\text{COAr}^1$, en el que Ar^1 es preferentemente el mismo tipo de grupo.

En ambos grupos Ar y Ar^1 , m en el grupo tipo indol es preferentemente cero.

En Ar y Ar^1 , existen varios sustituyentes R^{11} . Más preferentemente dichos sustituyentes se seleccionan de entre los grupos C_{1-4} alcoxi.

En los compuestos de la fórmula I, el anillo benceno principal de la subunidad que alquila el ADN preferentemente no está sustituido (R^3 y R^4 ambos son H).

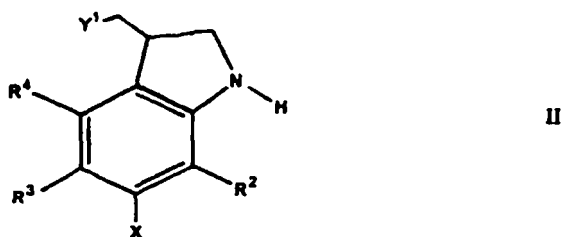
En los compuestos de la fórmula I, X es H. Se cree que, la hidroxilación del compuesto se producirá *in situ* en el átomo de carbono al que está unido el X, activando de este modo el compuesto y le permite actuar como un agente que alquila el ADN.

La presente invención proporciona además unas composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula I y IA o sus sales y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden resultar adecuadas para la administración intramuscular, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, o más preferentemente, intravenosa. Las composiciones contienen unas matrices adecuadas, por ejemplo para la liberación controlada o retardada. Las composiciones pueden estar en forma de soluciones, sólidos, por ejemplo polvos, comprimidos o implantes, y pueden comprender el compuesto de la fórmula I en forma sólida o disuelta. El compuesto se puede incorporar en un sistema de liberación del fármaco particular, por ejemplo en una formulación líquida. Los ejemplos específicos de los excipientes adecuados incluyen lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidón de maíz, de trigo, de arroz, de patata o de otras plantas; celulosa, como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; gomas, que incluye arábica y tragacanto; y proteínas, como gelatina y colágeno. Si se desea, se pueden añadir unos agentes disgregantes o solubilizantes, como polivinilpirrolidona reticulada, agar, y ácido algínico o su sal, como alginato sódico. Las composiciones sólidas se puede tomar en forma de polvos y gel pero son mucha más adecuadas en un tipo formado, por ejemplo, como comprimidos, sobres o cápsulas (incluyendo "spansule"). De forma alternativa, los tipos más especializados de formulación que incluyen liposomas, nanosomas y nanopartículas.

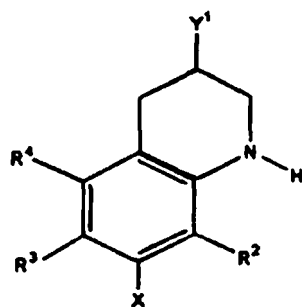
Se cree que los compuestos de la fórmula general IA pueden ser unos compuestos nuevos.

Uno de los compuestos de la fórmula general I (en la que R^1 es O-tBu, R^2 , R^3 y R^4 son todos H, y Y es OSO_2CH_3) fue sintetizado por Boger *et al*, J Am. Chem. Soc. (1991), 113, 3980-5983. Otros se pueden preparar utilizando unas técnicas análogas. Resulta conveniente formar la subunidad que alquila el ADN en una serie de etapas y unirla a través de un átomo nitrógeno del anillo dihidropirrol o tetrahydroquinolina, según sea el caso, al resto de la molécula. La subunidad que alquila el ADN se puede conjugar con las subunidades que se unen al ADN sintetizadas como se describe en Boger *et al*, 1997, op. Cit., por ejemplo las subunidades PDE-I y PDE-II descritas en dicha referencia.

Los compuestos de la fórmula I y IA se pueden sintetizar según un procedimiento en el que un compuesto de la fórmula II o IIA, como sea el caso,



II



II A

en la que

X, R², R³ y R⁴ son como se ha definido anteriormente, e

Y¹ es un grupo saliente o es hidroxilo;

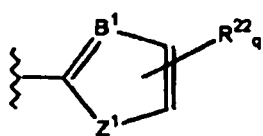
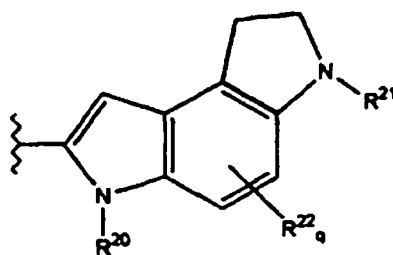
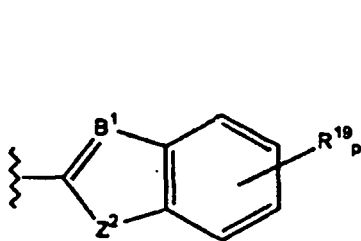
reacciona con un compuesto de la fórmula general III



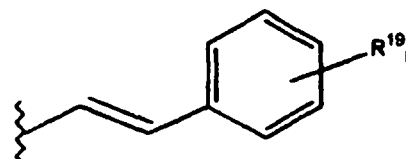
III

en la que R¹⁸ se selecciona de entre C₁₋₄ alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, C₇₋₁₂ aralquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido y Ar²;

Ar² se selecciona de entre



y



en las que

B¹ es N o CR²³.

Z¹ es O, S, -CH=CH-o NR²⁴.

el o cada R¹⁹ se seleccionan de entre C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo, NO₂, CN, Cl, Br, I, -NHR²⁴, -NR²⁵₂, -N⁺ R²⁵₃₋, I, -NHCOR²⁶, -COOH, -CONHR²⁷ y COOR²⁷;

p es un número entero dentro del intervalo 0 a 4;

R²⁰ es un grupo amina protector;

R²¹ es un grupo amina protector, -CONH₂, -COOH, -COR²⁷ o COAr³;

el o cada R²⁰ se seleccionan de entre C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo, -NO₂, CN, Cl, Br, I, -NHR²⁴, -NR²⁵₂, -N⁺ R²⁵₃₋, -NHCOR²⁶, -COOH, -CONHR²⁷ y COOR²⁷;

q es 0, 1 ó 2,

ES 2 287 256 T3

R^{23} se selecciona de entre H, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilo, $-NO_2$, $-CN$, Cl, Br, I, $-NHR^{24}$, $-NR^{25}_2$, $-N^+ R^{25}_3$, I, $-NHCOR^{26}$, $-COOH$, $-CONHR^{27}$ y $COOR^{27}$;

R^{24} es un grupo amina protector;

R^{26} se selecciona de entre Ar^3 , C_{1-4} alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, C_{7-12} aralquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido y un ligando;

cada R^{25} se selecciona de entre H, C_{1-4} alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, C_{7-12} aralquilo, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

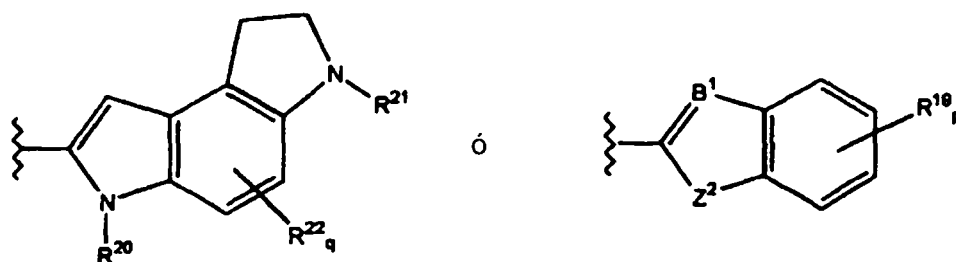
R^{26} se selecciona de entre C_{1-4} alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, C_{7-12} aralquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido y un ligando;

Ar^3 se selecciona de entre los mismos grupos que Ar^2 ;

y Y^2 es un grupo saliente,

a condición de que no más de un grupo R^{19} o R^{22} en cualquier anillo incluya 1 grupo Ar^3 .

Preferentemente un grupo Ar^3 es



Por ejemplo, Y^2 se selecciona de entre los grupos salientes preferidos descritos anteriormente para Y. Más adecuadamente la definición de Y^2 es Cl. De forma alternativa, el grupo Y^2 puede ser OH. En dicho caso, puede ser necesario incluir un agente de acoplamiento para facilitar la reacción de acoplamiento.

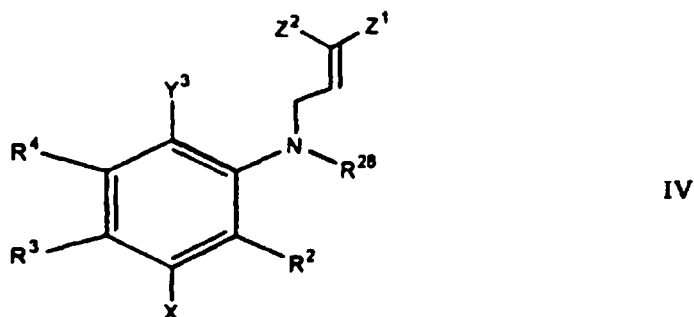
Y^1 puede ser el mismo que Y o puede ser otro grupo saliente, o un hidroxilo, que se puede convertir en Y en una etapa posterior.

La reacción entre el compuesto de la fórmula general II o A, como sea el caso, y el ácido carboxílico o derivado de la fórmula general II se lleva a cabo bajo unas condiciones que permiten que tenga lugar dicho acoplamiento. Dichas condiciones son similares a las que se utilizan generalmente para la formación de enlaces péptidos, por ejemplo como los que se utilizan en los procedimientos sintéticos de péptidos.

Tras el procedimiento de acoplamiento, puede resultar deseable desproteger uno o más de los grupos amina protegidos. Si hay una reacción adicional, por ejemplo con otros agentes derivantes como los compuestos glicosilo, péptidos, polímeros, etc es deseable a través de dichos grupos amina, puede resultar deseable desproteger sólo aquellos en los que tendrá lugar una reacción posterior, mientras que se mantienen los otros grupos amina en una forma protegida. La selección de los grupos protectores de amina adecuados y los protocolos de protección y desprotección se puede realizar utilizando las técnicas utilizadas comúnmente en la química de péptidos.

El compuesto de la fórmula II o IIA se puede preparar en una etapa preliminar que incluye una etapa de ciclación en presencia de un catalizador que utiliza como material de partida un compuesto de anilina que presenta un grupo sustituyente saliente Y^3 en el átomo de carbono orto al grupo sustituyente amina, y un N-sustituyente que es un grupo $-CH_2CH=CHY^4$, en el que el derivado de la anilina reacciona bajo unas condiciones de ciclación, para formar un anillo dihidropirrol o di-o tetrahydroquinolina.

El compuesto de partida para dicha reacción de ciclación se puede representar mediante la fórmula general IV



en la que

R^2 , R^3 , R^4 , X^4 y Y^1 son los mismos que en el compuesto de la fórmula II;

R^{28} es un grupo amina protector;

uno de Z^1 y Z^2 es Y^4 y el otro es H;

Y^4 es H, o es un grupo saliente que es distinto de o el mismo que Y^1 ; y

Y^3 es un grupo radical saliente.

Y^3 es preferentemente un átomo halógeno, más preferentemente Br o I.

Cuando se desea la ciclación para formar un anillo dihidropirrol, el grupo Z^1 es Y^4 , y Y^4 es o bien H o bien un grupo saliente, preferentemente el mismo grupo que Y^1 . (En dicha reacción Y^4 no es activo como grupo saliente pero puede serlo en etapas posteriores de la síntesis). La reacción se realiza en presencia de un catalizador adecuado, opcionalmente en presencia de una trampa de radicales libres. Un grupo Y^4 es preferentemente I. Cuando Y^4 es un grupo saliente, la ciclación debe llevarse a cabo en presencia de un radical derivado de azoisobutironitrilo. Los catalizadores adecuados para dicha etapa de ciclación de radicales son los compuestos híbridos de estaño como el híbrido tributilestaño. Dicha ruta sintética se ilustra en el Ejemplo 1.

Los radicales adecuados para llevar a cabo la reacción de ciclación que utilizan el compuesto IV en el que Y^4 es H con compuestos nitroxi como el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi (TEMPO).

Para la ciclación para formar un anillo de seis miembros resulta preferible utilizar un compuesto IV en el que Z^2 es Y^4 y Y^4 es un grupo saliente, preferentemente un grupo trialquil estanol, y para llevar a cabo la reacción en presencia de unos complejos catalizadores de paladio como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0), bis (trifenil fosfina) paladio (II) cloruro o acetato de paladio (II). En dicha reacción Y^4 es activo como grupo saliente. La dihidroquinolina intermedia se oxida para formar otro intermedio adicional que es un epóxido, por ejemplo que se utiliza como reactivo peróxido. El epóxido intermedio se reduce utilizando un agente reductor selectivo adecuado como un hidruro de dialquilaluminio para producir la correspondiente tetrahidroquinolona alcohol que se halogena posteriormente, por ejemplo utilizando tetracloruro de carbono/trifenil fosfina. Esta reacción se ilustra en el Ejemplo 2.

El compuesto de la fórmula general IV se puede producir por alquilación de la sal sódica del derivado de amilina correspondiente con un compuesto trans-1,3-dihaloprop-2-eno.

El derivado del ácido carboxílico de la fórmula general III se puede sintetizar utilizando los procedimientos descritos generalmente en Boger *et al*, 1997, *op.cit.*, por ejemplo PDE-I y PDE-II se pueden sintetizar utilizando la síntesis de Umezawa, la síntesis de Rees-Moody, la síntesis de Magnus, la síntesis de Cava-Rawail, la síntesis de Boger-coleman, la síntesis de Sundberg, la síntesis de Martin, la síntesis de Tojo. El ácido indol-2-carboxílico está disponible comercialmente. Otros análogos de las subunidades de unión al ADN de las duocamicinas, y sus derivados de ácido carboxílico reactivos se describen en Boger *et al*, *op. cit.* y el documento US-A-5843937.

La presente invención se refiere a la creación de una gama de profármacos que presentan pocos o no presentan ningún efecto citotóxico cuando se encuentran en su estado normal, pero son altamente tóxicos (es decir, tienen una citotoxicidad sustancialmente elevada) cuando se activan por oxidación o hidroxilación por las enzimas CYP. Esto proporciona un sistema de liberación de fármaco auto-dirigido en el que se puede administrar un compuesto no citotóxico (o muy poco citotóxico) a un paciente, por ejemplo de modo sistémico, entonces se activa el compuesto en la localización de las células tumorales (activación intratumoral) para formar un compuesto altamente tóxico que actúa matando las células tumorales. El hecho que las isoformas de CYP no se expresen en las células normales significa

que la activación del compuesto se produce únicamente en la localización de las células tumorales y por lo tanto sólo se ven afectadas las células tumorales, proporcionando de este modo un sistema auto-dirigido.

Los profármacos de la presente invención presentan la ventaja diferente de resultar útiles en el tratamiento de tumores con cualquier localización en el cuerpo, lo que significa que incluso se pueden tratar tumores que han sufrido metástasis (que normalmente no son susceptibles a terapias específicas de la localización).

El profármaco puede ser un profármaco antitumoral. Los ejemplos de tumores (neoplasmas malignos) incluyen asimismo otros neoplasmas por ejemplo tumores inocentes. Se puede activar el profármaco por hidroxilación mediante isoformas del citocromo P450. En una variación del procedimiento normal que depende de la expresión de CYP en las células tumorales para llevar a cabo una hidroxilación selectiva y por lo tanto la activación de los profármacos, la selectividad entre los tejidos tumoral y normal se puede mejorar en un procedimiento en dos partes. De este modo (a) infectando las células tumorales con un vector viral que transporta un gen de citocromo P450 y un gen de citocromo P450 reductasa, en el que la expresión del gen de citocromo P450 y del gen de citocromo P450 reductasa en las células tumorales permite la conversión enzimática del agente quimioterapéutico en su forma citotóxica dentro del tumor, por lo que las células tumorales se vuelven selectivamente sensibles al profármaco del agente quimioterapéutico (b) el contacto de las células tumorales con el profármaco del agente quimioterapéutico por lo que las células tumorales se matan selectivamente.

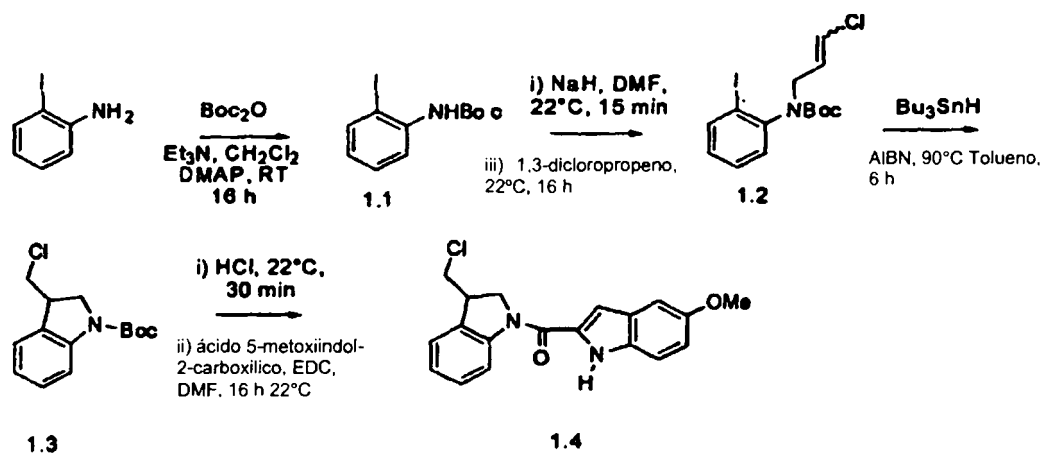
De este modo, la hidroxilación intratumoral de los profármacos de la presente invención les confiere una eficacia sorprendente e inesperada.

Las formas hidroxiladas de los profármacos son potentes agentes alquilantes de ADN que se unen al surco menor del ADN y alquilan las bases de purina en la posición N3. Por lo que, son agentes citotóxicos potentes cuyo mecanismo de acción biológico todavía es desconocido pero implica la alteración de un molde y otras funciones del ADN. La inhibición general de la función de molde del ADN afectará y será generalmente citotóxica para todas las células en división en el cuerpo y conducirá a unos efectos adversos inaceptables en un protocolo terapéutico. Sin embargo, la producción dirigida de las formas hidroxiladas sólo en las células tumorales que sobreexpresan unas isoformas particulares de citocromo P450 conducirá a un efecto citotóxico específico sólo en estas células. Las formas no hidroxiladas son esencialmente no tóxicas para todas las células.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención:

Ejemplo 1

La síntesis de un compuesto de la fórmula general I se lleva a cabo según el esquema de reacción siguiente:



1.1 1-((*tert*-butyloxi) carbonil) amino-2-iodobenceno

Se agitó durante 20 horas una mezcla de 2-iodoanilina (100 mg, 0,46 mmol), diclorometano (DCM) (4 ml), di-*tert*-butil bicarbonato terciario (BOC-bicarbonato) (119 mg, 0,55 mmol), Et₃N (76 µl, 0,55) y una pirida catalítica (dime-*tert*-tilamino) (DMAP) (2 mg). Se concentró y se purificó la reacción mediante cromatografía flash 4-(DCM/Hex son 1:1) para obtener el producto (50 mg, 34%) como un sólido blanco en polvo.

1.2 1-*N*-(cloro-2-propen-1-il)-*N*-((*tert*-butyloxi)carbonil)amino-2-iodobenceno

Una solución agitada de 1-((*tert*-butyloxi) carbonil) amino-2-iodobenceno (100 mg, 0,31 mmol) en DMF (dimetil-formamida) (2 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con hidruro sódico (NaH) (41 mg, 1,0 mmol). Después de 15 minutos, se añadió 1,3-dicloropropeno (95 µl, 1,01 mmol). Se dejó calentar la mezcla hasta una temperatura de 25°C y se agitó

durante 20 horas. Se concentró, se añadió H₂O (10 ml) y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, 1 al 10% de gradiente EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 37%) como aceite de color amarillo.

1.3 3-clorometil-2,2-dihidro-1-((*tert*-butiloxi)carbonil) indol

Una mezcla agitada de 1-*N*-(3-cloro-2-propen-1-il)-*N*-((*tert*-butiloxi)carbonil)amino-2-iodobenceno (200 mg, 0,51 mmol), (Bu₃Sn)₂O (38 µl, 0,076 mmol), poli(metilhidrosiloxano) (PMHS) (1439 µl, 0,019 mmol), azoisobutironitrilo (AIBN) (8,34 mg, 0,051 mmol) en tolueno (4 ml) se calentó bajo N₂ durante 3 horas a una temperatura de 80°C. La reacción se enfrió y se paró con EtOAc (20 ml). Se lavó la solución con agua (2 x 20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía (sílice, 1 al 10% EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (159 mg, 85,5%) como aceite de color claro.

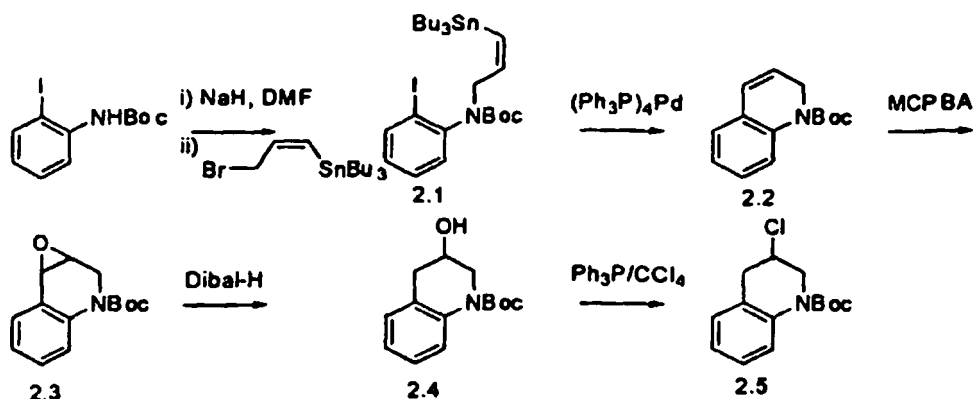
1.4 Agente 5-metoxiindol extendido. 1-(clorometil)-6-benzoil-3-((5-metoxi-1*H*-indol-2-il) carbonil)-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo [3,2-*e*] indol

Se trata 3-clorometil-2,2-dihidro-1-((*tert*-butiloxi)carbonil) indol (100 mg, 0,37 mmol) con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (4M, 500 µl). Después de 30 minutos, se concentró el solvente y se añadió DMF (1 ml). La solución se trató con 1-[(3-dimetilamino) propil]-3-etilcarbodimida (EDC) (140 mg, 0,73 mol) y ácido 5-metoxiindol-2-carboxílico (140 mg, 0,73 mmol).

Después de 16 h, se eliminó el solvente bajo presión reducida. La cromatografía (gel de sílice, 2 x 15 cm, 10% acetato de etilo/hexanos) proporciona el producto.

Ejemplo 2

El ejemplo siguiente ilustra la síntesis de un precursor de un compuesto de la fórmula general IA. El producto es adecuado para la extensión mediante una etapa análoga a la etapa 1.4 para formar un compuesto de la fórmula IA.



2.1 1-*N*-(3-tributylestanil)-2-propen-1-il)-*N*-((*tert*-butiloxi)carbonil)amino-2-iodobenceno

Se agitó en DMF (5 ml), 1-((*tert*-butiloxi)carbonil)amino-2-iodobenceno (sintetizado como se ha descrito en el ejemplo 1.1) (100 mg, 0,32 mmol) y se añadió hidruro sódico (30 mg, 0,96 ml, dispersión en aceite al 60%, 3 equiv.). Después de 15 minutos, se trató la suspensión con *E/Z*-1-tributylestanil-3-bromopropeno (392 mg, 0,92 mmol, 3 equiv) y se agitó la solución resultante a TA durante 16 horas. Se concentró la solución y se añadió agua (10 ml). Se extrajo la solución acuosa con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secaron y se concentraron las capas orgánicas combinadas. Se obtuvo el producto (145 mg, 70%) tras la cromatografía (gel de sílice, 2 x 15 cm, 10% acetato de etilo/hexanos). FABMS (NBA/NaI) 649 (M + H + esperado 649).

2.2 1-((*tert*-butiloxi)carbonil)-1,2-dihidroquinolina

Se agitó en tolueno (2 ml), 1-*N*-(3-tributylestanil)-2-propen-1-il)-*N*-((*tert*-butoxi)carbonil)amino-2-iodobenceno (100 mg, 0,15 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (32 mg, 0,2 equiv.) a una temperatura de 50°C bajo N₂ durante 12 h. Después se eliminó el solvente *al vacío*. La cromatografía (SiO₂, 10% acetato de etilo/hexanos) proporciona el producto (35 mg, 100%) como un aceite de color amarillo. FABMS (NBA/NaI) 232 (M + H + esperado 232).

ES 2 287 256 T3

2.3 1-((*tert*-butiloxi)carbonil)-3,4-epoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Se agitaron en CH₂Cl₂ (2 ml), 1-((*tert*-butiloxi)carbonil)-1,2-dihidroquinolina (100 mg, 0,43 mmol) y MCPBA (109 mg, 0,65 mmol, 1,5 equiv.) a una temperatura de -78°C a -30°C bajo N₂ durante 2 horas. Después se eliminó el solvente *al vacío*. La cromatografía (SiO₂, 10% acetato de etilo/hexanos) proporciona el producto (100 mg, 94%) como un aceite incoloro. FABMS (NBA/NaI) 248 (M + H + esperado 248).

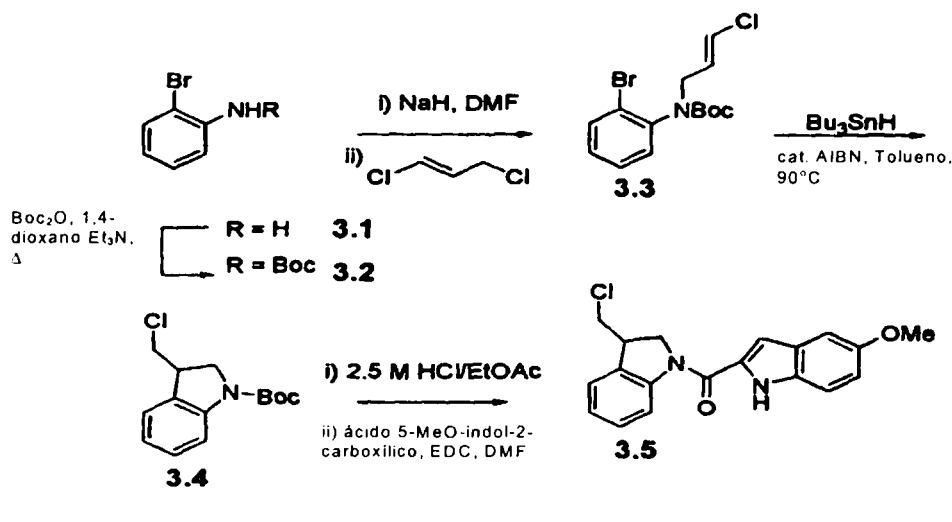
2.4 1-((*tert*-butiloxi)carbonil)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Se trató el 3,4-epoxi-1-((*tert*-butiloxi)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-5,6-benzoquinolina (100 mg, 0,41 mmol) con Dibal-H (91 mg, 0,62 mmol, 1,5 equiv.) en THF (2 ml) a una temperatura de -78°C bajo N₂. Después de 1 hora, se paró la reacción por adición de agua (2 ml) y se extrajo la solución resultante con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secaron y se concentraron las capas orgánicas combinadas. La cromatografía (SiO₂, 10% acetato de etilo/hexanos) proporciona el alcohol (75 mg, 63%) como un sólido incoloro. FABMS (NBA/NaI) 250 (M + H + esperado 250).

2.5 1-((*tert*-butiloxi)carbonil)-4-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

El 1-((*tert*-butiloxi)carbonil)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzoquinolina (100 mg, 0,40 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se trató con una solución preparada de PPh₃ (212 mg, 0,80 mmol, 2 equiv.) y CCl₄ (500 ul) en CH₂Cl₂ (2 ml) a TA. Después de 16 horas, se eliminó el solvente *al vacío*. La cromatografía (SiO₂, 10% acetato de etilo en hexanos) proporciona el cloruro (65 mg, 61%) FABMS (NBA/NaI) 268 (M + H + esperado 268). El compuesto se puede conjugar a la subunidad de unión del ADN mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 3.4 siguiente.

Ejemplo 3



3.1 2-bromo-N-((*tert*-butiloxi)carbonil) anilina

Una solución de 2-bromoanilina (100 mg, 0,58 mmol), Boc-bicarbonato (507 mg, 2,32 mmol) y Et₃N (81 μl, 0,58 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó a una temperatura de 100°C bajo N₂ durante 48 horas. Al completar la reacción, se enfrió la mezcla resultante, se concentró y se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc/Hex 1:9) para proporcionar 2 (116 mg, 73%) como una película clara. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) FABMS (NBA/NaI): 271 (M + H + esperado 271), 295 (M + H + esperado 295).

3.2 2-bromo-N-((*tert*-butiloxi)carbonil)-N-(3-cloro-2-propen-1-il) anilina (3.3)

Una solución de 3.2 (350 mg, 1,29 mmol) en DMF se enfrió hasta una temperatura de 0°C y se le añadió NaH (93 mg, 3,85 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y se le añadió 1,3-dicloropropano (358 μl, 3,85 mmol). Se dejó calentar la mezcla a una temperatura de 25°C y se agitó durante 15 horas. Después la mezcla se concentró. Se añadió H₂O (10 ml) al residuo y la solución se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/hex 1:9) para proporcionar 3.3 (400 mg, 89%) como un aceite de color amarillo pálido. FABMS (NBA/NaI) 346 (M + H + esperado 346).

ES 2 287 256 T3

3.3 1-(*terc*-butiloxicarbonil) 3-(3-clorometil) indolina (3.4)

Se desgasificó una solución de 3,3 (110 mg, 0,318 mmol) y AIBN (21 mg, 0,127 mmol) en tolueno seco (10 ml) durante 15 minutos con N₂ y después se calentó hasta 90°C. Se añadió Bu₃SnH (84 µl, 0,318 mmol) a la mezcla en cuatro porciones durante una hora y la mezcla resultante se agitó a una temperatura de 90°C durante 2 horas más. Después se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 0-10% EtOAc en hexano) para proporcionar 3.4 (50 mg, 59%) como un aceite incoloro. FABMS (NBA/NaI) 267 (M + H + esperado 267), 292 (M + H + esperado 292).

3.4 3-(clorometil)-1-[(5-metoxiindol-2-il) carbonil] indolina (3.5)

El compuesto 3.4 (100 mg, 0,38 mmol) se trató con HCl 2,5 M en EtOAc (1 ml) y la solución se agitó durante 30 minutos. Se eliminó el solvente bajo un flujo de nitrógeno y el residuo gris de disolvió en DMF (10 ml). Se añadieron ácido 5-metoxiindol-2-carboxílico (215 mg, 1,14 mmol) y EDC (215 mg, 1,14 mmol) y se agitó la mezcla durante 16 horas. Se eliminó el solvente *al vacío* y el residuo se sometió a cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/hexanos 1:1) para proporcionar el producto como un aceite de color rojo (100 mg, 76%). FABMS (NBA/NaI) 341 (M + H + esperado 341).

Ejemplo 4

Ensayo biológico de 3-(clorometil)-1-[(5-metoxiindol-2-il) carbonil] indolina

Materiales y métodos

4.1 Mezclas de incubación de los compuestos del ensayo y microsomas

La activación del compuesto prueba por las enzimas CYP se llevó a cabo utilizando microsomas de hígado de ratón suplementado con NADPH. Las mezclas de incubación comprenden proteínas microsómica (1 mg/ml), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH, 10 mM) y tampón fosfato (pH 7,4, 100 mM). Se añadió el compuesto prueba (0,01-100 µM concentración final) en DMSO (20 µl) a las mezclas de incubación microsómicas (0,5 ml) y se incubaron durante 60 minutos a una temperatura de 37°C. El control incubado contiene el compuesto prueba y la incubación microsómica de la mezcla que se terminó a tiempo 0. Todas las incubaciones se terminaron mediante la adición de un volumen igual de acetonitrilo enfriado en hielo y se microcentrifuga durante 3 minutos. Se añadieron alícuotas del sobrenadante a las células en cultivo.

4.2 Medición de la citotoxicidad basada en el cultivo de células

Células de ovario de hámster chino (CHO) se hicieron crecer en MEM suplementado con SBF al 10% dializado y G418 (400 µg/ml). Se sembraron todas las células a una densidad inicial de 1000 células/pocillo en unas placas de 96 pocillos, la incubación se realizó a una temperatura de 37°C durante 24 horas. Después se añadieron alícuotas (0,1 ml) del sobrenadante de compuesto prueba/microsómico/acetonitrilo a las células de CHO. Después se incubaron las células durante 24 horas a una temperatura de 37°C, 5% de CO₂. Después de este periodo se añadió MMT (50 µl, solución stock de 2 mg/ml) a cada pocillo y las células se incubaron durante 4 horas adicionales. Durante este periodo de tiempo MTT; una sal tetrazolio receptora de hidrógeno, se redujo a tinte de formazán mediante la deshidrogenasa mitocondrial de las células viables. Se aspiró el medio de las células y se añadió DMSO (100 µl/pocillo) para solubilizar el tinte de formazán coloreado. Después se determinó la absorbancia del tinte de formazán en las placas de 96 pocillos a una longitud de onda de 550 nm. El efecto de la activación microsómica por el compuesto prueba en el arresto del crecimiento de las células CHO se pudo determinar mediante la comparación de las IC₅₀ (concentración a la que se inhibe el crecimiento celular en un 50%) con o sin incubación microsómica.

Resultados

Compuesto	IC 50 (µM)CHO		AF
	+ activación	-activación	
3,5	0,13 ± 0,03	5,51 ± 0,23	42,4 *

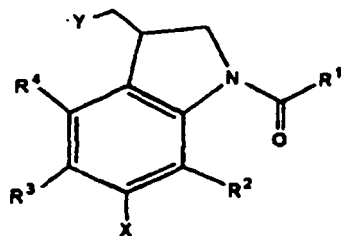
Efecto del compuesto 3.5 y del producto de su metabolismo (activación) sobre la supervivencia de las células de ovario de hámster chino en cultivo. Las células se incubaron durante 24 horas con los sobrenadantes de las mezclas de reacción del compuesto 3.5 con microsomas de hígado de ratón reforzados con NADPH. La IC₅₀ representa la concentración de fármaco requerida para inhibir el crecimiento celular en un 50%. Los valores se expresan como la media ± ds para los tres experimentos. Ver los métodos para todos los detalles del metabolismo.

AF = Factor de actividad es decir, la proporción de los valores de citotoxicidad IC₅₀ obtenidos ± activación del compuesto 3.5.

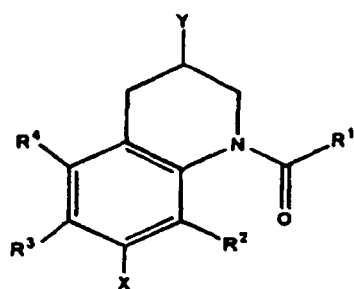
representa la significancia a p > 0,05.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto de fórmula general I o IA o una sal del mismo en la preparación de una composición
5 para su utilización en un procedimiento de tratamiento terapéutico de un animal:



I



IA

en la que

X es H;

Y es un grupo saliente seleccionado de entre $-\text{OCOOR}^5$, $-\text{OCONHR}^6$, Cl, Br, I y $-\text{OSO}_2\text{R}^7$ en el que R^5 , R^6 y R^7 se
35 selecciona cada uno de entre C_{1-4} alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, C_{3-12} aralquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido;

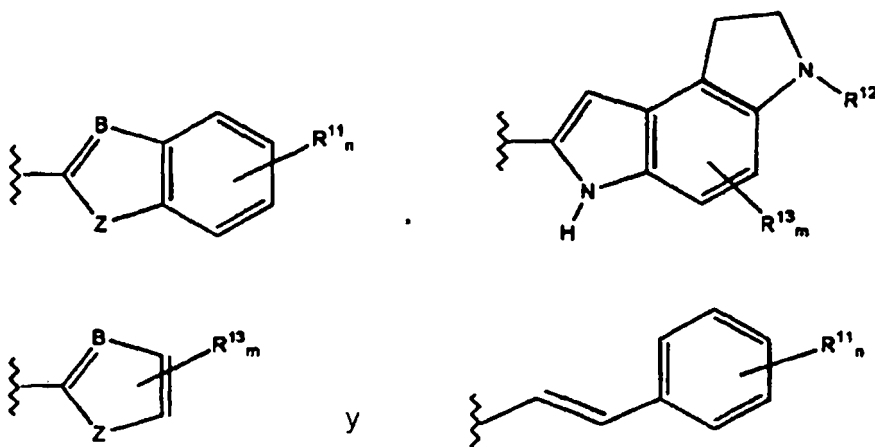
R^1 es $-\text{Ar}$, NH_2 , R^8 o OR^8 ;

R^2 y R^3 se selecciona cada uno independientemente de entre H, C_{1-4} alquilo, $-\text{OH}$, C_{1-4} alcoxi, $-\text{CN}$, Cl, Br, I, $-\text{NO}_2$,
40 $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOR}^9$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONHR}^{10}$, $-\text{NHCOOR}^{10}$ y $-\text{COOR}^{10}$;

R^4 se selecciona de entre H, C_{1-4} alquilo, CN, Cl, Br, I, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOR}^9$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONHR}^{10}$, $-\text{NHCOOR}^{10}$
y $-\text{COOR}^{10}$;

45 R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de entre C_{1-4} alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, C_{7-12} aral-
quilo y heteroarilo opcionalmente sustituido.

Ar se selecciona de entre



en la que

B es N o CR¹⁴;

Z es O, S-CH=CH-o-NH;

el o cada R¹¹ se selecciona de entre OH, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo -NO₂, -NH₂, -NHR¹⁷, -NR¹⁷₂, -N⁺R¹⁷₃, -CN, Cl, Br, I, -NHCOR¹⁵, -COOH, -CONHR¹⁶, -NHCOOR¹⁶ y COOR¹⁶;

n es un número entero dentro del intervalo 0 a 4;

R¹² es H, -COAr¹, -CONH₂, -COOH, -COR¹⁶ o COOR¹⁶;

el o cada R¹³ se selecciona de entre OH, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo, -NO₂, -NH₂, -NHR¹⁷, -NR¹⁷₂, -N⁺R¹⁷₃, -CN, Cl, Br, I, -NHCOR¹⁵, -COOH, -CONHR¹⁶, -NHCOOR¹⁶ y COOR¹⁶;

m es 0, 1 ó 2;

R¹⁴ se selecciona de entre OH, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo, -NO₂, -NH₂, -CN, Cl, Br, I, -NHCOR¹⁵, -COOH, -CONHR¹⁶, -COOR¹⁶, -NHCOOR¹⁶, y H;

R¹⁵ se selecciona de entre C₁₋₄ alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; C₇₋₁₂ aralquilo y Ar¹;

R¹⁶ se seleccionan de entre C₁₋₄ alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, C₇₋₁₂ aralquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R¹⁷ se selecciona de entre C₁₋₄ alquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y C₇₋₁₂ aralquilo; y

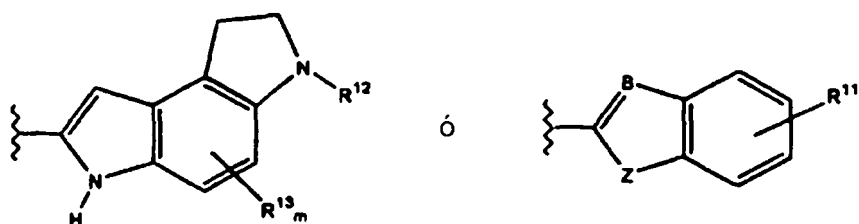
Ar¹ se selecciona de entre los mismos grupos que Ar, a condición de que no haya más de un grupo R¹¹ o R¹³ en cualquier anillo que incluya 1 grupo Ar¹.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que el animal es un ser humano.

3. Utilización según la reivindicación 1 ó 2, en la que el tratamiento es de un tumor.

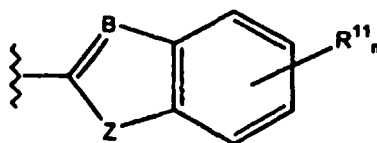
4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que Y es Cl.

5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que Ar¹ es



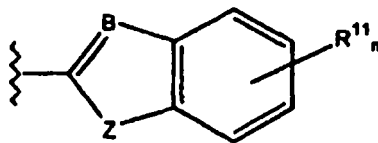
6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que R¹ es Ar.

7. Utilización según la reivindicación 6, en la que Ar es un grupo



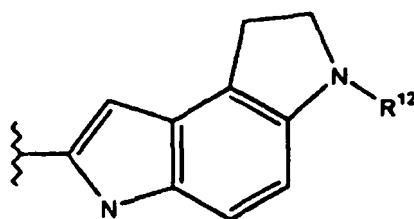
8. Utilización según la reivindicación 7, en la que n es por lo menos uno y uno de los grupos R¹¹ del grupo Ar es -NHCOAr¹.

9. Utilización según la reivindicación 8, en la que Ar^1 es un grupo



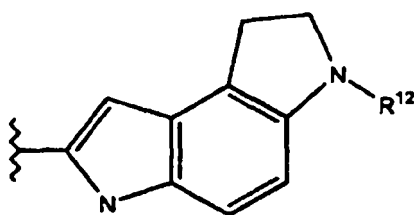
10. Utilización según la reivindicación 9, en la que, en Ar^1 , n es por lo menos 2 y R^{11} es distinto de -NHCOAr^1 , o n es 0.

11. Utilización según la reivindicación 6, en la que Ar es un grupo



12. Utilización según la reivindicación 11, en la que R^{12} es -COAr^1 .

13. Utilización según la reivindicación 12, en la que Ar^1 es un grupo



14. Utilización según la reivindicación 13, en la que, en Ar^1 , R^{12} es distinto de -COAr^1 .

15. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que R^2 es H.

16. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que R^3 es H.

17. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que R^4 es H.

18. Compuesto de fórmula general I tal como se ha definido anteriormente en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 17, para su utilización en el tratamiento terapéutico de un animal.

19. Compuesto según la reivindicación 18, seleccionado de entre:

1-(clorometil)-6-benzoil-3-((5-metoxi-1H-indol-2-il)carbonil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [3,2-e] indol; y

3-(clorometil)-1-[(5-metoxiindol-2-il) carbonil] indolita.

20. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general I tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 17 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

21. Compuesto de la fórmula IA tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 17.

22. Compuesto según la reivindicación 21, que es 1-((5-metoxi-1H-indol-2-il) carbonil)-4-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

23. Compuesto según la reivindicación 21 ó 22, para su utilización en el tratamiento terapéutico de un animal.

24. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 21 ó 22 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.