



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 840**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4406 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04030696 .1**

96 Fecha de presentación : **23.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1674457**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.06.2006**

54

Título: **Derivados de ácido escuárico con actividad antiproliferativa.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.11.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.11.2009

73

Titular/es: **GPC Biotech AG.**
Fraunhoferstrasse 20
82152 Martinsried, DE

72

Inventor/es: **Murthi, Krishna K.;**
Köstler, Roland;
Smith, Chase;
Brandstetter, Tilman y
Kluge, Arthur F.

74

Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 327 840 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido escuárico con actividad antiproliferativa.

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona derivados de ácido escuárico, en particular derivados de 3,4-diamino-ciclobut-3-eno-1,2-diona y tautómeros e isómeros de la misma, como un solo estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Estos compuestos muestran actividad antiproliferativa, incluyendo contra células tumorales, y son útiles en el tratamiento de enfermedades, incluyendo cánceres.

Antecedentes de la invención

Existe una fuerte necesidad de proporcionar composiciones, agentes farmacéuticos y/o medicamentos con actividad antiproliferativa. Estas composiciones, agentes farmacéuticos y/o medicamentos no sólo pueden poseer una fuerte actividad, sino que también pueden ejercer menos efectos secundarios en comparación con otros agentes antiproliferativos. Además, el espectro de tumores que responden al tratamiento con estas composiciones, agentes farmacéuticos y/o medicamentos puede ser amplio. Los ingredientes activos de este tipo pueden ser adecuados en la indicación mencionada como un solo agente, y/o en terapia combinada pueden estar relacionados con otros agentes terapéuticos, con radiación, con procedimientos operativos/quirúrgicos, tratamiento térmico o cualquier otro tratamiento conocido en las indicaciones mencionadas.

Uno o más de estos objetivos se consiguen, u otras ventajas se demuestran, proporcionando los compuestos de la presente invención como se definen en este documento. Los compuestos de la presente invención son derivados del ácido escuárico, en particular los compuestos de la presente invención son derivados de la 3,4-diamino-ciclobut-3-eno-1,2-diona.

Los compuestos de la presente invención pueden ser adecuados para la investigación pre-clínica o clínica adicional y el desarrollo dirigido al tratamiento de una diversidad de enfermedades incluyendo cánceres, enfermedades proliferativas, degenerativas y otras enfermedades. El desarrollo adicional de estas nuevas oportunidades terapéuticas proporcionadas por la presente invención daría como resultado una o más terapias eficaces, y fármacos comercializados para enfermedades particularmente debilitantes, incluyendo las enfermedades y trastornos indicados en el presente documento.

Se sabe que diversos derivados del ácido escuárico, sustituidos de una manera específica, tienen propiedades farmacológicamente útiles. En particular, se sabe que ciertos derivados del ácido escuárico poseen actividad antiproliferativa. Sin embargo, estos compuestos son estructuralmente distintos de los compuestos de la presente invención.

Se han descrito compuestos que comprenden restos de 3,4-diamino-ciclobut-3-eno-1,2-diona como agentes de apertura de los canales de potasio (J Med Chem (2000) 43, 1187; J Med Chem (2000) 43, 1203; WO 02/062761), como relajantes del músculo liso (documentos WO 96/15103, WO 96/14300, WO 95/14005), como agentes de unión a receptores de quimioquinas (documento WO 02/083624) o como agentes de unión al receptor de integrina (documentos WO 00/035864; US 6.420.396; US 6.677.360). El documento US 5.532.245 describe compuestos que comprenden un resto de 3,4-diamino-ciclobut-3-eno-1,2-diona. Se ha descrito que el uso clínico de los compuestos del documento US 5.532.245 está limitado a enfermedades susceptibles de tratamiento con relajantes del músculo liso tales como incontinencia urinaria o síndrome del intestino irritable. El documento WO00/35855 describe compuestos que comprenden restos de 3,4-diamino-ciclobut-3-eno-1,2-diona para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. El documento WO02/076926 describe compuestos que comprenden un resto de 3,4-diamino-ciclobut-3-eno-1,2-diona para el tratamiento de cánceres. El documento WO02/083624 describe compuestos que comprenden un resto un de 3,4-diamino-ciclobut-3-eno-1,2-diona para el tratamiento de cánceres. Los documentos WO01/47867, WO02/04426, WO02/10136 y WO02/4226 describen compuestos que comprenden restos de 3,4-diamino-ciclobut-3-eno-1,2-diona como antagonistas de integrina. Los compuestos de estas últimas aplicaciones llevan al menos dos sustituciones arilo o heteroarilo en un grupo amino del resto de 3,4-diamino-ciclobut-3-eno-1,2-diona y otra sustitución arilo o heteroarilo en el otro grupo amino del resto de 3,4-diamino-ciclobut-3-eno-1,2-diona. El documento US 6.677.360 describe restos de 3,4-diamino-ciclobut-3-eno-1,2-diona como antagonistas de integrina. Los compuestos de esta solicitud llevan al menos dos grupos fenileno dispuestos en tándem.

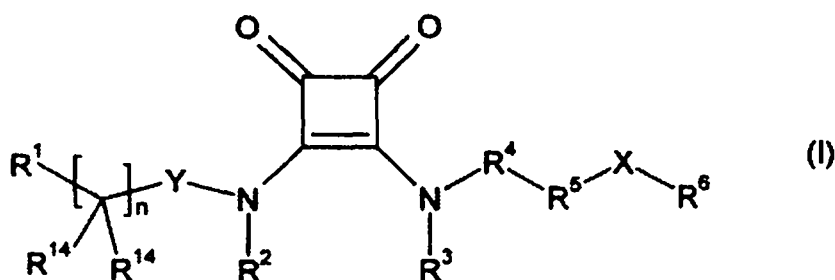
Sumario de la invención

En este documento se describen compuestos de fórmula general (I):

5

10

15



en la que:

20

n es de 0 a 4;

Y está ausente o es -O-, -NR¹⁴-, -S(=O)₂- o -C(=O)-;

25

R¹ es un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado, que está sustituido con p sustituyentes R⁷ (donde p es un número entero de 0 a 10), y además, un sustituyente de R¹ puede formar junto con R² un enlazador seleccionado entre el grupo que consiste en alquilenilo C₁-C₅ y alquenileno C₂-C₅;

30

cada uno de R² y R³ es independientemente hidrógeno o alquilo, arilo o aralquilo, pudiendo estar cada uno de estos grupos opcionalmente sustituido con m sustituyentes R⁸ (donde m es un número entero de 0 a 5),

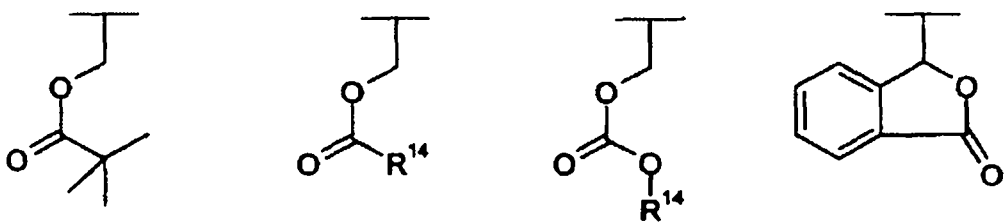
35

o R² y R³ junto con el grupo N-C=C-N pueden formar un sistema de anillos que tiene de 5 a 15 átomos en el anillo, seleccionados entre el grupo que consiste en carbono y (además de los dos átomos de nitrógeno que tienen R² y R³) de 0-3 átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde el sistema de anillos está sustituido con m sustituyentes R⁸ (donde m es un número entero de 0 a 5);

40

o cada uno de R² y R³ puede representar independientemente una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:

45



50

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -SO₂-, -C(=O)- y -NH-;

55

R⁵ es un resto enlazador seleccionado entre el grupo que consiste en alquilenilo C₂-C₁₀, alquenileno C₂-C₁₀, alquinileno C₂-C₁₀, -[alquilenilo C₀-C₅/alquenileno C₂-C₅/alquinileno C₂-C₅-(carbociclo)-alquilenilo C₀-C₅/alquenileno C₂-C₅/alquinileno C₂-C₅]-, -[alquilenilo C₀-C₅/alquenileno C₂-C₅/alquinileno C₂-C₅-(heterociclo)-alquilenilo C₀-C₅/alquenileno C₂-C₅/alquinileno C₂-C₅]-, estando el resto enlazador sustituido con k sustituyentes R⁹ (donde k es un número entero de 0 a 10);

60

X es un grupo A-B-C, en el que

A está ausente o es -O-, NR¹⁴- o -S-;

65

B está ausente o es -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=N-CN)- o -C(=N-NO₂)-;

C está ausente o es -O-, -NR¹⁴- o -S-;

ES 2 327 840 T3

R⁶ es un átomo de carbono o un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado, cada uno sustituido con hidrógeno y/o q sustituyentes R¹⁰ (donde q es un número entero de 0 a 10);

cada R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueni-
 5 alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalqueni-
 lo, haloalquilo, haloalqueni-
 lo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, -OR¹¹, -NHR¹¹, -NR¹¹R¹², -C
 (O)H, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)NHR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2),
 10 -S(O)₂OR¹¹, -R¹³-nitro, -R¹³-ciano, -R¹³-hidroxilo, -R¹³-amino, -R¹³-carboxi, -R¹³-OR¹¹, -R¹³-NHR¹¹, -R¹³-
 NR¹¹R¹², -R¹³-C(O)H, -R¹³-C(O)R¹¹, -R¹³-OC(O)R¹¹, -R¹³-C(O)OR¹¹, -R¹³-C(O)NHR¹¹, -R¹³-C(O)NR¹¹R¹²,
 -R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -R¹³-S(O)₂OR¹¹; -O-R¹³-nitro, -O-R¹³-ciano, -O-R¹³-hidroxilo, -O-R¹³-
 15 amino, -O-R¹³-carboxi, -O-R¹³-OR¹¹, -O-R¹³-NHM¹¹, -O-R¹³-NR¹¹R¹², -O-R¹³-C(O)H, -O-R¹³-C(O)R¹¹, -O-
 R¹³-OC(O)R¹¹, -O-R¹³-C(O)OR¹¹, -O-R¹³-C(O)NHR¹¹, -O-R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -O-R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X
 es de 0 a 2), -O-R¹³-S(O)₂OR¹¹; -N(R¹⁴)-R¹³-nitro, -N(R¹⁴)-R¹³-ciano, -N(R¹⁴)-R¹³-hidroxilo, -N(R¹⁴)-R¹³-
 20 amino, -N(R¹⁴)-R¹³-carboxi, -N(R¹⁴)-R¹³-OR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-NHR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-NR¹¹R¹², -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)
 H, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-OC(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)OR¹¹, -O-R¹³-N(R¹⁴)-C(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-
 C(O)OR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)NHR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -N(R¹⁴)-R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a
 2) o -N(R¹⁴)-R¹³-S(O)₂OR¹¹;

cada uno de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueni-
 20 nilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalqueni-
 lo, haloalquilo, haloalqueni-
 lo, heterociclilo y heterociclilalquilo, o si R¹¹ y R¹² están unidos los dos a un átomo de nitrógeno, junto con el átomo
 de nitrógeno forman un anillo de 5-7 miembros que consiste en carbono y 0-2 heteroátomos adicionales
 25 seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N (donde el N se une a un sustituyente adicional selec-
 cionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo), pudiendo estar el sistema de
 anillos parcialmente insaturado;

cada R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilenilo C₁-C₆, alqueni-
 30 lenilo C₂-C₆ y
 alquini-
 lenilo C₂-C₆;

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueni-
 35 lenilo, alquini-
 lenilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalqueni-
 lo, haloalquilo, haloalqueni-
 lo, heterociclilo y
 heterociclilalquilo;

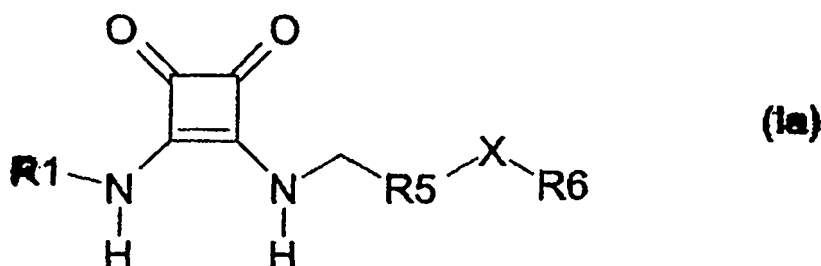
o tautómeros o isómeros de los mismos;

en forma de un solo estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros;

o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otras realizaciones descritas en este documento, si R1 es un grupo arilo o heteroarilo policíclico, condensado o
 no condensado, entonces n puede ser 5, mayor que 5, 7, mayor que 7, 9, mayor que 9, 11 o mayor que 11.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula general (Ia):



en la que

R¹ es 3-piridilo o 4-piridilo;

R⁵ es un resto enlazador seleccionado entre el grupo que consiste en alquilenilo C₂-C₁₀, alqueni-
 65 lenilo C₂-C₁₀, -[alquilenilo C₀-C₅/alqueni-
 lenilo C₂-C₅/alquini-
 lenilo C₂-C₅]- y -[alquilenilo C₀-C₅/alqueni-
 lenilo C₂-C₅/alquini-
 lenilo C₂-C₅]-, estando el resto enlazador sustituido con k sustituyentes R⁹ (donde k es un número
 entero de 0 a 10);

X está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S- y NH-;

ES 2 327 840 T3

R⁶ es un carbociclo o un heterociclo, donde dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-5 sustituyentes R¹⁰;

5 cada R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heterociclilo, heterocicli-
10 lalquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, -OR¹¹, -NMR¹¹, -NR¹¹R¹², -C(O)H, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)NHR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -S(O)₂OR¹¹, -R¹³-nitro, -R¹³-ciano, -R¹³-hidroxi, -R¹³-amino, -R¹³-carboxi, -R¹³-OR¹¹, -R¹³-NHR¹¹, -R¹³-NR¹¹R¹², -R¹³-C(O)H, -R¹³-C(O)R¹¹, -R¹³-OC(O)R¹¹, R¹³-
15 C(O)OR¹¹, -R¹³-C(O)NHR¹¹, -R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -R¹³-S(O)₂OR¹¹; -O-R¹³-nitro, -O-R¹³-ciano, -O-R¹³-hidroxilo, -O-R¹³-amino, -O-R¹³-carboxi, -O-R¹³-OR¹¹, -O-R¹³-NHR¹¹, -O-R¹³-NR¹¹R¹²-O-R¹³-C(O)H, -O-R¹³-C(O)R¹¹, -O-R¹³-OC(O)R¹¹, -O-R¹³-C(O)OR¹¹, -O-R¹³-C(O)NHR¹¹, -O-R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -O-R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -O-R¹³-S(O)₂OR¹¹; -N(R¹⁴)-R¹³-nitro, -N(R¹⁴)-R¹³-ciano, -N(R¹⁴)-R¹³-hidroxilo, -N(R¹⁴)-R¹³-amino, -N(R¹⁴)-R¹³-carboxi, -N(R¹⁴)-R¹³-OR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-NHR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-NR¹¹R¹², -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)H, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-OC(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)OR¹¹, -O-R¹³-N(R¹⁴)-C(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)OR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)NHR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -N(R¹⁴)-R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -N(R¹⁴)-R¹³-S(O)₂OR¹¹, (morfolin-4-il)-alquilo C₁-C₆ o (morfolin-4-il)-alcoxi C₁-C₆;

20 cada uno de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heterociclilo y heterocicli-
25 lalquilo, o si R¹¹ y R¹² están unidos los dos a un átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5-7 miembros que consiste en carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N (donde el N se une a un sustituyente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo), pudiendo estar el sistema de anillos parcialmente insaturado;

30 cada R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilenilo C₁-C₆, alquenilenilo C₂-C₆ y alquinilenilo C₂-C₆;

35 cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heterociclilo y heterocicli-
40 lalquilo;

o tautómeros de los mismos;

en forma de un solo estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros;

o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención para uso en terapia. En otros aspectos, la invención también proporciona los compuestos de la presente invención para usos profilácticos. En ciertas realizaciones, dicha terapia o uso profiláctico es el tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo, tal como un tumor o cáncer.

50 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un mamífero, por ejemplo un ser humano, que tiene un trastorno proliferativo, tal como un tumor o cáncer.

La presente invención también proporciona el uso de compuestos de la presente invención en terapia, por ejemplo para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, tal como cáncer.

55 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de una composición para destruir o inhibir el crecimiento de una célula, donde dicha célula puede ser una célula cancerosa, y donde dicha célula puede ser una célula *in vitro*, es decir, una célula cultivada *in vitro*.

60 También se describe en este documento un método para tratar a un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene, muestra o padece un trastorno o enfermedad proliferativa, tal como un tumor o cáncer, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

También se describe en este documento un método para el tratamiento profiláctico de un mamífero, preferiblemente un ser humano, cuya intención es reducir la frecuencia de, retrasar el comienzo de, o los síntomas de una afección médica, tal como un cáncer, en un sujeto con respecto a un sujeto que no recibe la composición.

65 También se describe en este documento un método para tratar o prevenir un trastorno o enfermedad proliferativa, tal como un tumor o cáncer, que comprende administrar a un individuo que lo necesita un compuesto de la presente invención.

La presente invención también proporciona un envase farmacéutico, donde dicho envase incluye un compuesto de la presente invención. El compuesto de la presente invención puede formularse junto con otro ingrediente farmacéutico.

ES 2 327 840 T3

Como alternativa, el compuesto de la presente invención y el otro ingrediente farmacéutico pueden formularse por separado y en cantidades de dosificación individuales.

5 En una realización preferida, los compuestos descritos y reivindicados en este documento muestran una inhibición de más del 20%, preferiblemente más del 30%, 50% o incluso el 80% del crecimiento de las células tumorales en el ensayo SRB, por ejemplo, el ensayo SRB descrito en este documento.

10 En otra realización preferida, los compuestos descritos y reivindicados en este documento muestran un valor de CI_{50} [μ M] <10, preferiblemente <1, <0,1, <0,02 o incluso 0,01, en la inhibición del crecimiento de células tumorales, por ejemplo, en el ensayo de CI_{50} descrito en este documento.

15 En otra realización preferida, los compuestos descritos y reivindicados en este documento conducen a una pérdida de viabilidad de células tumorales en un ensayo de supervivencia clonogénico, por ejemplo, en el ensayo de supervivencia clonogénico descrito en este documento.

20 En una realización, la célula tumoral respecto a la cual el compuesto muestra inhibición del crecimiento celular, o conduce a una pérdida de la viabilidad celular, es una célula tumoral obtenida a partir de una línea de células tumorales, por ejemplo, una célula seleccionada entre una célula A2780, una célula HCT-116, una célula PC-3, una célula SW-620, una célula MCF7 o una célula A-549.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

25 El término “alquilo” se refiere a grupos hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituidos, que tienen de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, incluyendo de 1 a aproximadamente 7 átomos de carbono. Estos grupos pueden estar o no estar ramificados. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo. Además, el término pretende incluir tanto grupos alquilo sin sustituir como sustituidos, refiriéndose estos últimos a restos alquilo que tienen uno o más sustituyentes hidrógeno reemplazados, pero sin limitación, por halógeno, hidroxilo, carbonilo, alcoxi, éster, éter, ciano, fosforilo, amino, imino, amido, sulfhidrilo, alquiltio, tioéster, sulfonilo, nitro, heterociclo, arilo o heteroarilo. También se entenderá por los especialistas en la técnica que los restos sustituidos pueden estar sustituidos por sí mismos siempre que sea apropiado. En ciertas realizaciones, los grupos alquilo están sin sustituir.

35 La expresión “alquilo inferior” se refiere a los grupos alquilo que tienen de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, y en ciertas realizaciones de 1 a 4 átomos de carbono, y el término “alcoxi inferior” se refiere a dichos grupos alquilo inferior unidos a un átomo de oxígeno. En ciertas realizaciones, los sustituyentes alquilo pueden ser sustituyentes alquilo inferior.

40 Las expresiones “alqueno” y “alquino” en este documento se refieren a grupos alqueno y alquino que tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, respectivamente. Las expresiones “alqueno” y “alquino” se refieren a grupos monovalentes. Las expresiones “alqueno” y “alquino” se refieren a los grupos divalentes correspondientes. Estos grupos pueden estar o no estar ramificados. Al menos uno de los enlaces de un grupo alqueno o un grupo alquino es un doble enlace, y los otros enlaces adicionales pueden ser enlaces sencillos o dobles enlaces. 45 Al menos uno de los enlaces de un grupo alquino o un grupo alquino es un triple enlace, y los otros enlaces adicionales pueden ser enlaces sencillos, dobles enlaces o triples enlaces. Los ejemplos de dichos grupos alqueno (y alquino) incluyen etenilo (etenilo), 1-propenilo (1-propenilo), 2-propenilo (2-propenilo), 1-butenilo (1-butenilo), 2-butenilo (2-butenilo), 3-butenilo (3-butenilo), 2-metil-1-propenilo (2-metil-1-propenilo), 2-metil-2-propenilo (2-metil-2-propenilo) y similares. Los ejemplos de dichos grupos alquino (y alquino) incluyen etinilo (etinilo), 1-propinilo (1-propinilo), 2-propinilo (2-propinilo) y así sucesivamente. Además, los términos pretenden incluir tanto grupos alqueno y alqueno sustituidos como sin sustituir. Los grupos alqueno y alqueno sustituidos se refieren a restos alqueno y alqueno que tienen uno o más sustituyentes hidrógeno reemplazados, pero sin limitación, por halógeno, hidroxilo, carbonilo, alcoxi, éster, éter, ciano, fosforilo, amino, imino, amido, sulfhidrilo, alquiltio, tioéster, sulfonilo, nitro, heterociclo, arilo o heteroarilo. Lo mismo se aplica para grupos alquino 50 y alquino, que pueden estar sin sustituir o sustituidos con los sustituyentes indicados anteriormente. En ciertas realizaciones, los grupos alqueno, alquino, alqueno y alquino están sin sustituir.

55 También debe entenderse por los especialistas en la técnica que los restos sustituidos pueden estar sustituidos por sí mismos siempre que sea apropiado.

60 Los términos “cicloalquilo” y “bicicloalquilo” se refieren a cualquier sistema de anillos hidrocarbonados cíclicos, saturados, estables y opcionalmente sustituidos, que puede contener de 3 a aproximadamente 12 carbonos por anillo. Los grupos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, dodecilo, norbornilo, biclono, o tetrahidronaftilo (tetralina) y adamantilo. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más grupos alquilo como se ha descrito anteriormente, o uno o más de los grupos descritos anteriormente como sustituyentes para grupos alquilo. En ciertas realizaciones, los grupos cicloalquilo y bicicloalquilo están sin sustituir.

ES 2 327 840 T3

El término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “arilo” pretende indicar cualquier resto aromático, monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido, que puede contener de 3 a aproximadamente 12 miembros por anillo. Esto incluye anillos de benceno opcionalmente sustituidos o sistemas de anillos de benceno opcionalmente sustituidos condensados con uno o más anillos de benceno opcionalmente sustituidos, para formar, por ejemplo, sistemas de anillos de antraceno, fenantreno o naftaleno, o condensados con anillos de heteroarilo. Los restos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0 a aproximadamente 10 sustituyentes, y en ciertas realizaciones más de 10 sustituyentes. Dichos sustituyentes pueden seleccionarse entre un grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfanilo, alquil C₁-C₆-sulfenilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilamino, arilsulfonoamino, alquilcarboxi, alquilcarboxiamida, oxo, hidroxilo, mercapto, amino (opcionalmente sustituido con alquilo, arilo o heteroarilo), carboxi, tetrazolilo, carboxamida, carbamoilo (opcionalmente sustituido con alquilo, arilo o heteroarilo), aminosulfonilo, acilo, aroilo, aroilamino, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, alcocarbonilo, nitro, ciano, halo, heteroarilo, heterociclilo, arilo, ureido, arilureido, alquilureido, cicloalquilureido, alquiltiureido, ariloxi, aralcoxi o -O(CH₂)_nCOOH, -(CH₂)_nCOOH, -C(O)O(CH₂)_nR, -(CH₂)_nN(H)C(O)OR o -N(R')S(O)₂R donde n es 1-4 y R es -H, alquilo, arilo o heteroarilo, permitiéndose múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de grupos “heteroarilo” usados en este documento incluyen furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxo-piridilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, indazolilo y versiones sustituidas de los mismos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, p-tolilo, 4-metoxifenilo, 4-terc-butoxifenilo, 3-metiltetoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 3-acetamidofenilo, 4-acetamidofenilo, 2-metil acetamidofenilo, 2-metil aminofenilo, 3-metil aminofenilo, 2-amino metilfenilo, 2,4-dimetil aminofenilo, 4-hidroxifenilo, 3-metil hidroxifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 3-amino-1-naftilo, 2-metil amino naftilo, 6-amino naftilo, 4,6-dimetoxi naftilo y similares. En ciertas realizaciones, los restos arilo están sin sustituir. Los restos arilo que no contienen ningún heteroátomo se denominan restos “homoarilo”. Los restos heteroarilo y restos homoarilo son restos arilo.

Como se usa en este documento, el término “heteroarilo” se refiere a cualquier resto aromático mono- o policíclico, estable y opcionalmente sustituido, que contiene uno o más heteroátomos nitrógeno, azufre, y/u oxígeno, donde los N-óxidos y óxidos y dióxidos de azufre son sustituciones heteroaromáticas permisibles. Los restos heteroarilo pueden contener de 3 a aproximadamente 12 miembros por anillo y pueden estar opcionalmente sustituidos con 0 a aproximadamente 10 sustituyentes, y en ciertas realizaciones más de 10 sustituyentes. Dichos sustituyentes pueden seleccionarse entre un grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfanilo, alquil C₁-C₆-sulfenilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilamino, arilsulfonoamino, alquilcarboxi, alquilcarboxiamida, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, arilo o heteroarilo, carboxi, tetrazolilo, carboxamida, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, arilo o heteroarilo, aminosulfonilo, acilo, aroilo, aroilamino, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, alcocarbonilo, nitro, ciano, halo, heteroarilo, heterociclilo, arilo, ureido, arilureido, alquilureido, cicloalquilureido, alquiltiurea, ariloxi, aralcoxi, o -O(CH₂)_nCOOH, -(CH₂)_nCOOH, -C(O)O(CH₂)_nR, -(CH₂)_nN(H)C(O)OR o -N(R')S(O)₂R donde n es 1-4 y R es -H, alquilo, arilo o heteroarilo, permitiéndose múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de grupos “heteroarilo” usados en este documento incluyen furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxo-piridilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, indazolilo, y versiones sustituidas de los mismos. En ciertas realizaciones, los restos heteroarilo están sin sustituir.

Como se usa en este documento, “carbociclo” o “resto carbocíclico” pretende indicar cualquier sistema monocíclico o policíclico, estable, que consta de átomos de carbono, cualquiera de los cuales puede estar saturado o parcialmente insaturado o ser aromático. Cada anillo puede comprender entre 3 y aproximadamente 12 miembros. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, biciclooctanos, tales como [3.3.0]biciclooctano, biciclononanos, tales como [4.3.0]biciclononano, biciclodecanos (decalinas), tales como [4.4.0]biciclodecano (decalina), biciclooctanos, tales como [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo o tetrahidronaftilo (tetralina). Un carbociclo puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores. En ciertas realizaciones, los carbociclos y restos carbocíclicos están sin sustituir. En los términos “carbociclo” o “resto carbocíclico” se incluyen restos arilo.

Como se usa en este documento, el término “heterociclo” o “sistema heterocíclico” pretende indicar cualquier sistema estable de anillos monocíclicos o policíclicos, pudiendo estar cualquier anillo del mismo saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático/heteroarilo), y que consta de átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Cada anillo puede comprender entre 3 y aproximadamente 12 miembros. Los anillos heterocíclicos descritos en este documento pueden estar sustituidos sobre carbono o sobre un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable, incluyendo uno o más de los sustituyentes anteriores. En ciertas realizaciones, un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. En ciertas realizaciones, cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo supera 1, entonces no es necesario que estos heteroátomos sean adyacentes entre sí. En realizaciones particulares, el número total de átomos de S en el heterociclo no es mayor que 1. En ciertas realizaciones, los heterociclos y sistemas heterocíclicos están sin sustituir.

Como se usa en este documento, la expresión “sistema heterocíclico aromático” pretende indicar cualquier sistema monocíclico o policíclico, estable, opcionalmente sustituido, en el que cada anillo puede comprender entre 3 y aproximadamente 12 miembros, y que consta de átomos de carbono y de 1 a aproximadamente 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En ciertas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, 1H-indazolilo, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidonilo, 4H-quinolizínico, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridínico, azocínico, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, P-carbolínico, cromanilo, cromenilo, cinnolínico, decahidroquinolínico, 2H,6H-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidínico, imidazolínico, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolínico, indolizínico, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolínico, isoindolilo, isoquinolínico, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridínico, octahidroisoquinolínico, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidínico, oxazolilo, oxazolidíniperimidínico, fenantridínico, fenantrolínico, fenarsazínico, fenazínico, fenotiazínico, fenoxatiínico, fenoxazinilo, ftalazínico, piperazínico, piperidínico, pteridínico, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridínico, purínico, piranilo, pirazínico, pirazolidínico, pirazolinilo, pirazolilo, piridazínico, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridínico, piridilo, pirimidínico, pirrolidínico, pirrolínico, pirrolilo, quinazolínico, quinolínico, 4H-quinolizínico, quinoxalínico, quinuclidínico, carbolínico, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolínico, tetrahidroquinolínico, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrénico, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, xantenilo. Los heterociclos preferidos incluyen, pero sin limitación, piridínico, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, bencimidazolilo, 1H-indazolilo, oxazolidínico, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolínico o isatinoilo. También se incluyen compuestos de anillo condensado y espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores. En ciertas realizaciones, los sistemas heterocíclicos aromáticos están sin sustituir.

“Sustituido” pretende indicar que uno o más hidrógenos del átomo o grupo indicado en la expresión que usa “sustituido” se reemplazan por una selección del grupo o grupos indicados, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo indicado, o la del átomo apropiado del grupo que se sustituye, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es un grupo ceto u oxo (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos del átomo. Los sustituyentes ceto/oxo no son sustituyentes directos de restos aromáticos. Los sustituyentes ejemplares incluyen, por ejemplo, un alquilo, un perfluoroalquilo (tal como trifluorometilo), un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfinato, un amino, un amido, un amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un carbocíclico, un heterocíclico, un aralquilo, un heteroaralquilo o un resto aromático o heteroaromático. Se entenderá por los especialistas en la técnica que los sustituyentes, tales como heterocíclico, arilo, alquilo, etc., pueden estar sustituidos por sí mismos, si es apropiado.

El término “CI50”, como se usa en este documento, se refiere a concentraciones a las que se inhibe en un 50% una actividad medible, fenotipo o respuesta, por ejemplo crecimiento de células tales como células tumorales. Los valores de CI50 pueden estimarse a partir de una curva de respuesta a la dosis apropiada, por ejemplo a simple vista o mediante el uso de un software apropiado estadístico o de ajuste de curvas. Con mayor exactitud, los valores de CI50 pueden determinarse usando análisis de regresión no lineal.

Como se usa en este documento, un “individuo” se refiere a un organismo multicelular, por ejemplo un animal tal como un mamífero, incluyendo un primate. Además de los primates, tales como seres humanos, de acuerdo con el método de la presente invención pueden tratarse una diversidad de otros mamíferos. Por ejemplo, pueden usarse mamíferos que incluyen, pero sin limitación, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedoras o murinas.

Como se usa en este documento, un “trastorno proliferativo” o una “enfermedad proliferativa” incluye una enfermedad o trastorno que afecta al proceso de crecimiento, diferenciación o proliferación celular. Como se usa en este documento, un “proceso de crecimiento, diferenciación o proliferación celular” es un proceso por el que una célula aumenta en número, tamaño o contenido, por el que una célula desarrolla un conjunto especializado de características que difieren de las de otras células, o por el que una célula se acerca o se aleja de un sitio o estímulo particular. Un proceso de crecimiento, diferenciación o proliferación celular incluye el transporte y degradación de aminoácidos y otros procesos metabólicos de una célula. Un trastorno de la proliferación celular puede caracterizarse por un crecimiento, proliferación, diferenciación o migración celular regulados de forma aberrante. Los trastornos de proliferación celular incluyen enfermedades o trastornos tumorigénicos. Como se usa en este documento, una “enfermedad o trastorno tumorigénico” incluye una enfermedad o trastorno caracterizado por el crecimiento, proliferación, diferenciación, adhesión o migración celular regulado de forma aberrante, que puede dar como resultado la producción o una tendencia a producir tumores. Como se usa en este documento, un “tumor” incluye una masa de tejido benigna o maligna. Los ejemplos de trastornos del crecimiento o proliferación celular incluyen, pero sin limitación, tumores, cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades fúngicas, trastornos neurodegenerativos y enfermedades cardiovasculares.

Como se usan en este documento, las expresiones “anti-canceroso” o “anti-proliferativo” se refieren a compuestos con propiedades anti-cancerosas y anti-proliferativas, respectivamente. Estos agentes incluyen, pero sin limitación,

altretamina, busulfán, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalán, tiotepa, cladribina, fluorouracilo, floxuridina, gemcitabina, tioguanina, pentostatina, metotrexato, 6-mercaptopurina, citarabina, carmustina, lomustina, estreptozotocina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, iproplatino, tetraplatino, lobaplatino, JM216, JM335, satraplatino, fludarabina, aminoglutetimida, flutamida, goserelina, leuprolida, acetato de megestrol, acetato de ciproterona, tamoxifeno, anastrozol, bicalutamida, dexametasona, dietilstilbestrol, prednisona, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxirubicina, idarubicina, mitoxantrona, losoxantrona, mitomicina-c, plicamicina, paclitaxel, docetaxel, topotecano, irinotecano, 9-amino camptotecano, 9-nitro camptotecano, GS-211, JM 118, etopósido, tenipósido, vinblastina, vincristina, vinorelbina, procarbazona, asparaginasa, pegaspargasa, octeotida, estramustina y hidroxiurea. Dichos términos también incluyen, pero sin limitación, otros agentes terapéuticos de moléculas no pequeñas, tales como anticuerpos, por ejemplo 1D09C3 y otros anticuerpos anti-HLA-DR como los que se describen en los documentos WO 01/87337 y WO 01/97338, Rituxan como se describe en las patentes de Estados Unidos 5.736.137, 5.776.456, 5.843.437, 4D5, Mab225, C225, Daclizumab (Zenapax), Antegren, CDP 870, CMB-401, MDX-33, MDX-220, MDX-477, CEA-CIDE, AHM, Vitaxin, 3622W94, Therex, SG1,1, IDEC-131, HU-901, Mylotarg, Zamil (SMART M195), MDX-210, Humicade, LymphoCIDE, ABX-EGF, 17-1A, Trastuzumab (Herceptin[®]), rhuMAB, Epratuzumab, Cetuximab (Erbix[®]), Pertuzumab (Omnitarg[®], 2C4), R3, CDP860, Bevacizumab (Avastin[®]), tositumomab (Bexxar[®]), Ibritumomab tiuxetano (Zevalin[®]), M195, 1D10, Hu1D10 (Remitogen[®], apolizumab), Danton/DN1924, un anticuerpo "HD" tal como HD4 o HD8, CAMPATH-1 y CAM-PATH-1H u otras variantes, fragmentos, conjugados, derivados y modificaciones de los mismos, u otras composiciones equivalentes con propiedades mejoradas u optimizadas, y proteínas o péptidos, por ejemplo los que se describen en Trends in Biotechnology (2003), 21(12), p.556-562.

Como se usa en este documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en las que se modifica el compuesto de partida, preparando sales de ácidos o de bases del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario convencionales del compuesto de partida formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos.

Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto de partida que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, EtOAc, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia.

Cualquier sal que mantenga la actividad biológica deseada de los compuestos contenidos en este documento y que muestre efectos indeseados o toxicológicos mínimos o nulos pretende incluirse aquí. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las que se obtienen a partir de ácidos y bases orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables. Los ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también encuentran uso en este documento, por ejemplo, en la síntesis y/o purificación de los compuestos de interés. Por lo tanto, todas las "sales" también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los ejemplos no limitantes de sales adecuadas incluyen las que se obtienen a partir de ácidos inorgánicos, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido bicarbónico, ácido carbónico; y sales formadas con ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido malónico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido tósico, ácido metansulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido α -cetoglutámico, ácido β -glicerofosfórico y ácido poligalacturónico. Las sales adecuadas incluyen las que se obtienen a partir de metales alcalinos tales como litio, potasio y sodio, a partir de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, así como a partir de otros ácidos bien conocidos por los especialistas en la técnica farmacéutica. Otras sales adecuadas incluyen las que se obtienen a partir de cationes metálicos tales como cinc, bismuto, bario o aluminio, o con un catión formado a partir de una amina, tales como amoniaco, N,N-dibenciletildiamina, D-glucosamina, tetraetilamonio o etilendiamina. Además, las sales adecuadas incluyen las que se obtienen a partir de una combinación de ácidos y bases, tales como, por ejemplo, una sal tanato de cinc.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en este documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin inducir toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesivas u otro problema o complicación en relación a una proporción beneficio/riesgo razonable.

ES 2 327 840 T3

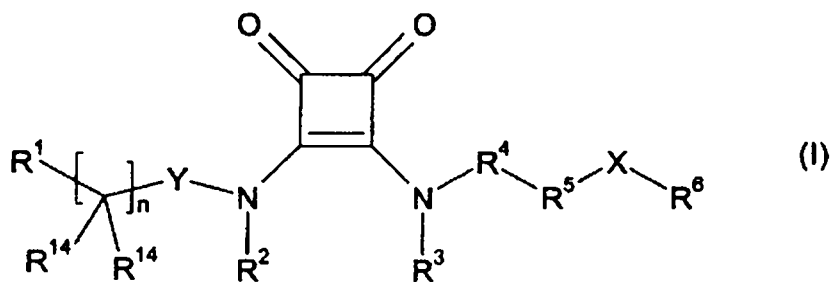
Se entenderá que las expresiones “administrado”, “administración” y “administrar” un compuesto significan proporcionar cualquier compuesto de los métodos de la invención a un individuo que necesita tratamiento.

La expresión “*in vitro*” se refiere a una entidad biológica, un proceso biológico o una reacción biológica que se produce fuera del cuerpo en condiciones artificiales. Por ejemplo, un cultivo celular *in vitro* se entiende como un cultivo celular en un medio que se encuentra fuera del cuerpo, por ejemplo, en un tubo de ensayo o en una placa de microtitulación.

La expresión “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica, fisiológica, farmacológica, terapéutica o médica de una célula, tejido, sistema, cuerpo, animal, individuo, paciente o ser humano que se persigue por el investigador, científico, especialista en farmacología, farmacéutico, veterinario, doctor en medicina u otro médico, por ejemplo, que disminuye los efectos/síntomas de un trastorno, tal como un trastorno proliferativo, tal como, por ejemplo, cáncer o tumor, o destruye o inhibe el crecimiento de una célula proliferativa, tal como una célula tumoral.

La expresión “tratado adicionalmente”, “administrar adicionalmente” o “administrado adicionalmente”, se refiere a que los diferentes agentes terapéuticos pueden administrarse juntos, de forma alternativa o de forma intermitente. Dicha administración adicional puede separarse temporal o espacialmente, por ejemplo, puede realizarse en momentos diferentes, en días diferentes o por vías o rutas de administración diferentes.

Los compuestos descritos en este documento tiene la fórmula general (I):



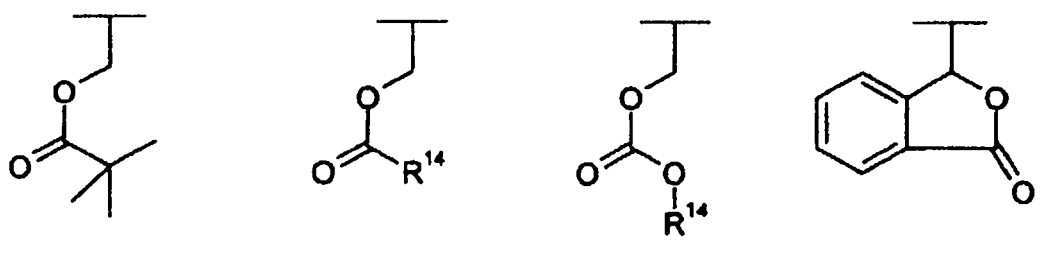
en la que:

n es de 0 a 4;

Y está ausente o es -O-, -NR¹⁴-, -S(=O)₂- o -C(=O)-;

R¹ es un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado, que está sustituido con p sustituyentes R⁷ (donde p es un número entero de 0 a 10), y además, un sustituyente de R¹ puede formar junto con R² un enlazador seleccionado entre el grupo que consiste en alquilenos C₁-C₅ y alquenileno C₂-C₅;

cada uno de R² y R³ es independientemente hidrógeno o alquilo, arilo o aralquilo, pudiendo estar cada uno de estos grupos opcionalmente sustituido con m sustituyentes R⁸ (donde m es un número entero de 0 a 5), o R² y R³ junto con el grupo N-C=C-N pueden formar un sistema de anillos que tiene de 5 a 15 átomos en el anillo, seleccionados entre el grupo que consiste en carbono y (además de los dos átomos de nitrógeno que tienen R² y R³) 0-3 átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde el sistema de anillos está sustituido con m sustituyentes R⁸ (donde m es un número entero de 0 a 5); o cada uno de R² y R³ puede representar independientemente una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -SO₂-, -C(=O)- y -NH-;

ES 2 327 840 T3

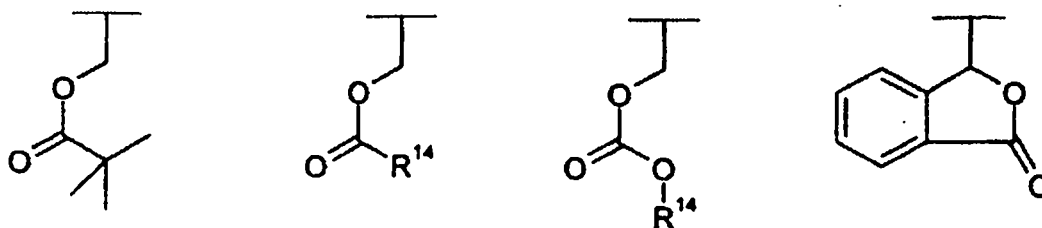
- 5 R^5 es un resto enlazador seleccionado entre el grupo que consiste en alquileo C_2-C_{10} , alquilenilo C_2-C_{10} , alquinileno C_2-C_{10} , -[alquileo C_0-C_5 /alquilenilo C_2-C_5 /alquinileno C_2-C_5 -(carbociclo)-alquileo C_0-C_5 /alquilenilo C_2-C_5 /alquinileno C_2-C_5]- y -[alquileo C_0-C_5 /alquilenilo C_2-C_5 /alquinileno C_2-C_5 -(heterociclo)-alquileo C_0-C_5 /alquilenilo C_2-C_5 /alquinileno C_2-C_5]-, estando el resto enlazador sustituido con k sustituyentes R^9 (donde k es un número entero de 0 a 10);
- 10 X es un grupo A-B-C, en el que
 A está ausente o es -O-, -NR¹⁴- o -S-;
 B está ausente o es -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=N-CN)- o -C(=N-NO₂)-;
 C está ausente o es -O-, -NR¹⁴- o -S-;
- 15 R^6 es un átomo de carbono o un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado, cada uno sustituido con hidrógeno y/o q sustituyentes R^{10} (donde q es un número entero de 0 a 10);
- 20 cada R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquiniilo, alcoxi, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalqueniilo, haloalquiniilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, -OR¹¹, -NHR¹¹, -NR¹¹R¹², -C(O)H, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)NHR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -S(O)₂OR¹¹, -R¹³-nitro, -R¹³-ciano, -R¹³-hidroxilo, -R¹³-amino, -R¹³-carboxi, -R¹³-OR¹¹, -R¹³-NHR¹¹, -R¹³-NR¹¹R¹², -R¹³-C(O)H, -R¹³-C(O)R¹¹, -R¹³-OC(O)R¹¹, -R¹³-C(O)OR¹¹, -R¹³-C(O)NHR¹¹, -R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -R¹³-S(O)₂OR¹¹; -O-R¹³-nitro, -O-R¹³-ciano, -O-R¹³-hidroxilo, -O-R¹³-amino, -O-R¹³-carboxi, -O-R¹³-OR¹¹, -O-R¹³-NHR¹¹, -O-R¹³-NR¹¹R¹², -O-R¹³-C(O)H, -O-R¹³-C(O)R¹¹, -O-R¹³-OC(O)R¹¹, -O-R¹³-C(O)OR¹¹, -O-R¹³-C(O)NHR¹¹, -O-R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -O-R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -O-R¹³-S(O)₂OR¹¹; -N(R¹⁴)-R¹³-nitro, -N(R¹⁴)-R¹³-ciano, -N(R¹⁴)-R¹³-hidroxilo, -N(R¹⁴)-R¹³-amino, -N(R¹⁴)-R¹³-carboxi, -N(R¹⁴)-R¹³-OR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-NHR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-NR¹¹R¹², N(R¹⁴)-R¹³-C(O)H, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-OC(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)OR¹¹, -O-R¹³-N(R¹⁴)-C(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)OR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)NHR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -N(R¹⁴)-R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2) y -N(R¹⁴)-R¹³-S(O)₂OR¹¹;
- 30 cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquiniilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalqueniilo, haloalquiniilo, heterociclilo y heterociclicilalquilo, o si R^{11} y R^{12} están unidos los dos a un átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5-7 miembros que consiste en carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N (donde el N se une a un sustituyente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo), pudiendo estar el sistema de anillos parcialmente insaturado;
- 40 cada R^{13} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquileo C_1-C_6 , alquilenilo C_2-C_6 y alquinileno C_2-C_6 ;
- 45 cada R^{14} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquiniilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalqueniilo, haloalquiniilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo;
- 50 o tautómeros o isómeros de los mismos;
- en forma de un solo estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros;
- o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o no farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 55 n es un número entero de 0 a 4. En otras realizaciones de la invención, si R^1 es un grupo arilo o heteroarilo policíclico, condensado o no condensado, entonces n puede ser 5, mayor que 5, 7, mayor que 7, 9, mayor que 9, 11 o mayor que 11.
- 60 R^1 es un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico, condensado o no condensado, que está sustituido con p sustituyentes R^7 (donde p es un número entero de 0 a 10). Los grupos arilo y heteroarilo se conocen por el especialista en la técnica y además se definen en este documento. Los restos arilo y/o heteroarilo pueden estar sustituidos con p sustituyentes R^7 , donde p es un número entero de 0 a 10. Además, los restos arilo y/o heteroarilo también pueden estar sustituidos con restos arilo y/o heteroarilo adicionales. Los restos arilo y/o heteroarilo adicionales pueden estar sustituidos por sí mismos. Si R^1 es un grupo arilo, condensado o no condensado, este grupo R^1 puede estar sustituido con un grupo arilo o un grupo heteroarilo. De forma análoga, si R^1 es un grupo heteroarilo (condensado o no condensado), este grupo R^1 puede estar sustituido con un grupo heteroarilo o un grupo arilo. Si R^1 es un sistema de anillos policíclicos condensados, cada anillo individual puede ser homoarilo o heteroarilo.
- 65

ES 2 327 840 T3

Además, un sustituyente de R¹ puede formar junto con R² un enlazador seleccionado entre el grupo que consiste en alquilenilo C₁-C₅ y alquenileno C₂-C₅.

Y está ausente o es -O-, -NR¹⁴-, -S(=O)₂- o -C(=O)-. En algunos aspectos de la invención, n es cero e Y está ausente.

Cada uno de R² y R³ es independientemente hidrógeno o alquilo, tal como metilo u otros restos alquilo como se han definido en este documento, arilo o aralquilo, pudiendo estar cada uno de estos grupos opcionalmente sustituido con m sustituyentes R⁸ (donde m es un número entero de 0 a 5), o R² y R³ junto con el grupo N-C=C-N pueden formar un sistema de anillos que tiene de 5 a 15 átomos en el anillo, seleccionados entre el grupo que consiste en carbono y (además de los dos átomos de nitrógeno que tienen R² y R³) 0-3 átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde el sistema de anillos está sustituido con m sustituyentes R⁸ (donde m es un número entero de 0 a 5). Cada uno de R² y R³ también puede representar independientemente una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:



También se incluyen dentro del alcance de la presente invención formas de profármaco de los compuestos de la presente invención. R² y R³ de los compuestos de la presente invención pueden modificarse para que representen formas de profármacos de estos compuestos. Dichas formas de profármacos pueden convertirse en un fármaco de partida farmacológicamente activo *in vivo*.

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -SO₂-, -C(=O)- y NH-. R⁴ también puede representar cualquier átomo que no esté sustituido. R⁴ también puede representar cualquier átomo que esté sustituido únicamente con restos hidrógeno. R⁴ también puede representar cualquier átomo que esté sustituido únicamente con restos ce-to/oxo. R⁴ también puede representar cualquier átomo que esté sustituido. R⁴ también puede representar cualquier átomo que esté sin sustituir pero que tenga uno o más pares de electrones libres.

R⁵ es un resto enlazador seleccionado entre el grupo que consiste en alquilenilo C₂-C₁₀, alquenileno C₂-C₁₀, alquini-leno C₂-C₁₀, -[alquilenilo C₀-C₅/alquenileno C₂-C₅/alquinileno C₂-C₅-(carbociclo)-alquilenilo C₀-C₅/alquenileno C₀-C₅/alquinileno C₂-C₅]- y -[alquilenilo C₀-C₅/alquenileno C₂-C₅/alquinileno C₂-C₅-(heterociclo)-alquilenilo C₀-C₅/alque-nileno C₂-C₅/alquinileno C₂-C₅]-, estando el resto enlazador sustituido con k sustituyentes R⁹ (donde k es un número entero de 0 a 10). El carbociclo del enlazador R⁵ puede ser un homoarilo. El resto homoarilo puede ser un fenilo. Si R⁵ comprende un sistema de anillos, dicho sistema de anillos puede unirse a otras partes del compuesto de cualquier manera posible. Por ejemplo, si el sistema de anillos de R⁵ comprende un anillo de seis miembros, los elementos uni-dos a dicho anillo de seis miembros pueden unirse en la posición *orto*, en la posición *meta* o en la posición *para*. Será evidente para el especialista que existen opciones similares de sustituyentes de unión a sistemas de anillos distintos de sistemas de anillos de seis miembros, todas ellas incorporadas en este documento.

La expresión "alquilenilo C₀-C₅/alquenileno C₂-C₅/alquinileno C₂-C₅" indica un resto que puede seleccionarse entre cualquiera del grupo que consiste en alquilenilo C₀-C₅, alquenileno C₂-C₅ y alquinileno C₂-C₅. En una realización en la que el grupo alquilenilo de un sustituyente R⁵ es un alquilenilo C₀, los sustituyentes R⁴ y/o R⁶ pueden unirse directamente al resto cíclico de R⁵.

X es un grupo A-B-C, en el que

A está ausente o es -O-, -NR¹⁴- o -S-;

B está ausente o es -C(=O)-, -S(=O)-, S(=O)₂-, -C(=N-CN)- o -C(=N-NO₂)-; y

C está ausente o es -O-, -NR¹⁴- o -S-.

En algunos aspectos de la invención, B y/o C están ausentes. En algunos aspectos de la invención, A es -O-, -NR¹⁴- o -S-. En algunos aspectos de la invención, A es NH-. En otros aspectos de la invención, A está ausente. Si B y C están ausentes, A puede estar ausente o seleccionarse entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -NH-. Por lo tanto, si B y C están ausentes, X está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S- y NH-.

R⁶ es un átomo de carbono o un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado, cada uno sustituido con hidrógeno y/o q sustituyentes R¹⁰, donde q es un número entero de 0 a 10. R⁶ también puede ser un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado, condensado, cada uno sustituido con hidrógeno y/o q sustituyentes R¹⁰, donde q es un número

ES 2 327 840 T3

entero de 0 a 10. Dependiendo del tamaño del sistema de anillos condensados, dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado, condensado, también puede estar sustituido con más de 10 sustituyentes R¹⁰.

Si R⁶ es un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado, dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado también puede estar sustituido con otros carbociclos o heterociclos saturados o insaturados, o carbociclo o heterociclo saturado o insaturado condensado. Esos otros carbociclos o heterociclos saturados o insaturados, o carbociclo o heterociclo saturado o insaturado condensado, pueden estar sustituidos por sí mismos de acuerdo con ello.

De forma análoga, si R⁶ es un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado condensado, dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado condensado también puede estar sustituido con otros carbociclos o heterociclos saturados o insaturados, o carbociclo o heterociclo saturado o insaturado condensado. Esos otros carbociclos o heterociclos saturados o insaturados, o carbociclo o heterociclo saturado o insaturado condensado, pueden estar sustituidos por sí mismos.

En algunos aspectos de la invención, R⁶ es fenilo. En otros aspectos de la invención, R⁶ es hidroxifenilo. En otros aspectos más de la invención, R⁶ es fenilo o hidroxifenilo, donde dicho fenilo o hidroxifenilo está sin sustituir. En otros aspecto más de la invención, R⁶ es 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo.

R⁶ puede estar sustituido con hidrógeno y/o q sustituyentes R¹⁰, donde q es un número entero de 0 a 10. En realizaciones particulares, R⁶ está sustituido con 0-5 sustituyentes R¹⁰. R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, -OR¹¹, -NHR¹¹, -NR¹¹R¹², C(O)H, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)NHR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -S(O)₂OR¹¹, -R¹³-nitro, -R¹³-ciano, -R¹³-hidroxilo, -R¹³-amino, -R¹³-carboxi, -R¹³-OR¹¹, -R¹³-NHR¹¹, -R¹³-NR¹¹R¹², -R¹³-C(O)H, -R¹³-C(O)R¹¹, -R¹³-OC(O)R¹¹, -R¹³-C(O)OR¹¹, -R¹³-C(O)NHR¹¹, -R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -R¹³-S(O)₂OR¹¹; -O-R¹³-nitro, -O-R¹³-ciano, -O-R¹³-hidroxilo, -O-R¹³-amino, -O-R¹³-carboxi, -O-R¹³-OR¹¹, -O-R¹³-NHR¹¹, -O-R¹³-NR¹¹R¹², -O-R¹³-C(O)H, -O-R¹³-C(O)R¹¹, -O-R¹³-OC(O)R¹¹, -O-R¹³-C(O)OR¹¹, -O-R¹³-C(O)NHR¹¹, -O-R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -O-R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -O-R¹³-S(O)₂OR¹¹; -N(R¹⁴)-R¹³-nitro, -N(R¹⁴)-R¹³-ciano, -N(R¹⁴)-R¹³-hidroxilo, -N(R¹⁴)-R¹³-amino, -N(R¹⁴)-R¹³-carboxi, -N(R¹⁴)-R¹³-OR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-NHR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-NR¹¹R¹², -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)H, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-OC(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)OR¹¹, -O-R¹³-N(R¹⁴)-C(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)OR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)NHR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -N(R¹⁴)-R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2) y -N(R¹⁴)-R¹³-S(O)₂OR¹¹.

En algunos aspectos de la invención, R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilhalógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -CN, (morfolin-4-il)-alquilo C₁-C₆ o (morfolin-4-il)-alcoxi C₁-C₆.

En realizaciones de la invención reivindicada, n es cero e Y está ausente;

R¹ es 3-piridilo o 4-piridilo; cada uno de R² y R³ es hidrógeno, R⁴ es -CH₂-; X está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -NH-;

R⁵ es un resto enlazador seleccionado entre el grupo que consiste en alquilenilo C₂-C₁₀, alquenilenilo C₂-C₁₀, alquinilenilo C₂-C₁₀, -[alquilenilo C₀-C₅-(carbociclo)-alquilenilo C₀-C₅] y -[alquilenilo C₀-C₅-(heterociclo)-alquilenilo C₀-C₅]-, estando el resto enlazador sustituido con p sustituyentes R⁹ (donde p es un número entero de 0 a 10);

R⁶ es un carbociclo o un heterociclo, donde dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-10 sustituyentes R¹⁰;

cada R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, -OR¹¹, -NHR¹¹, -NR¹¹R¹², -C(O)H, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)NHR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -S(O)₂OR¹¹, -R¹³-nitro, -R¹³-ciano, -R¹³-hidroxilo, -R¹³-amino, -R¹³-carboxi, -R¹³-OR¹¹, -R¹³-NHR¹¹, -R¹³-NR¹¹R¹², -R¹³-C(O)H, -R¹³-C(O)R¹¹, -R¹³-OC(O)R¹¹, -R¹³-C(O)OR¹¹, -R¹³-C(O)NHR¹¹, -R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -R¹³-S(O)₂OR¹¹; -O-R¹³-nitro, -O-R¹³-ciano, -O-R¹³-hidroxilo, -O-R¹³-amino, -O-R¹³-carboxi, -O-R¹³-OR¹¹, -O-R¹³-NHR¹¹, -O-R¹³-NR¹¹R¹², -O-R¹³-C(O)H, -O-R¹³-C(O)R¹¹, -O-R¹³-OC(O)R¹¹, -O-R¹³-C(O)OR¹¹, -O-R¹³-C(O)NHR¹¹, -O-R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -O-R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -O-R¹³-S(O)₂OR¹¹; -N(R¹⁴)-R¹³-nitro, -N(R¹⁴)-R¹³-ciano, -N(R¹⁴)-R¹³-hidroxilo, -N(R¹⁴)-R¹³-amino, -N(R¹⁴)-R¹³-carboxi, -N(R¹⁴)-R¹³-OR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-NHR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-NR¹¹R¹², -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)H, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-OC(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)OR¹¹, -O-R¹³-N(R¹⁴)-C(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)OR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)NHR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -N(R¹⁴)-R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -N(R¹⁴)-R¹³-S(O)₂OR¹¹, (morfolin-4-il)-alquilo C₁-C₆ o (morfolin-4-il)-alcoxi C₁-C₆;

cada uno de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, o si R¹¹ y R¹² se unen los dos a un átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5-7 miembros que consiste en carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N (donde el N se une a un sustituyente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo), pudiendo estar el sistema de anillos parcialmente insaturado;

ES 2 327 840 T3

cada R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquileo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ y alquinileno C₂-C₆; y

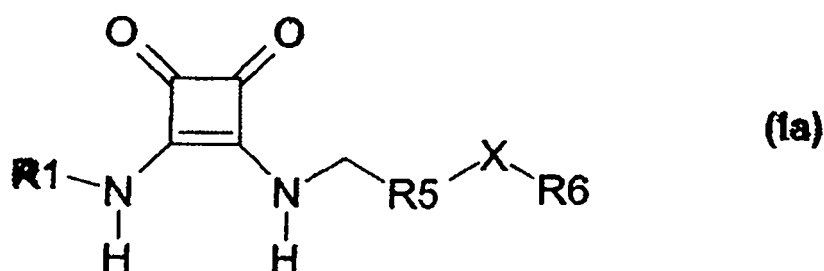
5 cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heterociclilo y heterocicli-

o tautómeros de los mismos;

10 en forma de un solo estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros;

o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Los compuestos pueden definirse por la siguiente fórmula (Ia):



En algún aspecto de la presente invención, el compuesto se selecciona entre el grupo de

- 30 3-[6-(4-Cloro-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 3-[6-(4-Cloro-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 35 3-[5-(4-Cloro-fenoxi)-pentilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 3-[8-(4-Cloro-fenoxi)-octilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 3-[4-(4-Cloro-fenoxi)-butilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 40 3-[7-(4-Cloro-fenoxi)-heptilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 3-(7-Fenoxi-heptilamino)-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 45 3-[5-(4-Cloro-fenoxi)-pentilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 3-(6-Fenoxi-hexilamino)-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 3-(Piridin-4-ilamino)-4-(6-p-toliloxi-hexilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 50 3-[6-(4-Metoxi-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 3-[6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 55 3-(6-Fenoxi-hexilamino)-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 3-(Piridin-3-ilamino)-4-(6-p-toliloxi-hexilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 3-[6-(4-Cloro-fenilsulfanil)-hexilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 60 3-{6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenoxi]-hexilamino}-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 3-[6-(4-Cloro-fenilamino)-hexilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 65 3-[6-(4-Cloro-fenilamino)-hexilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
 3-{6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenoxi]-hexilamino}-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

ES 2 327 840 T3

3-(Piridin-4-ilamino)-4-[6-(4-trifluorometil-fenoxi)-hexilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-(7-Fenil-heptilamino)-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

5 3-[6-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-(Piridin-4-ilamino)-4-[6-(piridin-3-iloki)-hexilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona

10 3-[4-(4-Cloro-fenoxi)-bencilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[4-(4-Cloro-fenoximetil)-bencilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[3-(4-Cloro-fenoxi)-bencilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

15 3-[(Bifenil-4-ilmetil)-amino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[4-(4-Cloro-fenoxi)-bencilamino]-4-(piridin-2-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-(4-Fenoxi-bencilamino)-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

20 3-[3-(4-Cloro-fenoximetil)-bencilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-{2-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-etilamino}-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

25 3-{2-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-etilamino}-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[2-(4-Fenoxi-fenil)-etilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[2-(4-Fenoxi-fenil)-etilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

30 3-[2-(1-Bencil-piperidin-4-il)-etilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona, y

3-[2-(1-Bencil-piperidin-4-il)-etilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona.

35 En algunos compuestos descritos en este documento, R¹ es 3-piridilo o 4-piridilo.

En algunos compuestos descritos en este documento, R² y R³ son los dos hidrógeno. En otros aspectos de la invención, R² es hidrógeno. En otros compuestos, R² es hidrógeno y R³ es metilo.

40 En algunos compuestos, R⁴ es -CH₂-. En otros aspectos de la presente invención, R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -SO₂-, -C(=O)- y -NH-.

45 En algunos aspectos de la presente invención, R⁵ es alquileo C₂-C₁₀, que puede estar sustituido con k sustituyentes R⁹ (donde k es un número entero de 0 a 10). En otro aspecto de la presente invención, R⁵ es -[alquileo C₀-C₅-(carbociclo)-alquileo C₀-C₅]-, que puede estar sustituido con k sustituyentes R⁹ (donde k es un número entero de 0 a 10). En otros aspectos más de la presente invención, R⁵ es -[alquileo C₀-C₅-(heterociclo)-alquileo C₀-C₅]-, que puede estar sustituido con k sustituyentes R⁹ (donde k es un número entero de 0 a 10). En otros aspectos más de la presente invención, R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alquileo C₂-C₁₀, alquilenilo C₂-C₁₀, alquinileno C₂-C₁₀, -[alquileo C₀-C₅/alquilenilo C₂-C₅/alquinileno C₂-C₅-(carbociclo)-alquileo C₀-C₅/alquilenilo C₂-C₅/alquinileno C₂-C₅]- y -[alquileo C₀-C₅/alquilenilo C₂-C₅/alquinileno C₂-C₅-(heterociclo)-alquileo C₀-C₅/alquilenilo C₂-C₅/alquinileno C₂-C₅]-, estando el resto enlazador sustituido con k sustituyentes R⁹ (donde k es un número entero de 0 a 10).

55 En algunos aspectos de la presente invención, R⁶ es un carbociclo. En otros aspectos de la presente invención, R⁶ es un heterociclo.

En algunos aspectos de la presente invención, R⁶ está sustituido con halo, alquilo, alcoxi, ciano, (morfolin-4-il)-alquilo C₁-C₆ o (morfolin-4-il)-alcoxi C₁-C₆.

60 Los especialistas en la técnica reconocerán que todas las combinaciones específicas de los restos individuales posibles de las regiones variables de los compuestos que se describen en este documento, es decir R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X y R⁶, están dentro del alcance de la invención.

65 La presente invención también proporciona compuestos como los descritos anteriormente para uso en terapia.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto como se ha descrito anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un individuo, tal como un mamífero, que tiene

una patología seleccionada entre el grupo de enfermedades proliferativas. En ciertas realizaciones, dicho individuo es un ser humano y dicho trastorno proliferativo es cáncer.

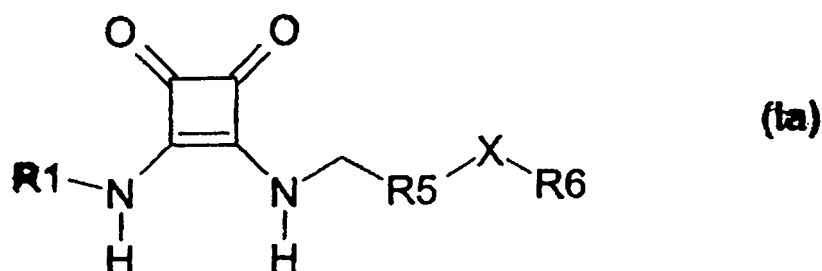
Además, en este documento se describe un método para tratar a un individuo, tal como un mamífero, que tiene una patología seleccionada entre el grupo de enfermedades proliferativas, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención como se ha descrito anteriormente. En ciertas realizaciones, dicho individuo es un ser humano y dicha enfermedad proliferativa es cáncer.

También se describen en este documento métodos de tratamiento de un individuo que padece una enfermedad, tal como un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende la etapa de exponer a dicho individuo a una cantidad eficaz de un compuesto objeto. En ciertas realizaciones, la enfermedad es un trastorno o enfermedad proliferativa, tal como un cáncer o tumor. En otra realización más, se exponen al compuesto objeto células asociadas con dicho trastorno proliferativo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para destruir o inhibir el crecimiento de una célula que se cultiva *in vitro*. En una realización particular, la célula es una célula cancerosa, por ejemplo una célula de una línea de células tumorales o una célula incluida en un tumor.

20 Realizaciones particulares

En una realización particular de la invención, los sustituyentes del compuesto de fórmula (I) se seleccionan de manera que n sea cero e Y esté ausente, dando como resultado la fórmula general (Ia):



En otra realización preferida, el sustituyente R^5 es alquileo C_2-C_{10} o -[alquileo C_0-C_5 -(carbociclo)-alquileo C_0-C_5]-. En otras realizaciones particulares, -[alquileo C_0-C_5 -(carbociclo)-alquileo C_0-C_5]- es -[alquileo C_0-C_5 -(fenil)-alquileo C_0-C_5]-. En otras realizaciones particulares, -[alquileo C_0-C_5 -(carbociclo)-alquileo C_0-C_5]- es -[alquileo C_0-C_5 -(aril)-alquileo C_0-C_5]-. En otra realización particular, el sustituyente R^5 es -[alquileo C_0-C_5 -(heterociclo)-alquileo C_0-C_5]-, donde dicho heterociclo puede ser heteroarilo o un heterociclo saturado como se ha definido en este documento.

En otra realización particular, el sustituyente R^1 es 3-piridilo o 4-piridilo.

En otra realización particular, las definiciones para A, B y C se seleccionan de manera que el X resultante esté ausente o se seleccione entre el grupo que consiste en -O-, -S- y NH-.

En otras realizaciones particulares, X está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -NH-.

En otra realización particular, el sustituyente R^6 es un carbociclo o un heterociclo sustituido con 0-5 sustituyentes R^{10} . En otras realizaciones particulares, R^6 es fenilo o piridilo. En otra realización, R^{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilhalógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , -CN, (morfolin-4-il)-alquilo C_1-C_6 o (morfolin-4-il)-alcoxi C_1-C_6 .

En otra realización particular, cada uno de los sustituyentes R^2 y R^3 es hidrógeno. En otra realización preferida, R^2 es hidrógeno y R^3 es alquilo.

En otra realización particular, el sustituyente R^4 es $-CH_2-$.

En otra realización particular, el compuesto se selecciona entre 3-[6-(4-Clorofenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona, 3-{6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenoxi]-hexilamino}-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona, 3-(Piridin-4-ilamino)-4-[6-(piridin-3-iloxi)-hexilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona y 3-[6-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-iona.

Formulaciones, dosificaciones y aplicaciones*Formulaciones*

5 Las composiciones de esta invención pueden formularse y administrarse para tratar a individuos que lo necesitan por cualquier medio que produzca el contacto del ingrediente activo con el sitio de acción del agente en el cuerpo de un mamífero. Pueden administrarse por cualquier medio convencional disponible para uso junto con agentes farmacéuticos, como ingredientes terapéuticos activos individuales o en una combinación de ingredientes terapéuticos activos. Pueden administrarse solos, pero generalmente se administran con un portador farmacéutico seleccionado en base a la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional.

15 Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de una manera convencional usando uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse para una diversidad de vías de administración, incluyendo la administración sistémica y tópica o localizada. Generalmente pueden encontrarse técnicas y formulaciones en Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa tal como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, pomada o pulverización aplicada en la piel; o (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma. En ciertas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas pueden ser no pirogénicas, es decir no elevan la temperatura corporal de un paciente.

25 En las composiciones también pueden estar presentes agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y de perfume, conservantes y antioxidantes.

30 Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

35 Las formulaciones de la presente invención incluyen las adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del hospedador a tratar y del modo de administración particular. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una sola forma de dosificación generalmente será la cantidad de inhibidor que produce un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por cien, esta cantidad variará de aproximadamente un 1 por ciento a aproximadamente un noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente un 5 por ciento a aproximadamente un 70 por ciento, y más preferiblemente de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 30 por ciento.

50 Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con un portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después si es necesario dando forma al producto.

55 Para la administración sistémica se prefiere la inyección, incluyendo inyección intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea (i.m., i.v., i.p., e i. c., respectivamente). Las frases "administración sistémica", "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrado periféricamente", como se usan en la presente memoria, se refieren a la administración de un compuesto, fármaco u otro material de otra manera distinta que directamente en el sistema nervioso central, de tal forma que entra en el sistema del paciente y, por lo tanto, está sujeto al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

60 Para inyección, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse en soluciones líquidas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank o solución de Ringer. Además, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en forma sólida y redisolverse o suspenderse inmediatamente antes del uso. También se incluyen formas liofilizadas.

65 Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, sellos, píldoras, comprimidos, grageas (usando una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga) y/o como colutorios y similares, conteniendo cada uno

ES 2 327 840 T3

una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Un inhibidor de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables tales como citrato sódico o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes tales como glicerol; (4) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; (5) agentes para retrasar la disolución tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente activo y portadores en polvo tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Pueden usarse diluyentes similares para preparar comprimidos por compresión. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un período de horas. Los comprimidos de compresión pueden recubrirse con azúcar o recubrirse con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o pueden recubrirse con un recubrimiento entérico para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal. También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Una formulación preferida es una solución o una suspensión en un aceite, por ejemplo aceite de oliva, Miglyol o Capmul, en una cápsula de gelatina blanda. Pueden añadirse antioxidantes para prevenir la degradación a largo plazo cuando sea apropiado.

Un comprimido puede obtenerse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos de compresión pueden prepararse usando un agente aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, almidón glicolato sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden obtenerse por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del inhibidor en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención tales como, por ejemplo, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente pueden marcarse o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También pueden ser formulaciones para proporcionar la liberación lenta o controlada del ingrediente activo que contienen usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias o por medio de la incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso. Estas composiciones opcionalmente también pueden contener agentes opacificadores y pueden ser de tal composición que liberen el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en una forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol 1,3-butilenglicol, aceites (en particular aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de maíz, aceite de germen, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Aparte de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, de perfume y conservantes.

Las suspensiones, además del inhibidor o inhibidores activos de la presente invención, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen-sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

ES 2 327 840 T3

Para administración bucal, las composiciones terapéuticas pueden tomar la forma de comprimidos o grageas formuladas de una manera convencional.

5 Para la administración por inhalación, las composiciones para uso de acuerdo con la presente invención convenientemente se liberan en forma de una presentación de pulverización de aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-
10 tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso del aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Para uso en un inhalador o insuflador, pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, que contienen una mezcla de polvo de los agentes terapéuticos y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección en embolada o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en portadores oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituirse con un portador adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos antes del uso.

20 Las frases “administración parenteral” y “administrado por vía parenteral”, como se usan en la presente memoria, se refieren a modos de administración distintos de la administración entérica y tópica, normalmente por inyección, e incluyen, sin limitación, la administración intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

25 Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más inhibidores de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, estériles, isotónicas, farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles junto antes del uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario o agentes de suspensión o espesantes.

30 Los ejemplos de portadores acuosos y no acuoso adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por medio del uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, por medio del mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones, y por medio del uso de tensioactivos.

40 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de dispersión. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse por medio de la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede conseguirse por la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

45 Además de las formulaciones descritas previamente, las composiciones farmacéuticas también pueden formularse como una preparación de depósito. Estas formulaciones de actuación a largo plazo pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, las composiciones terapéuticas pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

55 La administración sistémica también puede realizarse por medios transmucosos o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera a atravesar. Estos penetrantes generalmente son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para la administración a través de la mucosa, sales biliares y derivados de ácido fusídico. Además, pueden usarse detergentes para facilitar la infiltración. La administración a través de la mucosa puede realizarse por medio de pulverizaciones nasales o usando supositorios. Para la administración tópica, las composiciones de la invención se formulan en pomadas, ungüentos, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica. Una solución de lavado puede usarse localmente para tratar una lesión o inflamación para acelerar la curación.

65 En algunos casos, para prolongar el efecto terapéutico de un inhibidor, es deseable ralentizar la absorción del inhibidor desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse por medio del uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del inhibidor entonces depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de inhibidor administrada por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el inhibidor en un portador oleoso.

ES 2 327 840 T3

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o en la cavidad vaginal y liberará el inhibidor activo.

Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pe-sarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen portadores que se consideran apropiados en la técnica.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención inclu-yen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conser-vante, tampón o propulsor que pueda requerirse.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto de la invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilengli-coles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones además pueden contener propulsores habituales tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una liberación controlada de un compuesto de la presente invención en el cuerpo. Estas formas de dosificación pueden obtenerse disolviendo o dispersando un inhibidor de la presente invención en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del fármaco a través de la piel. La velocidad de este flujo puede controlarse proporcionando una membrana para el control de la velocidad o dispersando el compuesto de la presente invención en una matriz polimérica o gel.

También se contemplan dentro del alcance de esta invención formulaciones oftálmicas, pomadas oftálmicas, pol-vos, soluciones y similares.

Las composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden presentarse en un envase o dispositivo distribuidor que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. El envase puede compren-der, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un blíster. El envase o dispositivo distribuidor puede ir acompañado de instrucciones para la administración. En otras realizaciones, el envase o distribuidor puede envasarse adicionalmente en una caja externa.

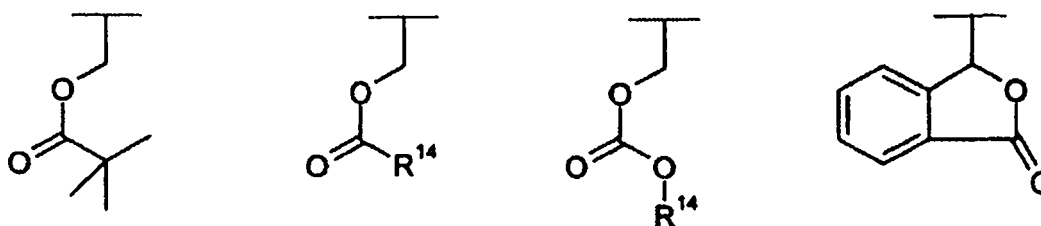
Una composición farmacéutica de la presente invención también puede formularse como una formulación de liberación sostenida y/o en momentos predeterminados. Estas formulaciones de liberación sostenida y/o en mo-mentos predeterminados pueden prepararse por medios de liberación sostenida o dispositivos de liberación que son bien conocidos para los especialistas en la técnica, tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos N°: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 4.710.384; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556 y 5.733.566 cuyas descripciones se incorporan en este documento como referen-cia. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para proporcionar la liberación lenta o sostenida de uno o más de los ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposo-mas, microesferas o similares, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en diversas proporciones. Las formulaciones de liberación sostenida adecuadas conocidas por los especialistas habituales en la técnica, incluyendo las descritas en este documento, pueden seleccionarse fácilmente para uso con las compo-siciones farmacéuticas de la invención. De esta manera, la presente invención incluye formas de dosificación unitaria individuales adecuadas para la administración oral tales como, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, comprimidos oblongos, polvos y similares, que se adaptan para la liberación sostenida.

Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de los inhibidores de la presente invención en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación entre fármaco y polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de depósito atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como agentes farmacéuticos a individuos, tales como seres humanos y animales, pueden administrarse *per se* o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99,5% (en ciertas realizaciones del 0,5 al 90%) de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

En la presente memoria se describen métodos para tratar trastornos o enfermedades proliferativas, degenerativas y otros, incluyendo cánceres, por medio de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos descritos en este documento o una forma isomérica, profármaco, forma tautomérica, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o forma estereoisomérica del mismo. También se describen métodos para tratar trastornos o enfermedades proliferativas, degenerativas u otras, incluyendo cánceres, por medio de la administración de una combinación terapéuticamente eficaz de al menos uno de estos compuestos y otro agente anticanceroso o antiproliferativo.

El término “profármaco”, como se usa en este documento, se refiere a un agente que se convierte en un fármaco parental farmacológicamente activo *in vivo*, tal como un compuesto como se define en este documento. El término “profármaco” incluye cualquier portador unido covalentemente que libera el fármaco parental activo de la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un individuo. Como se sabe que los profármacos aumentan numerosas cualidades deseables de los agentes farmacéuticos (es decir, la solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, transporte, farmacodinámica, etc.), los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de profármaco. Por ejemplo, los profármacos pueden estar biodisponibles por administración oral mientras que el fármaco parental no. De esta manera, en el presente documento se describen profármacos de los compuestos reivindicados en esta memoria, métodos para administrarlos y composiciones que los contienen. Los profármacos se preparan por medio de la modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escindan, por manipulación rutinaria o *in vivo*, para dar el compuesto parental. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo está unido a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco de la presente invención a un mamífero, se escinde formando un grupo hidroxilo libre, amino libre o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados acetato, formiato y benzoato de alcohol y grupos amina funcionales en los compuestos de la presente invención. Otros ejemplos de profármacos son compuestos en los que R₂ y/o R₃ incluyen uno cualquiera de los siguientes restos:



En términos generales, los profármacos son derivados de fármacos *per se* que, después de la administración experimental, convierten en especies fisiológicamente activas. La conversión puede ser espontánea, tal como hidrólisis en el medio fisiológico, o puede catalizarse por enzimas. Los profármacos incluyen compuestos que pueden oxidarse, reducirse, aminarse, desaminarse, hidroxilarse, deshdroxilarse, hidrolizarse, deshdrolizarse, alquilarse, desalquilarse, acilarse, desacilarse, fosforilarse y/o desfosforilarse para producir el compuesto activo.

Entre la bibliografía científica voluminosa dedicada a los profármacos en general, se citan los ejemplos anteriores: Gangwar *et al.*, “Prodrug, molecular structure and percutaneous delivery”, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, [Symp.] Meeting Date 1976, 409-21. (1977); Nathwani and Wood, “Penicillins: a current review of their clinical pharmacology and therapeutic use”, *Drugs* 45(6): 866-94 (1993); Sinhababu and Thakker, “Prodrugs of anticancer agents”, *Adv. Drug Delivery Rev.* 19(2): 241-273 (1996); Stella *et al.*, “Prodrugs. Do they have advantages in clinical practice?”, *Drugs* 29(5): 455-73 (1985); Tan *et al.* “Development and optimization of anti-HIV nucleoside analogs and prodrugs: A review of their cellular pharmacology, structure-activity relationships and pharmacokinetics”, *Adv. Drug Delivery Rev.* 39(1-3): 117-151 (1999); *Design of Prodrugs* (Bundgaard H. ed.) 1985 Elsevier Science Publishers B. V. (Biomedical Division), Chapter 1; *Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities* (Hans Bundgaard); Bundgaard *et al.* *Int. J. of Pharmaceutics* 22 (1984) 45-56 (Elsevier); Bundgaard *et al.* *Int. J. of Pharmaceutics* 29 (1986) 19-28 (Elsevier); Bundgaard *et al.* *J. Med. Chem.* 32 (1989) 2503-2507 *Chem. Abstracts* 93, 137935y (Bundgaard *et al.*); *Chem. Abstracts* 95, 138493f (Bundgaard *et al.*); *Chem. Abstracts* 95, 138592n (Bundgaard *et al.*); *Chem. Abstracts* 110, 57664p (Alminger *et al.*); *Chem. Abstracts* 115, 64029s (Buur *et al.*); *Chem. Abstracts* 115, 189582y (Hansen *et al.*); *Chem. Abstracts* 117, 14347q (Bundgaard *et al.*); *Chem. Abstracts* 117, 55790x (Jensen *et al.*); y *Chem. Abstracts* 123, 17593b (Thomsen *et al.*).

Un compuesto activo puede administrarse como una sal o un profármaco que, después de la administración al individuo, puede proporcionar directa o indirectamente el compuesto parental, tal como un compuesto como se define en este documento, o que presenta actividad por sí mismo. Los ejemplos no limitantes incluyen una sal farmacéuticamente aceptable, denominada como alternativa “sal fisiológicamente aceptable”. Además, las modificaciones realizadas en un compuesto pueden afectar a su actividad biológica, en algunos casos aumentando la actividad con respecto a la del compuesto parental. Esta actividad puede evaluarse preparando una forma de sal o profármaco del compuesto y ensayando su actividad usando métodos descritos en este documento u otros métodos conocidos por los especialistas en la técnica.

Como será evidente para un especialista en la técnica, por medio del uso de un profármaco de un compuesto objeto dado, un individuo tratado con dicho profármaco estará expuesto a, y por lo tanto recibirá indirectamente el compuesto objeto. Este procedimiento puede exponer las células asociadas con una enfermedad, tal como una enfermedad o un trastorno proliferativo, incluyendo un cáncer, al compuesto objeto.

Los compuestos de la presente invención pueden contener un átomo de carbono sustituido asimétricamente y pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se sabe bien cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Se incluyen todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas de isómeros geométricos de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específica. Todos los procesos usados para preparar compuestos de la presente invención y los intermedios obtenidos en este documento se consideran parte de la presente invención.

Los términos “estereoisómero”, “isómero” y “tautómero”, como se usan en este documento, incluyen todas las formas estereoisoméricas, isoméricas y tautoméricas posibles de los compuestos de la presente invención, así como sus formas de amina cuaternaria, N-óxido, sal, polimorfo, solvato, profármaco y derivados. Cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, se incluyen todas las formas enantioméricas y diastereoméricas posibles.

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ^{12}C y ^{14}C .

El término “metabolito”, como se usa en este documento, se refiere a cualquier sustancia producida por el metabolismo o por un proceso metabólico. Metabolismo, como se usa en este documento, se refiere a las diversas reacciones físicas/químicas/bioquímicas/farmacológicas implicadas en la transformación de moléculas o compuestos químicos que se producen en la célula, tejido, sistema, cuerpo, animal, individual, paciente o humano.

Dosificaciones

Las dosificación administrada será una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto suficiente para ocasionar una mejoría de los síntomas de, por ejemplo, el cáncer o tumor y, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos tales como las características farmacodinámicas del ingrediente activo particular y su modo y vía de administración; edad, sexo, estado de salud y peso del destinatario; naturaleza y grado de los síntomas; tipo de tratamiento conjunto, frecuencia de tratamiento y el efecto deseado.

Los presentes compuestos también pueden administrarse en el tratamiento profiláctico. Si el compuesto se administra antes de la manifestación clínica de la afección indeseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado indeseado del animal hospedador), entonces el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al individuo frente al inicio, desarrollo o desarrollo adicional de la afección indeseada). Los presentes compuestos también pueden administrarse para prevenir una afección, trastorno o enfermedad, tal como un cáncer, o un síndrome complejo tal como insuficiencia cardíaca o cualquier otra afección médica. Esto incluye la administración de un compuesto cuya intención es reducir la frecuencia o retrasar el inicio de los síntomas de una patología un individuo con respecto a un individuo que no recibe el compuesto. De esta manera, la prevención de un cáncer incluye, por ejemplo, la reducción del número de crecimientos cancerosos detectables, tumores o malignidades en una población de pacientes que reciben un tratamiento profiláctico con respecto a una población de control no tratada, el retraso de la aparición de crecimientos cancerosos detectables en una población tratada frente a una población de control no tratada y/o el retraso de la progresión de la enfermedad y/o la mejora de la calidad de vida del paciente, por ejemplo, en una cantidad estadística y/o clínicamente significativa.

La toxicidad y eficacia terapéutica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede determinarse por procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL50 (la dosis letal al 50% de la población) y la DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosificación entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación DL50/DE50. Se prefieren los agentes terapéuticos que presentan grandes índices terapéuticos. Aunque pueden usarse composiciones terapéuticas que presentan efectos secundarios tóxicos, debe tenerse cuidado para diseñar un sistema de liberación que dirija dichos agentes terapéuticos al sitio del tejido afectado para minimizar el riesgo potencial en las células no infectadas y, de esta manera, reducir los efectos secundarios.

Los datos obtenidos a partir de los ensayos de cultivo celular y estudios en animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificaciones para uso en seres humanos. La dosificación está preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier agente usado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivos celulares. Una dosis puede formularse en modelos animales para conseguir un intervalo de concentraciones plasmáticas circulantes que incluye la CI50 (es decir, la concentración del agente terapéutico de ensayo que consigue una inhibición semimáxima de los síntomas o inhibición de la actividad bioquímica) como se

ES 2 327 840 T3

determina en el cultivo celular. Esta información puede usarse para determinar con más exactitud dosis útiles en seres humanos. Los niveles plasmáticos pueden medirse, por ejemplo, por cromatografía líquida de alta resolución.

Se entiende que las dosis apropiadas de los agentes terapéuticos dependen de varios factores conocidos por los especialistas habituales en la técnica, por ejemplo, un médico. Las dosis de los presentes compuestos variarán, por ejemplo, dependiendo de la identidad, dimensiones y afección del sujeto o muestra a tratar, dependiendo también de la vía por medio de la cual se va a administrar la composición, si es aplicable, y el efecto que el médico desea que tenga el agente terapéutico sobre la diana o dianas terapéuticas, tales como células, ácidos nucleicos o polipéptidos, que intervienen en las causas, síntomas o efectos de la enfermedad.

Las dosis ilustrativas incluyen cantidades en miligramos o microgramos de los compuestos de la presente invención por kilogramo de peso del sujeto o de muestra, por ejemplo, de aproximadamente 1 microgramo por kilogramo a aproximadamente 500 miligramos por kilogramo, de aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo o de aproximadamente 1 miligramo por kilogramo a aproximadamente 5 miligramos por kilogramo.

Un especialista en la técnica apreciará que las dosis también pueden calcularse basándose en la superficie corporal. Una persona de 70 kg tiene un área de superficie corporal aproximada de 1,8 metros cuadrados. Las dosis incluyen cantidades en miligramos o microgramos de la molécula pequeña por área de superficie corporal de sujeto o muestra, por ejemplo, de aproximadamente 50 microgramos por metro cuadrado a aproximadamente 15 gramos por metro cuadrado, de aproximadamente 5 miligramos por metro cuadrado a aproximadamente 1,5 gramos por metro cuadrado o de aproximadamente 50 mg por metro cuadrado a aproximadamente 150 miligramos por metro cuadrado.

Aplicaciones

Los presentes compuestos son útiles para tratar diversos trastornos, incluyendo trastornos proliferativos. La expresión "trastorno proliferativo" también se reconoce en la técnica e incluye un trastorno que afecta a un individuo, tal como un animal, de una manera que está marcada por una proliferación aberrante, o indeseada de otra manera, de una subserie de células de un individuo. Los cánceres y los tumores son trastornos proliferativos. Generalmente se entenderá que las células que comprenden o proceden de un tumor son células proliferativas, típicamente células hiperproliferativas, y en otras circunstancias, una célula tumoral pueden ser displásica o puede haber proliferado.

Será evidente para un especialista en la técnica, tras la lectura de la descripción de la presente invención, que los métodos, composiciones farmacéuticas y agentes farmacéuticos envasados que comprenden los presentes compuestos serán útiles para el tratamiento de otros trastornos proliferativos, o para destruir o inhibir células proliferativas incluyendo células tumorales.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de procesos de enfermedad que presentan una proliferación celular anormal tales como enfermedades hiperproliferativas, incluyendo cánceres, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, infecciones fúngicas, shock endotóxico, formación de cicatrices hipertróficas, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplantes, proliferación de células del músculo liso vascular asociada con aterosclerosis, psoriasis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, reestenosis después de angioplastia o cirugía vascular, y otras estenosis y reestenosis post-quirúrgicas. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 6.114.365 y 6.107.305.

Es de esperar que los compuestos descritos en este documento sean útiles en la terapia de enfermedades proliferativas o hiperproliferativas tales como cánceres, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades fúngicas, trastornos neurodegenerativos y enfermedades cardiovasculares.

En ciertas realizaciones, los tumores pueden ser tumores sólidos, que son cánceres de tejidos corporales distintos de sangre, médula ósea o el sistema linfático. En otras realizaciones, los tumores pueden ser tumores hematológicos tales como leucemia y linfomas. La leucemia es un término colectivo para enfermedades malignas caracterizadas por una proliferación de glóbulos blancos que se han vuelto malignos. Las enfermedades que se producen a partir de tejido linfático se denominan linfomas.

Los tumores sólidos pueden seleccionarse entre: cáncer hepático, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer renal, cáncer de huesos, cáncer de tiroides, cáncer de piel, incluyendo carcinoma de células escamosas, cáncer de esófago, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de la vesícula biliar, cáncer cervical, cáncer ovárico, cáncer de pulmón, cáncer bronquial, cáncer microcítico y no microcítico de pulmón, cáncer gástrico y cáncer de cabeza y cuello.

Los tumores hematológicos pueden ser leucemia, tales como leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfocítica aguda, leucemia aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia granulocítica crónica (CGL), leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda de tipo común, leucemia eosinofílica, eritroleucemia, linfoma extranodal, linfoma folicular, leucemia de células pilosas, leucemia monocítica y leucemia prolinfocítica.

Los tumores hematológicos también pueden ser un linfoma tal como linfomas de células B, linfoma de Burkitt, linfoma de células T cutáneo, linfoma de alto grado, linfoma de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, linfoma de bajo grado, linfoma prolinfoblástico, linfoma de células del manto, linfoma de zona marginal, linfomas de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT), linfomas de células T, linfoma de células T periféricas, mieloma múltiple, trombocitemia esencial, linfoma de células pilosas, mieloma extramedular y sarcoma granulocítico.

Los tumores hematológicos también pueden ser tumores de linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica.

Los tumores también pueden ser de origen mesenquimático, tales como fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma. Además, los tumores pueden ser tumores del sistema nervioso central y periférico tales como astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y los tumores pueden ser otros tumores tales como melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentosum, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

También pueden beneficiarse del tratamiento con los métodos y composiciones farmacéuticas de la presente invención tumores que son resistentes o refractarios al tratamiento con otros agentes anti-cancerosos o anti-proliferativos.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden inducir o inhibir apoptosis. La respuesta apoptótica es aberrante en una diversidad de enfermedades humanas. Los compuestos descritos en este documento, como moduladores de la apoptosis, serán útiles en el tratamiento de cánceres (incluyendo pero sin limitación los tipos mencionados anteriormente en este documento), infecciones virales (incluyendo pero sin limitación herpesvirus, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus), prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por VIH, enfermedades autoinmunes (incluyendo pero sin limitación lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por trastornos autoinmunes, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (incluyendo pero sin limitación la enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebral), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, ictus y lesión de reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o por alcohol, enfermedades hematológicas (incluyendo, pero sin limitación anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo, pero sin limitación, osteoporosis y artritis) rinosinusitis sensible a aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por cáncer.

Los compuestos descritos en este documento también pueden ser útiles en la quimioprevención de cánceres. La quimioprevención se define como la inhibición del desarrollo de un cáncer invasivo por bloqueo del acontecimiento mutagénico iniciador o por medio del bloqueo de la progresión de células premalignas, tal como por medio del bloqueo del crecimiento del tumor que ya ha experimentado una agresión o la inhibición de la recaída del tumor.

Los compuestos descritos en este documento también pueden ser útiles para inhibir la angiogénesis tumoral y la metástasis.

Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles en combinación (administrados conjuntamente o secuencialmente) con tratamientos anticancerosos conocidos tales como radioterapia o con agentes anticancerosos, antiproliferativos, citostáticos o citotóxicos. Otros agentes anticancerosos y antiproliferativos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen los descritos en este documento. En el tratamiento combinado, los compuestos de la presente invención pueden administrarse adicionalmente con cualquier otro agente anticanceroso y antiproliferativo descrito en este documento.

Si se formulan como una dosis fija, estos productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito en este documento y los otros agentes farmacéuticamente activos o tratamientos dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Por ejemplo, se ha descubierto que el inhibidor de cdc2 olomucina actúa sinérgicamente con agentes citotóxicos conocidos en la inducción de apoptosis (J. Cell Sci., 108, 2897 (1995)). Los compuestos descritos en este documento también pueden administrarse secuencialmente con agentes anticancerosos o antiproliferativos conocidos cuando es inapropiada una formulación combinada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos descritos en este documento pueden administrarse antes o después de la administración del agente anticanceroso o antiproliferativo conocido. Por ejemplo, la actividad citotóxica del inhibidor de quinasa dependiente de ciclina flavopiridol se ve afectada por la secuencia de administración con agentes anticancerosos (Cancer Research, 57, 3375 (1997)).

Otros aspectos de la invención

Otro aspecto de la invención proporciona un envase farmacéutico, donde dicho envase incluye un compuesto de cualquiera de los compuestos de la presente invención. En otras realizaciones, el envase farmacéutico incluye compuestos de la presente invención formulados junto con otro ingrediente farmacéutico. En este caso, los compuestos de la presente invención y el otro ingrediente farmacéutico pueden formularse por separado y en cantidades de dosificación individuales.

Otros ingredientes farmacéuticos que pueden formularse conjuntamente o por separado con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, otros agentes anticancerosos y antiproliferativos tales como los

descritos anteriormente. En ciertas realizaciones adicionales, el envase farmacéutico comprende instrucciones para tratar a un paciente que necesita dicho tratamiento. En otro aspecto, la invención proporciona un envase farmacéutico para tratar a un individuo que padece un trastorno proliferativo, tal como un tumor o un cáncer, donde dicho envase incluye al menos un compuesto de la presente invención. En otras realizaciones adicionales, el envase farmacéutico comprende instrucciones para tratar el trastorno.

Como se usa en este documento, la expresión “envase farmacéutico” o “paquete farmacéutico” se refiere a un sistema de envasado para el almacenamiento y distribución de dosis individuales de medicación. Preferiblemente, el envase farmacéutico contiene suficientes unidades de dosificación diarias apropiadas para el periodo de tratamiento o en cantidades que facilitan el cumplimiento del régimen por parte del paciente. En ciertas realizaciones, el paquete farmacéutico comprende uno o más recipientes que incluyen el ingrediente activo, por ejemplo, un compuesto de la presente invención. Dicho recipiente puede ser un contenedor, tal como un frasco, vial, jeringa o cápsula, o puede ser una forma de dosificación unitaria tal como una píldora. El ingrediente activo puede proporcionarse en el recipiente en una forma farmacéuticamente aceptable o puede proporcionarse, por ejemplo, como un polvo liofilizado. En otras realizaciones, el paquete farmacéutico puede incluir además un disolvente para preparar el ingrediente activo para la administración. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede proporcionarse en un dispositivo de liberación tal como una jeringa, o en el paquete puede incluirse un dispositivo de liberación adecuado. El envase farmacéutico puede comprender píldoras, líquidos, geles, comprimidos, grageas o la preparación farmacéutica en cualquier otra forma adecuada. El envase puede contener cualquier número de unidades de dosificación farmacéuticas diarias. El envase puede ser de cualquier forma y las formas de dosificación unitarias pueden disponerse en cualquier patrón, tal como circular, triangular, trapezoidal, hexagonal u otros patrones. Una o más de las dosis o subunidades pueden indicarse, por ejemplo para ayudar al médico, farmacéutico o paciente, identificando dicha dosis o subunidad, tal como por medio del empleo de codificación de colores, etiquetas, textos impresos, relieves, marcas o patrones. El envase farmacéutico también puede comprender instrucciones para el paciente, el médico, el farmacéutico o cualquier otra persona relacionada.

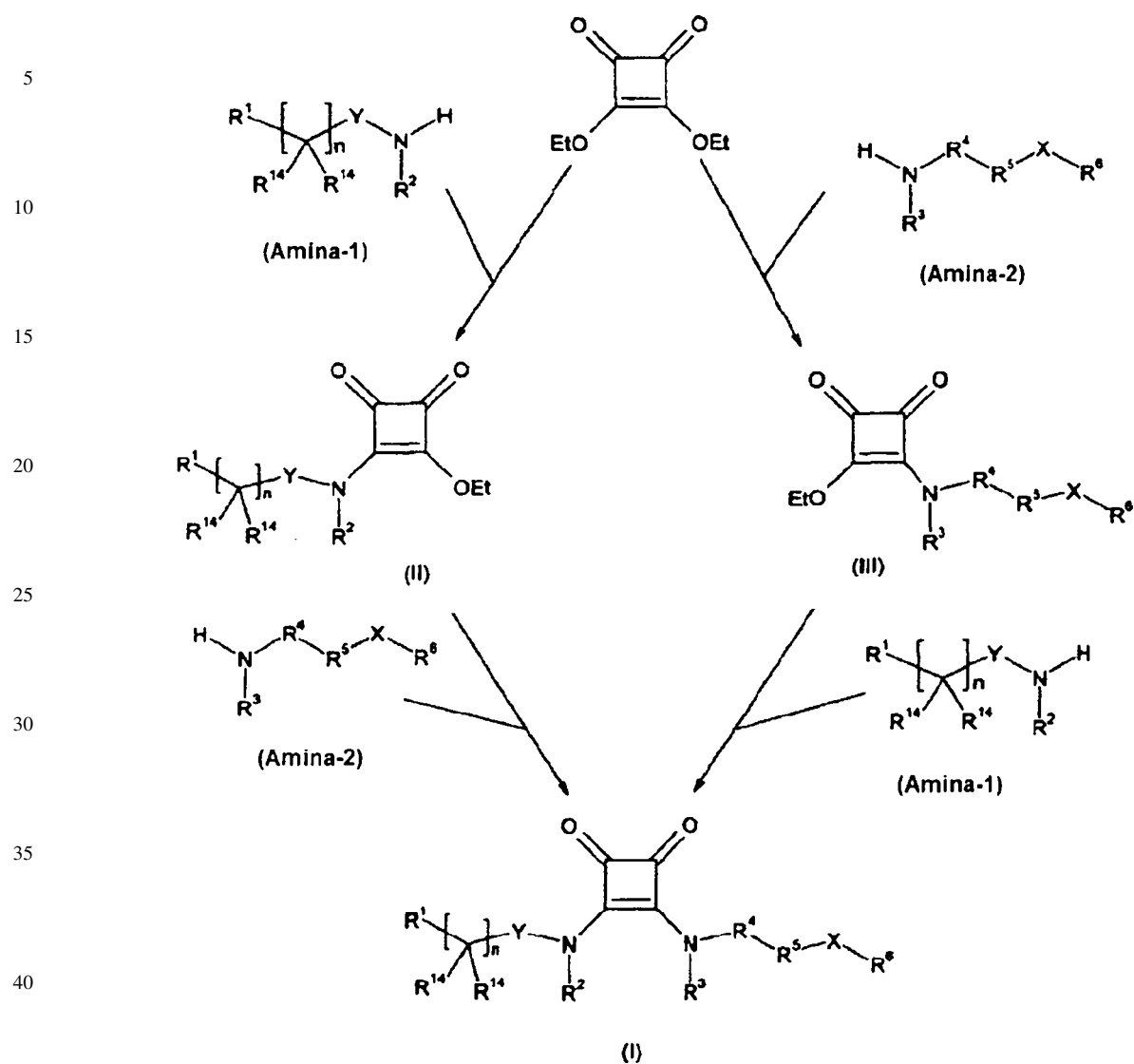
Algunas realizaciones comprenden la administración de más de un ingrediente activo, incluyendo compuestos como se describen en este documento. Dicha administración puede realizarse de forma simultánea o secuencial. Los ingredientes activos pueden formularse conjuntamente de tal forma que con una administración se suministren los dos componentes. Como alternativa, los ingredientes activos pueden formularse por separado. El envase farmacéutico puede comprender el compuesto de la presente invención y el otro ingrediente farmacéutico en una sola formulación, es decir, se formulan juntos, o el compuesto de la presente invención y el otro ingrediente farmacéutico en formulaciones individuales, es decir, se formulan por separado. Cada formulación puede comprender el compuesto de la presente invención y el otro ingrediente farmacéutico en cantidades de dosificación individuales (en cantidades aproximadamente iguales o desiguales). La administración del compuesto de la presente invención y el otro ingrediente farmacéutico produce una concentración que tiene como resultado una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación.

Como se usa en este documento, el término “instrucciones” significa una etiqueta del producto y/o documentos que describen materiales o metodologías relevantes en relación con el montaje, preparación o uso de un kit o agente farmacéutico envasado. Estos materiales pueden incluir cualquier combinación de lo siguiente: información de antecedentes, etapas o procedimientos a seguir, lista de componentes, dosificaciones propuestas, advertencias en relación con los posibles efectos secundarios, instrucciones para administrar el fármaco, soporte técnico y cualquier otro documento relacionado. Las instrucciones pueden suministrarse en forma de documento. Como alternativa, las instrucciones también pueden almacenarse en formato electrónico, por ejemplo, en un medio de almacenamiento legible por ordenador tal como un dispositivo de memoria legible por ordenador, una base de datos centralizada, medios magnéticos tales como discos duros, discos flexibles y cintas magnéticas; medios ópticos tales como discos compactos, CD-ROM y dispositivos holográficos; medios magneto-ópticos tales como discos floptical; y dispositivos de soporte físico que están especialmente configurados para almacenar y ejecutar códigos de programa, tales como circuitos integrados específicos para una aplicación (ASIC), dispositivos lógicos programables (PLD) y dispositivos ROM (memoria de sólo lectura) y RAM (memoria de acceso aleatorio). Las instrucciones pueden descargarse de una página web de Internet o como una presentación registrada. Las Instrucciones pueden contener uno o múltiples documentos o actualizaciones futuras.

Síntesis

Algunos compuestos de la invención pueden prepararse por la secuencia sintética mostrada en el Esquema 1. Por ejemplo, todos los compuestos de los ejemplos 1-39 pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 1. Como se representa en el Esquema 1, una o las dos aminas (Amina-1 o Amina-2) pueden unirse primero al éster dietílico del ácido escuálico, seguido de la segunda amina. Un especialista apreciará que también pueden emplearse otras rutas de síntesis. De hecho, en particular, pueden requerirse otras rutas de síntesis para ciertos aspectos de la presente invención. Pueden requerirse otras rutas de síntesis, por ejemplo, si Y es $-C(=O)-$ o $-S(=O)_2-$, o si R4 es $-C(=O)-$ o $-S(=O)_2-$. El especialista se remite a los libros de texto generales, tales como March's Advanced Organic Chemistry (Michael B. Smith & Jerry March, Wiley-Interscience, 2000), The Practice of Medicinal Chemistry (Camile G. Wermuth, Academia Press, 2003) y Protective Groups in Organic Synthesis (Theosora W. Greene & Peter G.M. Wuts; John Wiley & Sons Inc, 1999).

Esquema 1



El éster dietílico del ácido escuárico empleado en la secuencia del esquema 1 está disponible en el mercado.

Los compuestos de amina (Amina-1) y (Amina-2) empleados en la secuencia del esquema 1 están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos conocidos por los especialistas en la técnica, tales como los que se describen con más detalle a continuación (ejemplos 40-60).

Ejemplos

En la Tabla 4 se muestra una selección de compuestos dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos mostrados en la Tabla 4 se sintetizaron de acuerdo con los siguientes ejemplos, y la sorprendente actividad anti-proliferativa de estos compuestos se determinó de acuerdo con los ejemplos 61 y 62.

A(I): Síntesis de derivados de ácido escuárico (ejemplos 1-39)

Ejemplo 1

Ejemplo 1A

3-Etoxi-4-(piridin-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona

Se añadió 3-aminopiridina (12,3 g, 130 mmol) a una solución de 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (21,5 g; 125 mmol) en 130 ml de EtOH. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOH al 7% en EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

ES 2 327 840 T3

Rendimiento: 13,6 g, 50%

¹H RMN (d6-DMSO): 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,77 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 4,7, 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 2,6, 4,7 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 10,9 (s, 1H).

5

Ejemplo 1B

3-[6-(4-Clorofenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-1B)

10

El producto del ejemplo 1A (368 mg, 1,68 mmol) se disolvió en EtOH caliente (6 ml). Se añadió 6-(4-clorofenoxi)-hexilamina (551 mg, 2,42 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con EtOH frío (2 x 2 ml) para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 534 mg, 79%

15

¹H RMN (d6-DMSO): 1,40-1,50 (m, 4H), 1,55-1,80 (m, 4H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 4,6, 8,0 Hz, 1H), 7,70 (s, a, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,55 (s, 1H).

20

MS: m/z = 400 (MH⁺)

Ejemplo 2

25

3-[5-(4-Clorofenoxi)-pentilamino]-4-(piridin-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-2)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 1A y 5-(4-clorofenoxi)-pentilamina.

30

Rendimiento: 348 mg, 90%.

¹H RMN (d6-DMSO): 1,44-1,52 (m, 2H), 1,59-1,77 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 3,96 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,70 (s, a, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 9,73 (s, a, 1H).

35

MS: m/z = 386 (MH⁺).

Ejemplo 3

40

3-[6-(4-Fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-3)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 1A y 6-(4-fenoxi)-hexilamina.

45

Rendimiento: 199 mg, 73%.

¹H RMN (d6-DMSO): 1,30-1,55 (m, 4H), 1,57-1,77 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 3,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,89-6,92 (m, 3H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,70 (s, a, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 9,70 (s, a, 1H).

50

MS: m/z = 366 (MH⁺).

Ejemplo 4

55

3-[6-(4-Metilfenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-4)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 1A y 6-(4-metilfenoxi)-hexilamina.

60

Rendimiento: 187 mg, 66%.

¹H RMN (d6-DMSO): 1,35-1,50 (m, 4H), 1,57-1,75 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,90 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,70 (s, a, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 9,73 (s, a, 1H).

65

MS: m/z = 380 (MH⁺).

ES 2 327 840 T3

Ejemplo 5

3-[2-(4-Fenoxifenil)-etilamino]-4-(piridin-3-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-5)

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 1A y 2-(4-fenoxifenil)-etilamina. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h en lugar de agitarse durante 18 h a t.a.

Rendimiento: 259 mg, 90%.

10 ¹H RMN (d6-DMSO): 2,89 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,86 (m, 2H), 6,94-6,97 (m, 4H), 7,11 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 5H), 7,71 (s, a, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 9,71 (s, a, 1H).

MS: m/z = 380 (MH⁺).

15

Ejemplo 6

3-[2-[4-(4-Clorofenoxi)-fenil]-etilamino]-4-(piridin-3-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-6)

20 Se agitaron 3-etoxi-4-(piridina-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (70 mg, 0,32 mmol) preparada de acuerdo con el ejemplo 1A y 2-[4-(4-clorofenoxi)-fenil]-etilamina (105 mg, 0,45 mmol) en EtOH (1,5 ml) y la mezcla se calentó a 150°C en un recipiente cerrado herméticamente en un sintetizador de microondas durante 1 min. Después de enfriar a t.a., el precipitado se retiró por filtración, se lavó con EtOH (3 x 3 ml) y se secó al vacío.

25 Rendimiento: 121 mg, 90%.

¹H RMN (d6-DMSO): 2,82 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 6,90 (m, 4H), 7,22-7,34 (m, 5H), 7,81 (s, a, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 9,70 (s, a, 1H).

30 MS: m/z = 420 (MH⁺).

Ejemplo 7

35 Ejemplo 7A

3-Etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1A partiendo de 4-aminopiridina.

Eluyente para la cromatografía ultrarrápida: EtOH al 5% en EtOAc.

45 Rendimiento: 6,24 g, 30%

¹H RMN (d6-DMSO): 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,80 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 8,45 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 11,00 (s, 1H).

50 Ejemplo 7B

3-[6-(4-Clorofenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-7B)

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 6-(4-clorofenoxi)-hexilamina.

Rendimiento: 308 mg, 85%.

60 ¹H RMN (d6-DMSO): 1,35-1,50 (m, 4H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,70-1,73 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,41 (d, 5,5 Hz, 2H), 8,39 (d, 5,5 Hz, 2H).

MS: m/z = 400 (MH⁺).

65

ES 2 327 840 T3

Ejemplo 8

3-[5-(4-Clorofenoxi)-pentilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-8)

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 5-(4-clorofenoxi)-pentilamina.

Rendimiento: 256 mg, 66%.

10

¹H RMN (d6-DMSO): 1,40-1,48 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,71-1,76 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,95 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,39 (m, 2H), 9,87 (s, 1H).

MS: m/z = 386 (MH⁺).

15

Ejemplo 9

3-[8-(4-Clorofenoxi)-octilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-9)

20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 8-(4-clorofenoxi)-octilamina.

25

Rendimiento: 308 mg, 72%.

¹H RMN (d6-DMSO): 1,30-1,45 (m, 8H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,68-1,75 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,92 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,77 (s, a, 1H), 8,38 (m, 2H), 9,70 (s, a, 1H).

30

MS: m/z = 428 (MH⁺).

Ejemplo 10

35

3-[4-(4-Clorofenoxi)-butilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-10)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 4-(4-clorofenoxi)-butilamina.

40

Rendimiento: 283 mg, 76%.

¹H RMN (d6-DMSO): 1,74-1,76 (m, 4H), 3,60-3,75 (m, 2H), 4,00 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,81 (s, a, 1H), 8,40 (m, 2H), 9,86 (s, a, 1H).

45

MS: m/z = 372 (MH⁺).

Ejemplo 11

50

3-[7-(4-Clorofenoxi)-heptilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-11A) y *3-(7-Fenoxiheptilamino)-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-11B)*

55

Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y una mezcla de 7-(4-clorofenoxi)-heptilamina y 7-fenoxiheptilamina. Los dos productos se separaron por HPLC prep.

60

3-[7-(4-Clorofenoxi)-heptilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-11A)

Rendimiento: 26 mg, 5% después de la HPLC prep. en forma de la sal TFA.

¹H RMN (d6-DMSO): 1,30-1,45 (m, 6H), 1,55-1,75 (m, 4H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,94 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (m, 2H), 8,60 (m, 3H), 11,45 (s, a, 1H).

65

MS: m/z = 414 (MH⁺).

ES 2 327 840 T3

3-(7-Fenoxiheptilamino)-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-11B)

Rendimiento: 13 mg, 3% después de la HPLC prep. en forma de la sal TFA.

5 $^1\text{H RMN}$ (d6-DMSO): 1,30-1,50 (m, 6H), 1,55-1,75 (m, 4H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,94 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,89-6,92 (m, 3H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 8,34 (m, 1H), 8,57 (m, 2H), 11,10 (s, a, 1H).

MS: m/z = 380 (MH⁺)

10 Ejemplo 12

3-(6-Fenoxihexilamino)-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-12)

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 6-fenoxihexilamina.

Rendimiento: 105 mg, 38%.

20 $^1\text{H RMN}$ (d6-DMSO): 1,42-1,72 (m, 8H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,95 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,90 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 9,89 (s, a, 1H).

MS: m/z = 366 (MH⁺).

25 Ejemplo 13

3-[6-(4-Metilfenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-13)

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 6-(4-metilfenoxi)-hexilamina.

Rendimiento: 89 mg, 31%.

35 $^1\text{H RMN}$ (d6-DMSO): 1,40-1,50 (m, 4H), 1,58-1,72 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 3,60-3,65 (m, 2H), 3,90 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,79 (s, a, 1H), 8,40 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 9,85 (s, a, 1H).

MS: m/z = 380 (MH⁺).

40 Los Ejemplos 12 y 13 se trataron con 0,5 equivalentes más de la amina correspondiente para completar las reacciones.

45 Ejemplo 14

3-[6-(4-Metoxifenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-14)

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 6-(4-metoxifenoxi)-hexilamina.

Rendimiento: 194 mg, 65%.

55 $^1\text{H RMN}$ (d6-DMSO): 1,35-1,50 (m, 4H), 1,57-1,72 (m, 4H), 3,60-3,65 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,82 (s, 4H), 7,41 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,80 (s, a, 1H), 8,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 9,90 (s, a, 1H).

MS: m/z = 396 (MH⁺).

60 Ejemplo 15

3-[6-(3,4-Diclorofenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-15)

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 6-(3,4-diclorofenoxi)-hexilamina.

Rendimiento: 244 mg, 75%.

ES 2 327 840 T3

¹H RMN (d6-DMSO): 1,40-1,50 (m, 4H), 1,57-1,74 (m, 4H), 3,58-3,65 (m, 2H), 3,98 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,93 (dd, J = 2,9, 8,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,79 (s, a, 1H), 8,40 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 9,86 (s, a, 1H).

5 MS: m/z = 396 (MH⁺).

Ejemplo 16

10 *3-(Piridin-4-ilamino)-4-[6-(piridin-3-iloxi)-hexilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-16)*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 6-(piridin-3-iloxi)-hexilamina.

15 Rendimiento: 104 mg, 24% después de la HPLC prep. en forma de la sal bis TFA.

¹H RMN (d6-DMSO): 1,35-1,55 (m, 4H), 1,57-1,80 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 8,28 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,63 (m, 3H), 11,51 (s, a, 1 H).

20 MS: m/z = 367 (MH⁺).

Ejemplo 17

25 *3-[2-(4-Fenoxifenil)-etilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-17)*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 2-(4-fenoxifenil)-etilamina. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas en lugar de agitarse durante 18 h a t.a.

30 Rendimiento: 269 mg, 93%.

¹H RMN (d6-DMSO): 2,89 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 6,95 (m, 4H), 7,08 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 6H), 7,78 (s, a, 1H), 8,38 (m, 2H), 9,87 (s, a, 1H).

35 MS: m/z = 386 (MH⁺).

Ejemplo 18

40 *3-[6-(4-Trifluorometilfenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-18)*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con ejemplo 7A y 6-(4-trifluorometilfenoxi)-hexilamina. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas en lugar de agitarse durante 18 h a t.a.

45 Rendimiento: 275 mg, 63%.

¹H RMN (d6-DMSO): 1,39-1,50 (m, 4H), 1,58-1,63 (m, 2H) 1,72-1,75 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 4,04 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,79 (s, a, 1H), 8,40 (m, 2H), 9,84 (s, a, 1H).

50 MS: m/z = 434 (MH⁺).

Ejemplo 19

55 *4-{6-[3,4-Dioxo-2-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-1-enilamino]-hexiloxi}-benzonitrilo (SQ-19)*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 4-(6-amino)-hexiloxi}-benzonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas en lugar de agitarse durante 18 h a t.a.

60 Rendimiento: 265 mg, 68%.

¹H RMN (d6-DMSO): 1,30-1,50 (m, 4H), 1,55-1,67 (m, 2H) 1,70-1,75 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 4,06 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,79 (s, a, 1H), 8,39 (m, 2H), 9,79 (s, a, 1H).

65 MS: m/z = 391 (MH⁺).

ES 2 327 840 T3

Ejemplo 20

3-[2-[4-(4-Clorofenoxi)-fenil]-etilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-20)

5 Se agitaron 3-etoxi-4-(piridina-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (70 mg, 0,32 mmol) y 2-[4-(4-clorofenoxi)-fenil]-etilamina (105 mg, 0,45 mmol) en EtOH (1,5 ml) y la mezcla se calentó a 150°C en un recipiente cerrado herméticamente en un sintetizador de microondas durante 30 s. Después de enfriar a t.a., el precipitado se retiró por filtración, se lavó con EtOH (3 x 3 ml) y se secó al vacío.

10 Rendimiento: 118 mg, 89%.

¹H RMN (d6-DMSO): 2,82 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 6,90 (m, 4H), 7,22 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,73 (s, a, 1H), 8,33 (m, 2H), 9,83 (s, a, 1H).

15 MS: m/z = 420 (MH⁺).

Ejemplo 21A

3-Etoxi-4-(piridin-2-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona

20 Se añadió 2-aminopiridina (630 mg, 6,7 mmol) a una solución de 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (1,0 ml, 6,7 mmol) en EtOH (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (800 ml de 3:1 de hexanos/EtOAc, 1,5 l de 1:1 de hexanos/EtOAc) para dar 431 mg (29%) del compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

25 ¹H RMN (CDCl₃): 1,5 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,88 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 3,1, 6,1 Hz, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 8,41 (dd, J = 1,2, 2,5 Hz, 1H), 9,87 (s, 1H).

Ejemplo 21B

3-[6-(4-Cloro-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-2-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-2-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona y 6-(4-clorofenoxi)-hexilamina.

Rendimiento: 293 mg 80%.

40 ¹H RMN (d6-DMSO): 1,37-1,40 (m, 4H), 1,41-1,72 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,92 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,71-7,77 (m, 1H), 8,30 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,56 (s, a, 1H), 10,28 (s, a, 1H).

MS: m/z = 400 (MH⁺)

Ejemplo 22

3-(7-Fenilheptilamino)-4-(piridin-4-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-22)

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 7-fenilheptilamina.

Rendimiento: 59%

55 ¹H RMN (d6-DMSO): 1,20-1,65 (m, 10H), 2,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,59 (c ap., J = 6,0 Hz, 2H), 7,12-7,30 (m, 5H), 7,42 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,77 (s, a, 1H), 8,40 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 9,85 (s, a, 1H).

MS: m/z = 364 (MH⁺)

Ejemplo 23

3-[6-(4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-23)

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenoxi]-hexilamina.

Rendimiento: 64%

ES 2 327 840 T3

¹H RMN (d6-DMSO): 1,35-1,71 (m, 8H), 2,43-2,47 (m, 4H), 2,64 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,55-3,62 (m, 6H), 3,88 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 6,82 (s, 4H), 7,42 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,79 (s, a, 1H), 8,40 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 9,86 (s, a, 1H).

5 MS: m/z = 495 (MH⁺)

Ejemplo 24

10 *3-[6-(4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-3-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-24)*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 1A y 6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenoxi]-hexilamina.

15 Rendimiento: 76%

¹H RMN (d6-DMSO): 1,35-1,80 (m, 8H), 2,45-2,51 (m, 4H), 2,66 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,55-3,63 (m, 6H), 3,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 6,83 (s, 4H), 7,37 (dd, J = 4,7, 8,3 Hz, 1H), 7,70 (s, a, 1H), 7,92 (d, a, J = 7,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 1,2, 4,7 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,86 (s, a, 1H).

20 MS: m/z = 495 (MH⁺)

Ejemplo 25

3-[6-(4-Clorofenilamino)-hexilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-25)

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y N-(4-clorofenil)-hexano-1,6-diamina.

Rendimiento: 89%

35 ¹H RMN (d6-DMSO): 1,33-1,68 (m, 8H), 2,92-2,99 (m, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 5,72 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,78 (s, a, 1H), 8,40 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 9,85 (s, a, 1H).

40 MS: m/z = 399 (MH⁺)

Ejemplo 26

45 *3-[6-(4-Clorofenilamino)-hexilamino]-4-(piridin-3-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-26)*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 1A y N-(4-clorofenil)-hexano-1,6-diamina.

50 Rendimiento: 86%

¹H RMN (d6-DMSO): 1,30-1,70 (m, 8H), 2,92-2,99 (m, 2H), 3,56-3,64 (m, 2H), 5,71 (s, a, 1H), 6,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 4,7, 8,2 Hz, 1H), 7,70 (s, a, 1H), 7,92 (d, a, J = 6,5 Hz, 1H), 8,21-8,24 (m, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,72 (s, a, 1H).

55 MS: m/z = 399 (MH⁺)

Ejemplo 27

60 *3-[6-(4-Clorofenilsulfanil)-hexilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-27)*

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 6-(4-cloro-fenilsulfanil)-hexilamina.

Rendimiento: 62%

ES 2 327 840 T3

¹H RMN (d6-DMSO): 1,33-1,58 (m, 8H), 2,96 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 7,29-7,37 (m, 4H), 7,42 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,79 (s, a, 1H), 8,39 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 9,76 (s, a, 1H).

MS: m/z = 416 (MH⁺)

5

Ejemplo 28

(rac) 3-[6-(4-Clorofenoxi)-1-metil-hexilamino]-4-(piridin-3-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-28)

10

El compuesto del título se preparó a partir de 3-etoxi-4-(piridina-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (164 mg, 0,75 mmol) preparada de acuerdo con el ejemplo 1A y 6-(4-clorofenoxi)-1-metil-hexilamina en bruto (738 mg) en EtOH a la temperatura de reflujo (15 ml). Después de 36 h, el disolvente se evaporó y el producto se aisló por HPLC preparativa cromatografía usando un gradiente de MeCN del 30 al 50% en TFA ac. al 0,01% y posteriormente se liofilizaron las fracciones que contenían el producto.

15

Rendimiento: 12%

¹H RMN (d6-DMSO): 1,23 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,39-1,71 (m, 8H), 3,93 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,11-4,20 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 4,8, 8,4 Hz, 1H), 8,10-8,16 (m, 2H), 8,30 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).

20

MS: m/z = 414 (MH⁺)

25

Ejemplo 29

3-[4-(4-Clorofenoxi)-bencilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-29)

30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 4-(4-clorofenoxi)-bencilamina.

Rendimiento: 78%

35

¹H RMN (d6-DMSO): 4,81 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,41-7,44 (m, 6H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

MS: m/z = 406 (MH⁺), 217 (C₁₆H₄OC₆H₄CH₂)

40

Ejemplo 30

3-[4-(4-Clorofenoxi)-bencilamino]-4-(piridin-3-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-30)

45

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 1A y 4-(4-clorofenoxi)-bencilamina.

Rendimiento: 68%

50

¹H RMN (d6-DMSO): 4,81 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,08-7,44 (m, 5H), 7,91 (d, a, J = 7,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,74 (s, a, 1H).

MS: m/z = 406 (MH⁺)

55

Ejemplo 31

3-[4-(4-Clorofenoximetil)-bencilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-31)

60

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridina-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 4-(4-clorofenoxi-metil)-bencilamina.

Rendimiento: 71%

65

ES 2 327 840 T3

¹H RMN (d6-DMSO): 4,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41-7,56 (m, 6H), 8,19 (s, 1H), 8,45 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 9,93 (s, a, 1H).

MS: m/z = 420 (MH⁺)

5

Ejemplo 32

3-[4-(4-Clorofenoximetil)-bencilamino]-4-(piridin-3-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-32)

10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridina-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 1A y 4-(4-clorofenoxi-metil)-bencilamina.

15 Rendimiento: 81%

¹H RMN (d6-DMSO): 4,82 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,02 (dd, J = 2,2, 6,9 Hz, 2H), 7,29-7,48 (m, 7H), 7,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,8 (s, a, 1H), 8,23 (dd, J = 1,3, 4,6 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,75 (s, a, 1H).

20 MS: m/z = 420 (MH⁺)

Ejemplo 33

3-[3-(4-Clorofenoxi)-bencilamino]-4-(piridin-3-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-33)

25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 1A y 3-(4-clorofenoxi)-bencilamina.

30

Rendimiento: 84%

¹H RMN (d6-DMSO): 4,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,96-7,08 (m, 4H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,07 (s, a, 1H), 8,24 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,79 (s, a, 1H).

35

MS: m/z = 406 (MH⁺)

Ejemplo 34

40

3-[4-Fenoxibencilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-34)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridin-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 4-fenoxibencilamina.

45

Rendimiento: 55%

¹H RMN (d6-DMSO): 4,80 (s, 2H), 6,98-7,05 (m, 4H), 7,14 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,34-7,43 (m, 5H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (s, a, 1H), 8,23 (dd, J = 1,3, 4,6 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,75 (s, a, 1H).

50

MS: m/z = 372 (MH⁺)

Ejemplo 35

55

3-[3-(4-Clorofenoximetil)-bencilamino]-4-(piridin-3-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-35)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridina-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 1A y 3-(4-clorofenoxi-metil)-bencilamina.

60

Rendimiento: 65%

¹H RMN (d6-DMSO): 4,77 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23-7,40 (m, 7H), 7,84 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,00 (s, a, 1H), 8,16 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,69 (s, a, 1H).

65

MS: m/z = 420 (MH⁺)

ES 2 327 840 T3

Ejemplo 36

3-[3-(4-Clorofenoximetil)-bencilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-36)

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1B partiendo de 3-etoxi-4-(piridina-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 3-(4-clorofenoxi-metil)-bencilamina.

Rendimiento: 63%

10 ¹H RMN (d6-DMSO): 4,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23-7,40 (m, 8H), 8,09 (s, a, 1H), 8,33 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 9,83 (s, a, 1H).

MS: m/z = 420 (MH⁺)

15

Ejemplo 37

3-[2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etilamino]-4-(piridin-3-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-37)

20

Se agitaron 3-etoxi-4-(piridina-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (164 mg, 0,75 mmol) preparada de acuerdo con el ejemplo 1A y 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-etilamina (196 mg, 0,90 mmol) en EtOH (4 ml) y la mezcla se calentó a 150°C en un recipiente cerrado herméticamente en un sintetizador de microondas durante 3 min. Después de enfriar a t.a., el precipitado se retiró por filtración, se lavó con EtOH (3 x 3 ml) y se secó al vacío.

25

Rendimiento: 73%

30 ¹H RMN (d6-DMSO): 1,11-1,24 (m, 2H), 1,24-1,45 (m, 1H), 1,51 (c ap., J = 6,8 Hz, 2H), 1,65 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,89 (dd, J = 9,7, 11,4 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,63 (s, a, 2H), 7,22-7,39 (m, 6H), 7,67 (s, a, 1H), 7,92 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 1,4, 4,7 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,70 (s, a, 1H).

MS: m/z = 391 (MH⁺)

Ejemplo 38

3-[2-(1-Bencilpiperidin-4-il)-etilamino]-4-(piridin-4-il-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (SQ-38)

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 37 partiendo de 3-etoxi-4-(piridina-4-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona preparada de acuerdo con el ejemplo 7A y 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-etilamina.

Rendimiento: 71%

45 ¹H RMN (d6-DMSO): 1,13-1,24 (m, 2H), 1,24-1,45 (m, 1H), 1,49 (c ap., J = 6,7 Hz, 2H), 1,65 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,90 (dd, J = 10,0, 11,4 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,64 (d, 5,0 Hz, 2H), 7,22-7,31 (m, 5H), 7,42 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,76 (s, a, 1H), 8,40 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 9,84 (s, a, 1H).

MS: m/z = 391 (MH⁺)

50

Ejemplo 39

3-(6-[4-(Morfolinometil)-fenoxi]-hexilamino)-4-(piridin-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (SQ-39)

55

A una solución de 3-etoxi-4-(piridin-3-il-amino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (350 mg, 1,6 mmol) en etanol (1,4 ml) se le añadió 6-[4-(morfolinometil)-fenoxi]-hexilamina (469 mg, 1,6 mmol) en etanol (5 ml). La reacción se dejó en agitación a t.a. durante 18 h y después se filtró. El sólido se lavó con etanol frío y después con éter para dar el compuesto del título.

60

Rendimiento: 564 mg, 76%

65 ¹H RMN (d6-DMSO): 9,74 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,70 (s, a, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,36 (s, a, 1H), 3,91 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,54-3,42 (m, 6H), 2,31 (s, a, 4H), 1,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,58 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,41 (s, a, 7H).

MS: m/z = 465 (MH⁺).

ES 2 327 840 T3

Después, se preparó la sal HCl calentando 400 mg del producto anterior en HCl 4 N/dioxano durante 1 h, seguido de la adición de éter, la filtración y el lavado del sólido con éter. Esto dio 457 mg de la sal HCl.

¹H RMN (d6-DMSO): δ 11,67 (s, 1H), 10,60 (s, a, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,22 (s, a, 2H), 3,99-3,89 (m, 4H), 3,20-3,05 (m, 4H), 1,71-1,43 (m, 8H).

MS: m/z = 465 (MH⁺).

10

A(II): *Síntesis de compuestos de amina (ejemplos 40-60)*

Ejemplo 40 (Procedimiento general I)

15 *6-(4-Clorofenoxi)-hexilamina*

Se disolvieron 6-bromohexilftalimida (12,40 g, 40 mmol; reactivo 1) y 4-clorofenol (5,16 g, 40 mmol; reactivo 2) en DMF (100 ml). Después de la adición de K₂CO₃ (12,16 g, 88 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 20 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc/agua (500/100 ml). Después de la separación de la capa acuosa, la capa orgánica se lavó con tampón fosfato a pH 7, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida para dar 12,7 g (88%) de un sólido de color blanco.

Este sólido se disolvió en EtOH/THF (1/1; 250 ml). Después de la adición de N₂H₄·xH₂O (al 80%, 12,5 ml, ~175 mmol), la mezcla se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió THF (250 ml) y la suspensión resultante se sonicó durante 1 h. La suspensión se filtró y el residuo se lavó con THF (3 x 20 ml). El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se suspendió en THF (50 ml) y la suspensión se filtró. La evaporación del filtrado dio 6,34 g (70% en dos etapas) de 6-(4-clorofenoxi)-hexilamina en forma de un aceite de color amarillo, lo suficientemente puro para reacciones adicionales.

¹H RMN (CDCl₃): 1,36-1,79 (m, 10H), 2,70 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 2H).

Ejemplos 41-50

35

Los Ejemplos 41-50 se sintetizaron por el procedimiento descrito en el procedimiento general I.

40

45

50

55

60

Ej.	Compuesto	Reactivo 1	Reactivo 2	Rendimiento	Datos de RMN
41	5-(4-Clorofenoxi)-pentilamina	5-bromopentilftalimida	4-clorofenol	1,80 g, 83%	¹ H RMN (CDCl ₃): 1,48-1,53 (m, 4H), 1,73-1,82 (m, 2H), 2,11 (s, a, 2H), 2,71-2,75 (m, 2H), 3,92 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,20 (d, = 9,1 Hz, 2H).

65

ES 2 327 840 T3

5	42	4-(4-Clorofenoxi)- butilamina	4- bromobutil ftalimida	4-clorofenol	1,05 g, 58%	¹ H RMN (CDCl ₃): 1,57- 1,67 (m, 2H), 1,77-1,96 (m, 4H), 2,77 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H).
10						
15						
20						
25	43	8-(4-Clorofenoxi)- octilamina	8- bromoocil ftalimida	4-clorofenol	1,67 g, 69%	¹ H RMN (CDCl ₃): 1,32- 1,46 (m, 10H), 1,71-1,85 (m, 4H), 2,69 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 2H).
30						
35						
40						
45	44	6-(4-Metilfenoxi)- hexilamina	6- bromohexil ftalimida	4-metilfenol	3,46 g, 83%	¹ H RMN (CDCl ₃): 1,36- 1,51 (m, 6H), 1,74-1,79 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,50 (s, a, 2H), 2,71 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H).
50						
55						
60						
65						

ES 2 327 840 T3

45	6-Fenoxihexilamina	6-bromohexilftalimida	fenol	3,00 g, 78%	¹ H RMN (CDCl ₃): 1,41-1,51 (m, 6H), 1,76-1,85 (m, 2H), 2,00 (s, a, 2H), 2,71 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,87-6,94 (m, 3H), 7,21-7,30 (m, 2H).
46	6-(4-Metoxifenoxi)-hexilamina	6-bromohexilftalimida	4-metoxifenol	3,27 g, 73%	¹ H RMN (CDCl ₃): 1,36-1,51 (m, 6H), 1,73-1,78 (m, 2H), 2,45 (s, a, 2H), 2,71 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,90 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,82 (s, 4H).

ES 2 327 840 T3

5	47	6-(3,4-Diclorofenoxi)- hexilamina	6- bromohexil ftalimida	3,4- diclorofenol	3,77 g, 72%	¹ H RMN (CDCl ₃): 1,38- 1,51 (m, 6H), 1,69-1,80 (m, 4H), 2,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,73 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H).
10						
15						
20						
25	48	6-(Piridin-3-iloxi)- hexilamina	6- bromohexil ftalimida	3- hidroxipiridina	2,11 g, 54%	¹ H RMN (CDCl ₃): 1,39- 1,96 (m, 10H), 2,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,17-7,20 (m, 2H), 8,20 (dd, J = 1,9, 4,1 Hz, 1H), 8,30 (m, 1H).
30						
35						
40						
45	49	6-(4- Trifluorometilfenoxi)- hexilamina	6- bromohexil ftalimida	4- trifluorometil fenol	3,89 g, 75%	¹ H RMN (CDCl ₃): 1,38- 1,53 (m, 8H), 1,78-1,83 (m, 2H), 2,71 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H).
50						
55						
60						
65						

50	4-(6-Amino-hexiloxi)- benzonitrilo	6- bromohexil ftalimida	4- hidroxibenzo nitrilo	3,14 g, 72%	¹ H RMN (CDCl ₃): 1,38- 1,51 (m, 8H), 1,79-1,84 (m, 2H), 2,71 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H).
----	---------------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	-------------	---

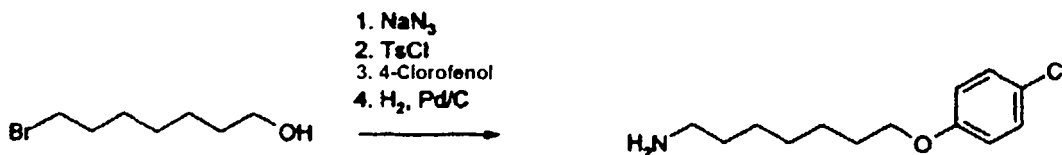
Ejemplo 51

2-[4-(4-Clorofenoxi)-fenil]-etilamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del documento WO 04/20415 con 10 equiv. más de NEt₃. Rendimiento: 34%.

Ejemplo 52

7-(4-Clorofenoxi)-heptilamina



Se añadió NaN₃ (390 mg, 6,0 mmol) a una solución de 7-bromoheptanol (880 ml, 5,7 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó durante 24 a t.a. y durante 3 h más a 80°C para completar la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en agua/Et₂O (10/20 ml) y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. La concentración a presión reducida produjo 7-azidoheptanol (710 mg, 78%) en forma de un aceite incoloro que era lo suficientemente puro para reacciones adicionales.

Se añadieron TsCl (955 mg, 5,0 mmol) y piridina (435 ml, 5,4 mmol) a una solución de 7-azidoheptanol (700 mg, 4,5 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). La solución se agitó durante 18 h a t.a. La solución se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución acuosa al 5% de KHSO₄, una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y tampón fosfato a pH 7. La capa orgánica se concentró y el residuo se trató con agua (10 ml) durante 4 h para hidrolizar el exceso de TsCl. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó (Na₂SO₄) y se filtró. La concentración a presión reducida produjo tosilato de 7-azidoheptilo (920 mg, 66%). El producto era lo suficientemente puro para reacciones adicionales.

Se disolvió 7-azidoheptiltosilato (920 mg, 3,8 mmol) en DMF (12 ml). Se añadieron 4-clorofenol (650 mg, 5,0 mmol) y K₂CO₃ (1,7 g, 12,3 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 95/5 de hexanos/EtOAc) produjo 1-azido-7-(4-clorofenoxi)-heptano (579 mg, 49%). Se disolvió 1-azido-7-(4-clorofenoxi)-heptano (570 mg, 2,1 mmol) en EtOH (3 ml). Se añadió Pd/C (101 mg, 10%) y la mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ durante 75 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (453 mg, 89%). El producto contenía ~25% de 7-(fenoxi)-heptilamina.

¹H RMN (CDCl₃): 1,37-1,54 (m, 6H), 1,72-1,85 (m, 4H), 2,74-2,78 (m, 2H), 3,09 (s, a, 2H), 3,88-3,94 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

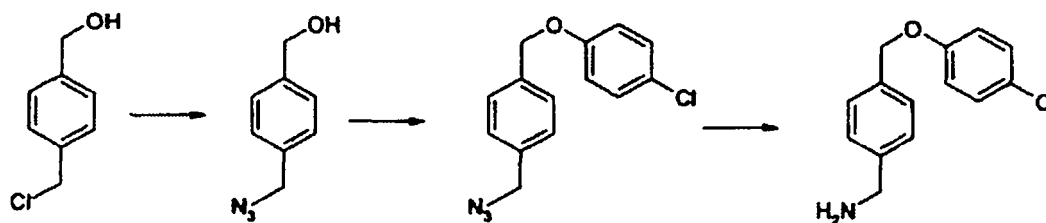
Ejemplo 53

4-(4-Clorofenoxi-metil)-bencilamina

5

10

15



20

El compuesto del título se sintetizó en una reacción de tres etapas:

1. *(4-Azidometil-fenil)-metanol*

25

Se agitaron 4-(clorometil)-bencilalcohol (5,01 g, 32 mmol) y NaN_3 (2,50 g, 38,4 mmol) en DMF (25 ml) a 90°C durante 17 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y Et_2O (100 ml). La capa acuosa se extrajo con Et_2O (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida para dar (4-azidometil-fenil)-metanol, lo suficientemente puro para la reacción adicional.

30

Rendimiento: 5,57 g, cu.

^1H RMN (CDCl_3): 1,96 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,69 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H). IR (ATR): 3300, 2094 (ss), 1661, 1251, 1015.

35

2. *4-(4-Clorofenoximetil)-bencilazida*

40

Se disolvió trifenilfosfina (4,33 g, 16,5 mmol) en THF seco (20 ml) en una atmósfera de argón. Después de enfriar a -40°C , se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 3,2 ml, 16,5 mmol) y la mezcla se agitó a -40°C durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución de 4-clorofenol (2,12 g, 16,5 mmol) y (4-azidometil-fenil)-metanol (2,45 g, 15 mmol) en THF seco (10 ml). Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó durante 1 h. La solución se diluyó con Et_2O (150 ml) y se lavó con tampón fosfato a pH 7 (1 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 2-3% en hexano) para dar el compuesto del título.

45

Rendimiento: 3,54 g, 86% ^1H RMN (CDCl_3): 4,33 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,86-7,25 (m, 4H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H).

50

3. *4-(4-Cloro-fenoximetil)-bencilamina*

55

Se disolvió 4-(4-cloro-fenoximetil)-bencilazida (3,2 g, 11,7 mmol) en MeOH (50 ml). Se añadieron NEt_3 (11,35 ml, 81,9 mmol) y $\text{SnCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ (5,28 g, 23,4 mmol) y la reacción exotérmica se agitó a la temperatura de reflujo. Cuando cesó la ebullición, la mezcla se calentó a reflujo durante 45 min más. Después de enfriar a t.a. la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (300 ml) y esta solución se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO_3 (1 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título, lo suficientemente puro para la reacción adicional.

60

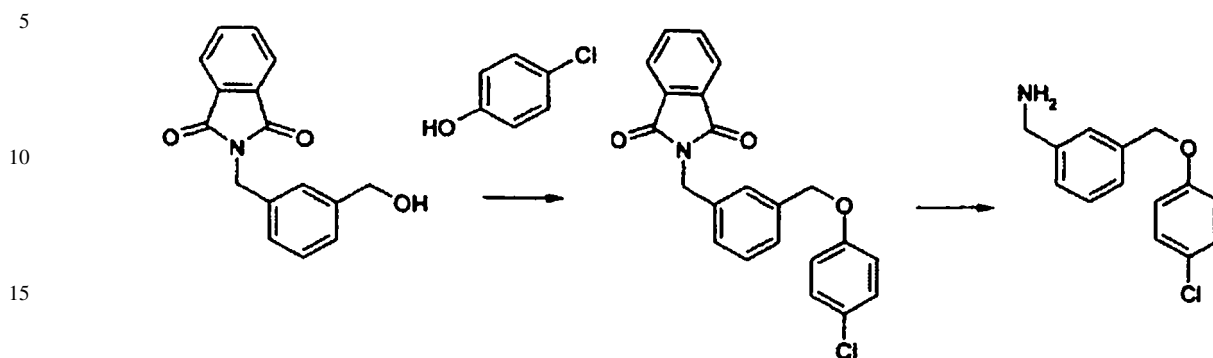
Rendimiento: 9,24 g, 86%

^1H RMN (CDCl_3): 1,53 (s, a, 2H), 3,88 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,87-7,26 (m, 4H), 7,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H).

65

Ejemplo 54

3-(4-Clorofenoxi-metil)-bencilamina



20 El compuesto del título se sintetizó en una reacción de dos etapas:

1. 2-[3-(4-Cloro-fenoximetil)-bencil]-ftalimida

25 Se disolvió trifetilfosfina (280 mg, 1,07 mmol) en THF seco (2 ml) en una atmósfera de argón. Después de enfriar a -40°C , se añadió DIAD (0,21 ml, 1,07 mmol) y la mezcla se agitó a -40°C durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución de 4-clorofenol (138 mg g, 1,07 mmol) y 2-(3-hidroximetilbencil)-ftalimida (261 mg, 0,98 mmol) en THF seco (3 ml). Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó durante 2 h. La solución se diluyó con Et_2O (40 ml) y se lavó con una solución de tampón fosfato a pH 7 (1 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (1:5 de EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título.

30 Rendimiento: 361 mg, 98%

35 ^1H RMN (CDCl_3): 4,86 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,85-7,22 (m, 4H), 7,31-7,41 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,46-7,86 (m, 4H).

2. 3-(4-Clorofenoxi-metil)-bencilamina

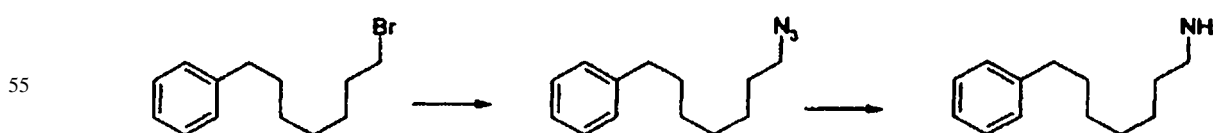
40 Se disolvieron 2-[3-(4-cloro-fenoximetil)-bencil]-ftalimida (345 mg, 0,91 mmol) e hidrazina hidratada (0,27 ml, 4,5 mmol) en THF (2,5 ml) y EtOH (2,5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 17 h, se enfrió a t.a. y se evaporó a sequedad. El residuo se suspendió en THF (6 ml). El precipitado se filtró y se lavó con THF (4 x 3 ml). El filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título, lo suficientemente puro para reacciones adicionales.

45 Rendimiento: 109 mg, 48%

^1H RMN (CDCl_3): 1,76 (s, a, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,90 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,21-7,38 (m, 6H).

Ejemplo 55

7-Fenil-heptilamina



60 El compuesto del título se sintetizó en una reacción de dos etapas:

1. 7-Fenil-heptilazida

65 Se agitaron 7-Fenil-heptilbromuro (5,0 g, 19,5 mmol) y NaN_3 (1,65 g) en DMF (50 ml) a 100°C durante 3 h. Después de enfriar a t.a., el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (60 ml) y Et_2O (120 ml). La capa acuosa se separó, se extrajo con Et_2O (1 x 80 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título, lo suficientemente puro para reacciones adicionales.

ES 2 327 840 T3

Rendimiento: 3,97 g, 94%

¹H RMN (CDCl₃): 1,33-1,38 (m, 6H), 1,55-1,64 (m, 4H), 2,60 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 7,15-7,29 (m, 5H).

2. 7-Fenil-heptilamina

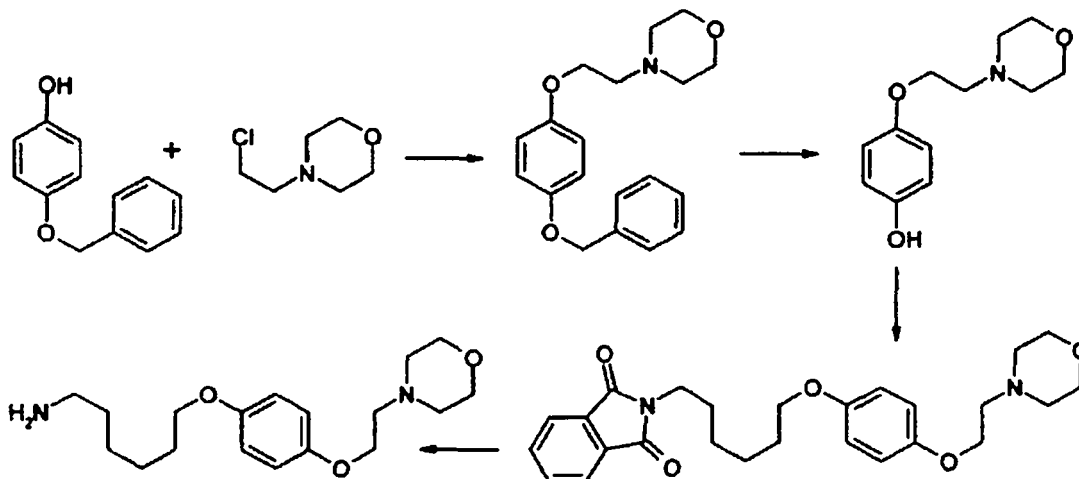
Una solución de 7-fenilheptilazida (3,97 g, 18,3 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió a paladio sobre carbono (200 mg) en EtOH (35 ml) en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agitó durante 24 h a t.a. La mezcla se filtró a través de celite y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 2,99 g, 85%

¹H RMN (CDCl₃): 1,33-1,72 (m, 10H), 2,22-2,72 (m, 4H), 7,10-7,32 (m, 5H).

Ejemplo 56

6-[4-(Morfolin-4-il-etoxi)-fenoxi]-hexilamina



El compuesto del título se sintetizó en una reacción de cuatro etapas:

1. 4-[2-(Benciloxi-fenoxi)-etil]-morfolina

Se suspendieron 4-benciloxifenol (4,0 g, 20 mmol), clorhidrato de cloroetilmorfolina (3,72 g, 20 mmol) y K₂CO₃ (5,53 g, 40 mmol) en DMF (50 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 105°C durante 17 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (80 ml) y Et₂O (150 ml). La capa acuosa se extrajo con Et₂O (1 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10% en EtOAc) para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 4,79 g, 76%

¹H RMN (CDCl₃): 2,57 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,77 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 4,06 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,81-6,92 (m, 4H), 7,30-7,43 (m, 5H).

2. 4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenol

Una solución de 4-[2-(benciloxi-fenoxi)-etil]-morfolina (4,77 g, 15,2 mmol) en EtOH (35 ml) se añadió a paladio sobre carbono (250 mg) en EtOH (15 ml) en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agitó durante 17 h a t.a. La mezcla se filtró a través de celite y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 3,30 g, 97%

¹H RMN (CDCl₃): 2,61 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,79 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 4,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,05 (s, a, 1H), 6,72 (s, 4H).

ES 2 327 840 T3

3. 2-[6-(4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenoxi)-hexil]-ftalimida

Se suspendieron 4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenol (3,39 g, 15,2 mmol), N-(6-bromohexil)-ftalimida (4,72 g, 15,2 mmol) y K_2CO_3 (4,20 g, 30,4 mmol) en DMF (35 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 95°C durante 17 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (150 ml) y CH_2Cl_2 (150 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc) para dar el compuesto del título junto con una pequeña cantidad del fenol de partida (\approx 2:1). La mezcla se usó para reacciones posteriores sin purificación adicional.

Rendimiento: 5,45 g; \approx 64%

1H RMN ($CDCl_3$): 1,35-1,85 (m, 8H), 2,57 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,71-3,76 (m, 6H), 3,89 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 4,06 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 6,72-6,85 (m, 4H), 7,69-7,86 (m, 4H).

4. 6-[4-(Morfolin-4-il-etoxi)-fenoxi)-hexilamina

Se disolvieron 2-[6-(4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenoxi)-hexil]-ftalimida (5,46 g de la mezcla en bruto anterior, \approx 9,67 mmol) e hidrazina hidrato (3,66 ml, 60 mmol) en EtOH (80 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 17 h. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con EtOH (1 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se suspendió en THF (20 ml), el precipitado se retiró por filtración, se lavó con THF (2 x 5 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título junto con una pequeña cantidad de 4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenol (\approx 2:1).

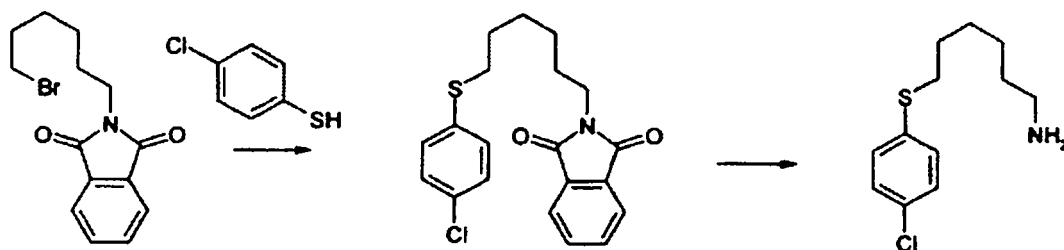
Rendimiento: 3,89 g, cu.

1H RMN ($CDCl_3$): 1,35-1,85 (m, 8H), 2,21 (s, a, 2H), 2,57 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,90 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 6,82 (s, 4H).

Este material se usó en la siguiente etapa (1,4 equiv.) sin purificación adicional.

Ejemplo 57

6-(4-Clorofenilsulfanil)-hexilamina



El compuesto del título se sintetizó en una reacción de dos etapas:

1. 2-[6-(4-Clorofenilsulfanil)-hexil]ftalimida

Se suspendieron 4-clorotiofenol (2,89 g, 20 mmol), N-(6-bromohexil)-ftalimida (6,20 g, 20 mmol) y K_2CO_3 (5,53 g, 40 mmol) en DMF (50 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 90°C durante 23 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y CH_2Cl_2 (150 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título, lo suficientemente puro para reacciones adicionales.

Rendimiento: 7,49 g, cu.

1H RMN ($CDCl_3$): 1,29-1,80 (m, 8H), 2,87 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,23 (s, 4H), 7,69-7,85 (m, 4H).

ES 2 327 840 T3

2. 6-(4-Clorofenilsulfanil)-hexilamina

Se disolvieron 2-[6-(4-cloro-fenilsulfanil)-hexil]ftalimida (7,47 g, 20 mmol) e hidrazina hidrato (6,1 ml, 100 mmol) en THF (50 ml) y EtOH (50 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 17 h. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se suspendió en THF (100 ml), el precipitado se retiró por filtración y se lavó con THF (1 x 50 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió de nuevo en THF (25 ml), el precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título.

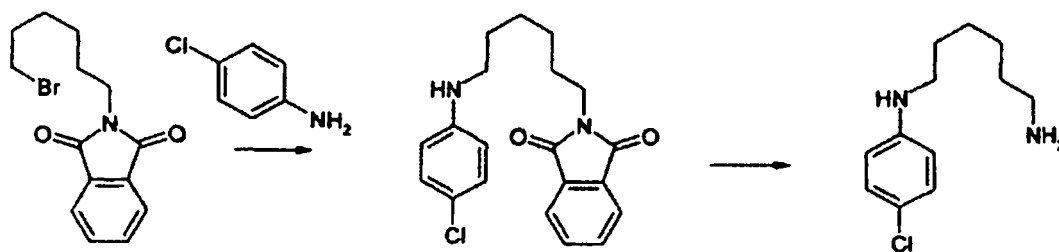
Rendimiento: 4,31 g, 88%

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): 1,20-1,81 (m, 10H), 2,68 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,24 (s, 4H).

Este material se usó en la siguiente etapa (1,4 equiv.) sin purificación adicional.

Ejemplo 58

N-(4-Clorofenil)-hexano-1,6-diamina



El compuesto del título se sintetizó en una reacción de dos etapas:

1. 2-[6-(4-Clorofenilamino)-hexil]-ftalimida

Se suspendieron 4-cloroanilina (2,55 g, 20 mmol), *N*-(6-bromohexil)-ftalimida (6,20 g, 20 mmol) y K_2CO_3 (2,76 g, 20 mmol) en DMF (50 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 90°C durante 25 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y Et_2O (100 ml). La capa acuosa se extrajo con Et_2O (2 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 1:6 a 1:3 de EtOAc /hexano) para dar el compuesto del título (3,41 g), junto con una pequeña cantidad de 4-cloroanilina ($\approx 2:1$).

Rendimiento: 3,41 g, 40%

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): 1,29-1,75 (m, 8H), 3,05 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,65 (s, a, 1H), 3,69 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,69-7,85 (m, 4H).

2. *N*-(4-Cloro-fenil)-hexano-1,6-diamina

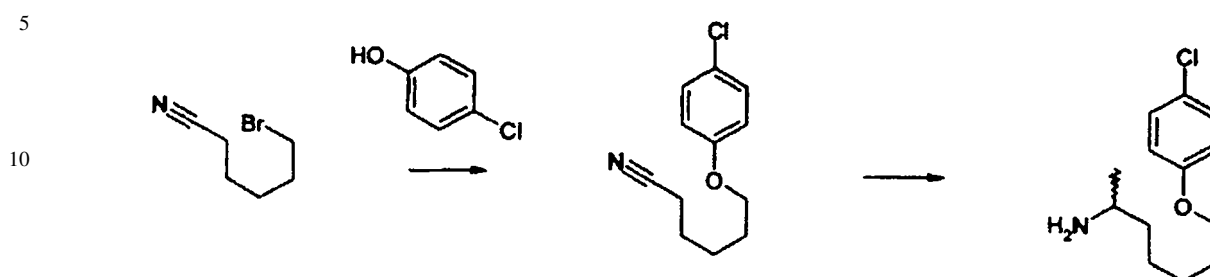
Se disolvieron 2-[6-(4-cloro-fenilamino)-hexil]-ftalimida (3,41 g en bruto de antes, 8,4 mmol) e hidrazina hidrato (2,5 ml, 41,5 mmol) en THF (25 ml) y EtOH (25 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 21 h. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se suspendió en THF (50 ml), el precipitado se retiró por filtración y se lavó con THF (2 x 5 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título junto con una pequeña cantidad de 4-Cloroanilina ($\approx 3:2$).

Rendimiento: 2,62 g, cu.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): 1,30-1,75 (m, 8H), 2,69 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,63 (s, a, 2H), 6,50 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H).

Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 59

(rac) 6-(4-Cloro-fenoxi)-1-metil-hexilamina

El compuesto del título se sintetizó en una reacción de dos etapas:

1. 6-(4-Cloro-fenoxi)-hexanonitrilo

20 Se disolvieron 6-bromohexanonitrilo (2,65 ml, 20 mmol) y 4-clorofenol (2,57 g, 20 mmol) en DMF (50 ml). Después de la adición de K_2CO_3 (5,53 g, 40 mmol), la mezcla se agitó a $95^\circ C$ durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (80 ml) y Et_2O (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de tampón fosfato a pH 7 (1 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título, lo suficientemente puro para reacciones adicionales.

25 Rendimiento: 4,10 g, 92%

1H RMN ($CDCl_3$): 1,58-1,90 (m, 6H), 2,38 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

2. *(rac)* 6-(4-Cloro-fenoxi)-1-metil-hexilamina

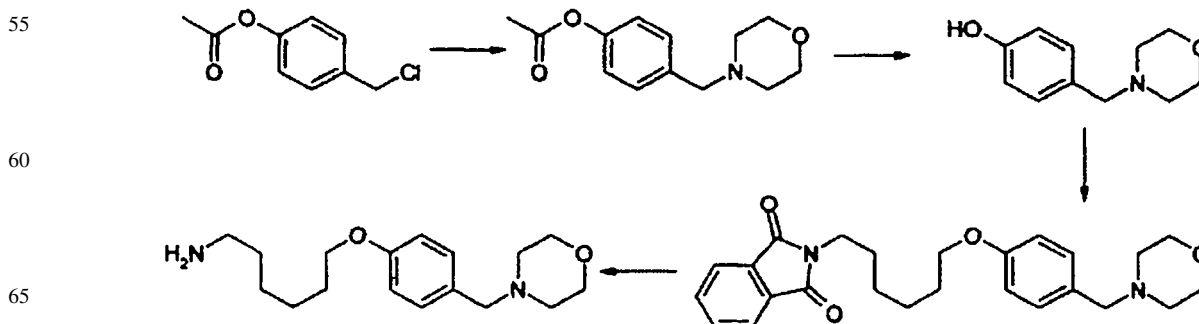
35 Se añadió magnesio (120 mg, 5 mmol) a Et_2O (15 ml), seguido de yoduro de metilo (310 ml, 5 mmol). Después de que cesara el calentamiento a reflujo, la mezcla se calentó a reflujo durante 20 min. Después, la solución se enfrió a $0^\circ C$ y se añadió 6-(4-cloro-fenoxi)-hexanonitrilo (1119 mg, 5 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después, la mezcla se diluyó con THF seco (5 ml) y se enfrió a $-78^\circ C$. Se añadió $NaBH_4$ (190 mg, 5 mmol) seguido de MeOH (3,5 ml) y la agitación se continuó a $-78^\circ C$ durante 4,5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de HCl acuoso 1 M (20 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se lavó con Et_2O (1 x 25 ml) y la capa orgánica se extrajo con HCl acuoso 1 M (3 x 30 ml). Las capas acuosas se ajustaron a pH 12 mediante la adición de NaOH acuoso 10 M (8 ml) y se extrajeron con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (aprox. 30% del total por integración de cantidades residuales de HPLC a 218 nm) junto con dos subproductos hidrófobos más (total: 766 mg).

45 MS: m/z = 242 (MH^+).

Esta mezcla en bruto se usó en la siguiente etapa.

Ejemplo 60

6-[4-(Morfolinometil)fenoxi]hexilamina



ES 2 327 840 T3

El compuesto del título se sintetizó en una reacción de cuatro etapas:

1. Acetato de 4-(morfolinometil)fenilo

5 A acetato de 4-(clorometil)fenilo (2,5 g, 13,5 mmol) se le añadió morfolina pura (3,0 ml, 34,4 mmol) a t.a. La solución se calentó a 70°C durante 45 min y después se enfrió. Se añadió agua (10 ml) y la solución se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación sobre gel de sílice (metanol al 10%/diclorometano) dio el compuesto del título.

10 Rendimiento: 1,9 g, 60%

¹H RMN (CD₃OD): 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,69-3,52 (m, 6H), 3,42 (s, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,09 (s, 3H).

15 MS: *m/z* = 236 (MH⁺).

2. 4-(Morfolinometil)fenol

20 A una solución de acetato de 4-(morfolinometil)fenilo (1,9 g, 8,1 mmol) en 1:1 de metanol/agua (40 ml) a 0°C se le añadió LiOH·H₂O (339 mg, 8,1 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró para retirar el metanol y la capa acuosa se acidificó con HCl 3 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 ml) y la capa orgánica se secó y se concentró para dar 454 mg de material de partida recuperado. Después, la capa acuosa se hizo básica de nuevo (a pH 9) con NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo (7 x 20 ml). Estos extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para dar un sólido de color blanco.

Rendimiento: 776 mg, 65% (conv. del 76%)

¹H RMN (CD₃OD): 7,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,44 (m, 4H).

30 MS: *m/z* = 194 (MH⁺).

3. N-(6-[4-(Morfolinometil)fenoxi]hexil)ftalimida

35 A una solución de 4-(morfolinometil)fenol (776 mg, 4,0 mmol) y N-(6-bromohexil)ftalimida (1,24 g, 4,0 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K₂CO₃ durante 2 min. La reacción se calentó a 90°C durante 3 h y después se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla se concentró y se añadió agua (10 ml). Ésta se extrajo con éter (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con tampón fosfato a pH 7 (20 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente.

40 Rendimiento: 1,66 g, 98%

¹H RMN (CDCl₃): 7,84 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,92 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,70-3,66 (m, 6H), 3,42 (s, 2H), 2,42-2,39 (m, 4H), 1,76-1,74 (m, 5H), 1,45-1,40 (m, 5H).

4. 6-[4-(Morfolinometil)fenoxi]hexilamina

50 A una solución de N-(6-[4-(morfolinometil)fenoxi]hexil)ftalimida (1,66 g, 3,94 mmol) en 1:1 de etanol/THF (28 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió hidrazina hidrato (1,4 ml, 29 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió y se concentró. Se añadió THF (30 ml) y la mezcla se sonicó durante 30 min, seguido de filtración. El filtrado se concentró, se disolvió de nuevo en 10 ml de THF y se secó con Na₂SO₄. La concentración dio el compuesto del título.

55 Rendimiento: 1,32 g, cu.

¹H RMN (CDCl₃): 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,74-3,67 (m, 6H), 3,42 (s, 2H), 2,68 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,42-2,39 (m, 4H), 1,84-1,76 (m, 4H), 1,49-1,42 (m, 10H).

60 B: Ensayos de Actividad Biológica (ejemplos 61-64)

Se sintetizaron compuestos de la invención como se ha descrito anteriormente. Todos los compuestos, con la excepción de los indicados más adelante, se transformaron en su sal HCl por medio de su disolución en dioxano (4 ml) y HCl acuoso 1 M (1 ml) y su posterior liofilización. El compuesto del ejemplo 1A se transformó en su sal HCl por medio de su disolución en terc-butanol/agua (5 ml) y HCl ac. 1 M (2 ml) y posterior liofilización. Los compuestos de los ejemplos 25 y 25 se transformaron en sus sales de bis-HCl por medio de su disolución en dioxano y HCl ac. 1 M y posterior liofilización. Para el compuesto del ejemplo 28, se usó la sal de TFA.

ES 2 327 840 T3

Los compuestos se prepararon para administración i.p., i.v. u oral en un portador biocompatible. Todas las preparaciones se realizan poco antes de utilizarse y los volúmenes de inyección se ajustan al peso corporal (0,2 ml/20 g de ratón).

- 5 La actividad biológica y utilidad de los compuestos de la invención se demuestran por uno o más ensayos que incluyen los descritos con más detalle más adelante.

Ejemplo 61

10

Actividad in vitro de compuestos de la presente invención contra una amplia serie de líneas de células cancerosas

15 Se observó el sorprendente descubrimiento de que los compuestos de la invención eran útiles para inhibir o destruir una gran diversidad de células tumorales. Las líneas de células tumorales ensayadas incluyen las líneas celulares mostradas en la Tabla 1.

20 Se expusieron de 3.000 a 15.000 células/pocillo a los compuestos de ensayo a una concentración de 1 μ M durante 48 horas y se midió la citotoxicidad usando el ensayo SRB de acuerdo con Shekan *et al* (J Natl Cancer Inst (1990) 82, 1107-112). En resumen, las células se cultivaron en placas de 96 pocillos 24 horas antes de la adición de compuesto. El ensayo se terminó con la adición de TCA frío a una concentración final del 10% y las placas se incubaron durante una hora a 4°C. Las placas después se lavaron 5 veces con agua y se añadieron 100 μ l de una solución de sulforodamina B (al 4%) a cada pocillo. La placa después se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de retirar el colorante no unido por lavado con ácido acético al 1%. El colorante unido se solubilizó con base Trizma 10 mM y la absorbancia se leyó a DO570. La actividad inhibidora de los compuestos se calculó como % de inhibición en comparación con las células tratadas con el disolvente (DMSO). La Tabla 2 representa la actividad inhibidora del crecimiento de ciertos compuestos de la invención a través de varias líneas de células tumorales.

30 La Tabla 2 muestra el nivel de inhibición de seis líneas de células tumorales después de la incubación con una concentración 1 μ M de los compuestos de la presente invención. Todos los compuestos demostraron una actividad anti-proliferativa clara y pronunciada hacia un amplio panel de líneas de células cancerosas. Este efecto sorprendente en una gran diversidad de líneas de células cancerosas diferentes indica que los presentes compuestos tienen una fuerte actividad anticancerosa.

35 Ejemplo 62

Determinación de la CI50 de los compuestos de la presente invención

40 Se caracterizó la actividad anti-proliferativa de algunos compuestos de la presente invención determinando sus valores de CI50.

45 El ensayo se realizó de forma similar al ejemplo 61. Sin embargo, se añadieron compuestos de ensayo a diversas concentraciones, tales como de 0,001 a aproximadamente 0,1 μ M, de 0,1 a aproximadamente 10 μ M o de 1 a aproximadamente 10 μ M, según se necesitara, para estimar los valores de CI50. Los valores de CI50 se determinaron representando el porcentaje de actividad inhibidora para cada concentración, ajustando una curva usando el software apropiado y estimado la concentración a la que se produciría la inhibición del 50% del crecimiento.

50 Además se caracterizó la fuerte actividad anti-proliferativa, como se determina en el ejemplo 61. La Tabla 3 representa los valores de CI50 estimados de ciertos compuestos de la invención a través de varias líneas de células tumorales. Puede verse que todos los compuestos muestran una fuerte actividad anti-proliferativa, mostrando algunos compuestos dicha actividad en el intervalo micromolar bajo.

Ejemplo 63

55

Ensayo de supervivencia clonogénico con células HCT-116

60 Con este ensayo se determina la concentración de un compuesto que conduce a la pérdida irreversible de viabilidad después de un período de exposición especificado. Todos las etapas se realizan usando técnicas asépticas.

Protocolo:

- 65 (1) Incubar y dejar crecer las células a 37°C con un 5% de CO₂.
Pre-calentar el medio (RPMI-1640, FCS al 10%, pen/estrep) a 37°C poniéndolo en un baño de agua. Aclarar el frasco con etanol al 70% antes del uso.

ES 2 327 840 T3

- (2) Recuperar las células por tripsinización a partir de placas subconfluentes y contar usando un hemocitómetro.
- (3) Cultivar 1×10^4 células en 25 ml de medio en una placa de cultivo de tejidos de 15 cm. Preparar 14 placas para cada compuesto a ensayar. Incubar durante una noche a 37°C.
- (4) Diluir el compuesto en medio a las concentraciones apropiadas y reemplazar el medio en las células con medio que contiene compuesto. Preparar dos placas para cada concentración del compuesto a ensayar, así como dos sin compuesto.
- (5) Incubar las placas durante 24 horas a 37°C con 5% de CO₂.
- (6) Retirar el medio de las células y reemplazar con medio limpio.
- (7) Incubar durante 7 días como se ha indicado anteriormente.
- (8) Lavar con PBS.
- (9) Teñir las colonias con solución de violeta de cristal (violeta de cristal al 0,4%, etanol al 20%) durante 5 minutos.
- (10) Lavar dos veces con dH₂O.
- (11) Contar las colonias.

Los compuestos de la presente invención conducen a una pérdida de viabilidad irreversible de células HCT-116 después de 24 horas de exposición a los compuestos de la presente invención. Dichos compuestos no sólo conducen a una detención del crecimiento, sino que producen una pérdida de viabilidad irreversible.

Ejemplo 64

Actividad de compuestos en modelos de tumor de xenoinjerto

Con este ensayo, se demuestra la actividad *in vivo* de compuestos de la presente invención.

Cría de Ratones

Los ratones se obtienen de Charles River, se encierran en microaisladores estáticos y se les proporciona *ad libitum* agua y una dieta de roedor estándar irradiada (Purina Pico-Lab Rodent Diet 20).

Determinación de la dosis máxima tolerada (MTD)

Los ratones a las 8 semanas de edad se agrupan en grupos de 5-8 animales y se realizan estudios de toxicidad preliminares con compuestos de ensayo desconocidos. Los animales se tratan i.v. diariamente durante 10 días consecutivos con compuesto de ensayo y se pesan dos veces por semana. En los ratones se examinan con frecuencia los signos clínicos de cualquier efecto adverso relacionado con el fármaco. La toxicidad aceptable para fármacos anticancerosos en ratones se define por el NCI como pérdida de peso media del grupo de no más del 20% y no más de un 10% de muerte tóxica en los animales tratados.

Protocolo Convencional

Experimentos en ratones atímicos

En ratones desnudos atímicos (machos o hembras, 6-7 semanas; los ratones desnudos atímicos carecen de pelo, carecen de un timo normal y tienen un sistema inmune defectuoso por una mutación genética) se implantan s.c. fragmentos tumorales individuales de 1 mm³ (pasta de tumor) o, como alternativa, $5-10 \times 10^6$ células derivadas de un cultivo de tejido en el costado. Los animales se controlan inicialmente dos veces por semana en relación con el crecimiento tumoral y después diariamente cuando los implantes se aproximan al tamaño deseado de aproximadamente 100 mm³. Cuando los tumores crecen entre 50-250 mg en peso tumoral calculado, los animales se agrupan en grupos de tratamiento experimental apropiados (8-10 animales/grupo) y se inicia el tratamiento con los compuestos de ensayo. A un control positivo se le administra la dosis de acuerdo con controles históricos. Dos veces por semana se calculan los pesos tumorales y se toman los pesos corporales y en los animales se observan frecuentemente los efectos adversos del fármaco. El protocolo requiere que cualquier animal cuya masa tumoral alcance 1000 mg se sacrifique inmediatamente.

ES 2 327 840 T3

Los tumores se miden determinando la longitud y anchura del tumor con un calibre digital. El peso tumoral se estima usando la siguiente fórmula:

$$\text{Peso tumoral (mg)} = (w^2 \times l)/2$$

Donde w = anchura y l = longitud en mm del tumor. Estos valores también pueden expresarse en unidades volumétricas (mm^3).

El tratamiento experimental puede producir regresión parcial (PR) o regresión completa (CR) de los tumores. PR es cuando el tamaño tumoral es de un 50% o menos del tamaño de partida (día 5) pero mayor de 0,0 mg durante tres días consecutivos durante el transcurso del estudio, mientras que se produce una CR cuando no hay una masa tumoral medible durante tres días consecutivos. Las curas se definen como animales cuyo tumor se contrae hasta 0 mg y se mantiene de esta manera hasta la finalización del experimento.

El logaritmo de destrucción celular (LCK) es un cálculo que determina el porcentaje de células tumorales que se destruyen después del inicio del tratamiento y puede usarse como una medida cuantitativa de eficacia:

$$\text{Log de destrucción celular (LCK)} = (T-C) / (3,32)(T_d)$$

donde T = el tiempo medio requerido para que el grupo de ratones de tratamiento alcance un tamaño de 1000 mg, C = el tiempo medio para que los tumores del grupo de control alcancen un tamaño de 11000 mg, T_d = es el tiempo de duplicación de tumor estimado a partir del análisis de regresión lineal desde un gráfico de crecimiento semi logarítmico de los tumores del grupo de control durante el crecimiento exponencial y 3,32 = el número de duplicaciones necesarias para que una población aumente una unidad \log_{10} . Cada unidad de LCK representa una unidad \log_{10} de la destrucción celular (por ejemplo 1 LCK = 90% de destrucción, 2 LCK = 99% de destrucción, etc.). Se considera que los compuestos son significativamente activos cuando tienen valores de LCK > 1, que corresponde a >90% de destrucción de células tumorales.

La inhibición del crecimiento tumoral (TGI) es un cálculo que describe la cantidad de crecimiento tumoral que se inhibe por tratamiento con un compuesto durante un período de tiempo definido. Se expresa como:

$$\%TGI = 100 (1-T/C)$$

donde T es el tamaño medio del tumor de un grupo tratado con compuesto en un día dado, y C es el tamaño medio del tumor del grupo de control de portador el mismo día.

Las muertes tóxicas se definen como muertes producidas por tratamiento de un compuesto y no por un estado de enfermedad avanzado. Una muerte se considera tóxica si el animal muere antes de que haya transcurrido 1 semana desde el tratamiento final con el compuesto y el tamaño del tumor no ha alcanzado 1.000 mg. Las muertes no relacionadas con el tumor después de este punto se registran, pero no se consideran muertes tóxicas.

La regresión tumoral se define de acuerdo con las siguientes convenciones: una regresión se define como parcial (PR) si el peso del tumor se reduce hasta <50% del peso de partida (<50 mg). Una regresión se define como completa (CR) si el peso del tumor se reduce por debajo del peso medible durante el período experimental. Una cura se define como un animal sin tumor al final del período de observación.

De forma similar, se realizan experimentos en un modelo de ratón ip/ip singénico.

Resultados. Los compuestos de la presente invención muestran los siguientes efectos en el modelo de ratón de xenoinjerto descrito: (1) los pesos y los tamaños de los tumores son más pequeños para los animales tratados con el compuesto que en los grupos de control, (2) el Log de destrucción celular (LCK) es mayor para los animales tratados con compuesto que para los grupos de control y (3) la inhibición del crecimiento tumoral (TGI) es mayor para los animales tratados con compuesto que para los grupos de control.

C: Selección y desarrollo de candidatos de fármaco (ejemplo 65)

Ejemplo 65

Para seleccionar el compuesto más apropiado que deberá someterse a experimentos adicionales y para evaluar su idoneidad para uso en una composición terapéutica para el tratamiento de trastornos y enfermedades, tales como cánceres, se recogen datos adicionales. Estos datos pueden incluir la eficacia de destrucción *in vitro*, medida por la

ES 2 327 840 T3

CI50 y la citotoxicidad a través de un panel de líneas de células tumorales, el porcentaje de destrucción celular estimado *in vitro* y los datos de reducción de tumores y los datos de supervivencia del ratón a partir de modelos animales *in vivo*. Además, estos experimentos también pueden incluir el esclarecimiento y/o determinación del mecanismo de acción del presente compuesto, la diana del presente compuesto y otras características del presente compuesto, tales como la afinidad de unión del compuesto con la diana o el sitio de unión del compuesto en la diana. Estos experimentos también pueden incluir el modelado molecular de la interacción fármaco-diana. El compuesto que muestra el menor valor de CI50 para la destrucción, el mayor porcentaje de destrucción celular y la actividad más amplia contra diversas líneas de células tumorales, los mejores datos de reducción del tumor y/o los mejores datos de supervivencia de los ratones pueden elegirse para someterse a experimentos adicionales. Estos experimentos pueden incluir, por ejemplo, el perfil terapéutico y toxicología en animales, ensayos clínicos de fase I en seres humanos y otros ensayos clínicos.

Un especialista en la técnica aprecia fácilmente que la presente invención está bien adaptada para realizar los objetos y obtener los objetivos y ventajas mencionadas, así como los intrínsecos en la presente memoria. Los métodos y reactivos descritos en este documento son representativos de realizaciones preferidas, son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. A los especialistas en la técnica se les ocurrirán modificaciones de la presente invención y otros usos. Estas modificaciones se definen por el alcance de las reivindicaciones.

Los especialistas en la técnica reconocerán o podrán averiguar usando no más que una experimentación rutinaria muchos equivalentes de las realizaciones específicas de la invención descritas en el presente documento. Se entiende que estos equivalentes se incluyen por las siguientes reivindicaciones en la medida en la que caen dentro de su alcance.

TABLA 1

Líneas celulares tumorales

Línea celular	Depósito	Número de pedido	Origen/enfermedad	Referencia
A2780	ECACC	93112519	Carcinoma de ovario humano	Semin Oncol (1984) 11: 285; Cancer Res (1987) 47:414,
HCT-116	ATCC	CCL-247	Carcinoma colorrectal	Cancer Res (1981) 41: 1751; Cancer 76201,
PC-3	ATCC	CRL-1435	Adenocarcinoma prostático	Invest Urol (1979) 17: 16; Cytogenet Cell Genet (1993) 62: 183.
SW-620	ATCC	CCL-227	Adenocarcinoma colorrectal	Cancer Res (1976) 36: 4562. J Natl Cancer Inst (1977) 59: 221.
MCF7	ATCC	HTB-22	Carcinoma de mama	J Natl Cancer Inst (1973) 51: 1409; Cancer Res (1993) 53: 5193.
A-549	ATCC	CCL-185	Carcinoma de pulmón	J Natl Cancer Inst (1973) 51: 417; Int J Cancer (1976) 17: 62.

ES 2 327 840 T3

TABLA 2

Inhibición del crecimiento de células tumorales según se ha determinado en el Ejemplo 61

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Compuesto	% de inhibición (1 mM)					
	A2780	HCT-116	PC-3	SW-620	MCF7	A-549
SQ-1B	>80	>80	>50	>20	>80	>20
SQ-2	>80	>80	>50	>50	>80	>50
SQ-3	>80	>80	>50	>50	>5	>50
SQ-4	>80	>80	>50	>50		>50
SQ-5	>80	>80	>50	0	>50	
SQ-7B	>80	>80	>50	>50		
SQ-8	>80	>80	>50	>20	>80	>5
SQ-9	>80	>80	>50	>50	>80	>5
SQ-10	>50	>50		>20	>50	0
SQ-11A	>80	>80	>20	>50	>80	>5
SQ-11B	>80	>80	>50	>50	>80	>50
SQ-12	>80	>80	>50	>20	>20	>50
SQ-13	>80	>80	>50	>20	>5	>20
SQ-14	>80	>80	>50	>20	>5	>20
SQ-15	>80	>80	>50	>20	>20	>20
SQ-16	>80	>80	>20	>20	>5	>20
SQ-17	>80	>80	>50	>20		>50
SQ-18	>80	>80	>50	>20		>20
SQ-19	>50	>5	>5	>5		>0
SQ-22	>80	>80	>50	>50	>20	>50
SQ-23	>80	>80	>50	>20		>50
SQ-24	>80	>80	>50	>20	>20	>50
SQ-25	>80	>80	>50	>20	>5	>20
SQ-26	>80	>80	>50	>20	>5	>50
SQ-27	>80	>80	>50	>20	>20	>50
SQ-30	>80	>80	>20	>20	>80	>50
SQ-32	>80	>80	>50	>5	>20	>20
SQ-33	>20	>50	0	>5	0	0
SQ-34	>20	>20	>0	0		0
SQ-39	>80	>80	>20	>20	>5	>50

ES 2 327 840 T3

TABLA 3

Valores de CI50 según se han determinado en el Ejemplo 62

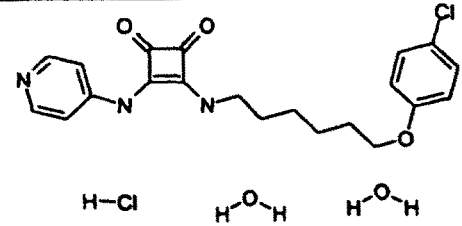
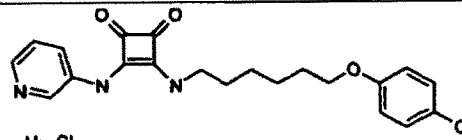
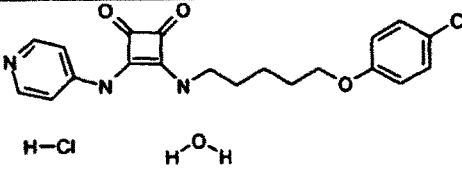
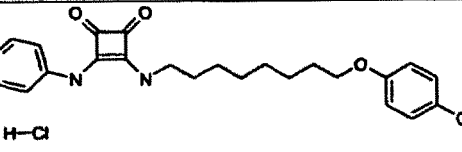
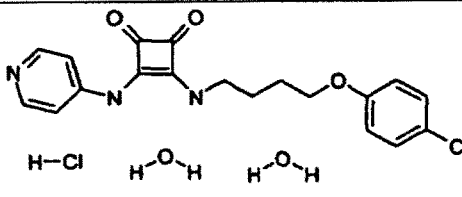
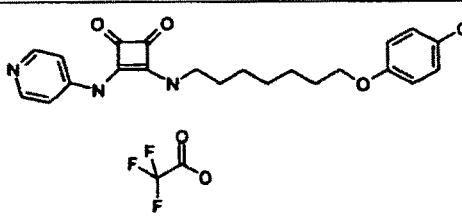
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

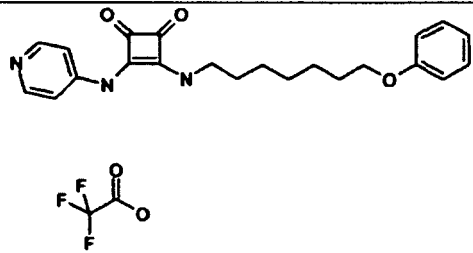
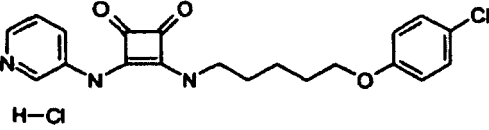
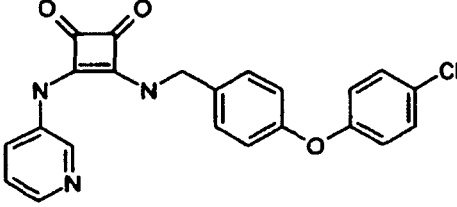
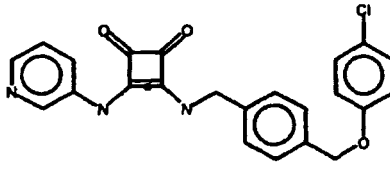
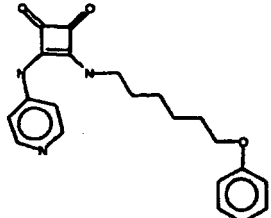
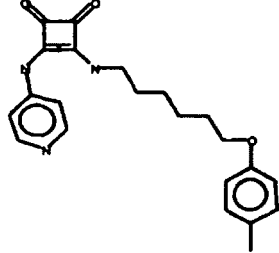
	CI₅₀ (μM)					
RGB	A2780	HCY-116	PC-3	SW-620	MCF7	A-549
SQ-1B	<0,1	<0,02		<2	<0,01	
SQ-2	<0,02	<0,02		<10	<0,02	
SQ-3		<0,1		<0,5	<10	<0,5
SQ-4		<0,1		<2	<10	<0,5
SQ-5		<0,1		<2	<10	
SQ-6	<0,02	<0,1	<0,5			
SQ-7B	<0,1	<0,1			<0,1	
SQ-8		<0,1		<2	<0,1	
SQ-9				<2	<0,5	
SQ-10		<2		<10	<2	
SQ-11A		<0,1		<2	<0,1	
SQ-11B		<0,02		<0,5	<0,02	
SQ-12	<0,02	<0,02			<10	<2
SQ-13		<0,1		<2		
SQ-14		<0,1		<2		
SQ-15		<0,1		<0,5		
SQ-16	<0,1	<0,5	<0,5			
SQ-17	<0,1	<0,02		<0,5	<10	
SQ-18				<2	<10	
SQ-20	<0,02	<0,1	<0,5			
SQ-22	<0,02	<0,02	<0,02			
SQ-23	<0,02	<0,02	<0,02		<0,5	<0,02
SQ-24	<0,02	<0,02	<0,1	<2		<0,1
SQ-25		<0,5		<2		
SQ-26		<0,1		<2		
SQ-27		<0,1		<0,5		<2
SQ-30		<2		>10	<0,5	
SQ-32	<0,1	<0,1		>10	>10	
SQ-35	<10	<10	>10			
SQ-37	<2	<2	<10			
SQ-38	<10	<10	<10			
SQ-39	<0,02	<0,02	<0,1			

ES 2 327 840 T3

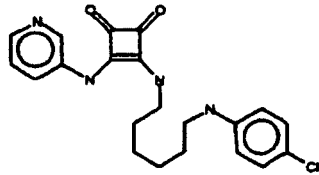
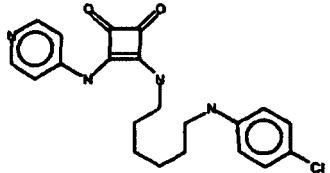
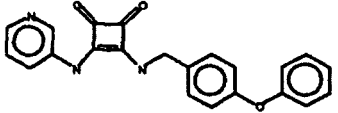
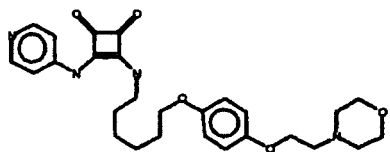
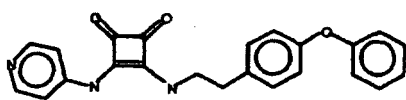
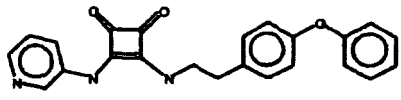
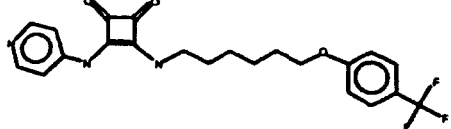
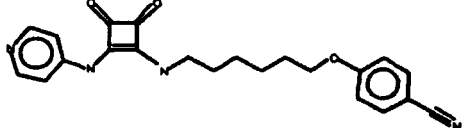
TABLA 4

Compuestos ejemplares de la presente invención

Número de Compuesto	Estructura	Nombre del compuesto
SQ-7B	 <p style="text-align: center;">H-Cl H-O-H H-O-H</p>	3-[6-(4-Cloro-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
SQ-1B	 <p style="text-align: center;">H-Cl</p>	3-[6-(4-Cloro-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
SQ-8	 <p style="text-align: center;">H-Cl H-O-H</p>	3-[5-(4-Cloro-fenoxi)-pentilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
SQ-9	 <p style="text-align: center;">H-Cl</p>	3-[8-(4-Cloro-fenoxi)-octilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
SQ-10	 <p style="text-align: center;">H-Cl H-O-H H-O-H</p>	3-[4-(4-Cloro-fenoxi)-butilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
SQ-11A	 <p style="text-align: center;">F F O F</p>	3-[7-(4-Cloro-fenoxi)-heptilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona

<p>SQ-11B</p>		<p>3-(7-Fenoxi-heptilamino)-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona</p>
<p>SQ-2</p>		<p>3-[5-(4-Cloro-fenoxi)-pentilamino 1-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona</p>
<p>SQ-30</p>		<p>3-[4-(4-Cloro-fenoxi)-bencilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona</p>
<p>SQ-32</p>		<p>3-[4-(4-Cloro-fenoximetil)-bencilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona</p>
<p>SQ-12</p>		<p>3-(6-Fenoxi-hexilamino)-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona</p>
<p>SQ-13</p>		<p>3-(Piridin-ilamino)-4-(6-p-toliloxi-hexilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona</p>

5 10 SQ-14		3-[6-(4-Metoxi-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
15 20 SQ-15		3-[6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
25 30 SQ-33		3-[3-(4-Cloro-fenoxi)-bencilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
35 40 SQ-3		3-(6-Fenoxi-hexilamino)-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
45 50 SQ-4		3-(Piridin-3-ilamino)-4-(6-p-toliloxi-hexilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
55 60 SQ-27		3-[6-(4-Cloro-fenilsulfanil)-hexilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
65 SQ-24		3-[6-[4-(2-Morfolin-4-il-toxi)-fenoxi-hexilamino]-4-(piridin-3-il amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona

SQ-26		3-[6-(4-Cloro-fenilamino)-hexilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
SQ-25		3-[6-(4-Cloro-fenilamino)-hexilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
SQ-34		3-(4-Fenoxi-bencilamino)-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
SQ-23		3-{6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenoxi]-hexilamino}-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
SQ-17		3-[2-(4-Fenoxi-fenil)-etilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
SQ-5		3-[2-(4-Fenoxi-fenil)-etilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
SQ-18		3-(Piridin-4-ilamino)-4-[6-(4-trifluorometil-fenoxi)-hexilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona
SQ-19		4-{6-[3,4-Dioxo-2-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-1-enilamino]-hexiloxi}-benzonitrilo

5	SQ-22		3-(7-Fenil-heptilamino)-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
10	SQ-16		3-(Piridin-4-ilamino)-4-[6-(piridin-3-iloxi)-hexilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona
15	SQ-39		3-[6-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
20	SQ-35		3-[3-(4-Cloro-fenoximetil)-bencilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
25	SQ-20		3-{2-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-etilamino}-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
30	SQ-5		3-{2-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-etilamino}-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
35	SQ-37		3-[2-(1-Bencil-piperidin-4-il)-etilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
40	SQ-38		3-[2-(1-Bencil)-piperidin-4-il)-etilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
45			
50			
55			
60			
65			

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- 10 • WO 02062761 A [0006] • US 5843437 A [0037]
- WO 9615103 A [0006] • US 3845770 A [0121]
- WO 9614300 A [0006] • US 3916899 A [0121]
- 15 • WO 9514005 A [0006] • US 3536809 A [0121]
- WO 02083624 A [0006] [0006] • US 3598123 A [0121]
- 20 • WO 00035864 A [0006] • US 4008719 A [0121]
- US 6420396 B [0006] • US 4710384 A [0121]
- US 6677360 B [0006] [0006] • US 5674533 A [0121]
- 25 • US 5532245 A [0006] [0006] • US 5059595 A [0121]
- WO 0035855 A [0006] • US 5591767 A [0121]
- 30 • WO 02076926 A [0006] • US 5120548 A [0121]
- WO 0147867 A [0006] • US 5073543 A [0121]
- WO 0204426 A [0006] • US 5639476 A [0121]
- 35 • WO 0210136 A [0006] • US 5354556 A [0121]
- WO 024226 A [0006] • US 5733566 A [0121]
- 40 • WO 0187337 A [0037] • US 6114365 A [0143]
- WO 0197338 A [0037] • US 6107305 A [0143]
- US 5736137 A [0037] • WO 0420415 A [0213]
- 45 • US 5776456 A [0037]

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- 50 • *J Med Chem.* 2000, vol. 43. 1187 [0006]
- *J Med Chem.* 2000, vol. 43, 1203 [0006]
- 55 • *Trends in Biotechnology*, 2003, vol. 21 (12), 556-562 [0037]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, 1990, 1445 [0040]
- 60 • **Gangwar et al.** Prodrugs, molecular structure and percutaneous delivery. *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs.* 1976, 409-21 [0127]
- **Nathwani; Wood.** Penicillins: a current review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*, 1993, vol. 45 (6). 866-94 [0127]
- 65 • **Sinhababu; Thakker.** Prodrugs of anticancer agents. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1996, vol. 19 (2), 241-273 [0127]
- **Stella et al.** Prodrugs. Do they have advantages in clinical practice?. *Drugs*, 1985, vol. 29 (5), 455-73 [0127]

ES 2 327 840 T3

• **Tan et al.** Development and optimization of anti-HIV nucleoside analogs and prodrugs: A review of their cellular pharmacology, structure-activity relationships and pharmacokinetics. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1999, vol. 39 (1-3), 117-151 [0127]

- 5 • Design of Prodrugs. Elsevier Science Publishers B. V. (Biomedical Division), 1985 [0127]
- **Bundgaard et al.** *Int J. of Pharmaceutics*. Elsevier, 1984, vol. 22, 45-56 [0127]
- **Bundgaard et al.** *Int J. of Pharmaceutics*. Elsevier, 1986, vol. 29, 19-28 [0127]
- 10 • **Bundgaard et al.** *J. Med. Chem.*, vol. 32, 2503-2507 [0127]
- *CHEMICAL ABSTRACTS*, 93, 137935y [0127]
- 15 • *CHEMICAL ABSTRACTS*, 95, 138493f [0127]
- *CHEMICAL ABSTRACTS*, 95, 138592n [0127]
- *CHEMICAL ABSTRACTS*, 110, 57664p [0127]
- 20 • *CHEMICAL ABSTRACTS*, 115, 64029s [0127]
- *CHEMICAL ABSTRACTS*, 115, 189582y [0127]
- 25 • *CHEMICAL ABSTRACTS*, 117, 14347q [0127]
- *CHEMICAL ABSTRACTS*, 117, 55790x [0127]
- *CHEMICAL ABSTRACTS*, 123, 17593b [0127]
- 30 • *J. Cell Sci.*, 1995, vol. 108, 2897 [0156]
- *Cancer Research*. 1997, vol. 57, 3375 [0156]
- 35 • Michael B. **Smith**; Jerry **March**. *March's Advanced Organic Chemistry*. Wiley-Interscience, 2000 [0162]
- **Camile G. Wermuth**. *The Practice of Medicinal Chemistry*. Academia Press. 2003 [0162]
- 40 • **Theosora W. Greene**; **Peter G.M. Wuts**. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons Inc. 1999
[0162]
- **Shekan et al.** *J Natl Cancer Inst.* 1990, vol. 82, 1107-112 [0258]

45

50

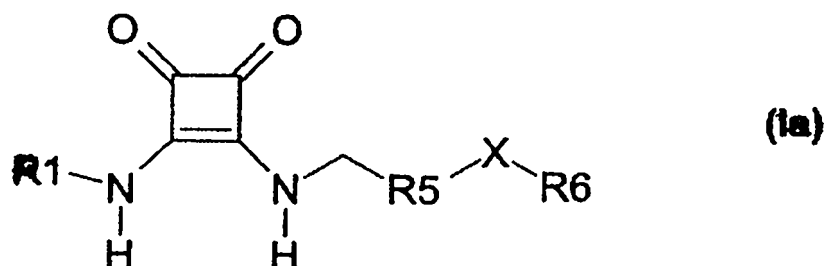
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (Ia):



en la que

R¹ es 3-piridilo o 4-piridilo;

R⁵ es un resto enlazador seleccionado entre el grupo que consiste en alquileo C₂-C₁₀, alquenileo C₂-C₁₀, alquilenilo C₂-C₁₀, -[alquileo C₀-C₅-(carbociclo)-alquileo C₀-C₅]- y -[alquileo C₀-C₆-(heterociclo)-alquileo C₀-C₅]-, donde el resto enlazador está sustituido con p sustituyentes R⁹ (donde p es un número entero de 0 a 10);

X está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -NH-;

R⁶ es un carbociclo o un heterociclo, donde dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-10 sustituyentes R¹⁰;

cada R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalqueniilo, haloalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, -OR¹¹, -NHR¹¹, -NR¹¹R¹², -C(O)H, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)NHR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -S(O)₂OR¹¹, -R¹³-nitro, -R¹³-ciano, -R¹³-hidroxilo, -R¹³-amino, -R¹³-carboxi, -R¹³-OR¹¹, -R¹³-NHR¹¹, -R¹³-NR¹¹R¹², -R¹³-C(O)H, -R¹³-C(O)R¹¹, -R¹³-OC(O)R¹¹, -R¹³-C(O)OR¹¹, -R¹³-C(O)NHR¹¹, -R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -R¹³-S(O)₂OR¹¹; -O-R¹³-nitro, -O-R¹³-ciano, -O-R¹³-hidroxilo, -O-R¹³-amino, -O-R¹³-carboxi, -O-R¹³-OR¹¹, -O-R¹³-NHR¹¹, -O-R¹³-NR¹¹R¹², -O-R¹³-C(O)H, -O-R¹³-C(O)R¹¹, -O-R¹³-OC(O)R¹¹, -O-R¹³-C(O)OR¹¹, -O-R¹³-C(O)NHR¹¹, -O-R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -O-R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -O-R¹³-S(O)₂OR¹¹; -N(R¹⁴)-R¹³-nitro, -N(R¹⁴)-R¹³-ciano, -N(R¹⁴)-R¹³-hidroxilo, -N(R¹⁴)-R¹³-amino, -N(R¹⁴)-R¹³-carboxi, -N(R¹⁴)-R¹³-OR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-NHR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-NR¹¹R¹², -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)H, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-OC(O)R¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)OR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)NHR¹¹, -N(R¹⁴)-R¹³-C(O)NR¹¹R¹², -N(R¹⁴)-R¹³-S(O)_xR¹¹ (donde X es de 0 a 2), -N(R¹⁴)-R¹³-S(O)₂OR¹¹, (morfolin-4-il)-alquilo C₁-C₆ o (morfolin-4-il)-alcoxi C₁-C₆;

cada uno de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalqueniilo, haloalquinilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, o si R¹¹ y R¹² están unidos los dos a un átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5-7 miembros que consiste en carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N (donde el N se une a un sustituyente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo), pudiendo estar el sistema de anillos parcialmente insaturado;

cada R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquileo C₁-C₆, alquenileo C₂-C₆ y alquinileo C₂-C₆;

cada R¹⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalqueniilo, haloalquinilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

o tautómeros del mismo;

en forma de un solo estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros;

o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es 3-piridilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es 4-piridilo.

ES 2 327 840 T3

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R⁵ es alquileno C₂-C₁₀.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R⁵ es -[alquileno C₀-C₅-(carbociclo)-alquileno C₀-C₅]-.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R⁵ es -[alquileno C₀-C₅-(heterociclo)-alquileno C₀-C₅]-.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el carbociclo es fenilo.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S- y NH-.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que X está ausente o es -O-.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que X se selecciona entre el grupo que consiste en -O- y -S-.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que X está ausente.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁶ está sustituido con 0-5 sustituyentes R¹⁰.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁶ es fenilo.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R⁶ es piridilo.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁶ está sustituido con halo, alquilo, alcoxi, ciano, (morfolin-4-il)-alquilo C₁-C₆ o (morfolin-4-il)-alcoxi C₁-C₆.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:

3-[6-(4-Cloro-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[6-(4-Cloro-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[5-(4-Cloro-fenoxi)-pentilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[8-(4-Cloro-fenoxi)-octilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[4-(4-Cloro-fenoxi)-butilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[7-(4-Cloro-fenoxi)-heptilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-(7-Fenoxi-heptilamino)-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[5-(4-Cloro-fenoxi)-pentilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-(6-Fenoxi-hexilamino)-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-(Piridin-4-ilamino)-4-(6-p-toliloxi-hexilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[6-(4-Metoxi-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-(6-Fenoxi-hexilamino)-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-(Piridin-3-ilamino)-4-(6-p-toliloxi-hexilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[6-(4-Cloro-fenilsulfanil)-hexilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-{6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenoxi]-hexilamino}-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[6-(4-Cloro-fenilamino)-hexilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[6-(4-Cloro-fenilamino)-hexilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

ES 2 327 840 T3

3-{6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenoxi]-hexilamino}-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-(Piridin-4-ilamino)-4-[6-(4-trifluorometil-fenoxi)-hexilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

5 3-(7-Fenil-heptilamino)-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[6-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenoxi)-hexilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-(Piridin-4-ilamino)-4-[6-(piridin-3-iloxi)-hexilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

10

3-[4-(4-Cloro-fenoxi)-bencilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[4-(4-Cloro-fenoximetil)-bencilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

15

3-[3-(4-Cloro-fenoxi)-bencilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[4-(4-Cloro-fenoxi)-bencilamino]-4-(piridin-2-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-(4-Fenoxi-bencilamino)-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

20

3-[3-(4-Cloro-fenoximetil)-bencilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-{2-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-etilamino}-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

25

3-{2-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-etilamino}-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[2-(4-Fenoxi-fenil)-etilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

3-[2-(4-Fenoxi-fenil)-etilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,

30

3-[2-(1-Bencil-piperidin-4-il)-etilamino]-4-(piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona, y

3-[2-(1-Bencil-piperidin-4-il)-etilamino]-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona.

35

17. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores y, opcionalmente, un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40

18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno.

19. El compuesto de la reivindicación 18 para el uso especificado en ésta, en el que dicha enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno proliferativo.

45

20. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno proliferativo.

21. El compuesto de las reivindicaciones 18 ó 19 o el uso de la reivindicación 20, en el que dicha enfermedad o trastorno proliferativo es cáncer.

50

22. Un método *in vitro* para destruir o inhibir el crecimiento de una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en el que dicha célula es una célula cancerosa.

55

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que el compuesto muestra una inhibición de más del 20%, 30%, 50% u 80% del crecimiento de células tumorales en el ensayo SRB.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que el compuesto muestra un valor de CI_{50} [μM] <10, 1, 0,1, 0,02 ó 0,01 en la inhibición del crecimiento de células tumorales.

60

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que el compuesto conduce a una pérdida de la viabilidad de células tumorales en el ensayo de supervivencia clonogénico.

65

27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en el que la célula tumoral es una célula de una línea de células tumorales.

ES 2 327 840 T3

28. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24-27, en el que la célula tumoral se selecciona entre una célula A2780, una célula HCT-116, una célula PC-3, una célula SW-620, una célula MCF7 y una célula A-549.

5 29. Un envase farmacéutico que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

30. El envase farmacéutico de la reivindicación 29, que comprende además otro ingrediente farmacéutico.

10 31. El envase farmacéutico de la reivindicación 30, en el que dicho otro ingrediente farmacéutico se formula junto con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

32. El envase farmacéutico de la reivindicación 30, en el que dicho otro ingrediente farmacéutico se formula por separado y en cantidades de dosificación individuales.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65