



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 625**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/42** (2006.01) **C07D 215/54** (2006.01)

**C07D 215/12** (2006.01) **C07D 471/08** (2006.01)

**C07D 409/04** (2006.01) **C07D 405/04** (2006.01)

**C07D 221/06** (2006.01) **A61K 31/47** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06754091 .4**

96 Fecha de presentación : **02.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1891011**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2008**

54

Título: **Tetrahydroquinolinas a emplear como moduladores de la proteína motora mitótica EG5.**

30

Prioridad: **13.06.2005 DE 10 2005 027 168**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.04.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.04.2011**

73

Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**  
**Frankfurter Strasse 250**  
**64293 Darmstadt, DE**

72

Inventor/es: **Finsinger, Dirk;**  
**Amendt, Christiane;**  
**Zenke, Frank;**  
**Schiemann, Kai;**  
**Bruge, David;**  
**Buchstaller, Hans-Peter y**  
**Emde, Ulrich**

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 357 625 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

Tetrahydroquinolinas a emplear como moduladores de la proteína motora mitótica EG5 .

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se basa en el objetivo de hallar nuevos compuestos con valiosas propiedades; particularmente aquellos, que puedan emplearse para la elaboración de fármacos.

La presente invención se relaciona con compuestos de la Fórmula I y su empleo para el tratamiento y profilaxis de enfermedades, en las que juegan un papel la inhibición, regulación y/o modulación de las proteínas motoras mitóticas, particularmente de la proteína motora mitótica Eg5, además de las composiciones farmacéuticas que contengan estos compuestos.

10 En particular, la presente invención se relaciona con compuestos de la Fórmula I, que inhiban, regulen y/o modulen preferentemente una o varias proteínas motoras mitóticas, composiciones que contengan estos compuestos, así como procedimientos para su empleo para el tratamiento de enfermedades y trastornos como angiogénesis, cáncer; formación, crecimiento y difusión de tumores; arteriosclerosis, enfermedades oculares, neovascularización coroidea y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, restenosis, cicatrización o rechazo al trasplante. Los compuestos conformes a la invención sirven particularmente para la terapia o profilaxis de enfermedades cancerígenas.

20 Durante la mitosis, diferentes quinesinas regulan la formación y dinámica del huso acromático, responsable de una alineación y separación correcta y coordinada de los cromosomas. Se ha observado que una inhibición específica de una proteína motora mitótica Eg5 conlleva un colapso de las fibras fusiformes. De ello resulta, que los cromosomas no puedan seguirse dividiendo correctamente en las células hermanas. Esto conduce al arresto mitótico y puede originar, en consecuencia, la atrofia o muerte celular. Una alta regulación de la proteína motora Eg5 se ha descrito, por ejemplo, en tejidos de tumores de mama, pulmón y colon. Como la Eg5 asume una función específica para la mitosis, sobre todo las células de rápida división y las células no completamente diferenciadas quedan afectadas por una inhibición de la Eg5. Por otra parte, la Eg5 regula exclusivamente el desplazamiento de los microtúbulos mitóticos (aparato fusiforme) y no el del citoesqueleto. Esto resulta decisivo para el perfil de efectos secundarios de los compuestos conformes a la invención, ya que no aparecen, o sólo aparecen debilitadas, por ejemplo, neuropatías como las observadas con el Taxol. Por tanto, la inhibición de la Eg5 mediante los compuestos conformes a la invención es un relevante concepto terapéutico para el tratamiento de los tumores malignos.

30 Generalmente todos los tumores sólidos y no sólidos pueden tratarse con los compuestos de la Fórmula I, como por ejemplo, la leucemia monocitaria, el carcinoma cerebral, urogenital, linfático, estomacal, de laringe y pulmonar; entre ellos quedan el adenocarcinoma pulmonar y el carcinoma pulmonar de células pequeñas. Otros ejemplos son el carcinoma de próstata, de páncreas y de mama.

35 Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos conformes a la invención originan una inhibición específica de las proteínas motoras mitóticas, particularmente de la Eg5. Los compuestos conformes a la invención muestran, preferentemente, una actividad biológica favorable que puede comprobarse fácilmente en los ensayos descritos, por ejemplo, en la presente patente. En estos ensayos, los compuestos conformes a la invención muestran y originan, preferentemente, un efecto inhibitorio que puede documentarse habitualmente mediante valores del IC<sub>50</sub> en un rango apropiado, preferentemente, en el rango micromolar, y más preferentemente en el rango nanomolar.

40 Tal y como se ha comentado en el presente documento, los efectos de los compuestos conformes a la invención son relevantes para diferentes enfermedades. Correspondientemente, los compuestos conformes a la invención son útiles en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades afectadas por una inhibición de una o varias proteínas motoras mitóticas, particularmente, de la Eg5.

45 Son objeto de la presente invención, en consecuencia, los compuestos conformes a la invención como fármacos y/o principios activos farmacológicos en el tratamiento y/o profilaxis de las citadas enfermedades, y el empleo de los compuestos conformes a la invención para la elaboración de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o profilaxis de las citadas enfermedades, como también un procedimiento para el tratamiento de las citadas enfermedades comprendiendo la administración de uno o varios compuestos conformes a la invención a un paciente con necesidad de dicha administración.

50 Puede demostrarse que los compuestos conformes a la invención tienen un efecto favorable en un modelo de xenotrasplante tumoral.

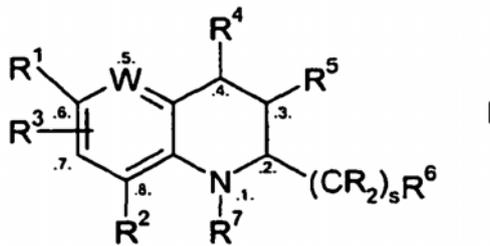
El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, a una especie de primates, especialmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacunos, perros, gatos, etc. Los modelos animales son interesantes para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

5 La susceptibilidad de una determinada célula frente al tratamiento con los compuestos conformes a la invención puede determinarse mediante pruebas in Vitro. Habitualmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto conforme a la invención en diferentes concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente para permitirle a los principios activos inhibir la proliferación celular o inducir la muerte celular, habitualmente, entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas in vitro se pueden emplear células cultivadas de una muestra de biopsia o líneas celulares estables. Entonces se cuentan las células viables residuales tras el tratamiento.

10 La dosis varía en función del compuesto específico empleado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Habitualmente, es suficiente una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, conservando la viabilidad del paciente. El tratamiento se continúa, generalmente, hasta que se logra una considerable reducción, por ejemplo, de al menos aproximadamente el 50% de la carga celular y puede prolongarse hasta que, en principio, ya no se detecte ninguna célula más no deseada en el cuerpo.

Resumen de la invención

La presente invención hace referencia a los compuestos de la Fórmula I



donde significan:

- 20 W CH o N,
- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> independientemente unos de otros, H, A, arilo, heteroarilo, Hal, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SA, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SCF<sub>3</sub>, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SCN, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CF<sub>3</sub>, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCF<sub>3</sub>, cicloalquilo, -SCH<sub>3</sub>, -SCN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OA, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>R, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>2</sub>, (CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR, (CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCHO, -SCF<sub>3</sub>, (CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR<sub>2</sub>, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHCOA, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHCO<sub>2</sub>A, SF<sub>5</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CO-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pirrolidona, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>, NCO, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR, NHCOOR, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, CH(OH)R<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHCOR, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heteroarilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heteroarilo, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>, XCONR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XCOOR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Xarilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR-arilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X-heteroarilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR-heteroarilo, pudiendo estar los grupos CY<sub>2</sub> no adyacentes sustituidos también por X, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, juntos también, -N-C(CF<sub>3</sub>)=N-, -N-CR=N-, -N-N=N-,
- 25
- 30
- 35 Y H, A, Hal, OR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, E-R<sup>1</sup>
- A alquilo o cicloalquilo, donde uno o varios átomos de H pueden estar sustituidos por Hal y/o uno o varios grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar sustituidos por X,
- Hal F, Cl, Br o I
- R H o A, en radicales germinales R juntos también -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>
- 40
- R<sup>4</sup> H

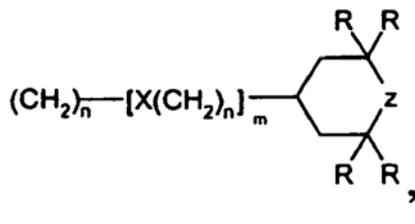
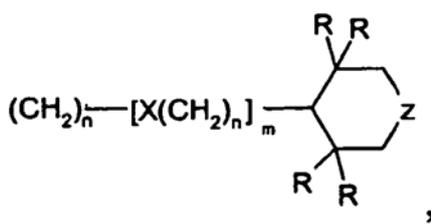
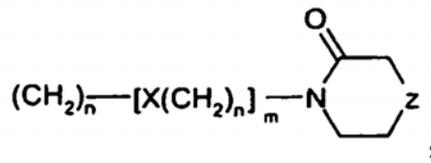
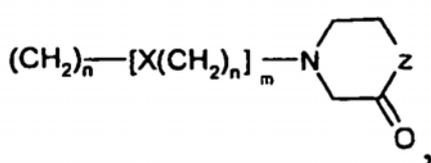
R<sup>5</sup>  $-(\text{CY}_2)_n\text{-E}-(\text{CY}_2)_m\text{-XR}^1$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{NRR}^1$ ,  $(\text{CH}_2)_3\text{NRR}^1$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NRR}^1$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NR}(\text{CH}_2)_2\text{NRR}^1$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NR}^5(\text{CH}_2)_2\text{NR}$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{-E-R}^1$ , Q o  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NR}(\text{CH}_2)_2\text{OR}$ ,

5 E  $-\text{NR}^1\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^1-$ ,  $-\text{CONR}^1-$ ,  $-\text{NR}^1\text{CO}-$ ,  $-\text{COO}-$ ,  $-\text{OOC}-$ ,  $\text{NR}^1\text{CONR}^1-$ ,  $-\text{OCONR}^1-$ ,  $-\text{NR}^1\text{COO}$ ,  $-\text{CSNR}^1-$ ,  $-\text{NR}^1\text{CS}-$ ,  $-\text{NR}^1\text{CSNR}^1-$ ,  $-\text{SCONR}^1-$ ,  $-\text{NR}^1\text{COS}-$ ,  $-\text{OCSNR}^1-$ ,  $\text{NR}^1\text{CSO}$ ,  $\text{SCSNR}^1-$ ,  $-\text{NR}^1\text{CSS}$  o un enlace simple

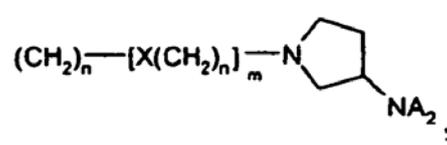
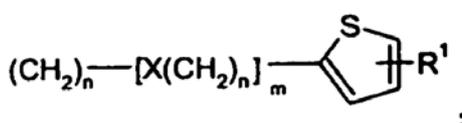
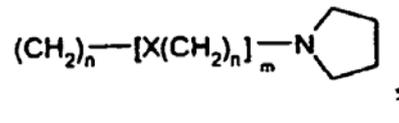
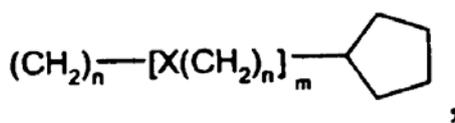
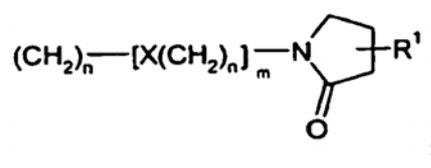
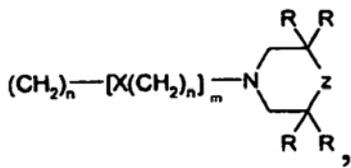
X O, S o  $\text{NR}^1$ ,

10 Q  $(\text{CH}_2)_p\text{Hal}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{COR}^a$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{R}^a$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{OCOR}^a$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{XR}^1$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{NCO}^1$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^1)_2$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^1$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{OCON}(\text{R}^1)_2$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{OCOOR}^1$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{NHCON}(\text{R}^1)_2$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{NHCOOR}^1$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{CN}$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{COOR}^1$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{-E-}(\text{CH}_2)_p\text{R}^1$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{-E-}(\text{CH}_2)_p\text{R}^a$ , pudiendo estar los grupos  $\text{CH}_2-$  no adyacentes sustituidos también por X.

R<sup>a</sup>



15



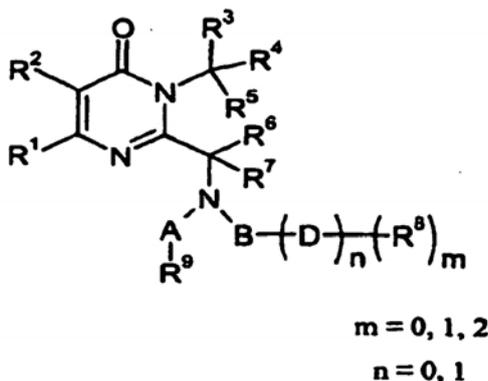


- n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 y  
 p 0, 1, 2, 3, 4, o 5, preferentemente 2 o 3  
 S 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, preferentemente 0,

así como sus solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 Son también objeto de la invención las formas ópticamente activas, los enantiómeros, los racematos, los diastómeros, así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Se entienden por solvatos de los compuestos las fijaciones de moléculas inertes de disolvente en los compuestos de la Fórmula I, que se forman debido a sus fuerzas de atracción mutuas. Son solvatos, por ejemplo, los mono- o dihidratos, o alcoholatos.
- 10 Compuestos similares se describen, por ejemplo, en Tetrahedron Lett. 1988, 29, 5855-5858, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 217-219, J. Org. Chem. 1997, 62, 4880-4882, J. Org. Chem. 1999, 64, 6462-6467, Chem. Lett. 1995, 423-424, J. Org. Chem. 2000, 65, 5009-5013, Chem. Lett. 2003, 32, 222-223. US2003149069A1, pero no se citan en el contexto de los tratamientos contra el cáncer y/o no contienen las características fundamentales de la invención.

Esto mismo es válido para la patente WO 2004/078758 A1 y sus compuestos heterocíclicos fusionados de la Fórmula (I):



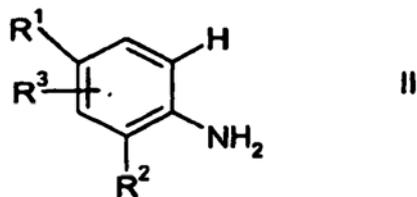
(I)

- 15 Los radicales de la Fórmula (I) se definen como grupos Markush. Los compuestos pueden estar contenidos en composiciones farmacéuticas y ser aplicados en la profilaxis y el tratamiento del cáncer, sin que se especifique la enfermedad cancerígena.

- 20 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o de un principio activo farmacéutico que origina una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano, buscada o deseada por un investigador o médico. Por otra parte, la expresión "cantidad efectiva terapéutica" significa una cantidad que origine al menos uno de los siguientes efectos en un humano u otro mamífero (en comparación con un sujeto que no haya obtenido esta cantidad): mejora del tratamiento sanitario, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, del espectro de la enfermedad, de un estado de enfermedad, de una dolencia, de un trastorno o de efectos secundarios, o también
- 25 la reducción del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno. La designación "cantidad efectiva terapéutica" comprende también las concentraciones que son eficaces para elevar o reforzar la función fisiológica normal.

- Es también objeto de la presente invención el empleo de mezclas de los compuestos de la Fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastómeros, por ejemplo, en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. De manera especialmente preferente, se trata además de mezclas de compuestos estereoisómeros.
- 30

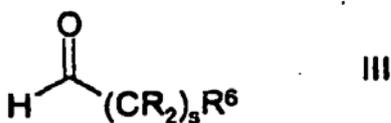
Son objeto de la invención los compuestos de la Fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para la elaboración de los compuestos de la Fórmula I según las Reivindicaciones, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros, caracterizado porque se transforma un compuesto de la Fórmula II



donde

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados anteriormente,

con un compuesto de la Fórmula III

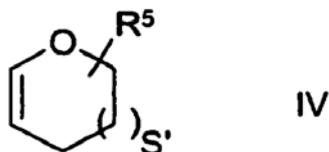


5

donde

R<sup>6</sup> tiene el significado indicado anteriormente,

y con un compuesto de la Fórmula IV,

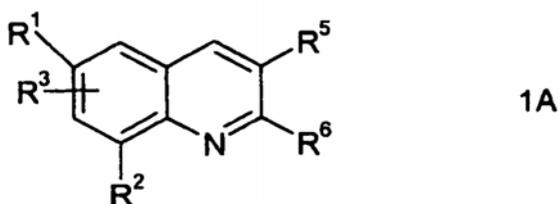


10

donde S' significa 0, 1 o 2 o compuestos correspondientemente sustituidos,

preferentemente, en presencia de un ácido protónico o ácido de Lewis, como por ejemplo, ácido trifluoracético, hexafluorisopropanol, cloruro de bismuto (III), triflato de iterbio (III), triflato de escandio (III) o nitrato o de ceramonio (IV).

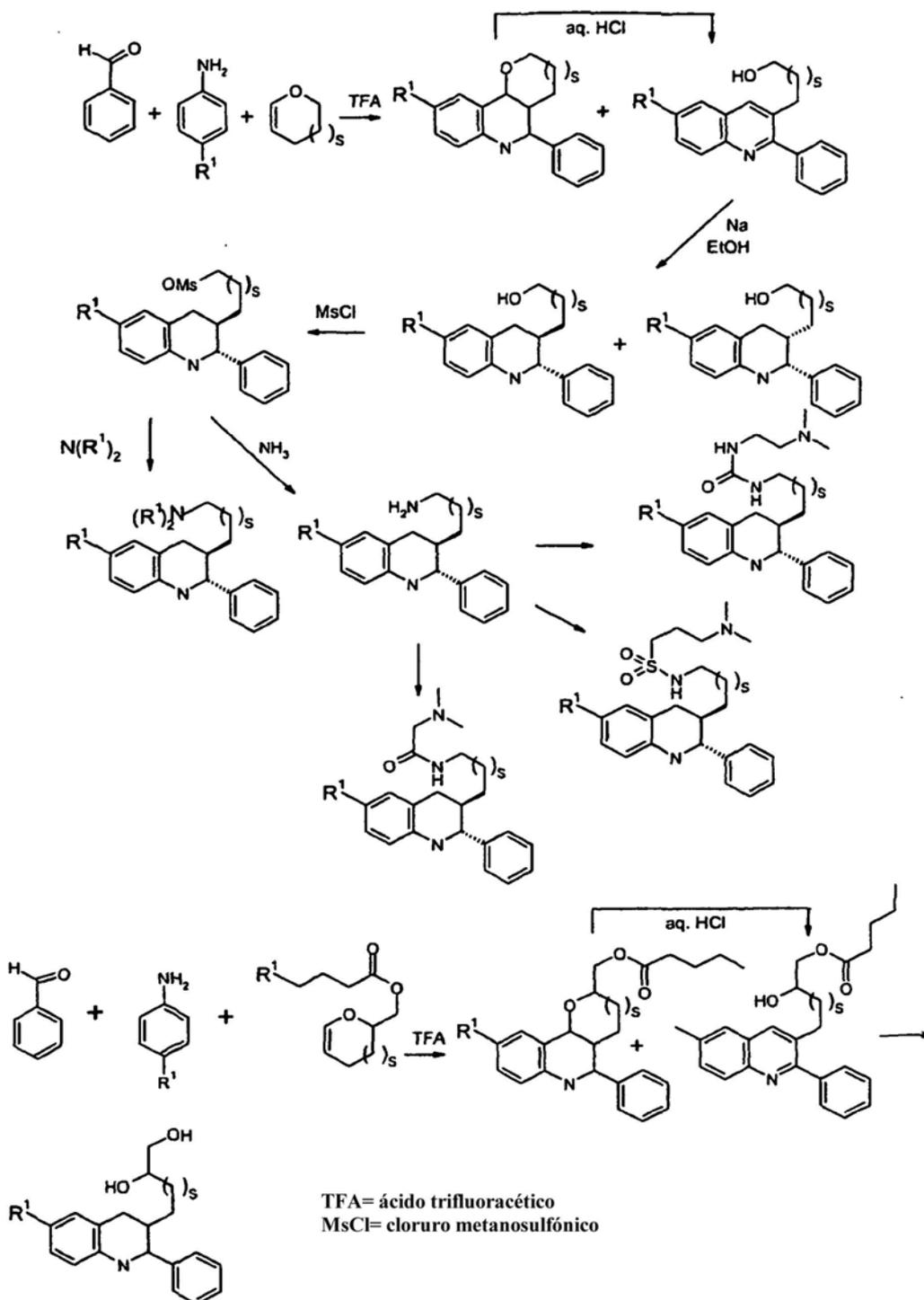
15 De este modo se obtienen las tetrahydroquinolinas apropiadas, que se transforman en las quinolinas análogas mediante reacción con un ácido acuoso, como por ejemplo, el ácido clorhídrico. En función de guía de la reacción se originan también directamente estas quinolinas. Las quinolinas preferidos son los compuestos de la Fórmula 1A.



20

5

Las quinolinas obtenidas se reducen, preferentemente, mediante el empleo de hidrógeno en presencia de níquel o, de sodio en presencia de etanol, para obtener las tetrahidroquinolinas, que se transforman entonces en los compuestos de la Fórmula I, por ejemplo, por separación de diastómeros mediante modificación de las cadenas laterales, como por ejemplo  $R^1$  y separación de enantiómeros, tal y como se representa a modo de ejemplo en el siguientes esquema:

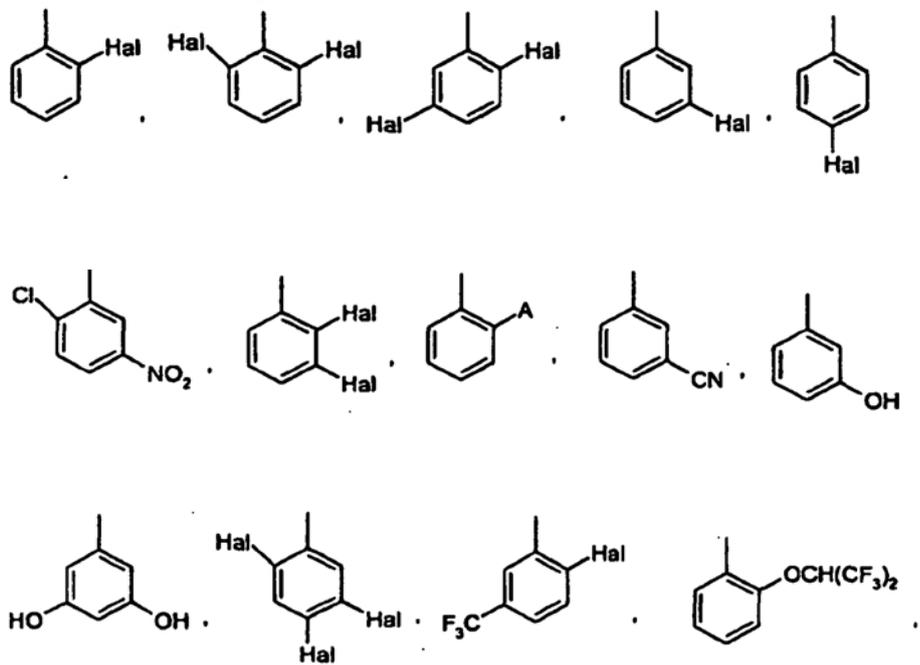


en donde  $R^1$  tiene el significado indicado anteriormente y s equivale, preferentemente, a 0,1 ó 2, particularmente 1.

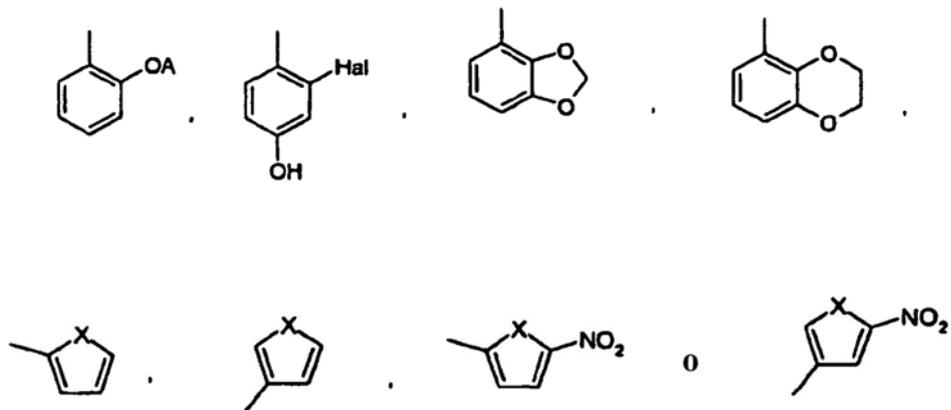
Las mezclas de diastómeros y enantiómeros de los compuestos de la Fórmula I, obtenidas, si fuera necesario, por el procedimiento descrito anteriormente, se separan preferentemente por cromatografía o cristalización.

Si fuera necesario, las bases obtenidas por el procedimiento descrito anteriormente y los ácidos de la fórmula I se transforman en sus sales.

- 5 Con anterioridad y en adelante, los radicales R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X, Y, E, Q, R<sup>a</sup>, Z, W, p, s, m y n tienen los significados indicados en la Fórmula I, si no se indica expresamente lo contrario. En caso de aparición múltiple de los radicales individuales dentro de un compuesto, los radicales asumirían, independientemente unos de otros, los significados indicados.
- 10 A significa alquilo, preferentemente no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C.
- A significa preferentemente metilo, además de etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, además, también pentilo, 1, 2- o 3-metilbutilo, 1,1, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1, 2, 3- o 4-metilpentilo, 1,1, 1,2, 1,3, 2,2, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2- metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferentemente , por ejemplo, trifluormetilo.
- 15 A significa, de manera muy especialmente preferente, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, preferentemente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, trifluormetilo, pentafluoretilo o 1,1,1-trifluoretilo.
- A significa también cicloalquilo. Cicloalquilo significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, pero particularmente ciclopentilo.
- 20 E es preferentemente -NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-, -CONR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>CO-, NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>1</sup>- o -OCONR<sup>1</sup>,
- R<sup>1</sup> significa preferentemente A, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SA, SCN, CH<sub>2</sub>CN, -COA, Hal, SCF<sub>3</sub>, preferentemente también t-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, isopropilo, etilo o metilo. R<sup>1</sup> significa particularmente t-butilo, isopropilo, etilo, CF<sub>3</sub>, metilo, Br, Cl, SCF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, n-propilo, OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, n-butilo, -SCN, CH<sub>2</sub>CN. R<sup>1</sup> significa, de manera especialmente preferente, t-butilo, isopropilo, etilo o CF<sub>3</sub>.
- 25 R<sup>2</sup> significa preferentemente Hal, A o OA, particularmente Br, ciclopropilo, OCH<sub>3</sub>. Además, son particularmente preferidos H o F.
- R<sup>3</sup> significa preferentemente H o A, particularmente H. R<sup>3</sup> se encuentra preferentemente en 5ª posición. R<sup>3</sup> significa particularmente H o F.
- 30 En los compuestos especialmente preferidos de la Fórmula I, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen simultáneamente el significado H. En otros compuestos preferidos de la Fórmula I, uno de los radicales R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tiene el significado H y el otro el significado F. R<sup>5</sup> adopta, preferentemente, uno de los siguientes significados:
- donde X, R<sup>1</sup>, E, Y, n y R<sup>a</sup> tienen los significados indicados anteriormente.
- R<sup>5</sup> tiene de manera especialmente preferida uno de los siguientes significados:
- 35 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NRR<sup>1</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NRR<sup>1</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>NRR<sup>1</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>NR(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NRR<sup>1</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-E-R<sup>1</sup>, Q, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>NR(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OR,
- donde R, R<sup>1</sup>, E y Q tienen el significado indicado anteriormente.
- R<sup>a</sup> significa preferentemente 1-piperazinilo, N-morfolinilo, NHR o NR<sup>2</sup>.
- 40 R<sup>6</sup> significa preferentemente fenilo no sustituido o mono- o poli sustituido por Hal, CN, NO<sub>2</sub>, OH, CF<sub>3</sub>, OCH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCOCH<sub>3</sub> o A; 2, 3- o 4-piridilo, pirimidilo, furilo o tienilo. R<sup>6</sup> preferentemente no es ningún radical heteroaromático. R<sup>6</sup> significa particularmente uno de los siguientes grupos:



5



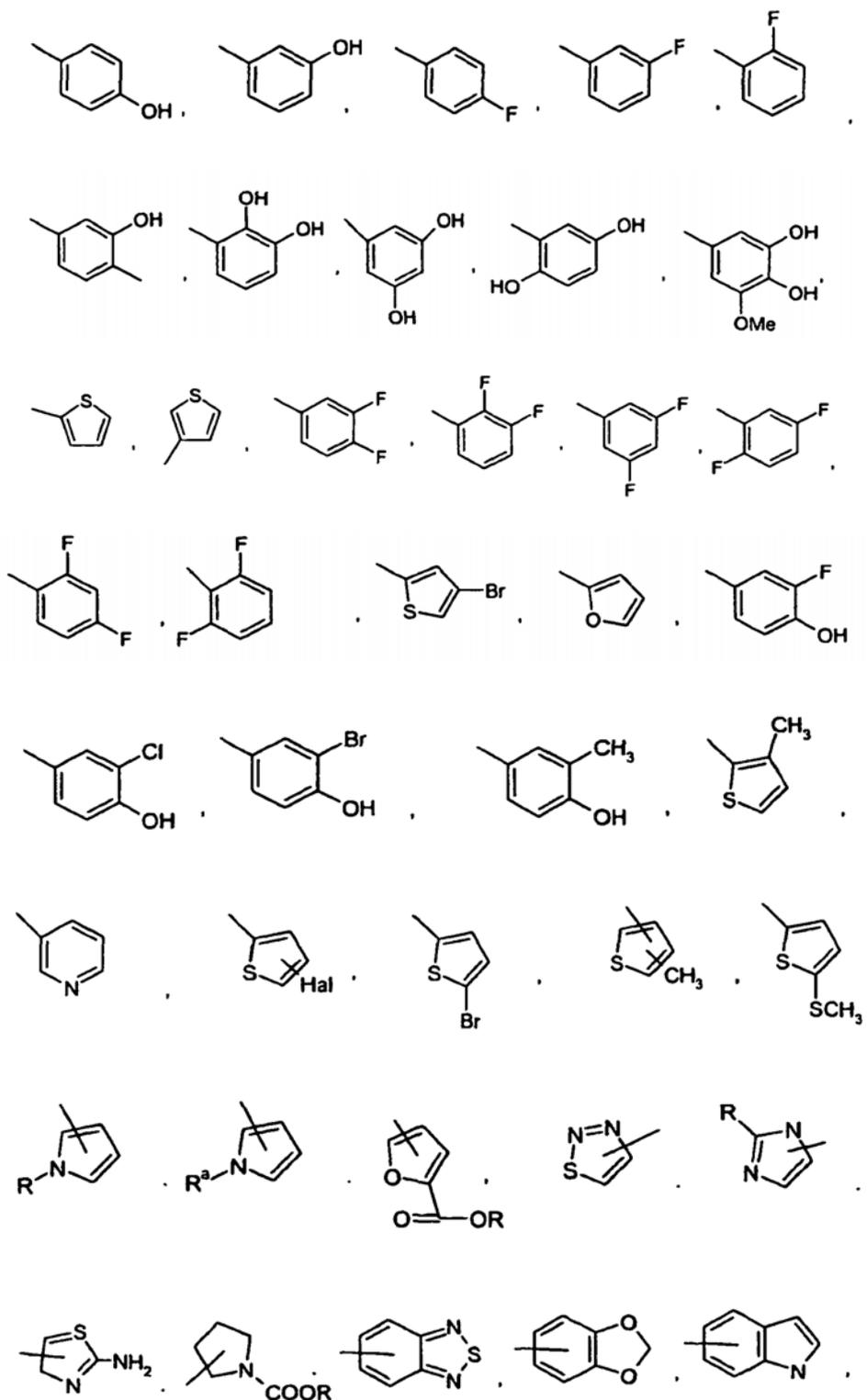
10 donde

X significa O, S o NR y particularmente O ó S, A tiene el significado indicado anteriormente, pero significa preferentemente metilo y Hal significa preferentemente F o Cl.

Además, son particularmente preferidos los compuestos de la Fórmula I, donde R<sup>6</sup> tiene uno de los siguientes significados:

15





5

R<sup>7</sup> significa preferentemente H o A, particularmente H.

- 10 Arilo significa preferentemente fenilo, naftilo o bifenilo no sustituidos o mono, di- o tri-sustituidos por Hal, A, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, -CH<sub>2</sub>-COOH o -OCH<sub>2</sub>-COOH. Arilo significa preferentemente fenilo, o, m- o p-tolilo, o, m- o p-etilfenilo, o, m- o p-propilfenilo, o, m- o p-isopropilfenilo, o, m- o p-terc.-butilfenilo, o, m- o p-hidroxifenilo, o, m- o p-metoxifenilo, o, m- o p-nitrofenilo, o, m- o p-aminofenilo, o, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o, m- o p-(N-metilaminocarbonil)- fenilo, o, m- o p-acetamidofenilo, o, m- o p-metoxifenilo, o, m- o p-etoxifenilo, o, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o, m- o p-
- 15

5 (N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o, m- o p-fluorofenilo, o, m- ó p-bromofenilo, o, m- o p- clorofenilo, o, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o, m- o p-(metilsulfonyl)-fenilo, más preferentemente 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro, 2-amino-3-cloro, 2-amino-4-cloro, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4, 2,3,5, 2,3,6, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro- 4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3- cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4- acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

10 Heteroarilo significa, preferentemente, un heterociclo aromático mono- o di-nucleado, no sustituido o mono, di- o tri-sustituido por Hal, A, NO<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, OA, COOA o CN, con uno o varios átomos de N, O y/o S.

Heteroarilo significa un heterociclo mononucleado, saturado o aromático, con un átomo de N, S u O, que puede estar no sustituido o mono, di- o tri-sustituido por Hal, A, NO<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, OA, COOA o CN.

15 Heteroarilo significa, de manera especialmente preferente, un heterociclo aromático mononucleado con uno o varios átomos de N, O y/ S, que puede estar no sustituido o mono, di- o tri-sustituido por Hal, A, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, COOA o bencilo.

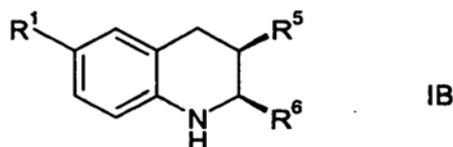
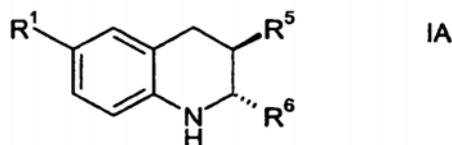
Además de otras sustituciones, heteroarilo no sustituido significa, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1, 2- o 3-pirrolilo, 1, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1, 3, 4- o 5-pirazolilo, 2, 4- o 5-oxazolilo, 3, 4- o 5-isoxazolilo, 2, 4- o 5-tiazolilo, 3, 4- o 5-isotiazolilo, 2, 3- o 4-piridilo, 2, 4, 5- o 6-pirimidinilo, además preferentemente 1,2,3-triazol-1, - 4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4- oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1, 2, 4- o 5-benzimidazolilo, 1, 3, 4, 5, 6- o 7-benzopirazolilo, 2, 4, 5, 6- o 7-benzoxazolilo, 3, 4, 5, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2, 4, 5, 6- o 7-benzotiazolilo, 2, 4, 5, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4, 5, 6- o 7-Benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2, 3, 4, 5, 6, 7- o 8-quinolilo, 1, 3, 4, 5, 6, 7- o 8-isoquinolilo, 3, 4, 5, 6, 7- o 8-quinolinilo, 2, 4, 5, 6, 7- o 8- quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2, 3, 5, 6, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferentemente 1,3-benzodioxol- 5-ilo, 1,4-benzodioxán-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Hal significa preferentemente F, Cl o Br, pero también I, de manera especialmente preferida F o Cl.

Para toda la invención, es válido que todos los radicales que aparecen en múltiples ocasiones pueden ser iguales o diferentes, es decir, son independientes unos de otros.

30 Los compuestos de la Fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y, por tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. La Fórmula I abarca todas estas formas.

Compuestos especialmente preferidos de la Fórmula I son los de las Fórmulas parciales IA a IB:



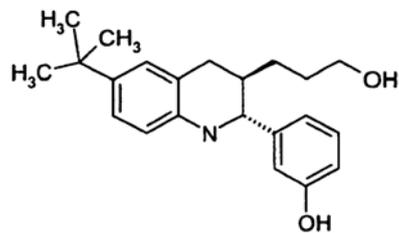
35 donde

R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> tienen los significados indicados anteriormente,

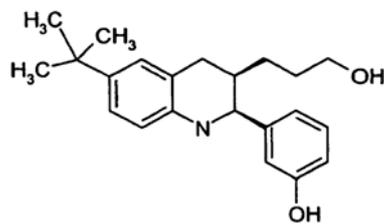
así como sus racematos u otras mezclas de los enantiómeros. Se prefieren especialmente los compuestos de la Fórmula IA.

Correspondientemente, son objeto de la invención, particularmente, aquellos compuestos de la Fórmula I, en los que al menos uno de los radicales citados tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos se pueden expresar mediante las siguientes Fórmulas parciales de I1 a I27:

I1

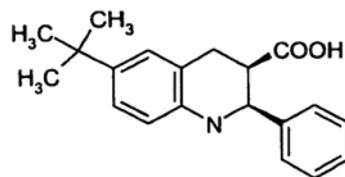


I2

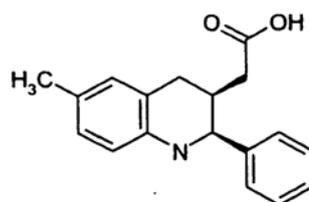


5

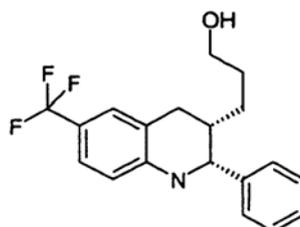
I3



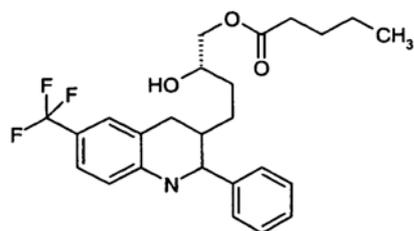
I4



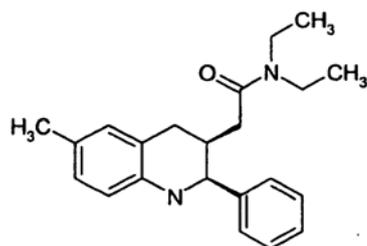
I5



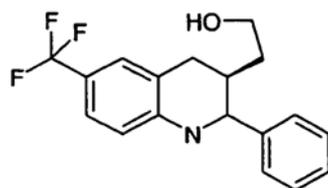
16



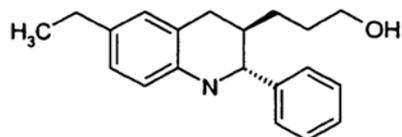
17



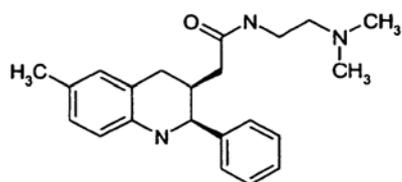
18



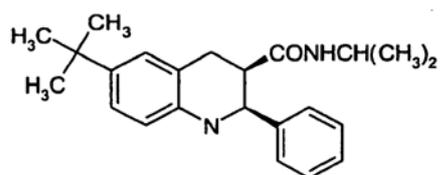
19



110

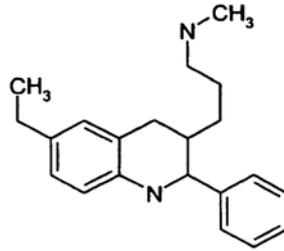


111

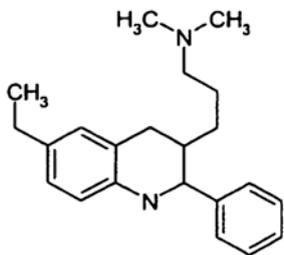


5

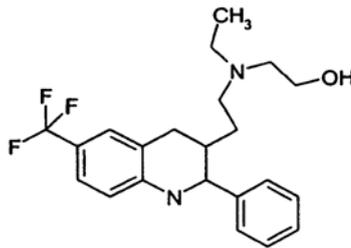
112



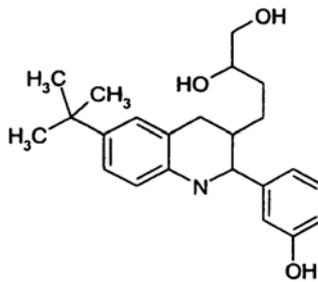
113



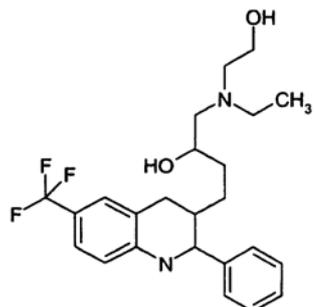
114



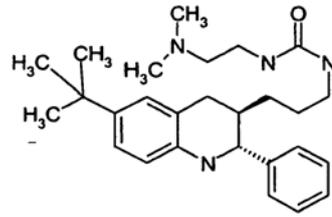
115



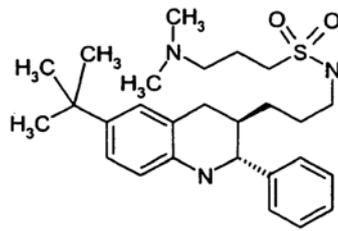
116



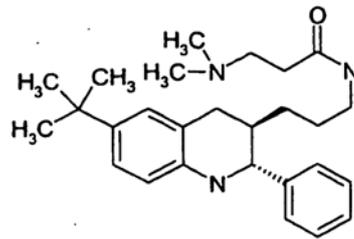
117



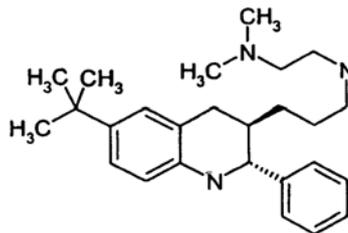
118



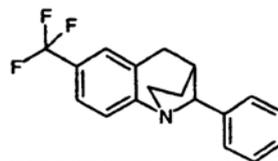
119



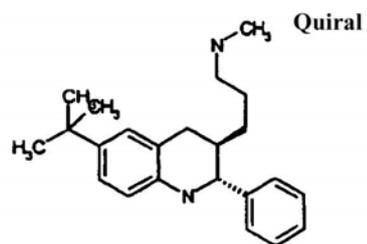
120



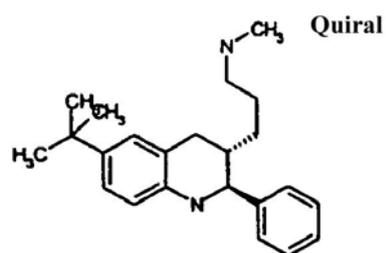
121



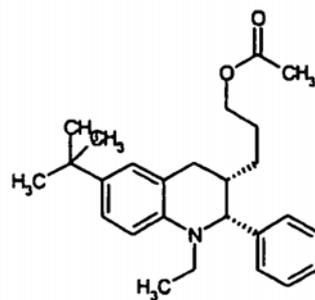
I22



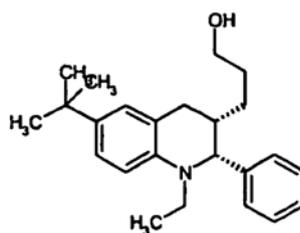
I23



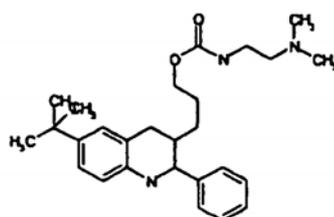
I24



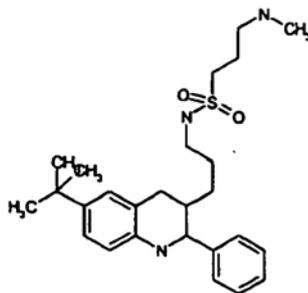
I25



I26



127



así como sus sales y solvatos, diastómeros y enantiómeros, así como sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 Los compuestos de la Fórmula I y también los materiales de partida para su fabricación se elaboran, por lo demás, por métodos conocidos, como los descritos en la literatura (por ejemplo, en la literatura estándar como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la Química Orgánica), Ed. Georg-Tieme, Stuttgart), es decir, en condiciones de reacción conocidas y apropiadas para las reacciones citadas. Además, también pueden emplearse las variantes conocidas, no citadas aquí a fondo.

Los materiales de partida pueden, si se desea, conformarse también in situ, de forma que no se aislen de la mezcla de reacción, sino que se transformen inmediatamente en los compuestos de la Fórmula I.

- 10 La reacción se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente inerte, preferentemente, en presencia de un ácido protónico o ácido de Lewis como TFA, HFIP, sales de bismuto (III), sales de iterbio (III) o CAN. El tiempo de reacción se encuentra, en función de las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aprox. 0° y 180°, normalmente entre 0° y 100°, de manera especialmente preferida entre 15° y 35 °C.

- 15 Como disolventes inertes son apropiados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, toluol o xilol; hidrocarburos clorado como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; nitrilos como acetonitrilo; sulfuros de carbono; ácidos carboxílicos como los ácidos fórmico o acético; nitrocompuestos como nitrometano o nitrobenzono o mezclas de los disolventes citados.

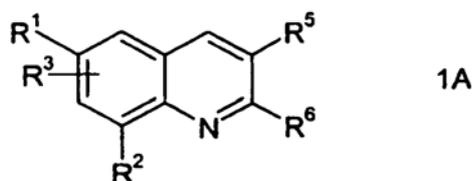
Los compuestos de la Fórmula I donde R<sup>7</sup> tiene otro significado distinto de H se elaboran, preferentemente, por alquilación o acilación de los compuestos de la Fórmula I, donde R<sup>7</sup> significa H.

- 20 Si se desea, en un compuesto de la Fórmula I puede liberarse un grupo amino y/o hidroxílico modificados funcionalmente mediante solvólisis o hidrogenólisis según métodos habituales. Esto puede realizarse, por ejemplo, con NaOH o KOH en agua, mezclas de THF-agua o de agua-dioxano a temperaturas entre 0 y 100°.

- 25 La reducción de un éster para obtener un aldehído o un alcohol, o la reducción de un nitrilo para obtener un aldehído o una amina o la reducción de una quinolina para obtener tetrahydroquinolina, se lleva a cabo por métodos conocidos por el experto y descritos en la literatura estándar de la química orgánica. Para la reducción de quinolinas se emplea, preferentemente, hidrógeno en presencia de catalizadores metálicos, como por ejemplo, Ni. Es asimismo posible una reducción con metal alcalino en alcohol.

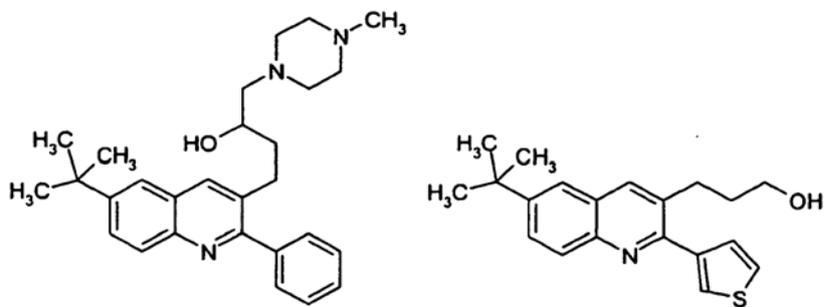
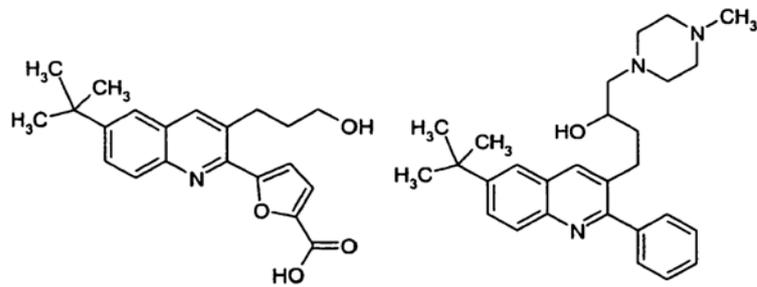
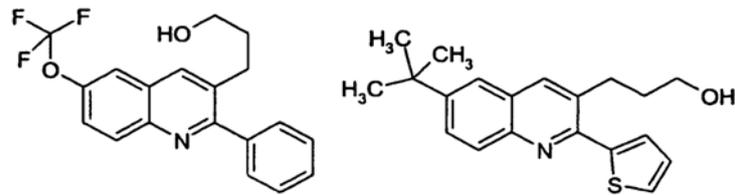
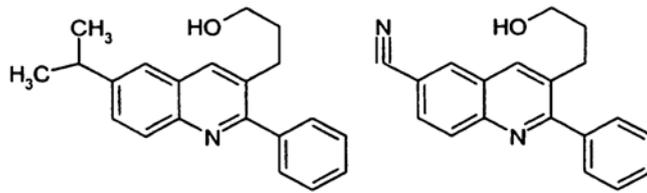
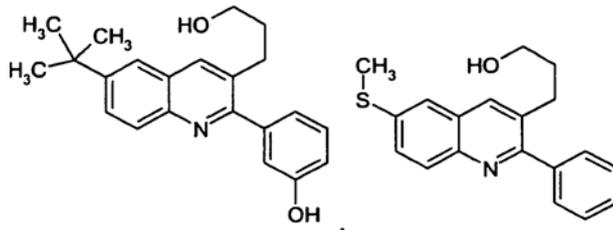
Se hidratan, sobre todo, las quinolinas correspondientes a los compuestos de la Fórmula I de manera adecuada para obtener los compuestos de la Fórmula I.

- 30 Las quinolinas y su empleo como compuestos intermedios son, asimismo, objeto de la presente solicitud. Se prefieren las quinolinas de la Fórmula 1A

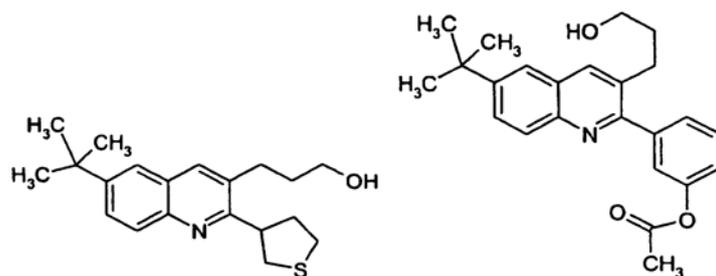
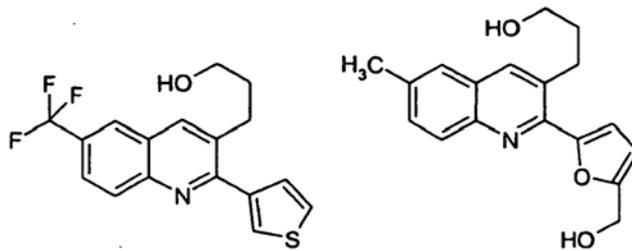
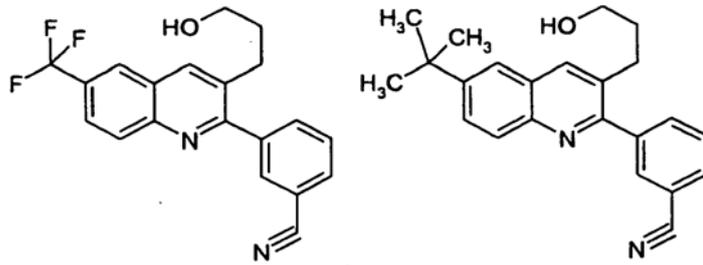
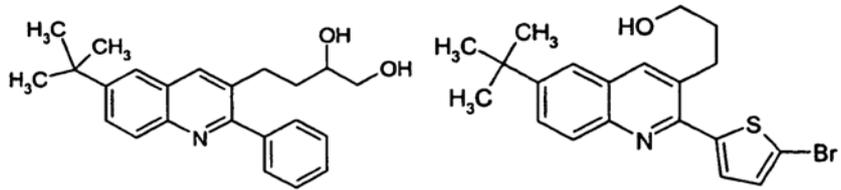
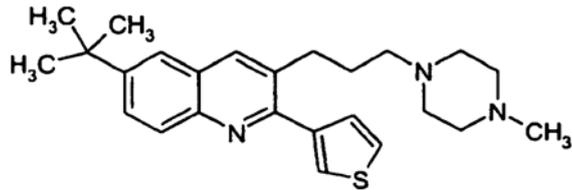
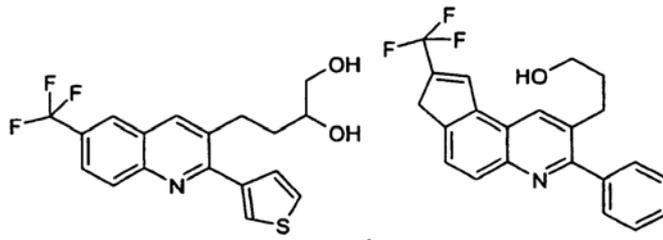


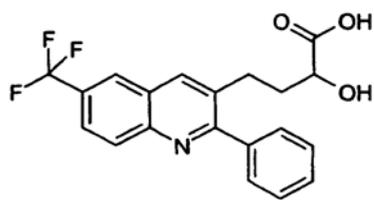
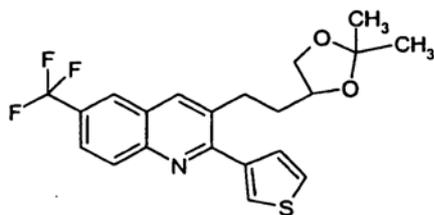
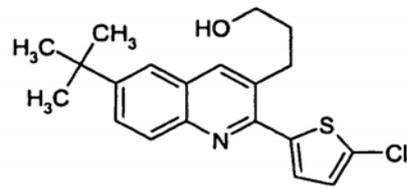
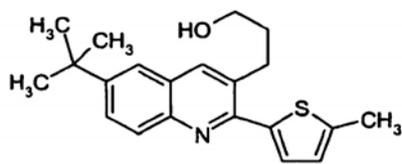
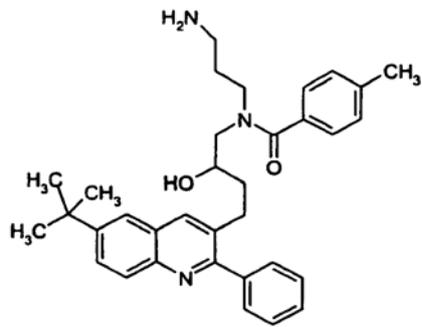
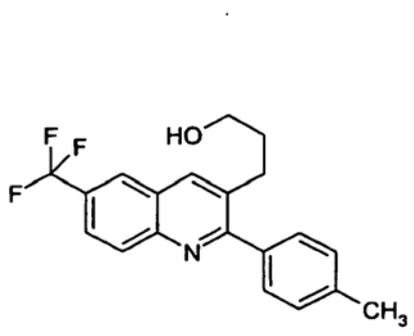
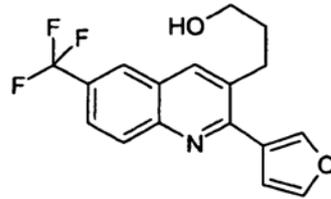
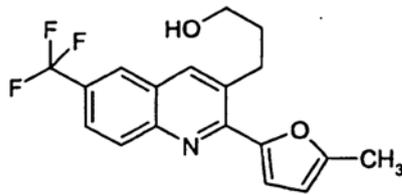
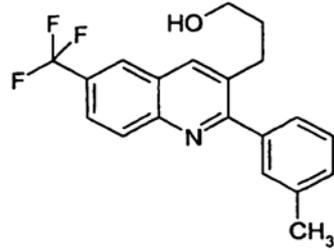
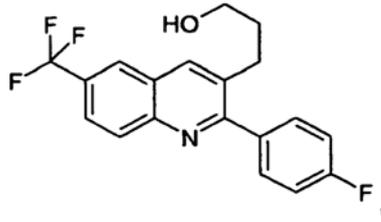
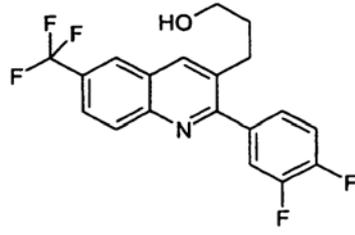
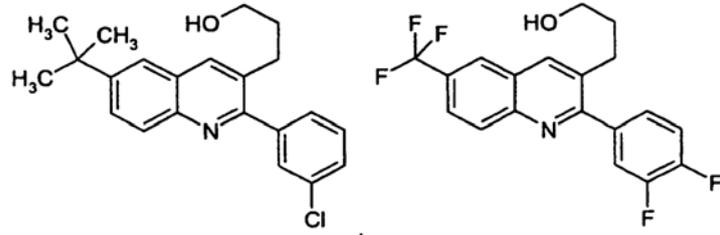
donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen el significado indicado anteriormente.

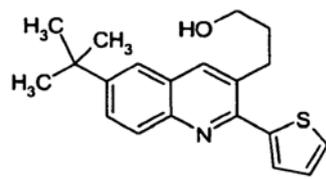
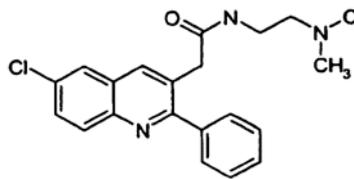
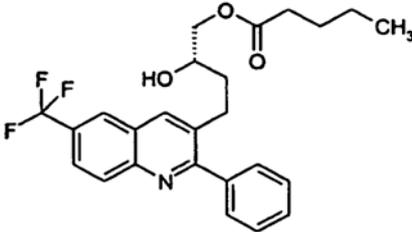
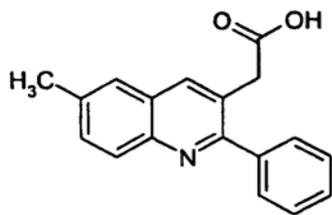
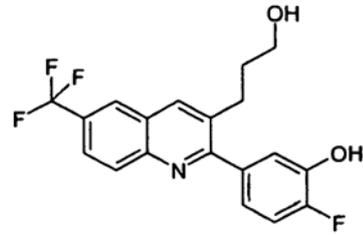
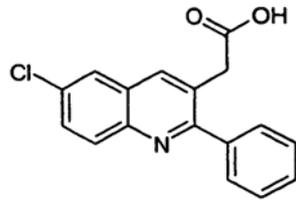
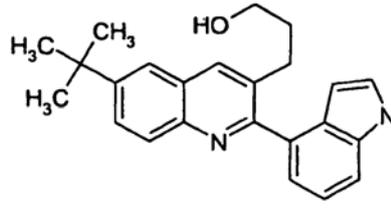
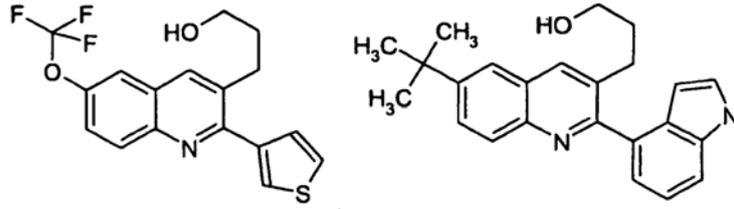
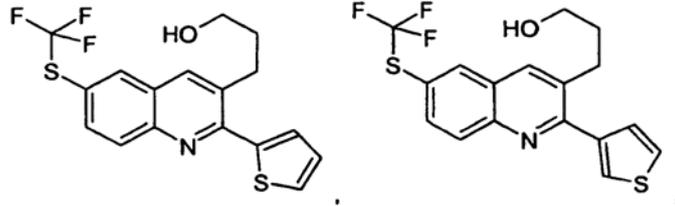
Se prefieren, particularmente, las siguientes quinolinas como compuestos intermedios:



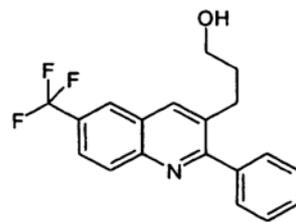
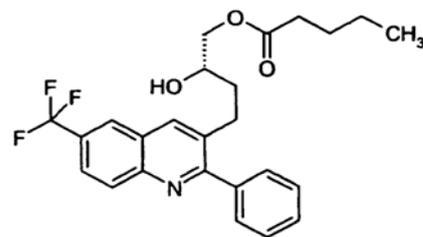
5

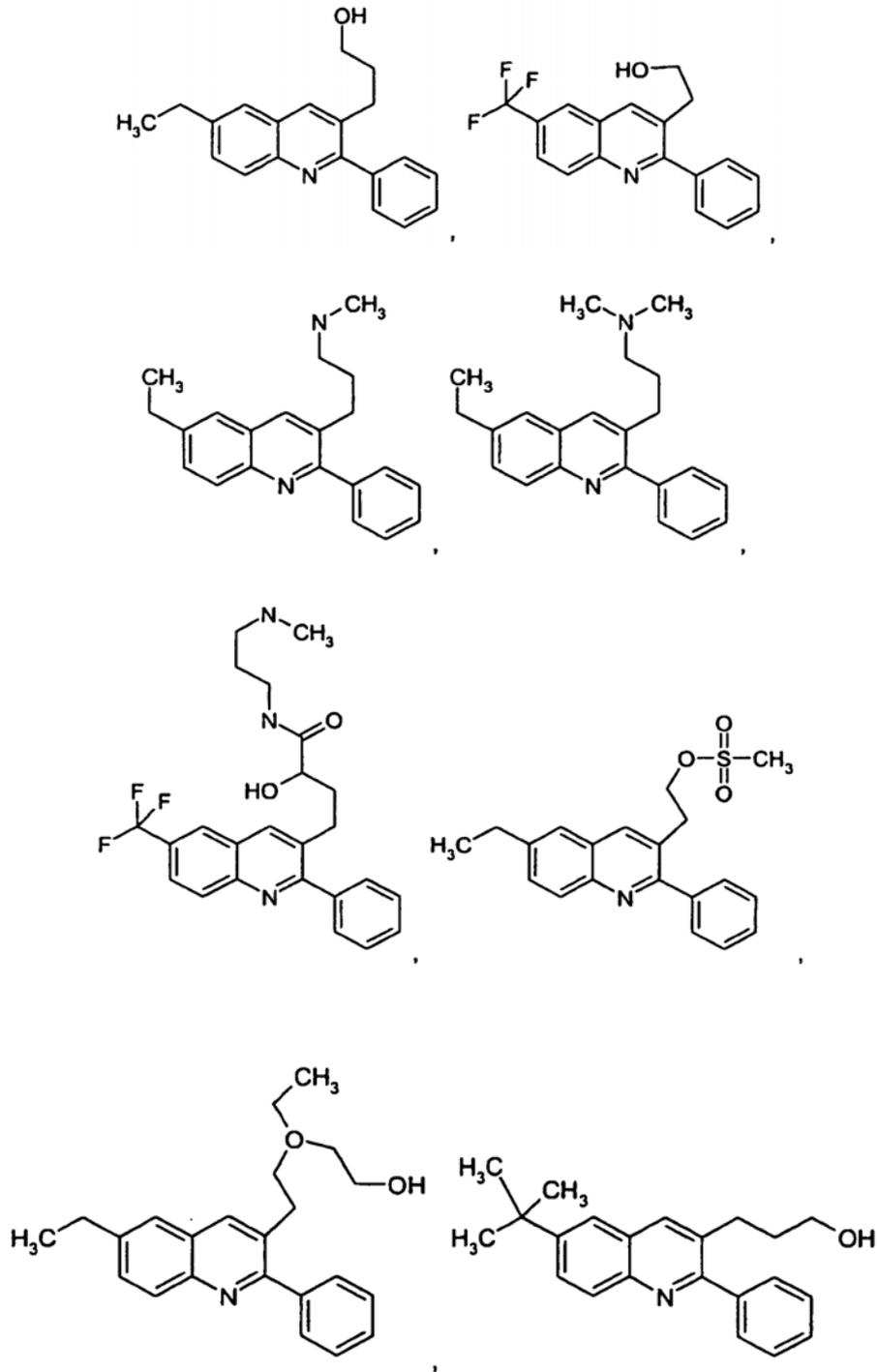


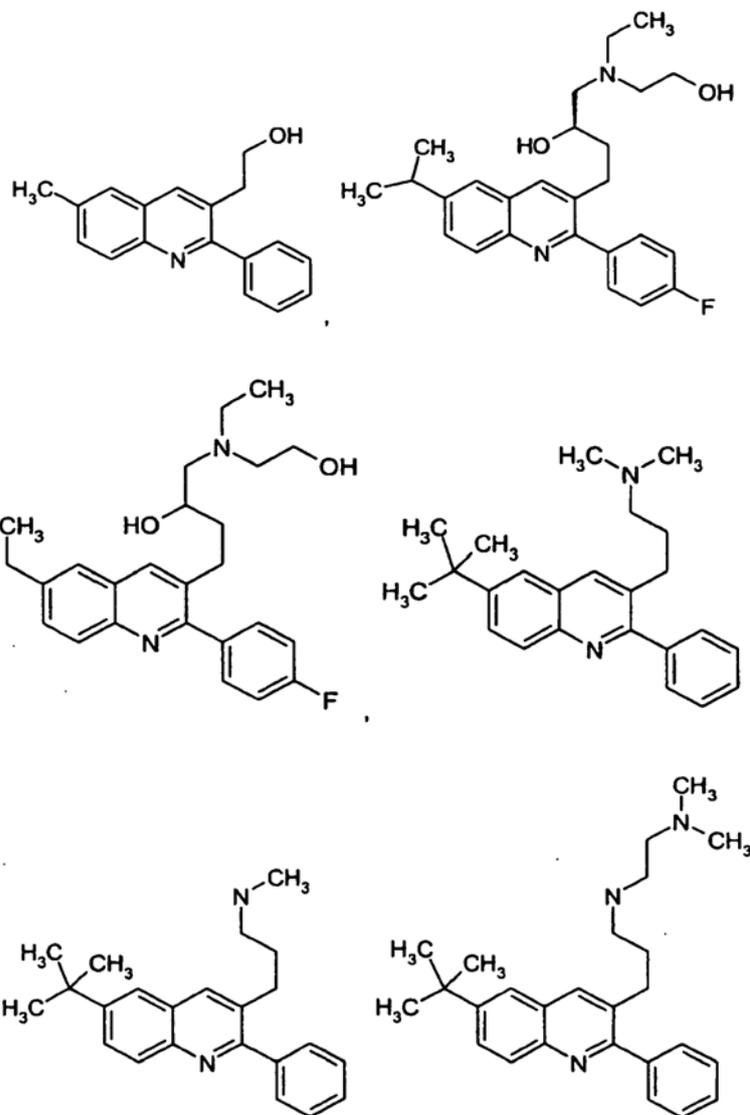




5







- 5 Los citados compuestos conformes a la invención se pueden emplear en su forma no salina final. Por otro lado, la presente invención comprende también el empleo de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas, que pueden derivar de diferentes ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, por procedimientos conocidos por los especialistas. Las formas salinas farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la Fórmula I se elaboran mayoritariamente de manera convencional. Si el compuesto de la Fórmula I contiene un grupo ácido carbónico, se puede formar de este modo una de sus sales apropiadas, transformando el compuesto con una base apropiada en la sal de adición de base apropiada. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalino-térreos como hidróxido de bario y hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales aluminicas de los compuestos de la Fórmula I cuentan asimismo entre ellas. En determinados compuestos de la Fórmula I se pueden formar, de este modo, sales de adición de ácido, tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo, haluros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales apropiadas, como sulfato, nitrato o fosfato o y similares, así como alquil- y monoarilsulfonatos como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno, así como otros ácidos orgánicos y sus sales apropiadas como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Correspondientemente, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la Fórmula I se encuentran las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, sulfonato de benceno (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, sulfonato de alcanfor, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato,

dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, sulfonato de etano, fumarato, galacturato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanato, hexanato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxisulfonato de etano, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, sulfonato de metano, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo que, sin embargo, no supone ninguna limitación.

Pertenecen, además, a las sales básicas de los compuestos conformes a la invención, las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(iii), hierro(ii), litio, magnesio, manganeso(iii), manganeso(ii), potasio, sodio y sales de zinc, lo que, sin embargo, no supone ninguna limitación. Entre las sales citadas anteriormente se prefieren las de amonio, las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. A las sales de los compuestos de la Fórmula I, que derivan de bases orgánicas no tóxicas y farmacéuticamente inocuas, pertenecen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, entre ellas, también de aminas naturales sustituidas, de aminas cíclicas, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo: arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaina, lisina, meglumina, N-metilo-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, poliaminaresinae, procaina, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo que, sin embargo, no supone ninguna limitación.

Los compuestos de la presente invención, que comprenden grupos básicos conteniendo nitrógeno, se pueden cuaternizar con agentes como alquilhaluros (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, isopropilo y terc.-butilo; dialquilsulfatos (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, dimetilo, dietil- y diamilsulfato o; alquilhaluros (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo, los cloruros, bromuros y yoduros decílico, dodecílico, láurico, mirístico y estearico; así como los haluros arilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquílicos, por ejemplo, cloruro de benceno y bromuro de fenilo. Con estas sales se pueden elaborar tanto compuestos hidrosolubles como también liposolubles conformes a la invención.

A las sales farmacéuticas citadas anteriormente, que se prefieren, pertenecen: acetato, trifluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo que, sin embargo, no supone ninguna limitación.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la Fórmula I se elaboran poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, representándose la sal de manera habitual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de manera habitual. Las formas básicas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas apropiadas respecto a determinadas propiedades físicas como la solubilidad en disolventes polares; en el marco de la invención, sin embargo, las sales corresponden a sus respectivas formas básicas libres, si no se dice lo contrario.

Tal y como se ha comentado, las sales de adición de bases farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la Fórmula I se forman con metales o aminas, como los metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Son metales preferidos: sodio, potasio, magnesio y calcio. Son aminas orgánicas preferidos: N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos conformes a la invención se elaboran poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, representándose la sal de manera habitual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de manera habitual. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas apropiadas respecto a determinadas propiedades físicas como la solubilidad en disolventes polares; en el contexto de la invención, sin embargo, las sales corresponden a sus respectivas formas ácidas libres, si no se dice lo contrario.

Si un compuesto conforme a la invención contiene más de un grupo que pueda formar estas sales farmacéuticamente inocuas, entonces la invención comprenderá también múltiples sales. A las múltiples formas salinas típicas pertenecen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloreto, lo que, sin embargo, no supone ninguna limitación.

Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, por la expresión "sal farmacéuticamente inocua" ha de entenderse en el presente contexto un principio activo que contenga un compuesto de la Fórmula I en forma de una de sus sales, particularmente cuando esta forma salina confiera al principio activo, en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma salina empleada anteriormente, propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma salina farmacéuticamente inocua del principio activo puede conferir también a este principio activo sólo una

propiedad farmacocinética deseada, con la que no había contado previamente, y puede influir incluso positivamente en la farmacodinámica de este principio activo respecto a su efectividad terapéutica en el cuerpo.

Son además objeto de la invención los fármacos que comprenden, al menos, un compuesto de la Fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como, si fuera necesario, sustancias portantes y/o auxiliares.

5 Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación, que contengan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg de a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, de manera especialmente preferida de 5 mg a 100 mg de un compuesto conforme a la invención, en función del estado de enfermedad tratado, de la vía de administración y de la edad, peso y estado del paciente, o en forma de unidades de dosificación que contengan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Son formulaciones de unidad de dosificación preferidos aquellas que contengan una dosis diaria o dosis parcial, como las antes indicadas, o una fracción apropiada de este principio activo. Además, estas formulaciones farmacéuticas se pueden elaborar con un procedimiento conocido en el ámbito general farmacéutico.

15 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, oral (incluyendo bucal y/o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parental (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Estas formulaciones se pueden elaborar con todos los procedimientos conocidos en el ámbito farmacéutico, uniendo, por ejemplo, el principio activo con el(los) material(es) portador(es) o auxiliar(es).

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral se pueden administrar como unidades separadas, como por ejemplo, cápsulas o pastillas; polvos o granulados; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no-acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o de agua en aceite.

25 Así, por ejemplo, en la administración oral en forma de una pastilla o cápsula se pueden combinar los componentes activos con una sustancia portadora inerte oral, no-tóxica y farmacéuticamente inocua, como por ejemplo, etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se elaboran, triturando el compuesto hasta un tamaño fino apropiado y mezclándolo con una sustancia portadora triturada de manera similar, como por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manita. Asimismo, pueden estar presentes un saborizante, conservante, dispersante y colorante .

30 Las cápsulas se fabrican, elaborando una mezcla de polvos como la descrita anteriormente y rellenando con ella la cubierta de gelatina. Antes de la operación de llenado se pueden añadir a la mezcla de polvos agentes deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato magnésico, estearato cálcico o polietilenglicol, en forma sólida. Puede añadirse asimismo, un dispersante intermediario de disolución, como por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico, para potenciar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.

35 Aparte de esto, pueden incorporarse asimismo en la mezcla, si se deseara o fuera necesario, los apropiados enlaces, lubricantes y dispersantes, así como colorantes. A los ligantes apropiados pertenecen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo: glucosa o  $\beta$ -lactosa, edulcorantes del maíz, gomas naturales o sintéticas, como por ejemplo: acacia, traganto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. A los lubricantes empleados en estas formas de dosificación pertenecen el oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, entre otros. A los dispersantes pertenecen, sin estar limitados a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantán, entre otros. Las pastillas se formulan, elaborando, por ejemplo, una mezcla de polvos, granulándola o comprimiéndola en seco, añadiendo un lubricante y un dispersante y comprimiéndolo todo en pastillas. Una mezcla de polvos se elabora, mezclando el compuesto triturado de manera apropiada con un diluyente o una base, como las descritas anteriormente, y si fuera necesario con un ligante, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona; un retardador de la disolución, como por ejemplo, parafina; un acelerador de la reabsorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvos se puede granular, rociándose con un ligante, como por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos y comprimiéndose con un tamiz. Como alternativa para la granulación se puede dejar pasar la mezcla de polvos a través de una máquina de hacer tabletas, originándose grumos no uniformemente formados, que se partan en granulados. Los granulados pueden engrasarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral, para evitar una adhesión a las formas fundidas de pastilla. La mezcla engrasada se comprime entonces en pastillas. Los compuestos conformes a la invención se pueden combinar también con una sustancia portadora inerte de libre fluencia y entonces, sin ejecución de los pasos de granulación o compresión seca, comprimirse directamente en pastillas. Puede haber una capa protectora transparente o no-transparente, compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y

una capa brillante de cera. A estos recubrimientos se les pueden añadir colorantes, para poder diferenciar entre las diversas unidades de dosificación.

5 Los líquidos orales, como por ejemplo, disoluciones, siropes y elixires, se pueden fabricar en forma de unidades de dosificación, de forma que una determinada cantidad contenga una cantidad predefinida del compuesto. Los siropes se pueden producir disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con el sabor apropiado, mientras que los elixires se elaboran empleando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Se pueden añadir asimismo, entre otros, intermediarios de disolución y emulgentes, como por ejemplo, alcoholes isoesteáricos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol; conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo, aceite de menta piperina o edulcorantes naturales o 10 sacarina u otros edulcorantes sintéticos.

Las formulaciones de unidad de dosificación para la administración oral se pueden encerrar, si fuera necesario, en microcápsulas. La formulación se puede elaborar también de forma que se prolongue o retarde la liberación, como por ejemplo, mediante recubrimiento o incorporación del material particular en polímeros o ceras, entre otros.

15 Los compuestos de la Fórmula I, así como las sales y solvatos de éstos, se pueden administrar también en forma de sistemas de alimentación de liposomas, como por ejemplo, pequeñas o grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo, colesteroína, estearilamina o fosfatidilcolinas.

20 Los compuestos de la Fórmula I, así como sus sales y solvatos, se pueden administrar también empleando de anticuerpos monoclonales como soporte individual, a los que se acoplan las moléculas de los compuestos. Los compuestos se pueden acoplar también con polímeros solubles como soporte farmacéutico orientado al objetivo. Estos polímeros pueden abarcar: polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o polilisina de óxido de polietileno, sustituida con residuos de aceite de palma. Además los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables, que sean apropiados para la obtención de una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoéster, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y 25 copolímeros en bloque de hidrogeles transversalmente reticulados o anfipáticos.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches individuales para un contacto íntimo más largo con la epidermis del receptor. Puede introducirse, por ejemplo, el principio activo del parche por medio de iontoforesis, tal y como se describe en líneas generales en *Farmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos adaptados a la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

35 Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, se aplican las formulaciones, preferentemente, como pomadas tópicas o cremas. En el caso de formulación en una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema o bien parafínica o bien miscible en agua. El principio activo puede formularse alternativamente en una crema con una base de crema aceite-en-agua o agua-en-aceite.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica al ojo pertenecen las gotas oftalmológicas, disolviéndose o suspendiéndose el principio activo en un soporte apropiado, particularmente un disolvente acuoso.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica a la boca abarcan las pastillas de chupar, pastillas y agentes de enjuague bucal.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 20-500 micrometros, que se suministra del mismo modo en que se absorbe el rapé, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente con polvo, que se sostiene cerca de la nariz. Las formulaciones apropiadas para la administración como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora abarcan las disoluciones del principio activo en agua o aceite.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación abarcan polvos de partícula fina o nieblas, que pueden elaborarse por medio de diferentes tipos de dosificadores a presión con aerosoles, pulverizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal se pueden administrar como diafragmas, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

5 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parental pertenecen las disoluciones de inyección estériles acuosas y no-acuosas, que contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor a tratar; así como suspensiones estériles acuosas y no-acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes monodosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y botellines precintados, y almacenarse en estado secado por frío (liofilizado), de forma que sólo sea necesaria la adición del líquido de soporte estéril, por ejemplo, agua, para propósitos de inyección, inmediatamente antes del uso. Las disoluciones y suspensiones inyectables elaboradas conforme a la fórmula se pueden elaborar a partir de polvos, granulados y pastillas estériles.

Se sabe que las formulaciones, además de los componentes especialmente citados indicados anteriormente, pueden contener otros agentes habituales en la especialidad, en referencia al respectivo tipo de formulación; pueden contener, por ejemplo, formulaciones saborizantes apropiadas para la administración oral.

15 Una cantidad efectiva terapéutica de un compuesto de la Fórmula I depende de una serie de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y peso del animal, el estado exacto de la enfermedad, la necesidad del tratamiento, así como de la severidad del caso, la naturaleza de la formulación, así como la vía de administración, y lo determina finalmente el médico y/o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto conforme a la invención para el tratamiento del crecimiento neoplástico, por ejemplo, carcinoma del intestino grueso o de mama, se encuentra generalmente en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y, de manera especialmente típica, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto de 70 kg de peso, la cantidad real por día habitualmente sería de entre 70 y 700 mg, pudiendo aplicarse esta cantidad como monodosis por día o, habitualmente, en una serie de dosis parciales (como por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de forma que la dosis diaria total sea la misma. Naturalmente, una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de estos puede determinarse como proporción de la cantidad efectiva del compuesto conforme a la invención. Se asume que similares dosificaciones son apropiadas para el tratamiento de los otros estados de la enfermedad citados anteriormente.

Objeto de la invención son además los fármacos conteniendo, al menos, un compuesto de la Fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y, al menos, otro principio activo farmacológico.

30 Los fármacos de la Tabla 1 se combinan preferentemente pero no exclusivamente con los compuestos de la Fórmula I. Una combinación de la Fórmula I y fármacos de la Tabla 1 puede combinarse también con compuestos de la Fórmula V.

<b>Tabla 1.</b>		
<b>Alquilantes</b>	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfán	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalán	Fosfato de estramustina
	hexametilmelamina	Mecloretamina
	Thiotepa	Estreptozocina
	clorambucilo	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	
<b>Platinantes</b>	Cisplatina	carboplatina
	oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)
	Espiropatino	Lobaplatino (Aetema)
	carboxifalato de platino	Satraplatino (Johnson Matthey)

(Continuación Tabla 1)

<b>Tabla 1.</b>		
	tetraplatino Ormiplatino Iproplatino SM-11355 (Suconomo)	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) AP-5280 (Access)
<b>Antimetabolitos</b>	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-fluorouracilo Floxuridina 2-clorodeloxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-fluorodeloxicidina metotrexato Idatrexato	Tomudex trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed hidroxiurea Decitabine (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche)  Etinilcitidina (Taiho)
<b>Inhibidores de topoisomerasa</b>	Amsacrina Epirubicina etopósido Tenipósido ó Mitoxantrona Irinotecán (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina Topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogos de la Rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecán (SuperGen) Exatecán mesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecán (Sigma- Tau) Diflomotecán (Beaufour-Ipsen)  TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (CHong Kun Dang)  KW-2170 (Kyowa Hakko)

(Continuación Tabla 1)

<b>Tabla 1.</b>		
<b>Antibióticos antitumorales</b>	Dactinomicina (Actinomicina D)	Amonafida
	Doxorubicina (Adriamicina)	Azonafida
	Deoxirubicina	Antrapirazol
	Valrubicina	Oxantrazol
	Daunorubicina	Losoxantron
	(Daunomicina)	Sulfato de Bleomicina
	Epirubicina	(Blenoxan)
	Terarubicina	ácido bleomicínico
	Idarubicina	Bleomicina A
	Rubidazona	Bleomicina B
	Plicamicina	Mitomicina C
	Porfiromicina	MEN-10755 (Menarini)
	Cianomorfolinodoxorubicina	GPX-100 (Gem
	Mitoxantrona (Novantrone)	pharmaceuticals)
<b>Antimitóticos</b>	Paclitaxel	SB 408075 (GlaxoSmithKline)
	Docetaxel	E7010 (Abbott)
	Colchicina	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	Vinblastina	IDN 5109 (Bayer)
	Vincristina	A 105972 (Abbott)
	Vinorelbina	A 204197 (Abbott)
	Vindesina	LU 223651 (BASF)
	Dolastina 10 (NCI)	D 24851 (ASTA Medica)
	Rizoxina (Fujisawa)	ER-86526 (Eisai)
	Mivobulina (Wamer- Lambert)	Combretastatina A4 (BMS)
	Cemadotina (BASF)	Isohomohalichondrina-B
	RPR 109881A (Aventis)	(PharmaMar)
	TXD 258 (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	Epotilona B (Novartis)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	T 900607 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	T 138067 (Tularik)	IDN-5109 (Indena)
	Criptoficina 52 (Eli Lilly)	AVLB (Prescient Neuropharma)
	Vinflunina (Fabre)	Aza-epotilona B (BMS)
	Auristatina PE (Teikoku	BNP- 7787 (BioNumerik)
	Hormone)	profármaco CA-4 (OxiGENE)
	BMS 247550 (BMS)	Dolastatina-10 (NrH)
	BMS 184476 (BMS)	CA-4 (OxiGENE)
	BMS 188797 (BMS)	
	Taxoprexin (Protarga)	

(Continuación Tabla 1)

<b>Tabla 1.</b>		
<b>Aromato asa-Inhibidores</b>	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
<b>Inhibidores de Timidilato sintasa</b>	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
<b>Antagonistas del ADN</b>	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida(Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Thymectacine (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Paligent)
<b>Inhibidores de Farnesiltransferasa</b>	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifamib (Johnson & Johnson) Alcohol perilífico (DOR Biopharma)
<b>Inhibidores de Bomba</b>	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de Zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de Biricodar (Vertex)
<b>Inhibidores de Histona Acetiltransferasa</b>	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Oximetilbutirato de Pivaloilo (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
<b>Inhibidores de Metaloproteinasa Inhibidores de Ribonucleótido-Reductasa</b>	Neovastato (Aeterna Laboratories) Marimastato (British Biotech) Maltolato de Galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (Collagenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
<b>Agonistas/Antagonistas TNF-alfa</b>	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revlimid (Celgene)

(Continuación Tabla 1)

<b>Tabla 1.</b>		
<b>Antagonistas del Receptor de la Endotelina-A</b>	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
<b>Agonistas del Receptor del Ácido Retinoico</b>	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
<b>Inmunomoduladores</b>	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics)  Vacuna para Adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI Biopharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Sincrovax-Vacunas (CTL Immuno) Vacuna para Melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia de Dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Portan) Vacuna Contra el Cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) $\beta$ -Aletina (Dovetail) CLL-Tera (Vasogen)
<b>Agentes Hormonales y Antihormonales</b>	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de Hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de Testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolide Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)

(Continuación Tabla 1)

<b>Tabla 1.</b>		
<b>Agentes Fotodinámicos</b>	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Motexafina-Gadolinio (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriofeoforbida (Yeda) Texafirina de Lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
<b>Inhibidores de tirosinaquinasa</b>	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Squalamine (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalida F (PharmaMar) CEP- 701(Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
<b>Diferentes Agentes</b>	SR-27897 (Inhibidor de CCK-A, Sanofi- Syntelabo) Tocladelina (Agonista del AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (Inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (Inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (Inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (Antagonista de gal3, glicoGenesys)	BCX-1777 (Inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpimasa (estimulante de Ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (Inhibidor de la Síntesis del ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (Inhibidor de la NF-kappaB, Encore)

(Continuación Tabla 1)

<b>Tabla 1.</b>		
<b>Diferentes Agentes</b>		
	Inmunógeno G17DT (Inhibidor de Gastrina, Afton)	3CPA (inhibidor de la NF-kappaB, Active Biotech)
	Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)	Seocalcitol (agonista del receptor de la Vitamina D, Leo)
	PI-88 (Inhibidor de la heparanasa, Progen)	131-1-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)
	Tesmilifeno (Antagonista de la histamina, YM BioSciences)	Eflomitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
	Histamina (Agonista del receptor de la histamina H2, Maxim)	Ácido minodróico (Inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
	Tiazofurina (Inhibidor de IMPDH, Ribafarm)	Indisulam (estimulante de p53, Eisai)
	Cilengitida (Antagonista de integrina, Merck KGaA)	Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)
	SR-31747 (Antagonista de IL-1, Sanofi- Syntelabo)	Rituximab (anticuerpo CD20, Genentech)
	CCI-779 (Inhibidor de mTOR-quinasa, Wyet)	Gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyet Aysólo)
	Exisulind (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	PG2 (potenciador de hematopoesis, Pharmagenesis)
	CP-461 (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (enjuague bucal de triclosano, Endo)
	AG-2037 (Inhibidor de GART, Pfizer)	triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstate )
	WX-UK1 (Inhibidor del activador del plasminógeno, Willex)	SN-4071 (agentes de sarcoma, Signature BioScience)
	PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (Immunotoxina, KS Biomedix)
	Bartazomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)	PCK-3145 (promotor de la apoptosis, Procyon)
	SRL-172 (estimulante de la célula T, SR Pharma)	Doranidazol (promotor de la apoptosis, Pola)
	TLK-286 (Inhibidor de glutatión-S-transferasa, Telik)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
	PT-100 (agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics)	ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)
	Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)	MX6 (promotor de la apoptosis, MAXIA)

(Continuación Tabla 1)

Tabla 1.	
<b>Diferentes Agentes</b>	Apomina (promotor de la apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (promotor de la apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor de la apoptosis, La Roche) Brostallicina (promotor de la apoptosis, Pharmacia)

Los compuestos de la Fórmula I se combinan preferentemente con los agentes anticancerígenos conocidos. A estos agentes anticancerígenos conocidos pertenecen los siguientes:

5 moduladores de los receptores de estrógenos, moduladores de los receptores de andrógenos, moduladores de los receptores de retinoides, citotóxicos, antiproliferativos, inhibidores de la prenil-transferasa, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la HIV-proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa, así como otros inhibidores de la angiogénesis. Los presentes compuestos sirven especialmente para el empleo conjunto con la radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición del VEGF en combinación con la radioterapia se han descrito en el mundo científico (véase la WO 00/61186).

10 “Moduladores de los receptores de estrógenos” hace referencia a compuestos, que interrumpen o inhiben el enlace del estrógeno al receptor, a saber, independientemente de cómo se haga. A los moduladores de los receptores de estrógenos pertenecen, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil- 2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, lo que, sin embargo, no supone ninguna limitación.

15 “Moduladores de los receptores de andrógenos” hace referencia a compuestos que interrumpen o inhiben el enlace de andrógenos al receptor, independientemente de cómo se haga. A los moduladores de los receptores de andrógenos pertenecen, por ejemplo, finasterida y otros inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

20 “Moduladores de los receptores de retinoides” hace referencia a compuestos que interrumpen o inhiben el enlace de los retinoides al receptor, independientemente de cómo se haga. A estos moduladores de los receptores de retinoides pertenecen, por ejemplo, bexaroteno, tretinina, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico,  $\alpha$ -difluormetilomitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

25 “Citotóxicos” hace referencia a compuestos que conducen en primera línea a la muerte celular mediante acción directa sobre la función celular, o que inhiben o interrumpen la división celular, entre ellos, los agentes de alquilación, factores de necrosis tumoral, intercaladores, inhibidores de microtubulinas e inhibidores de la topoisomerasa.

30 A los citotóxicos pertenecen, por ejemplo, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcita, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, imporsulfano-tosilato, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, porfiromicina, cisplatina, irofulveno, dexifosfamida, cis-aminodicloro(2-metilpiridin)platina, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamin)-mu-[diamina-platino(II)]bis-[diamino(cloro)platino(II)], diarizidinalespermina, trióxido de arsénio, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase la memoria WO 00/50032), lo que, sin embargo, no supone ninguna limitación.

40 A los inhibidores de la microtubulina pertenecen, por ejemplo, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina,

RPR109881 y BMS184476, vinflunina, criptoficina, sulfonamida de 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-metoxifenil)benceno, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Inhibidores de la topoisomerasa son, por ejemplo, topotecán, hicapamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]acridina-2-(6H)propanoamina, 1-amino-9-etil-5-fluor-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNP11100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxan, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido [4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo [c]fenantridinio, 6,9-bis [(2-aminoetil)amino]benzo [g]isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi- 2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo [4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7- metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)- etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno [2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

A los "antiproliferantes" pertenecen los oligonucleótidos ARN y ADN antisentido como G3139, ODN698, RVAS-KRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, fosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'- fluorometilen-2'-deloxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi- 4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-hepto-piranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino [5,4-b] [1,4]tiazina-6-il-(S)-etil]-2,5- tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-flurouracilo, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi- 14-oxa-1,11-diazatetraciclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridina-2-carboxaldehído-tiosemicarbazon.

Los "antiproliferantes" contienen también otros anticuerpos monoclonales contra factores del crecimiento como los ya mencionados bajo los "inhibidores de la angiogénesis", como trastuzumab, así como genes supresores de tumores, como p53, que pueden emitirse mediante transferencia genética recombinante de transmisión viral (véase, por ejemplo, la memoria US-6,069,134).

Es particularmente preferido el empleo de los compuestos conformes a la invención para el tratamiento y profilaxis de enfermedades tumorales.

El tumor se selecciona, preferentemente del grupo de los tumores del epitelio laminar, vejiga, estómago, riñones, cabeza y cuello, esófago, cuello del útero, tiroides, intestino, hígado, cerebro, próstata, tracto urogenital, sistema linfático, estómago, laringe y/o pulmón.

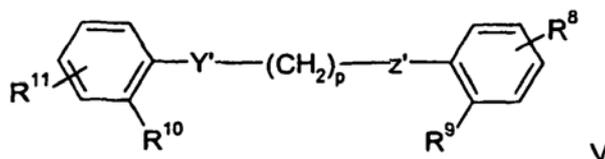
El tumor se selecciona, además, preferentemente, del grupo de los adenocarcinomas pulmonares y carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y de mama.

Además, se prefiere el empleo para el tratamiento de un tumor de los sistemas sanguíneo e inmunitario, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de las leucemias mielóticas o linfáticas agudas o crónicas.

La invención también comprende un procedimiento para el tratamiento de un paciente, con un neoplasma, como un cáncer, mediante la administración

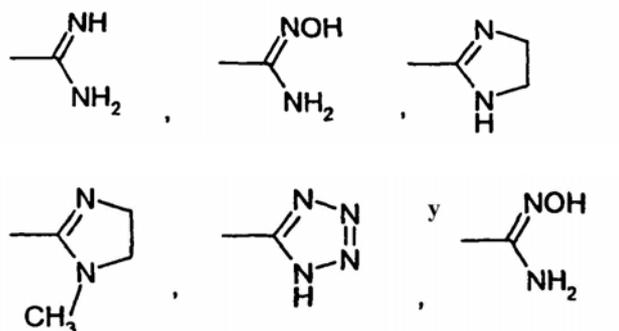
a) de uno o de varios de los compuestos de la Fórmula I:

b) y de uno o de varios de los compuestos de la Fórmula V o sus sales de adición de ácido, particularmente hidrocioruro:



donde Y' y Z' significan, en cada caso e independientemente unos de otros, O o N, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> significan en cada caso e independientemente uno de otro, H, OH, halógeno, alquilo OC1-10, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> o NH<sub>2</sub>, n es un número entero entre 2 y 6, respectivamente, inclusive, y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están, en cada caso e independientemente uno de otro, preferentemente en la posición meta o para y se seleccionan del grupo:

5



suministrándose el primer y el segundo compuestos simultáneamente o dentro de un periodo de 14 días de diferencia, en concentraciones suficientes para inhibir el crecimiento del neoplasma.

10

La combinación de los compuestos de la Fórmula I con los compuestos de la Fórmula V y otros análogos de la pentamidina conllevan a un efecto sinérgico en la inhibición de neoplasias. Las combinaciones conteniendo los compuestos de la Fórmula V se citan, por ejemplo, en la memoria WO 02058684.

15

El mecanismo de acción de la pentamidina o sus derivados no está aclarado de manera evidente en la actualidad: la pentamidina o sus derivados aparentemente tienen efectos pleiotrópicos, ya que conllevan una reducción de la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Hace poco se ha descrito que la pentamidina es una potente sustancia inhibidora de PRL1, 2 y 3-fosfatasa (Patak et al., 2002) y tirosinfosfatasa, y su sobreexpresión va acompañada de tumores neoplásicos malignos en humanos. Por otro lado, se ha descrito que la pentamidina es un fármaco que enlaza los pequeños surcos del ADN (Puckowska et al., 2004) y puede ejercer su efecto sobre las alteraciones de la expresión génica y/o síntesis del ADN.

Los experimentos adjuntos muestran que:

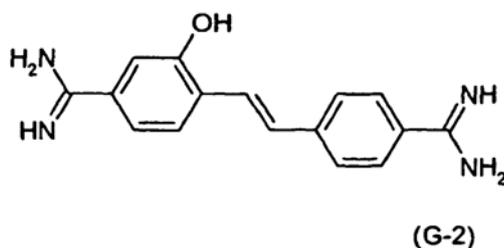
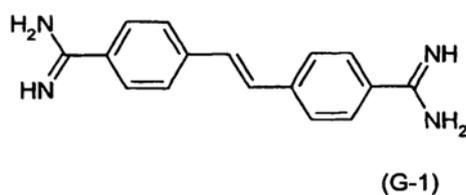
20

- tanto la pentamidina como también los compuestos de la Fórmula I mantienen a las células en el ciclo celular G2/M.

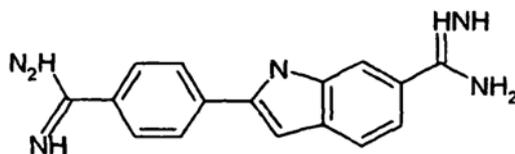
- la combinación de pentamidina y compuestos de la Fórmula I tienen efectos, desde aditivos a sinérgicos, sobre la proliferación celular.

25

Otros análogos apropiados de la pentamidina abarcan la estilbamidina (G-1) y la hidroxiestilbamidina (G-2) y sus análogos indólicos (por ejemplo, G-3):



Y



(G-3)

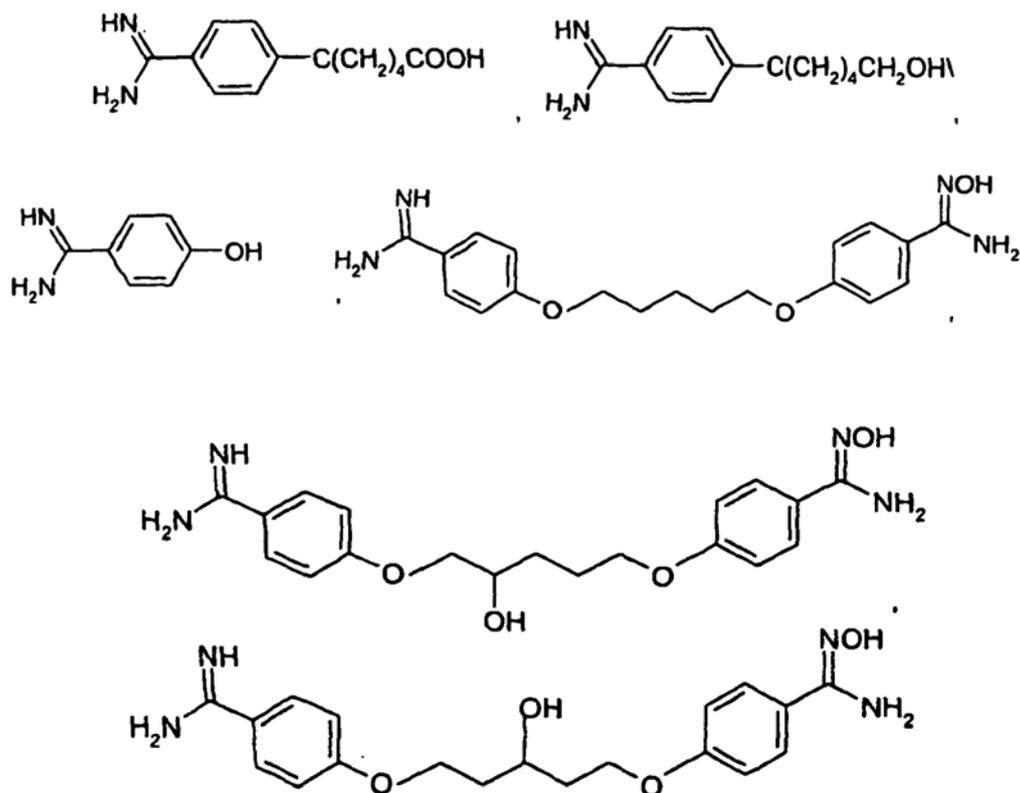
Cada unidad amidina puede sustituirse, independientemente una de otra, por una de las unidades definidas anteriormente para R<sup>8</sup> y R<sup>11</sup>. Como en el caso de los benzimidazoles y pentaminas, también las sales de estilbamidina, hidroxiestilbamidina y sus derivados indólicos sirven para el procedimiento conforme a la invención. Las sales preferidas abarcan, por ejemplo, las sales de dihidrocloruro y de sulfonato de metano.

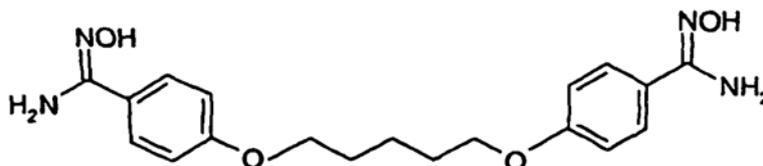
Otros análogos adicionales son aquellos reunidos bajo una fórmula planteada en una de las patentes U.S.n<sup>o</sup> 5,428,051, 5,521,189, 5,602,172, 5,643,935, 5,723,495, 5,843,980, 6,172,104 y 6,326,395 o la declaración de patente de EE.UU. con el número de publicación US 2002/0019437 A1, incorporadas en su totalidad mediante la presente referencia. Ejemplos de análogos son, entre otros, 1,5-bis-(4'-(N-hidroxiamidino)fenoxi)pentano, 1,3-bis-(4'-(N-hidroxiamidino)-fenoxi)propano, 1,3-bis-(2'-metoxi-4'-(N-hidroxiamidino)-fenoxi)-propano, 1,4-bis-(4'-(N-hidroxiamidino)fenoxi)butano, 1,5-bis-(4'-(N-hidroxiamidino)fenoxi)pentano, 1,4-bis-(4'-(N-hidroxiamidino)-fenoxi)butano, 1,3-bis-(4'-(4-hidroxiamidino)fenoxi)propano, 1,3-bis-(2'-metoxi-4'-(N-hidroxiamidino)fenoxi)propano, 2,5-bis-[4-amidinofenil]furano, 2,5-bis-[4-amidinofenil]furano-bis-amidoxina, 2,5-bis-[4-amidinofenil]furano-bis-O-metilamidoxina, 2,5-bis-[4-amidinofenil]furano-bis-O-etilamidoxina, 2,8-diamidinodibenzotiofeno, 2,8-bis-(N-isopropilamidino) carbazol, 2,8-bis-(N-hidroxiamidino)carbazol, 2,8-bis-(2-imidazolinil)dibenzotiofeno, 2,8-bis-(2-imidazolinil)-5,5-dioxodibenzotiofeno, 3,7-diamidinodibenzotiofeno, 3,7-bis-(N-isopropilamidino)dibenzotiofeno, 3,7-bis-(N-hidroxiamidino)-dibenzotiofeno, 3,7-diaminodibenzotiofeno, 3,7-dibromodibenzotiofeno, 3,7-dicianodibenzotiofeno, 2,8-diamidinodibenzofurano, 2,8-di-(2-imidazolinil)dibenzofurano, 2,8-di-(N-isopropilamidino)dibenzofurano, 2,8-di-(N-hidroxiamidino) dibenzofurano, 3,7-di-(2-imidazolinil)dibenzofurano, 3,7-di-(isopropilamidino)dibenzofurano, 3,7-di-(A-hidroxiamidino) dibenzofurano, 2,8-dicianodibenzofurano, 4,4'-dibromo-2,2'-dinitrobifenilo, 2-metoxi-2'-nitro-4,4'-dibromobifenilo, 2-metoxi-2'-amino-4,4'-dibromobifenilo, 3,7-dibromodibenzofurano, 3,7-dicianodibenzofurano, 2,5-bis-(5-amidino-2-benzimidazolil)pirrol, 2,5-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]pirrol, 2,6-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil] piridina, 1-metil-2,5-bis-(5-amidino-2-benzimidazolil)pirrol, 1-metil-2,5-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil] pirrol, 1-metil-2,5-bis-[5-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-2-benzimidazolil]pirrol, 2,6-bis-(5-amidino-2-benzimidazolil) piridina, 2,6-bis-[5-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-2-benzimidazolil]piridina, 2,5-bis-(5-amidino-2-benzimidazolil) furano, 2,5-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]furano, 2,5-bis-(5-N-isopropilamidino-2-benzimidazolil)furano, 2,5-bis-(4-guanilfenil)furano, 2,5-bis-(4-guanilfenil)-3,4-dimetilfurano, 2,5-di-p-[2-(3,4,5,6-tetrahidropirimidil)fenil]furano, 2,5-bis-[4-(2-imidazolinil)fenil]furano, 2,5-bis-[4-(2-tetrahidropirimidinil)fenil]-p-(toliloxi)furano, 2,5-bis-[4-(2-imidazolinil)-fenil]-3-p-(toliloxi)furano, 2,5-bis-[4-[5-(N-2-aminoetilamido)benzimidazol-2-il]fenil]furano, 2,5-bis-[4-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-benzimidazol-2-il)fenil]furano, 2,5-bis-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina-2-il)fenil]furano, 2,5-bis-(4-N,N-dimetilcarboxhidrazidfenil)furano, 2,5-bis-[4-[2-(N-2-hidroxietyl)imidazolinil]fenil] furano, 2,5-bis-[4-(N-isopropilamidino)fenil]furano, 2,5-bis-[4-[3-(dimetilaminopropil)amidino]fenil]-furano, 2,5-bis-[4-N-(3-aminopropil)amidino]fenil]furano, 2,5-bis-[2-(imidazolinil)fenil]-3,4-bis-(metoximetil)furano, 2,5-bis-[4-N-(ciclopropilguanil)dimetilaminoetil]guanil]fenil]furano, 2,5-bis-[4-[(N-2-hidroxietyl)guanil]fenil]furano, 2,5-bis-[4-N-(ciclopropilguanil)fenil]furano, 2,5-bis-[4-(N,N-dietilaminopropil)-guanil]fenil]furano, 2,5-bis-[4-[2-(N-etilimidazolinil)-fenil]fenil]furano, 2,5-bis-[4-[N-(3-pentilguanil)]]fenil]furano, 2,5-bis-[4-(2-imidazolinil)fenil]-3-metoxifurano, 2,5-bis-[4-(N-isopropilamidino)fenil]-3-metilfurano, bis-[5-amidino-2-benzimidazolil]metano, bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil] metano, 1,2-bis-[5-amidino-2-benzimidazolil]jetano, 1,2-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]jetano, 1,3-bis-[5-amidino-2-benzimidazolil]propano, 1,3-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]propano, 1,4-bis-[5-amidino-2-benzimidazolil]propano, 1,4-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]butano, 1,8-bis-[5-amidino-2-benzimidazolil]octano, trans- 1,2-bis-[5-amidino-2-benzimidazolil]-eten, 1,4-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]-1-buteno, 1,4-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]-2-buteno, 1,4-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]-1-metilbutano, 1,4-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]-2-etilbutano, 1,4-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]-1-metil-1-buteno, 1,4-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]-2,3-dietil-2-buteno, 1,4-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]-1,3-butadieno, 1,4-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]-2-metil-1,3-butadieno, bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]metano, 1,2-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil] etano, 1,3-bis-[5-amidino-2-benzimidazolil]propano, 1,3-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]propano, 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]butano, 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]-1-buteno, 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]-2-buteno, 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]-1-metilbutano, 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]-2-etilbutano, 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]-1-metil-1-buteno, 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]-2,3-dietil-2-buteno, 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]-1,3-butadieno y 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]-2-metil-1,3-butadieno, 2,4-bis-(4-guanilfenil)pirimidina, 2,4-bis-(4-imidazolina-2-il)pirimidina, 2,4-bis-

[(tetrahidropirimidinil- 2-il)fenil]pirimidina, 2-(4-[N-i-propilguanil]fenil)-4-(2-metoxi-4-[N-i-propilguanil]fenil)pirimidina, 4-(N-ciclopentilamidino)-1,2-fenilendiamina, 2,5-bis-[2-(5-amidino)benzimidazil]furano, 2,5-bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazil]furano, 2,5-bis-[2-(5-N-isopropilamidino)-benzimidazil]furano, 2,5-bis-[2-(5-N-ciclopentilamidino)-benzimidazil] furano, 2,5-bis[2-(5-amidino)benzimidazil]pirrol, 2,5-bis-[2-(5-(2-imidazolino))benzimidazil]pirrol, 2,5-bis-[2-(5-N-isopropilamidino)-benzimidazil]pirrol, 2,5-bis-[2-(5-N-ciclopentilamidino)-benzimidazil]pirrol, 1-metil- 2,5-bis-[2-(5-amidino)benzimidazil]pirrol, 2,5-bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazil]-1-metilpirrol, 2,5-bis-[2-(5-N-ciclopentilamidino) benzimidazil]-1-metilpirrol, 2,5-bis-[2-(5-N-isopropilamidino)benzimidazil]tiofeno, 2,6- bis-[2-(5-(2-imidazolino))benzimidazil]piridina, 2,6-bis-[2-(5-amidino)benzimidazil]-piridina, 4,4'-bis-[2-(5-N-isopropilamidino) benzimidazil]-1,2-difeniletano, 4,4'-bis-[2-(5-N-ciclopentilamidino)benzimidazil]-2,5-difenilfurano, 2,5- bis-[2-(5-amidino)benzimidazil]benzo-[b]-furano, 2,5-bis-[2-(5-N-ciclopentilamidino)benzimidazil]benzo-[b]-furano, 2,7-bis-[2-(5-N-isopropilamidino)benzimidazil]flúor, 2,5-bis-[4-(3-(N-morfolinopropil)-carbamoil)fenil]furano, 2,5- bis-[4-(2-N,N-dimetilaminoetilcarbamoil)fenil]furano, 2,5-bis-[4-(3-N,N-dimetilaminopropilcarbamoil)fenil]furano, 2,5-bis-[4-(3-N-metil-3-N-fenilaminopropilcarbamoil)fenil]furano, 2,5-bis-[4-(3-N,N,N8,N11-trimetilaminopropilcarbamil)fenil]furano, 2,5-bis-[3-amidinofenil]furano, 2,5-bis-[3-(N-isopropilamidino)amidinofenil]furano, 2,5-bis-[3-{(N-(2-dimetilaminoetil)amidino)fenil]furano, 2,5-bis-[4-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis-[4-(N-tioetilcarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis-[4-(N-benciloxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(N-fenoxicarbonil)-amidinofenil]furano, 2,5-bis-[4-(N-(4-flúor)-fenoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5- bis-[4-(N-(4-metoxi)fenoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis-[4-(1-acetoxietoxicarbonil)amidinofenil]furano y 2,5-bis-[4-(N-(3-flúor)fenoxicarbonil)amidinofenil]furano. Los procedimientos para la elaboración de uno de los anteriores compuestos se describen en las patentes U.S. nº 5,428,051, 5,521,189, 5,602,172, 5,643,935, 5,723,495, 5,843,980, 6,172,104 y 6,326,395 o en el registro de patente US 2002/0019437 A1.

Los metabolitos de la pentamidina sirven asimismo en las combinaciones antiproliferativas conformes a la invención. La pentamidina se metaboliza en el cuerpo rápidamente en al menos siete metabolitos primarios. Algunos de estos metabolitos tienen uno o varios efectos en común con la pentamidina. Los metabolitos de la pentamidina tienen un efecto antiproliferativo, cuando se combinan con un benzimidazol o un análogo de éste.

A continuación se muestran siete análogos de la pentamidina.





5 Las combinaciones conformes a la invención, de compuestos de la fórmula I y fórmula V, o sus análogos y sus metabolitos son adecuados para el tratamiento de neoplasmas. Una terapia de combinación puede efectuarse aisladamente o en combinación con otras terapias (por ejemplo, operación, irradiación, quimioterapia, terapia biológica). Adicionalmente, una persona cuyo riesgo de desarrollar un neoplasma sea mayor (por ejemplo, alguien genéticamente predispuesto, o alguien que hubiera tenido ya un neoplasma) puede obtener un tratamiento profiláctico, para inhibir o retardar la formación de neoplasmas.

La combinación de la quinesina-ATPasa Eg5/KSP con los compuestos de la Fórmula V, pentamidina, sus análogos y /o sus metabolitos también es objeto de la invención.

10 La dosificación y frecuencia de administración de cada compuesto de la combinación puede controlarse de manera independiente. Por ejemplo, un compuesto puede suministrarse oralmente tres veces al día, mientras que el segundo compuesto puede suministrarse intramuscularmente una vez al día. Los compuestos se pueden formular también juntos, de forma que se produzca una administración de ambos compuestos.

15 Las combinaciones antiproliferativas conformes a la invención se pueden preparar también como componentes de un paquete farmacéutico. Los dos fármacos se pueden formular juntos o por separado y en concentraciones de dosificación individual.

20 Anteriormente y de aquí en adelante, se indican todas las temperaturas en °C. En los siguientes ejemplos, "procesamiento habitual" significa que: se añade agua, si fuera necesario; si fuera necesario, y en función de la constitución del producto final, se regula a valores del pH entre 2 y 10, se extrae con etilacetato o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica mediante sulfato sódico, se concentra y purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de RF en gel de sílice; eluyente: etilacetato o metanol 9:1.

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por choque de electrones) M+

FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)+

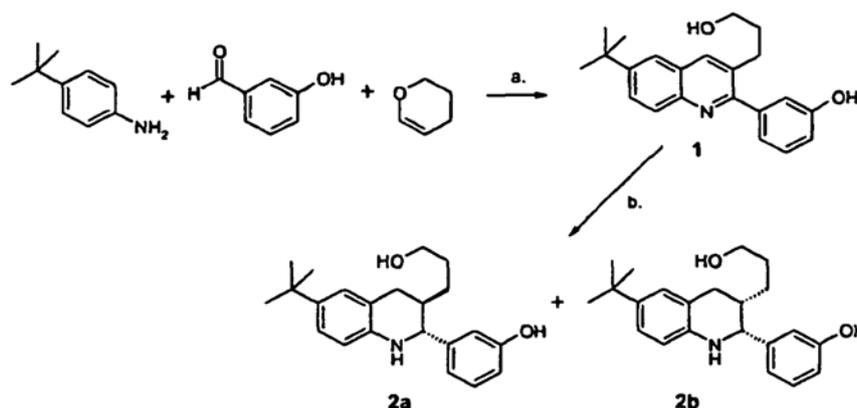
ESI (Electrospray Ionization) (M+H)+

APCI-MS (espectrometría de masas con ionización química a presión atmosférica) (M+H)+

### Ejemplo 1

Síntesis de (4a,10,10a)-6-terc-butil-10-fenil-2,3,4a,9,10,10a-hexahidro-1,4-dioxa-9-aza-fenantreno

25

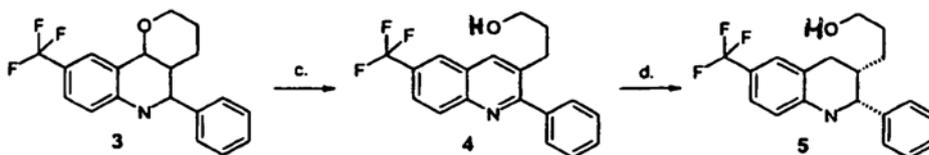


**Condiciones de reacción:****a. Síntesis de 3-[6-terc-butil-3-(3-hidroxi-propil)-quinolin-2-il]fenol 1**

Se disolvieron 99,0 g (663 mmoles) de 4-terc.-butilanilina en 500 ml de de acetonitrilo y se añadieron 51,6 mL (670 mmoles) de ácido trifluoracético, con refrigeración. En un segundo matraz se dispusieron 46,4 g (670 mmoles) de 3,4-dihidro-2H-pirano y 81,8 g (670 mmoles) de 3-hidroxibenzaldehído en 500 mL de acetonitrilo con refrigeración. A esta disolución de reacción se le añadió rápidamente la sal anilínica del ácido trifluoracético preenfriada a 5 °C y se agitó a esta temperatura durante aprox. 2h más. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en 2l de agua y se ajustó con hidróxido sódico a un pH 12. La emulsión producida se extrajo 2 veces con 1l de terc.-butilmetiléter. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se cristalizó de la noche a la mañana a 4°C. Se filtró y se secó el producto 1 incoloro resultante. Se obtuvieron 6.00 cristales incoloros. Del filtrado se aisló, tal y como se describe en la memoria DE 10360154.6, 3-(9- terc- butil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-5-il)-fenol, que podía transformarse también en el compuesto 1, tal y como se describe en c.

**b. Síntesis de cis- y trans-3-[6-terc-butil-3-(3-hidroxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il]-fenol 3b y 3a**

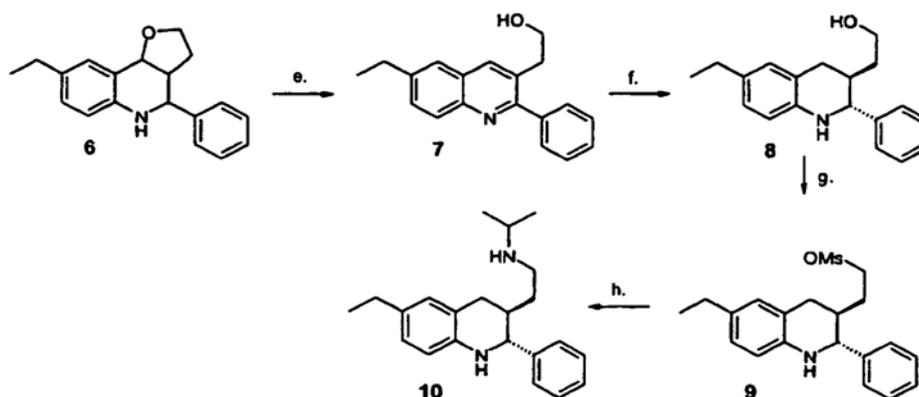
Se disolvieron 5,00 g (14.9 mmoles) de **1** en etanol absoluto (60 mL) y se calentaron a reflujo. A la disolución en ebullición se le añadieron 6,00 g (0.23 moles, 17.5 eq) de sodio en pequeñas porciones a lo largo de un período de tiempo de 30-60 minutos y tras concluir la adición se agitó ulteriormente durante 2 h a reflujo. La disolución enfriada se mezcló cuidadosamente con agua helada, se añadió NaHCO<sub>3</sub> hasta un valor neutro del pH y se extrajo 2 veces con etilacetato. La fase orgánica acumulada se secó y se concentró para el secado. La purificación se efectuó por cromatografía en columna (etilacetato/ciclohexano), pudiendo aislarse 2 fracciones de la misma masa. Se trató de sólidos incoloros, que pudieron ser identificados como compuesto trans-**2a** y cis-**2b**.

**c. Síntesis de 3-(2-fenil-6-trifluorometil-quinolin-3-il)-propan-1-ol 4**

Se disolvieron 0,50 g (1.50 mmoles) de 5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina **3** en THF (15 mL), a TA (temperatura ambiente), se añadieron 1.65 g (3.00 mmoles, 2 eq) de nitrato de amonio (IV) y se agitó ulteriormente toda la noche a temperatura ambiente. Tras concluir la reacción se añadieron 50 mL de etilacetato y se extrajo 2 veces con 50 mL de agua. La fase orgánica se secó y se concentró para el secado. El residuo se desicristalizó a partir de etilacetato *o*/dieliléter. Se obtuvo un sólido ligeramente amarillo (compuesto **4**).

**d. Síntesis de cis-3-(2-fenil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)-propan-1-ol 5**

Se incorporaron 0,44 g (1.33 mmoles) de **4** en 15 mL de metanol, se mezclaron con 1 g de RaNi (níquel Raney) (masa de agua) y se hidrató toda la noche a 60 °C y a una presión de hidrógeno de 5 bar. Se separó el catalizador, se añadió de nuevo 1 g de RaNi y se hidrató de nuevo a 60 °C toda la noche a 5 bar de presión de hidrógeno. Se filtró el catalizador, el filtrado se concentró para el secado y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH/etilacetato). Se obtuvo un sólido incoloro, que se identificó como el compuesto racémico **5**.



#### e. Síntesis de 2-(6-etil-2-fenil-quinolin-3-il)-etanol 7

Tal y como se describió en c., se transformó 1,00 g (3.58 mmoles) de **6** con 3,92 g (7.16 mmoles, 2 eq) de nitrato de amonio y cerio (IV) en THF (30 mL) en el compuesto **7**, como sólido amarillento.

#### 5 f. Síntesis de trans- 2-(6-etil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-il)-etanol 8

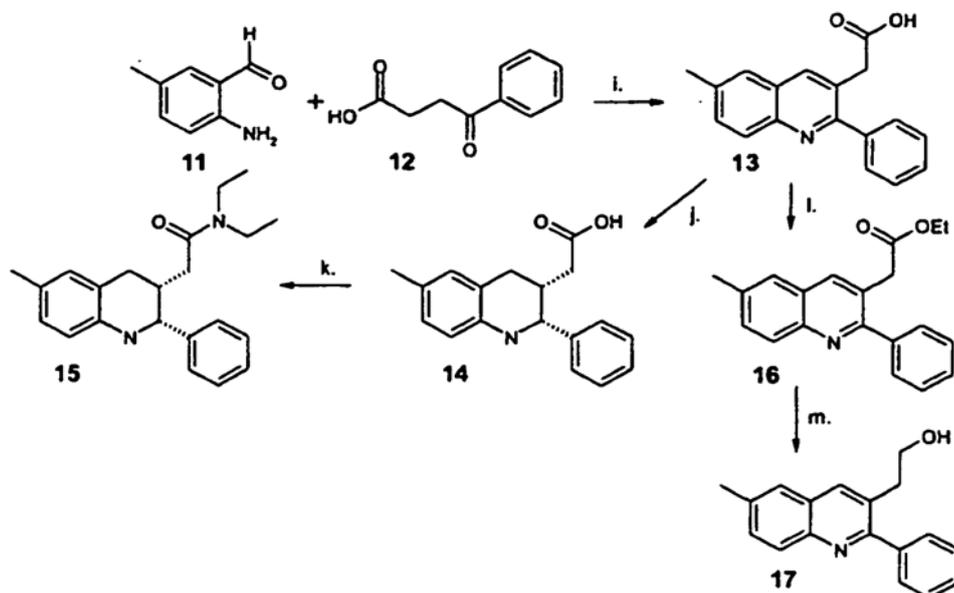
Tal y como se describió en b., se transformaron 0,80 g (2.88 mmoles) de **7** con 0.66 g (28.8 mmoles, 10 eq) de sodio en EtOH (10 mL) para obtener el compuesto trans-**8** como sólido incoloro y el compuesto cis-**8**, también como sólido incoloro.

#### g. Síntesis de etiléster del ácido trans- 2-(6-etil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-il)-metanosulfónico 9

10 Se disolvieron 0,10 g (0.36 mmoles) de trans-**8** en DCM (2 mL), luego se añadieron, en primer lugar, 76 mg (0,75 mmoles, 2.1 eq) de trietilamina y 50 mg (0.43 mmoles, 1.2 eq) de cloruro de sulfonilo de metano, disuelto en 1 mL de DCM, a TA y se agitó durante otros 30 min a la misma temperatura. La mezcla se concentró para el secado, se absorbió en etilacetato y se lavó 2 veces con agua. La fase orgánica se secó, se concentró para el secado y se transformó sin otra purificación adicional. Se obtuvo un aceite incoloro, que se cristalizó toda la noche (compuesto **9**).

#### h. Síntesis de trans-[2-(6-etil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-il)-etil]-isopropilamina 10

20 Se disolvieron 0,10 g (0,28 mmoles) de **9** en isopropilamina (0,2 mL) y se calentaron a 100 °C durante 18 h en el émbolo de presión. La amina excedente se extrajo por evaporación al vacío y el residuo se absorbió en etilacetato y se extrajo con agua. La fase orgánica se secó, se concentró para el secado y el residuo se mezcló con un excedente de HCl en iPrOH y con dietiléter. El sólido cristalino se filtró y se secó. Se obtuvo un sólido incoloro (compuesto **10** como sal de monohidrocloruro). En parte, en esta etapa se debe seleccionar una purificación por cromatografía en columna, ya que el compuesto **8** se redujo como subproducto.



#### i. Síntesis de ácido (6-metil-2-fenil-quinolina-3-il)- acético 13

A 2,00 g (14.6 mmoles) de 2-amino-5-metilbenzaldehído **11** (obtenido mediante conversión de 2 g (14.6 mmoles) de 2-amino-5-metil-bencilalcohol con 6,52 g (75.0 mmoles) de dióxido de manganeso en 50 mL de DMF durante 3 h a TA, una posterior filtración a través de celitas y la evaporación del disolvente) y 2,60 g (14.6 mmoles) de ácido 3-benzilpropiónico **12** se incorporaron 40 mL de MeOH, a TA se añadieron 10 mL 2N de disolución de NaOH en agua y se calentó durante 18 h con reflujo. La mezcla se diluyó con 15 mL de agua y se añadió ácido acético hasta que el valor del pH cambió al rango ácido. El precipitado formado se filtró y se secó. El sólido incoloro obtenido podía identificarse como el producto **13** deseado con alta pureza.

#### 10 j. Síntesis de ácido (6-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-il)- acético 15

Se incorporó 1,00 g (3.61 mmoles) de **13** en 80 mL de metanol, se mezcló con 1 g de RaNi (masa de agua) y se hidrató toda la noche a 50 °C a una presión de hidrógeno de 5 bar. Se filtró el catalizador, el filtrado se concentró para el (etilacetato/ciclohexano). Se obtuvo un sólido amarillento, que se identificó como el cis-compuesto racémico **14**.

#### 15 k. Síntesis de N,N-dietil-2-(6-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)-acetamida 15

Se dispusieron 100 mg (0.36 mmoles) de **14** y 50 mL (0.49 mmoles, 1.4 eq) de dietilamina en 1 mL de DMF y bajo agitación, a TA, se añadieron 50 mg (0.37 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol, 140 mg (0.73 mmoles) de hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, así como 80 mL (0.73 mmoles) de 4-metilmorfolina. A continuación, se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a TA. La mezcla se mezcló con terc.-butilmetiléter y se extrajo 2 veces con agua. La fase orgánica se secó, se comprimió y el residuo se purificó por cromatografía en columna (etilacetato/ciclohexano). Se obtuvo un sólido incoloro, que se identificó como compuesto **15**.

### Síntesis alternativa a 2-(2-fenil-quinolin-3-il)etanol

#### l. Síntesis de etiléster del ácido (6-metil-2-fenil-quinolina-3-il)- acético 16

Se disolvieron 0,50 g (1.80 mmoles) de **13** en 10 mL de EtOH, se añadió una gota de ácido sulfúrico concentrado y se calentó durante 2 h con reflujo. Seces extrajo el disolvente, se incorporó el residuo en etilacetato y se lavó 2 x con agua. La fase orgánica se secó y comprimió. El residuo oleico incoloro era el compuesto **16**.

#### m. Síntesis de 2-(6-metil-2-fenil-quinolin-3-il)-etanol 17

A una suspensión de 0,12 g (3.27 mmoles) de hidruro de litio y aluminio (LiAlH<sub>4</sub>, polvo) en 10 mL de THF se incorpora por goteo, lentamente y con agitación y refrigeración, 0,50 g (1.64 mmoles) de **16**, disuelto en 5 mL de THF. La mezcla se agitó durante 3 h a TA, se destruyó el LiAlH<sub>4</sub> excedente mediante la adición de disolución de

cloruro de amonio saturado y se extrajo 2 veces con etilacetato. Se secó la fase orgánica purificada, se eliminó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna (etilacetato/ciclohexano). Se obtuvo un sólido incoloro (compuesto 17). Este compuesto puede transformarse ulteriormente tal y como se describe en f, g de y h.

5 Todos los demás compuestos conformes a la invención se pueden obtener de manera análoga de las etapas previas apropiadas.

**Ejemplo A: Ensayo I**

10 La determinación de la efectividad de los compuestos conformes a la invención puede realizarse, por ejemplo, a través de la actividad de la Eg5-ATPasa, que se mide a través de la regeneración enzimática del producto ADP ATP por medio de la piruvato quinasa (PK) y subsiguiente acoplamiento a una reacción dependiente de NADH de la lactato-deshidrogenasa (LDH). Mediante el acoplamiento a la LHD dependiente del NADH puede seguirse la reacción a través de la modificación de la extinción a 340 nm. La regeneración del ATP garantiza, al mismo tiempo, que la concentración de sustrato permanezca constante. La modificación de la extinción por unidad de tiempo se analiza gráficamente y se efectúa una regresión lineal en el rango visualmente lineal de la reacción.

**Ejemplo B: Ensayo II**

15 La combinación del antiprotzoico pentamidina y los inhibidores de la quinesina-ATPasa Eg5/KSP conlleva efectos inhibidores reforzados en los ensayos de proliferación celular con la línea celular de carcinoma de colon HCT116. Los inhibidores de la Eg5 interrumpen la actividad de la ATPasa e inhiben el desarrollo del ciclo celular debido a un error en la separación de los polos del huso.

20 La determinación de la efectividad de los compuestos conformes a la invención de la Fórmula I en combinación con compuestos de la Fórmula V y/o fármacos de la Tabla I puede mostrarse como sigue en ensayos de combinación:

25 de  $10^3$  a  $10^4$  células de una línea celular definida (HCT116, Colo 205, MDA-MB 231, etc.) se siembran, por depresión, en una placa de microvaloración de 96 orificios y se cultivan toda la noche en condiciones estándar. Para las sustancias de la combinación a examinar se prepararon 10-50 mM de disoluciones de reserva en DMSO. Las series de dilución (en general, pasos de dilución triples) de las sustancias individuales se combinaron juntas en forma de un esquema de pipeteo (vea el esquema más abajo), con estabilización de una concentración final de DMSO del 0,5 % (en volumen). Las células se mezclaron a la mañana siguiente con las mezclas de sustancias y se incubaron durante otras 48 horas en condiciones de cultivo. Al final del cultivo se efectuó una coloración cristal violeta de las células. Tras la extracción del cristal violeta de las células inmovilizadas se midió la absorción a 550 nm por espectrofotometría. Ésta puede utilizarse como medida cuantitativa para las células adherentes existentes.

**Esquema**

**Compuestos de la Fórmula I**

←

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		81 y	27 y	9 y	3 y	y	0					
B	81 x								vacío	vacío	vacío	
C	27 x								0.5% DMS O	0.5% DMS O	0.5% DMS O	
D	9 x											
E	3 x											
F	x											
G	0											
H												

**Compuestos de la Fórmula V**

↑

**Ejemplo C: Vasos de inyección**

- 5 Una disolución de 100 g de un principio activo de la Fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico se ajusta en 3L de agua doblemente destilada con 2 n de ácido clorhídrico a pH 6,5, se filtra de manera estéril, se embotella en vasos de inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de forma estéril. Cada vaso de inyección contiene 5 mg de principio activo.

**Ejemplo D: Supositorios**

Una mezcla de 20 g de un principio activo de la Fórmula I se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

**Ejemplo E: Disolución**

- 10 Se elabora una disolución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua doblemente destilada. Se ajusta a pH 6,8, se rellena hasta 1 L y se esteriliza por irradiación. Esta disolución puede emplearse en forma de gotas oculares.

**Ejemplo F: Pomada**

Se mezclaron 500 mg de un principio activo de la Fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

- 15 **Ejemplo G: Pastillas**

Una mezcla de 1 kg de principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato magnésico se comprime de manera habitual en pastillas, de forma que cada pastilla contenga 10 mg de principio activo.

**Ejemplo H: Grageas**

- 20 De manera análoga al Ejemplo E, se comprimen pastillas, que se recubren posteriormente, de manera habitual, con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, traganto y colorante.

**Ejemplo I: Cápsulas**

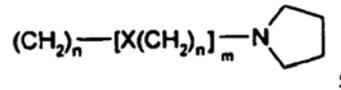
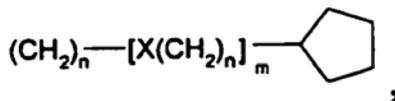
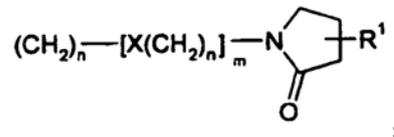
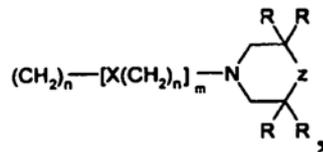
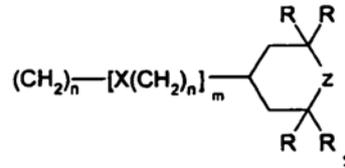
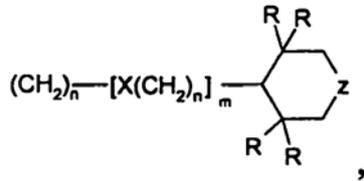
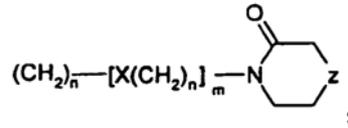
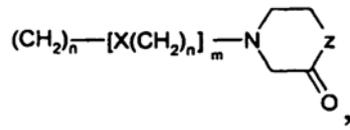
2 kg de principio activo de la Fórmula I se rellenan de manera habitual en cápsulas duras de gelatina, de forma que cada cápsula contenga 20 mg del principio activo.

- 25 **Ejemplo J: Ampollas**

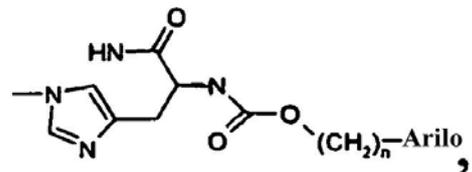
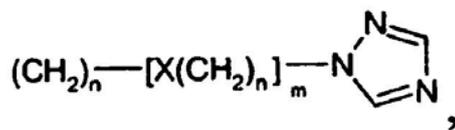
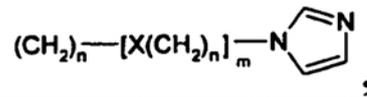
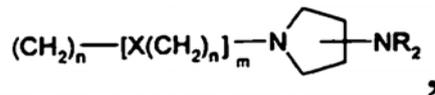
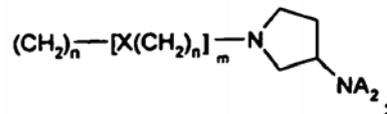
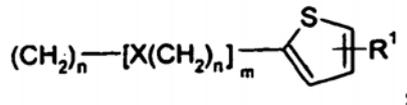
Una disolución de 1 kg de principio activo de la fórmula I se filtra de manera estéril en 60 L de agua doblemente destilada, se rellena en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

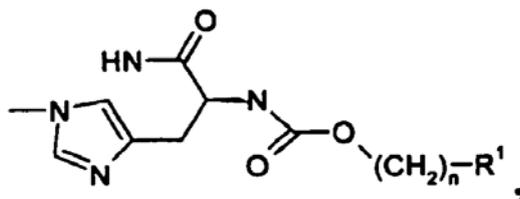
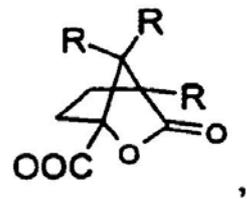
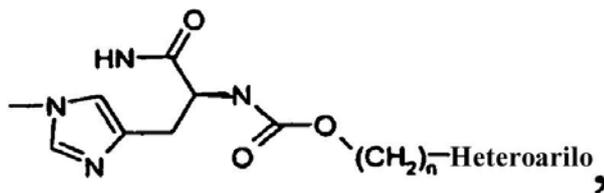


R<sup>a</sup>



5





5 OR, NHR, NR<sub>2</sub>, NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR, COOR, radical N-pirrolidona, OCOR, NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCOOR]CO-arilo, R<sup>1</sup>, N[CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR]<sub>2</sub>, NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NCOOR, X (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR, NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR, O(CO)NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR, O (CO)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR] CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>, N(R)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R) COOR, XCOO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, OSO<sub>2</sub>A, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>Ar, OCONR<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>

10 Z CH<sub>2</sub>, X, CHCONH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup>COOR<sup>1</sup>, CHNR<sup>1</sup>COOR<sup>1</sup>, CHCON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NCO, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1</sup>, NCOOR<sup>1</sup>, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CHNH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, C(OH)R<sup>1</sup>, CHNCOR<sup>1</sup>, NCOR<sup>1</sup>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, CHR<sup>1</sup>, NR<sup>1</sup>, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1</sup>, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>a</sup>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, XCONR<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, NCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, CHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>,

15 R<sup>6</sup> arilo o heteroarilo no sustituido o mono- o poli-sustituido, que puede estar sustituido por Hal, NO<sub>2</sub>, CN, A, OR, OCOR, COR, NR<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Hal, NO<sub>2</sub>, CN, OR, A, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR, -OCOR, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>R, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN, -NCOR, -COR o -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>2</sub>,

R<sup>7</sup> (C=O)-R, (C=O)NR<sub>2</sub>, (C=O)-OR, H o A, donde R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> pueden significar juntos también -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

m 0, 1 o 2

20 n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7

y

p 0, 1, 2, 3, 4, o 5, preferentemente 2 o 3

S 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, preferentemente 0,

así como sus solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

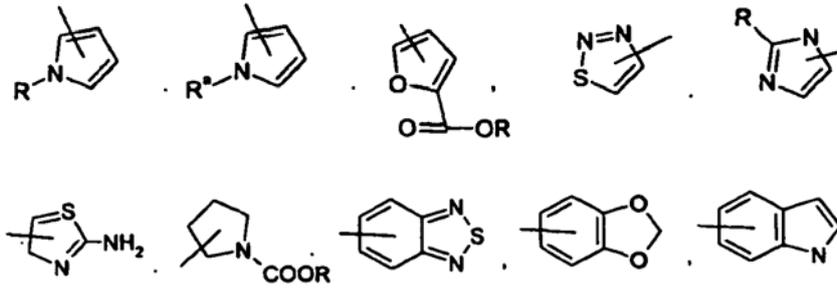
25 2. Compuestos conformes a la reivindicación 1, donde

R<sup>1</sup> significa A, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SA, SCN, CH<sub>2</sub>CN, -OCoA, Hal, SCF<sub>3</sub>, t-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, isopropilo, etilo o metilo.

3. Compuestos conformes a la reivindicación 1 o 2, donde

R<sup>2</sup> significa H.

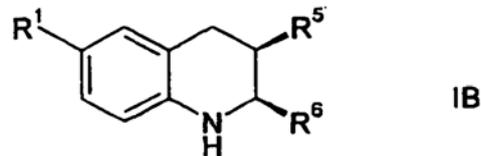
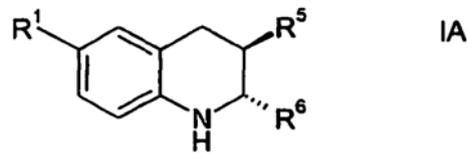




8. Compuestos conformes a una o varias de las reivindicaciones 1-7, donde

$R^7$  significa H.

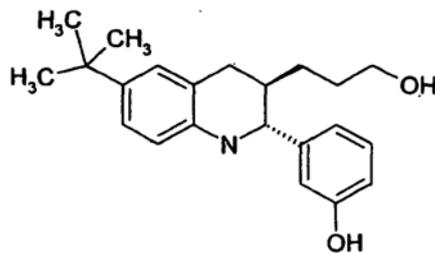
5 9. Compuestos conformes a la reivindicación 1 con las fórmulas parciales IA a IB:



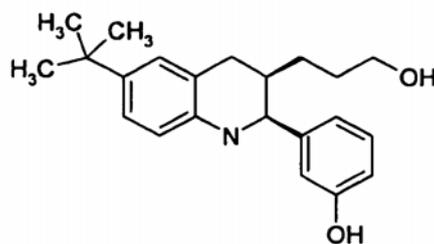
donde  $R^1$ ,  $R^5$  y  $R^6$  tienen el significado indicado en la reivindicación 1, así como sus racematos u otras mezclas de los enantiómeros.

10 10. Compuestos conformes a la reivindicación 1 con las fórmulas parciales I1 a I27:

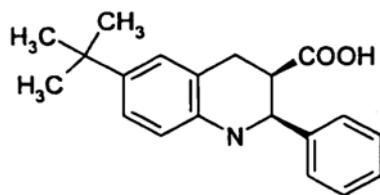
I1



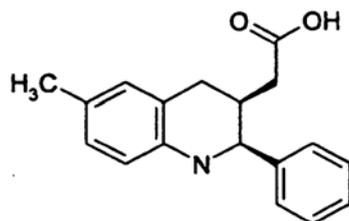
I2



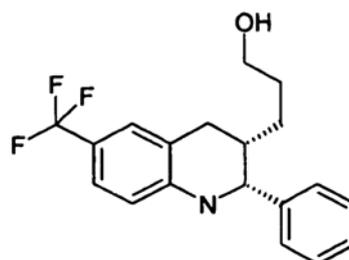
13



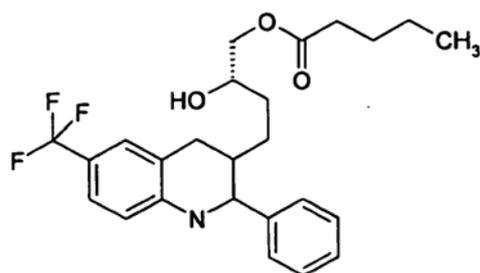
14



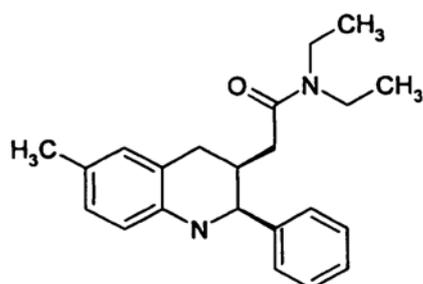
15



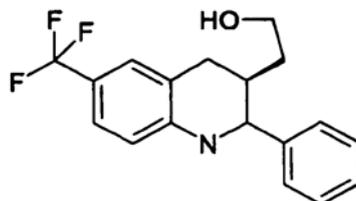
16



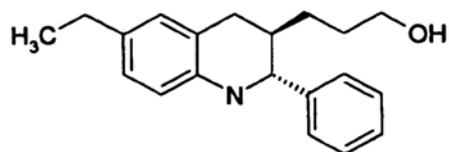
17



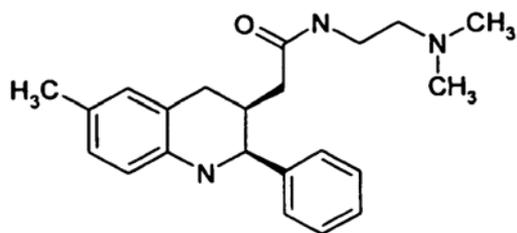
18



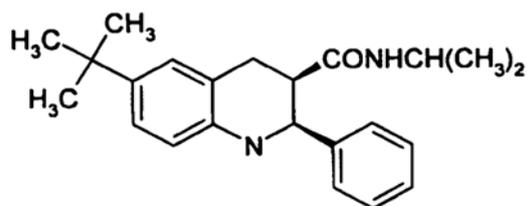
19



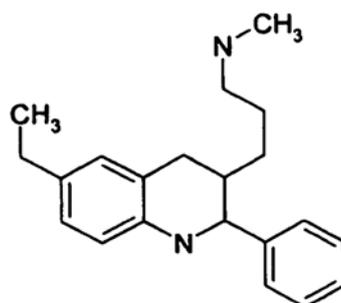
I10



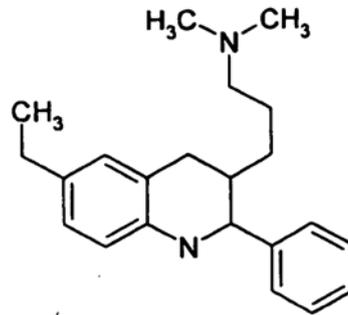
I11



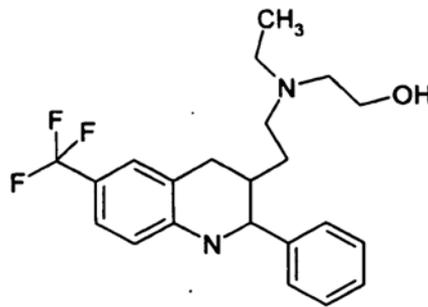
I12



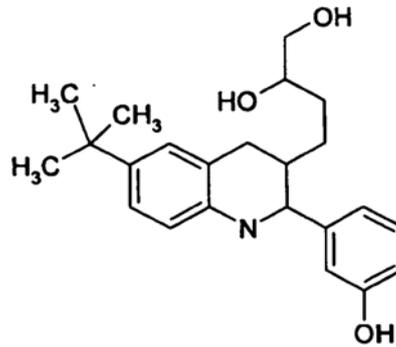
I13



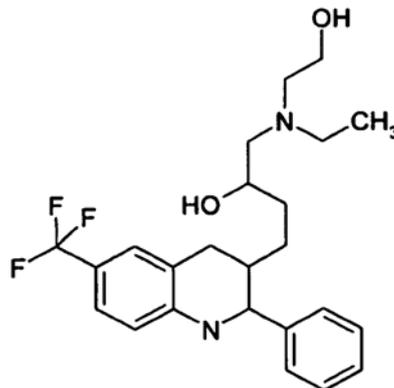
I14



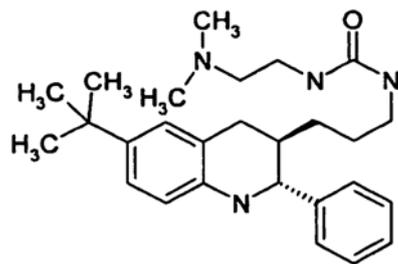
I15



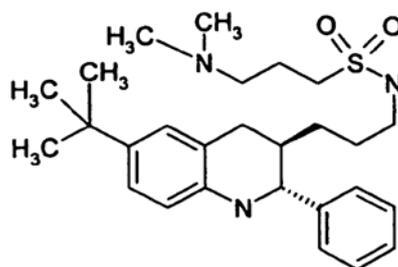
I16



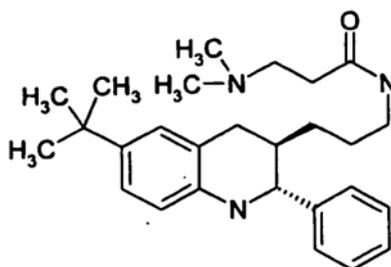
117



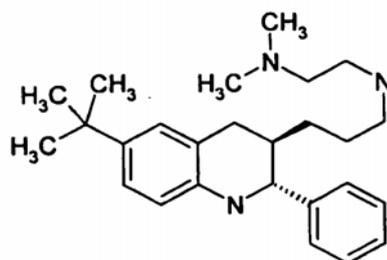
118



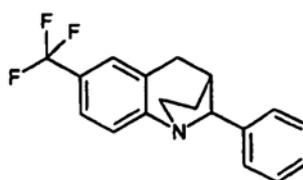
119



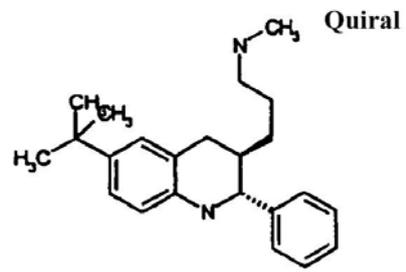
120



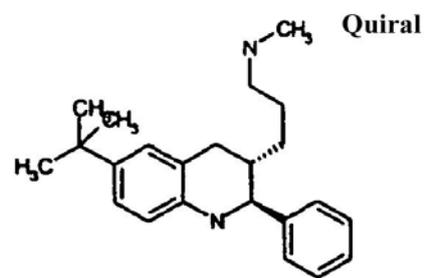
121



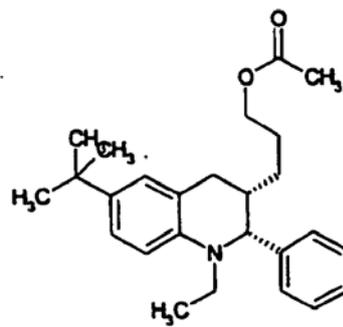
122



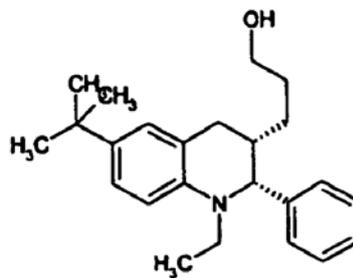
123



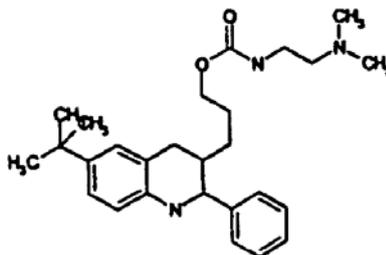
124



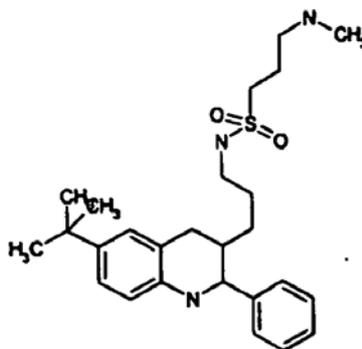
125



I26

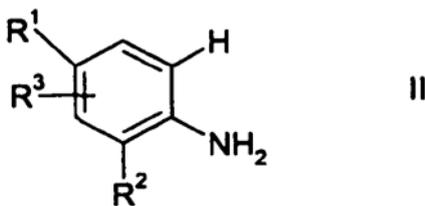


I27



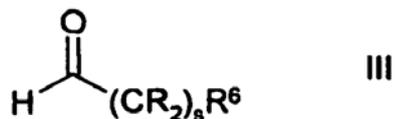
11. Compuestos de la fórmula I, conformes a las reivindicaciones 1-10, donde S significa O.

- 5 12. Procedimiento de elaboración de los compuestos de la fórmula I conformes a las reivindicaciones 1-11, así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros, **caracterizado porque** se transforma un compuesto de la Fórmula II



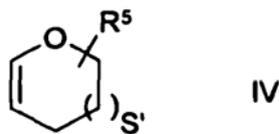
donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

- 10 con un compuesto de la fórmula III



donde R<sup>6</sup> tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y con un compuesto de la fórmula IV,



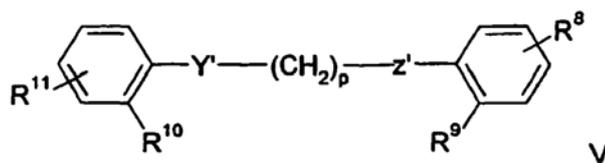
5 donde S' significa 0, 1 o 2, o compuestos correspondientemente sustituidos, y las tetrahydroquinolinas obtenidas se transforman en las quinolinas apropiadas mediante el empleo de ácido, éstas se reducen entonces a los compuestos de la fórmula I y, si fuera necesario, el radical R<sup>5</sup> es convertido por métodos habituales en los otros radicales R<sup>5</sup> y, si fuera necesario, un radical R<sup>7</sup> que significa H, en un radical R<sup>7</sup> que tenga otro significado distinto de H, y/o, si fuera necesario, se transforma una base o ácido de la Fórmula I en una de sus sales.

13. Procedimiento acorde a la reivindicación 12, **caracterizado porque** la reacción se verifica en presencia de un ácido protónico o ácido de Lewis.

10 14. Procedimiento acorde a la reivindicación 12 o 13, **caracterizado porque** la reacción se verifica en presencia de ácido trifluoroacético, hexafluoroisopropanol, cloruro de bismuto (III), triflato de iterbio (III), triflato de escandio (III) o nitrato de ceramonio (IV).

15. Fármaco, conteniendo, al menos, un compuesto de la fórmula I acorde a las reivindicaciones 1 a 11 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y, si fuera necesario, materiales portantes y/o auxiliares.

15 16. Mezcla conteniendo uno o varios compuestos de la fórmula I conformes a las reivindicaciones 1-11, así como una cantidad de uno o varios compuestos de la fórmula V,



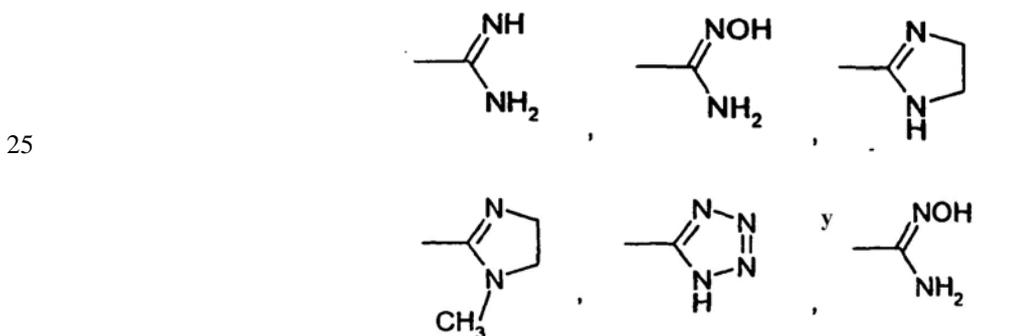
donde Y' y Z' significan en cada caso, independientemente unos de otros, O o N,

20 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> significan en cada caso, independientemente unos de otros, H, OH, halógeno, OC1-10-alquilo, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> o NH<sub>2</sub>,

n es un número entero entre 2 y 6, respectivamente, inclusive,

y

R<sup>8</sup> y R<sup>11</sup> están, en cada caso, independientemente unos de otros, en la posición meta o para y se seleccionan del grupo:



17. Mezcla acorde a la Reivindicación 16, empleándose, como compuesto de la fórmula V, pentamidina o sus sales.

18. Empleo de compuestos acordes a las reivindicaciones 1 a 11, así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones o de la mezcla acorde a la reivindicación 16, para la elaboración de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, que pueden estar afectadas por la inhibición, regulación y/o modulación de la proteína motora mitótica Eg5.

19. Empleo de compuestos acordes a las reivindicaciones 1 a 11, o de la mezcla acorde a la reivindicación 16, para la elaboración de un fármaco para el tratamiento y profilaxis de enfermedades cancerígenas.

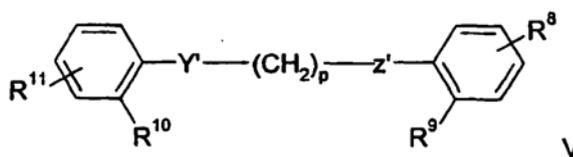
20. Empleo acorde a la reivindicación 19, en donde las enfermedades cancerígenas se presentan con un tumor del grupo de los tumores del epitelio laminar, vejiga, estómago, riñones, cabeza y cuello, esófago, cuello del útero, tiroide, intestino, hígado, cerebro, próstata, tracto urogenital, sistema linfático, estómago, laringe y/o pulmón.

21. Empleo acorde a la reivindicación 20, seleccionándose el tumor del grupo de la leucemia monocitaria, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de mama y de colon.

22. Empleo acorde a la reivindicación 19, siendo la enfermedad cancerígena un tumor del sistema sanguíneo y del inmunitario.

23. Empleo acorde a la reivindicación 22, seleccionándose el tumor del grupo de las leucemias mielóticas o linfáticas agudas o crónicas.

24. Empleo de compuestos de la fórmula I acordes a las reivindicaciones 1 a 11 y/o de sus sales fisiológicamente inocuas y solvatos para la elaboración de un fármaco para el tratamiento de tumores en combinación con de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o de varios compuestos de la fórmula V,



donde

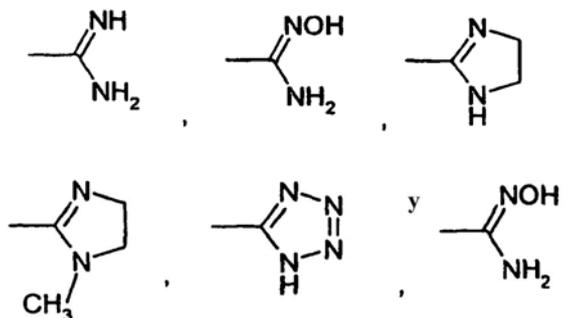
Y' y Z' significan, en cada caso, independientemente unos de otros, O o N,

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> significan en cada caso, independientemente unos de otros H, OH, halógeno, OC1-10-alquilo, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> o NH<sub>2</sub>,

n es un número entero entre 2 y 6, incluidos en cada caso,

y

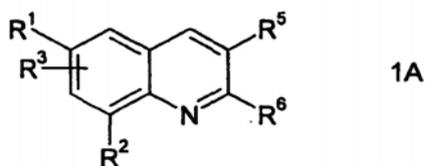
R<sup>8</sup> y R<sup>11</sup> están, en cada caso, independientemente R<sup>8</sup> unos de otros, en la posición meta o para y se seleccionan del grupo:



suministrándose los compuestos de la fórmula I y los compuestos de la fórmula V simultáneamente o dentro de un periodo de 14 días de diferencia, en concentraciones suficientes para inhibir el crecimiento de un tumor o de otras células proliferativas.

25. Empleo acorde a la reivindicación 24, empleándose como compuesto de la fórmula V, pentamidina o sus sales.

5 26. Compuestos intermedios de la Fórmula 1A



donde

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tiene los significados indicados en la reivindicación 1.

10 27. Empleo de los compuestos de la fórmula 1A acorde a la reivindicación 26 para la elaboración de los compuestos de la fórmula I, efectuándose una reducción mediante el empleo de hidrógeno en presencia de catalizadores metálicos o sodio en presencia de etanol.