



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 364 673**

(51) Int. Cl.:

C07D 217/20 (2006.01)

C07D 217/14 (2006.01)

C07D 217/16 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4738 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06795448 .7**

(96) Fecha de presentación : **08.09.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1931636**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2008**

(54) Título: **Isoquinolinas como inhibidores de IGF-1R.**

(30) Prioridad: **09.09.2005 PCT/IB2005/002701**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.09.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.09.2011

(73) Titular/es: **ANALYTECON S.A.**
rue du Pré Jorat 30
2108 Couvet, CH

(72) Inventor/es: **Gunzinger, Jan y**
Leander, Kurt

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Isoquinolinas como inhibidores de IGF-1R

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos capaces de regular a la baja o inhibir la expresión o la función del receptor de factor de crecimiento 1 de tipo insulina (IGF-1R, del inglés "insulin-like growth factor-1 receptor"). La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas del mismo. También se consideran métodos para regular a la baja o inhibir la expresión o la función de IGF-1R con el fin de prevenir y/o tratar cáncer y otros crecimientos celulares anormales, y trastornos metabólicos y de proliferación de vasos sanguíneos, en los que se observe una expresión incontrolada de dicho receptor.

Antecedentes de la técnica

El receptor de factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-1R) es uno de los 58 receptores de tirosina quinasa transmembrana que están presentes en los humanos [Revisión: Structure and function of the Type 1 insuline-like growth factor receptor. T.E. Adams y col., *Cell. Mol. Life Sci.* **57** (2000) 1050-1093; Insuline-Like Growth Factors. Kluwer Academic/Plenum Publishers (2003). Editores: LeRoith, D., Zumkeller, W. y Baxter, R.C.]. Las evidencias y los estudios con células que carecen del receptor de IGF-1 han demostrado que es necesario para un crecimiento óptimo, pero que no es una condición absoluta para el crecimiento [Baserga y col., *Biochim. Biophys. Acta* **1332** (1997) 105-126]. Una expresión del receptor de IGF-1 protege las células frente a la apoptosis y parece ser el requisito para establecer y mantener el fenotipo transformado tanto *in vitro* como *in vivo* [R. Baserga y col. *Biochim. Biophys. Acta* **1332** (1997) 105-126]. Varios estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la inhibición de la expresión o de la función del receptor de IGF-1 invierte el fenotipo transformado e inhibe el crecimiento de células tumorales. Las técnicas usadas en estos estudios incluyen anticuerpos neutralizantes [Kalebic y col. *Cancer Res.* **54** (1994) 5531-5534; Arteaga, C.L. y col. *Cancer Res.* **49** (1989) 6237-6241; De Leon, D.D. y col. *Growth Factors* **6** (1992) 327-336], oligonucleótidos antisentido [Resnicoff y col. *Cancer Res.* **54** (1994) 2218-2222; Andrews, D.W. y col. *J. Clin. Oncol.* **19** (2001) 2189-2200; White, P.J. y col. *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* **10** (2000) 195-203], mutantes negativos dominantes [D'Ambrosio y col. *Cancer Res.* **56** (1996) 4013-4020; Prager, D. y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91** (1994) 2181-2185; Reiss, K. y col. *Clin. Cancer Res.* **4** (1998) 2647-2655], oligonucleótidos formadores de hélice triple [Rinninsland y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94** (1997) 5854-5859], ARNm antisentido [Nakamura y col. *Cancer Res.* **60** (2000) 760-765] e interferencia de ARN usando un ARN de doble cadena [V.M. Macaulay y col. WO-A-03/100059].

Se ha demostrado que el uso de oligonucleótidos antisentido para inhibir la expresión de receptor de IGF-1 en queratinocitos invierte la hiperproliferación epidermal en lesiones de soriasis [C.J. Wraight y col. *Nat. Biotechnol.* **18** (2000) 521-526].

La regulación a la baja del receptor de IGF-1 posiblemente también podría tener un efecto beneficioso con respecto a enfermedades tales como la retinopatía diabética [L.K. Shawer y col. *DDT* **2** (1997) 50-63] así como la aterosclerosis, la restinosis [A. Bayes-Genis y col., *Circ. Res.* **86** (2000) 125-130] y la artritis reumatoide [J. Pritchard y col. *J. Immunol.* **173** (2004) 3564-3569].

El sistema de receptor de IGF-1 es considerado como una diana atractiva para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que son dependientes de la expresión o de la sobre-expresión del receptor de IGF-1 para su proliferación [L. Long y col. *Cancer Research* **55** (1995) 1006-1009, R. Baserga *TIBTECH* **14** (1996) 150-152; R. Baserga y col. *Endocrine* **7** (Agosto 1997) 99-102; V.M. Macaulay y col. *Annals of Oncogene* **20** (2001) 4029-4040; A.J. Salisbury y col. *Horm. Metab. Res.* **35** (2003) 843-849; Mitsiades, C.S. y col. *Cancer Cell* **5** (2004) 221-230].

Se ha reivindicado que una serie de sustancias, denominadas tirfostinas, regulan a la baja o inhiben la expresión del receptor de IGF-1 [M. Parrizas y col. *Endocrinology* **138** (1997) 1427-1433; G. Blum y col. *Biochemistry* **39** (2000) 15705-15712; G. Blum y col. *J. Biol. Chem.* **278** (2003) 40442-40454]. La desventaja de las tirfostinas es su baja actividad en sistemas celulares y que dan lugar a reacciones cruzadas con el receptor de insulina.

Se ha demostrado que el tamoxifeno, a una elevada concentración, tiene la capacidad de regular a la baja o de inhibir la fosforilación de tirosina de la subunidad β del IGF-1R, bloqueando con ello la señalización en dirección 3' [L. Kanter-Lewensohn y col. *Mol. Cell. Endocrinology* **165** (2000) 131-137].

En la Patente de EE.UU. Nº 6.337.338 B1, se describe una serie de sustancias de heteroaril-aril urea como antagonistas del receptor de IGF-1. En estudios de inhibición de crecimiento celular sobre líneas celulares MCF-7 y MCF-10 las sustancias mostraron actividades bajas.

En la solicitud de patente WO 02/102804 A1 se demuestra que la podofilotoxina, la desoxipodofilotoxina, la picropodofilina y la desoxipicropodofilina son inhibidores selectivos y eficaces del receptor de IGF-1. Se ha demostrado previamente [A. Akahori y col. *Chem. Pharm. Bull.* **20** (1972) 1150-1155] que la desoxipicropodofilina es superior a la desoxipodofilotoxina para retrasar la muerte de ratones inoculados con leucemia linfática L1210. Sin

embargo, no se propuso ningún mecanismo de acción.

En la solicitud de patente WO 02/102805 A1 se demuestra que también la acetilpodofilotoxina, la epipodofilotoxina, la podofilotoxona y la 4'-dimetilpodofilotoxina son potentes inhibidores de la fosforilación de IGF-1R.

- 5 En dos solicitudes de patente (WO 03/048133 A1 y WO 02/092599 A1) se describen una serie de derivados de pirimidina como moduladores del receptor de IGF-1. Sin embargo, estos derivados de pirimidina han demostrado una baja actividad en la regulación a la baja de IGF-1R.

El documento WO 01/32624 (DU PONT PHARM CO) describe compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituidos con 4-fenilo. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos (por ejemplo, ADHD) mediante el bloqueo de la captación de norepinefrina, dopamina y serotonina.

- 10 El documento WO 2004/054996 (AXELAR AB) se refiere a compuestos que pertenecen al grupo de 1-fenil-tetrahidronaftalenos sustituidos y al uso de los mismos como inhibidores del receptor de factor de crecimiento 1 de tipo insulina. Dichos compuestos pueden usarse para el tratamiento de enfermedades dependientes de IGF-1R, tales como el cáncer, la soriasis, la arteriosclerosis y la acromegalia.

- 15 El documento WO 02/102804 (KAROLINSKA INNOVATIONS AB) se refiere al uso de cicloglicanos específicos, en donde los átomos de carbono de las posiciones 9 y 9' tienen configuración *cis*, para la inhibición del receptor de factor de crecimiento 1 de tipo insulina. Dichos compuestos pueden usarse para el tratamiento de enfermedades dependientes de IGF-1R, tales como el cáncer, la soriasis, la arteriosclerosis y la acromegalia. Un compuesto preferido es la picropodofilina.

- 20 China Raju B y col. ("Quinone methide initiated cyclization reaction: synthesis of 4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 45, nº 40, 27 de septiembre de 2004, páginas 7487-7489, XP004561736 ISSN: 0040-4039) describen la síntesis de 4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas con rendimientos muy buenos mediante la generación *in situ* de metiluros de p-quinona que dan como resultado la formación de un nuevo enlace C-C.

- 25 El documento EP-A-1 113 007 (PFIZER) se refiere a compuestos de tetrahidroisoquinolina que son agonistas y antagonistas de estrógeno, y a los usos farmacéuticos de los mismos. Dichos compuestos son útiles para el tratamiento o la prevención de la obesidad, el cáncer de pecho, la osteoporosis, la endometriosis, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad prostática, y otros similares.

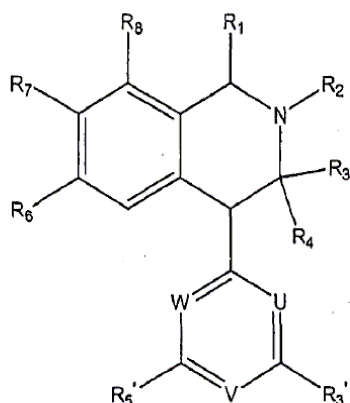
El documento PCT/CH2004/000147 (Analytecon S.A.) proporciona nuevos compuestos heterocíclicos con una actividad de regulación a la baja de IGF-1R sorprendentemente mejorada.

- 30 Sin embargo, existe la necesidad de obtener compuestos que regulen a la baja IGF-1R como alternativas a los descritos en el documento PCT/CH2004/000147 y en cualquier otro sitio con, por ejemplo, una mejor solubilidad en agua, así como diferentes propiedades físicas y metabólicas.

La presente invención está dirigida a proporcionar nuevos compuestos con una elevada actividad de regulación a la baja de IGF-1R, en donde los problemas identificados anteriormente se solucionan con éxito.

35 **Resumen de la invención**

El objetivo fijado se alcanza con los compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



(I)

en donde

- 5 R_1 designa hidrógeno; OH; CN; trifluorometilo; NH_2 ; $NHCN$; $NHCOCH_3$; $NHCOCH_2CH_3$; $NHCHO$; $NHCOOCH_3$; aminoalquilo (C_1-C_6); aminodialquilo (C_1-C_3); alcoxi (C_1-C_6); alquilo (C_1-C_6); carbonil- R_9 en donde R_9 designa hidrógeno; alquilo (C_1-C_6); alcoxi (C_1-C_6); alquil- $(C_1-C_6)-R_{10}$; alcoxi- $(C_1-C_6)-R_{10}$; aminoalquil- $(C_1-C_6)-R_{10}$ y aminodialquil- $(C_1-C_3)-R_{10}$ en donde R_{10} designa al menos un OMe, OEt, OPr, Oisopropilo, OH, CN, NH_2 , grupos éster con alquilo (C_1-C_3), grupos carbonato con alquilo (C_1-C_3);
- 10 R_2 designa (cuando R_3, R_4 forma un grupo carbonilo): hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $NHCN$, $NHCOCH_3$, $NHCOCH_2CH_3$, $NHCHO$, $NHCOOCH_3$;
- R_2 designa (cuando $R_3=R_4=H$): hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), CN, CHO, $COOCH_3$, $COOCH_2CH_3$, $COCH_3$;
- R_3 y R_4 designan hidrógeno ó R_3 y R_4 considerados juntos forman un grupo carbonilo;
- R_6 designa hidrógeno, ó R_6 y R_7 considerados juntos forman un grupo metilendioxi o un grupo etilendioxi;
- 15 R_7 designa Me, halógeno, alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_2) parcial o totalmente fluorado, SMe, SEt, trifluorometilo, hidrógeno o R_7 y R_8 considerados juntos forman un grupo metilendioxi o un grupo etilendioxi; si R_8 es OH u OX, R_7 puede ser hidrógeno;
- R_8 designa hidrógeno, OH, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_2) parcial o totalmente fluorado, trifluorometilo, halógeno u OX;
- R_3' y R_5' de forma independiente designan OH, Me, Et, OMe, OMe parcial o totalmente fluorado, trifluorometilo o halógeno;
- 20 U designa N o CR_2' , en donde R_2' denota hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo o halógeno;
- V designa N o CR_4' , en donde R_4' denota hidrógeno, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_4) parcial o totalmente fluorado, alquilo (C_1-C_6), OH, trifluorometilo, halógeno u OX;
- W designa N o CR_6' , en donde R_6' denota hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo o halógeno;
- y en donde OX es tal como se define más adelante;
- 25 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, cuando sea aplicable (ver más adelante);
- siempre que cuando:
- R_1 sea H, R_2 y R_7 sean Me, R_3, R_4, R_6, R_8 y R_4' sean H, R_3' y R_5' no deben ser F; o
- R_1, R_2 y R_7 sean Me, R_3, R_4, R_6, R_8 y R_4' sean H, R_5' debe ser distinto de; o
- R_1 sea H, R_2 y R_7 sean Me, R_3, R_4, R_6, R_8 sean H, R_4' o R_5' deben ser distintos de F.
- 30 Las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I) derivan de la siguiente descripción.

Otros objetivos de la invención son el uso de los compuestos (I) en la fabricación de un medicamento, particularmente para la prevención o el tratamiento de enfermedades en las que la regulación a la baja o la inhibición de la expresión o de la función del receptor de IGF-1 se considera beneficiosa, y de composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto (I).

5 Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en la presente memoria, el término “comprende” se usa generalmente en el sentido de incluir, es decir para expresar que permite la presencia de una o más características o componentes.

Los compuestos de fórmula (I) son derivados de 4-aril-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinonas y 4-aril-1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolinas.

- 10 En la anterior fórmula (I), preferiblemente R_1 es hidrógeno, OH, NH_2 , amino (C_1-C_3), amino (C_1-C_3) dialquilo, CH_2OH , $COOCH_3$, $OCOCH_3$, metilo, Et y otros similares. En el caso más preferible R_1 es hidrógeno o metilo;

Preferiblemente R_2 es (cuando R_3, R_4 forma un grupo carbonilo) Me, Et ó NH_2 ; el ejemplo particularmente preferido de R_2 es Me (metilo);

Preferiblemente R_2 es (cuando $R_3=R_4=H$) Me, Et, CN, CHO, $COCH_3$ ó $COOCH_3$;

- 15 Preferiblemente R_7 es $OCHF_2$, OMe, OCH_2CF_3 ó OEt;

Preferiblemente R_8 es hidrógeno, OH, Me, OMe, halógeno u OX; de forma particularmente preferible R_8 es hidrógeno, OH, OMe u OX y R_7 es $OCHF_2$, OMe, OCH_2CF_3 u OEt. El modelo de sustituyente más preferido para R_8 y R_7 es R_8 = hidrógeno, OH u OX y R_7 = $OCHF_2$, OCH_2CF_3 , OMe u OEt.

R_9 designa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquil- $(C_1-C_3)-R_{10}$;

- 20 En la presente invención, R_{10} designa al menos uno (uno, dos o más) de OMe, OEt, OPr, Oisopropilo, OH, CN, NH_2 , grupos éster con alquilo (C_1-C_3), grupos carbonato con alquilo (C_1-C_3).

En la fórmula (I), el sustituyente de la posición 4 puede ser un sustituyente fenilo ($U = CR_2'$; $V = CR_4'$; $W = CR_6'$), un sustituyente 4-piridilo ($U = CR_2'$; $V = N$; $W = CR_6'$), un sustituyente 2-piridilo ($V = CR_4'$; $U = N$; $W = CR_6'$, o $U = CR_2'$, $W = N$), un sustituyente 2-pirimidilo ($U, W = N$; $V = CR_4'$), un sustituyente 4-pirimidilo ($V = N$; $U = CR_2'$, $W = N$, ó $U = N$, $W = CR_6'$) o un sustituyente triazinilo ($U, V, W = N$).

- 25 Un modelo de sustitución preferido para dicho sustituyente en la posición 4 es R_3' , R_5' = siendo cada uno de forma independiente cloro, bromo, Me, OMe u $OCHF_2$. En la presente memoria, en una realización más preferida R_3' y R_5' son idénticos, es decir, son ambos cloro, ambos bromo, ambos Me, ambos OMe o ambos $OCHF_2$; en otra realización preferida R_3' es cloro o bromo y R_5' es OMe. En el caso más preferible tanto R_3' como R_5' son cloro, bromo u $OCHF_2$. Cuanto el sustituyente en 4 es fenilo, entonces R_2' y R_6' son preferiblemente hidrógeno. Entonces R_4' es preferiblemente hidrógeno, cloro, bromo, Me, OMe, $OCHF_2$ u OX. Los tres modelos de sustitución más preferidos para el fenilo como sustituyente en 4 son: a) R_2' , R_6' = hidrógeno, R_3' , R_4' , R_5' = OMe; b) R_2' , R_6' = hidrógeno, R_3' = cloro, R_4' , R_5' = OMe; y c) R_2' , R_6' = hidrógeno, R_4' = hidrógeno u OX y R_3' y R_5' = ambos cloro, ambos bromo o ambos $OCHF_2$. Debido a la libertad rotacional del fenilo, en b) las definiciones para R_3' y R_5' son intercambiables.

El residuo alquilo de alquilo (C_1-C_4) o de alcoxi (C_1-C_4), tal como se usa en las definiciones de sustituyentes de la fórmula (I), puede ser ramificado, no ramificado o cíclico. Por ejemplo, es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, sec-butilo, t-butilo, ciclopropilo o ciclobutilo. Preferiblemente es metilo, etilo o isopropilo; de forma particularmente preferible es metilo.

- 40 El residuo alquilo de alquilo (C_1-C_6) o de alcoxi (C_1-C_6) puede ser no ramificado, ramificado o cíclico. Los ejemplos de alquilo no ramificados son metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Los ejemplos de alquilo ramificado son isopropilo, sec-butilo, t-butilo, (1,1-dietil)-metilo, (1-propil-1-metil)-metilo, (1-isopropil-1-metil)-metilo, (1,1-dimetil-1-etil)-metilo, (1-t-butil)-metilo, (1-propil-1-etil)-metilo, (1-isopropil-1-etil)-metilo, (1,1-dietil-1-metil)-metilo y (1-t-butil-1-metil)-metilo. Los ejemplos de alquilo cíclico son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o (2- ó 3-metil)-ciclopentilo.

El término “halógeno” significa en el contexto de la presente solicitud fluoro, cloro o bromo.

En el contexto de la presente solicitud la expresión “receptor de IGF-1” abarca el receptor de IGF-1 humano, cuya secuencia de aminoácidos es conocida [véase, por ejemplo, T.E. Adams y col. “Cellular and Molecular Life Sciences” 2000, 57, p. 1050-1093], pero también abarca otros IGF-1R, tales como el IGF-1R de mamíferos en general.

- 50 De acuerdo con la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables se producen a partir de compuestos ácidos inorgánicos u orgánicos, o de compuestos alcalinos inorgánicos u orgánicos.

Tal como se usa en la presente invención, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal que retiene la eficacia biológica de los ácidos y bases libres de un compuesto especificado y que no es indeseable ni biológicamente ni de ningún otro modo. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son sales de adición ácida con ácidos farmacéuticamente aceptables, que son posibles en el caso en el que al menos uno de U, V y W es nitrógeno, y cuando el grupo X contiene un átomo de nitrógeno básico.

Una sal deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluye el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico; un ácido de piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico; un ácido alfa-hidroxi, tal como ácido cítrico o ácido tartárico; un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico; un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico; un ácido sulfónico, tal como ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico o ácido etanosulfónico; o similares.

En la presente invención, las sales de amonio preferidas derivan de ácido clorhídrico, bromhídrico, metanosulfónico, acético, propiónico, benzoico, cítrico, tartárico, málico, maleico, fumárico, láctico, nítrico y fosfórico o succínico.

Generalmente, las sales se preparan haciendo reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido orgánico o inorgánico formador de la sal deseada en un disolvente adecuado o en combinaciones diversas de disolventes. Por ejemplo, la base libre puede disolverse en una disolución acuosa mixta del ácido apropiado y la sal puede recuperarse empleando técnicas estándares, por ejemplo, mediante evaporación de la disolución. Alternativamente, la base libre puede cargarse en un disolvente orgánico tal como un alcohol inferior, éteres simétricos o asimétricos que contienen de 2 a 10 átomos de carbono, un éster de alquilo, o mezclas de los mismos, y similares, y a continuación se trata con el ácido apropiado para formar la sal correspondiente. La sal se recupera empleando técnicas estandarizadas, por ejemplo, mediante filtración de la sal deseada de la mezcla, o se puede precipitar mediante la adición de un disolvente en el que la sal sea insoluble y recuperarlo a partir de ahí.

Los ejemplos de disolventes inorgánicos y orgánicos adecuados para llevar a cabo las diversas reacciones incluyen cualquier disolvente inorgánico u orgánico que no afecte de forma negativa a los reactivos o al producto resultante, incluyendo disolvente halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, disolventes de éter tales como dietil éter, y otros disolventes tales como tetrahidrofurano, dioxano, diglima, ciclooctano, benceno o tolueno, heptano, ciclohexano, disolvente de hidrocarburos tanto alifáticos como cicloalifáticos y aromáticos, agua, disoluciones acuosas acidificadas, disoluciones orgánicas e inorgánicas mixtas, acetato de etilo, acetato de propilo y mezclas de los mismos.

Las sales preferidas también pueden incluir aquellas formadas a partir de profármacos ácidos y de aminas orgánicas, que incluyen, aunque sin limitación, imidazol y morfolina. También se pueden usar sales de aminoácidos alcalinos. El término “aminoácidos” designa, de acuerdo con la invención, en particular [alfa]-aminoácidos naturales, pero además también incluye sus homólogos, isómeros y derivados. Se pueden mencionar los enantiómeros como un ejemplo de isómeros. Los derivados pueden ser, por ejemplo, aminoácidos provistos de grupos protectores. Los aminoácidos alcalinos preferidos son arginina, ornitina, ácido diaminobutírico, lisina o hidroxilisina, y especialmente L-arginina, L-lisina o L-hidroxilisina; un dipéptido alcalino o un derivado de aminoácido alcalino farmacéuticamente aceptable.

Tal como se emplean en la presente memoria, las expresiones “compuestos originales” o “compuestos originales activos” o “fármacos activos” se usan aquí de forma intercambiable para designar los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención.

La expresión “efecto fisiológico” se refiere a cualquier efecto que un fármaco pueda tener sobre las células, con el objetivo de mejorar la salud del sujeto al que se le ha administrado el fármaco. El efecto se produce con el fin de tratar, prevenir una enfermedad, un defecto o afección patológica, o para aliviar algunas de las manifestaciones de una enfermedad, defecto o afección patológica.

En la presente invención los grupos OX (R_8 y/o R_4') designan fosfatos, ésteres, carbonatos y/o poli(etilenglicoles) ligados, tal como se describe más adelante.

Los ésteres son formatos, acetatos, benzoatos (por ejemplo, $\text{OCO}(\text{m-COONa-Ph})$), ésteres de dimetilglicina, ésteres de aminoalquilo, ésteres de carboxialquilo y ésteres con aminoácidos.

En el caso más preferible, los grupos OX designan fosfatos.

Los compuestos (I) de la presente invención pueden prepararse usando los métodos descritos más adelante, con referencia a los Esquemas 1, 2, 3 y 4. Preferiblemente, tal como se muestra en los esquemas 1 y 2, los compuestos (I) de la presente invención se sintetizan haciendo reaccionar una bencilamina (III) sustituida apropiadamente con un ácido mandélico (VII) apropiadamente sustituido y protegido con un ácido de Lewis fuerte, tal como ácido trifluoroacético, para genera los compuestos (I) (R_3, R_4 = grupo carbonilo). Un método alternativo para la producción

de compuestos (I) se muestra en los Esquemas 3 y 4. Este último método es especialmente adecuado en los casos en los que el grupo 4-arilo contiene dos o más sustituyentes atractores de electrones, o cuando $R_4' = H$.

Los métodos para la producción de algunos derivados de 4-aril-1,4-dihidro-3(2H)-isoquinolinas han sido descritos previamente: [D.J. Hart, y col. *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 1548-1557; S.V. Kessar, y col. *J.C.S. Chem. Comm.* (1989) 1074-1075; A.P. Venkov, y col. *Synthesis* (1982) 486-487; O. S. Petrov, y col. *Synthesis* (1987) 637-638; A.P. Venkov, y col. *Synthesis* (1991) 476-478; N. Coskun, y col. *Synthetic Communications* **23** (1993) 1393-1402; J. Toda, y col. *ARKIVOC* (2000, Vol. 1, Parte 2) 165-180; T. Honda, y col. *J. Org. Lett.* **3** (2001) 631-633].

La reducción de compuestos I ($R_3, R_4 =$ grupo carbonilo) con, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio [descrita por J. Toda y col. *ARKIVOC* (2000, Vol. 1, Parte 2) 165-180] o dihidro-bis(2-metoxi-etoxi)-aluminato (Red-Al), proporciona derivados de 4-aril-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (I, $R_3=R_4=H$).

Las aminas (III) pueden prepararse a partir de benzaldehídos (II) o benzofenonas (II) sustituidos apropiadamente empleando técnicas conocidas. Para la producción de las aminas (III) se hace referencia a U. Holzgrabe [Arch. Pharm. Weinheim **320** (1987) 647-654], A.P. Venkov y col. [*Synthesis*, 1991, 476-478] y H.J. Kumpaty y col. [*Synthetic Communications* **33** (2003) 1411-1416].

Los benzaldehídos y las benzofenonas sustituidas apropiadamente son conocidos o pueden sintetizarse fácilmente usando procedimientos estándares. Los especialistas en la técnica apreciarán que en los procesos de la presente invención puede ser necesario proteger con grupos protectores determinados grupos funcionales tales como grupos hidroxilo de los reactivos de partida o de los compuestos intermedios. Por tanto, la preparación de los compuestos (I) puede implicar la adición y la eliminación de uno o más grupos protectores. La protección y la desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

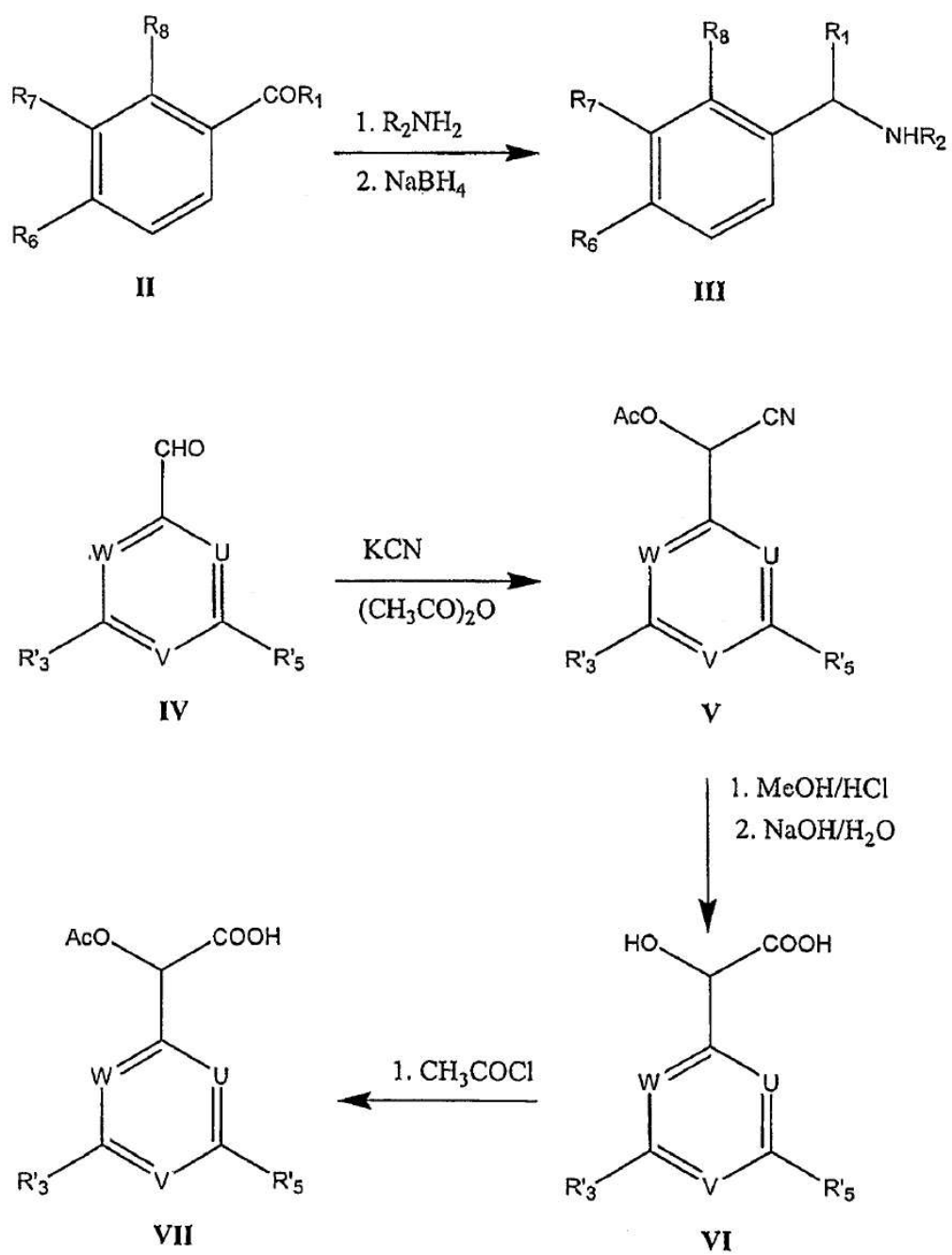
Las benzofenonas sustituidas apropiadamente se encuentran fácilmente disponibles a partir de los benzaldehídos correspondientes. La reacción de un benzaldehído sustituido con, por ejemplo, alquillitio o un alquilo reactivo de Grignard da lugar a 1-aril-1-hidroxialcano, que mediante oxidación genera el derivado de benzofenona deseado.

Los grupos protectores adecuados para grupos hidroxilo aromáticos en la presente invención son, por ejemplo, grupos bencilo e isopropilo. La eliminación del grupo bencilo y del grupo isopropilo se lleva a cabo fácilmente mediante hidrogenación catalítica (catalizador de Pd/carbón) y tratamiento con BCl_3 , respectivamente. Otro reactivo es el trimetildiosilano, que es especialmente útil en presencia de grupos difluorometoxi.

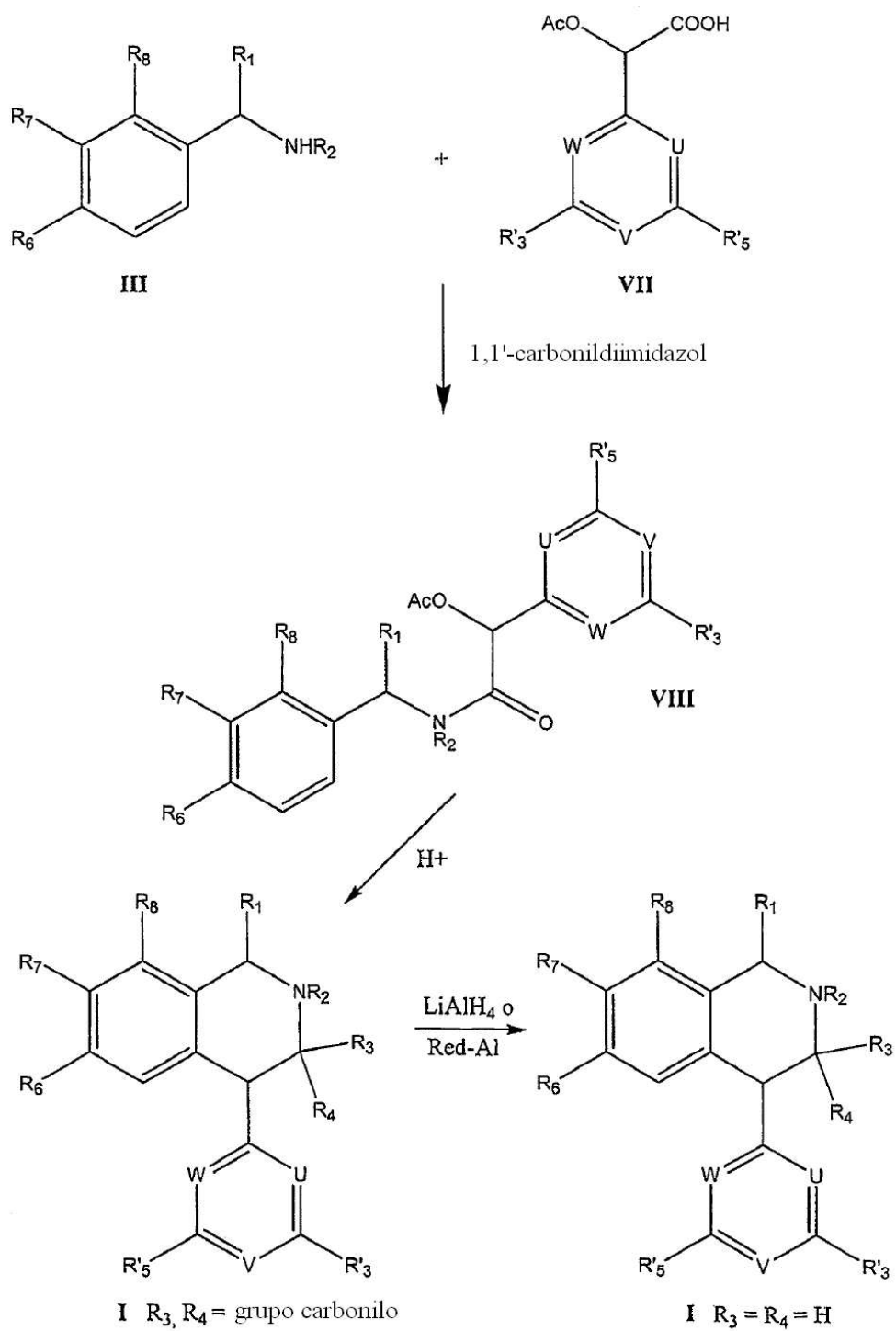
Los benzaldehídos (II) sustituidos apropiadamente del Esquema 1 o bien se encuentran disponibles comercialmente o bien son conocidos en la bibliografía. Algunos ejemplos de benzaldehídos (II) conocidos que pueden usarse para sintetizar algunos compuestos (I) preferidos son los siguientes:

Benzaldehídos (II)	Nº registro CAS
3-metoxibenzaldehído	591-31-1
2-fluoro-3-metoxibenzaldehído	103438-88-6
2-cloro-3-metoxibenzaldehído	54881-49-1
2-bromo-3-metoxibenzaldehído	10401-18-0
2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído	148-53-8
3-etoxibenzaldehído	22924-15-8
2-cloro-3-etoxibenzaldehído	99586-82-0
3-etoxi-2-hidroxibenzaldehído	492-88-6
2-cloro-3-metilbenzaldehído	61563-28-8
2-bromo-3-metilbenzaldehído	109179-31-9
3-isopropoxibenzaldehído	75792-33-5
2-hidroxi-3-propiloxibenzaldehído	222031-84-7
3-butiloxi-2-hidroxibenzaldehído	91849-57-9
2-hidroxi-3-isobutiloxibenzaldehído	222031-85-8
2-hidroxi-3-isopropoxibenzaldehído	222031-87-0
3-metilbenzaldehído	620-23-5

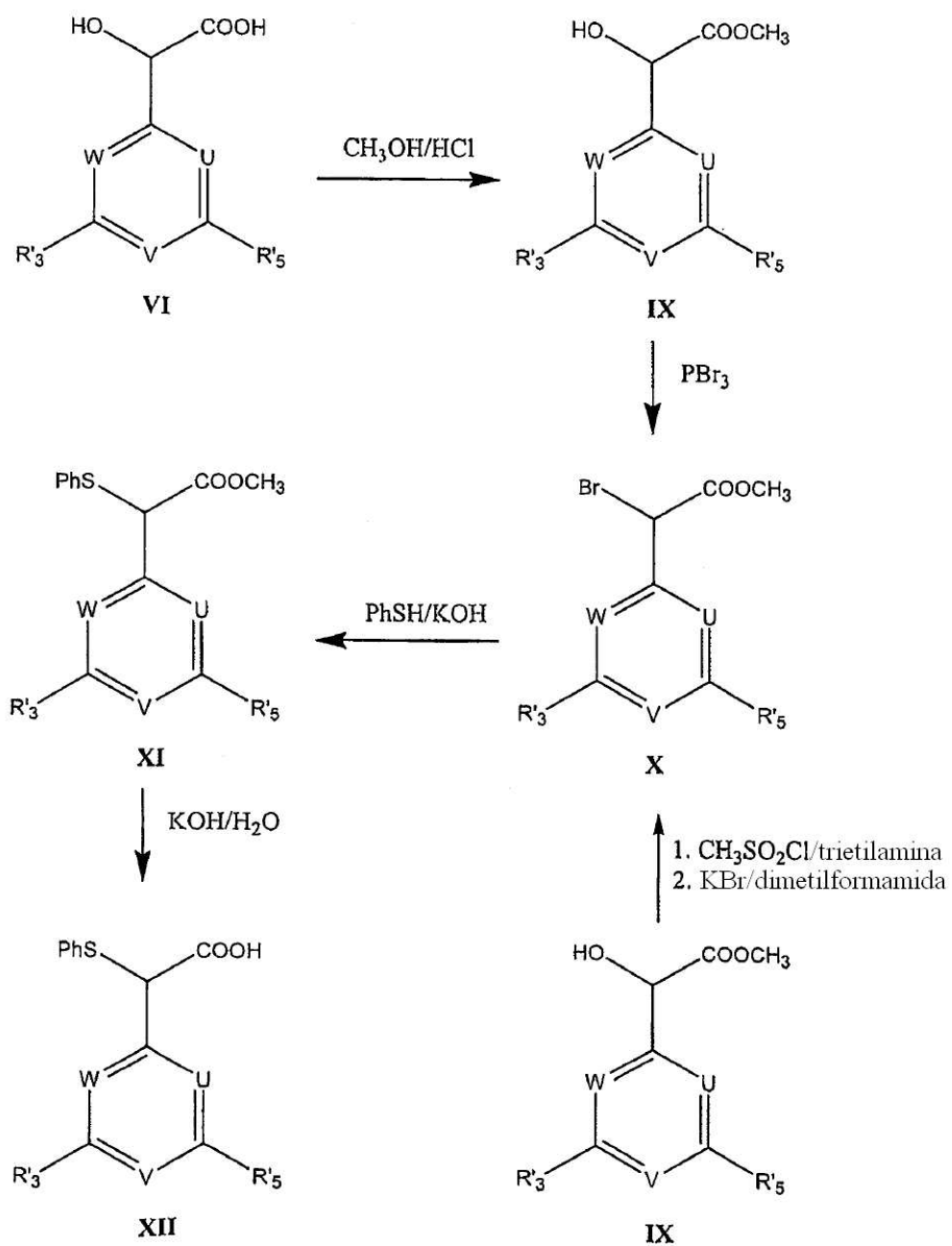
2-hidroxi-3-metilbenzaldehído	824-42-0
2,3-dimetoxibenzaldehído	86-51-1
2,3-dietoxibenzaldehído	24454-82-8
2-etoxi-3-metoxibenzaldehído	66799-97-1
3-etoxi-2-metoxibenzaldehído	75792-34-6
3-isopropoxi-2-metoxibenzaldehído	218903-24-3
2-metoxi-3-metilbenzaldehído	67639-61-6
2-etoxi-3-metilbenzaldehído	532965-62-1
3-metoxi-2-metilbenzaldehído	56724-03-9
3-hidroxi-2-etilbenzaldehído	532966-36-2
3-metoxi-2-propilbenzaldehído	97582-12-2
2-isopropil-3-metoxibenzaldehído	93351-17-8
2-butil-3-metoxibenzaldehído	151038-64-1
2-(1,1-dimetiletil)-3-metoxibenzaldehído	151038-66-3
3,4-metilendisoxibenzaldehído	120-57-0
3,4-etilendisoxibenzaldehído	29668-44-8
3-(trifluorometoxi)-benzaldehído	52771-21-8
3-hidroxi-2-metoxibenzaldehído	66495-88-3
3-hidroxi-2-etoxibenzaldehído	182067-51-2
3-hidroxi-2-propoxibenzaldehído	508202-83-3
3-(metiltio)-benzaldehído	73771-35-4
3-(etiltio)-benzaldehído	87425-00-1
3-bromo-2-fluorobenzaldehído	149947-15-9
2-fluoro-3-hidroxibenzaldehído	103438-86-4
2-cloro-3-hidroxibenzaldehído	56962-10-8
2-bromo-3-hidroxibenzaldehído	196081-71-7
3-hidroxibenzaldehído	100-83-4
3-hidroxi-2-metilbenzaldehído	90111-15-2
3-hidroxi-2-propilbenzaldehído	532966-38-4
3-hidroxi-2-isopropilbenzaldehído	532966-40-8
2-butil-3-hidroxibenzaldehído	532966-42-0
2-(1,1-dimetiletil)-3-hidroxibenzaldehído	532966-46-4
3-hidroxi-2-(1-metilpropil)-benzaldehído	532966-44-2
2-hidroxi-3-trifluorometoxibenzaldehído	497959-31-6
2-hidroxi-3-(metiltio)-benzaldehído	67868-82-0
3-benziloxi-2-hidroxibenzaldehído	86734-59-0



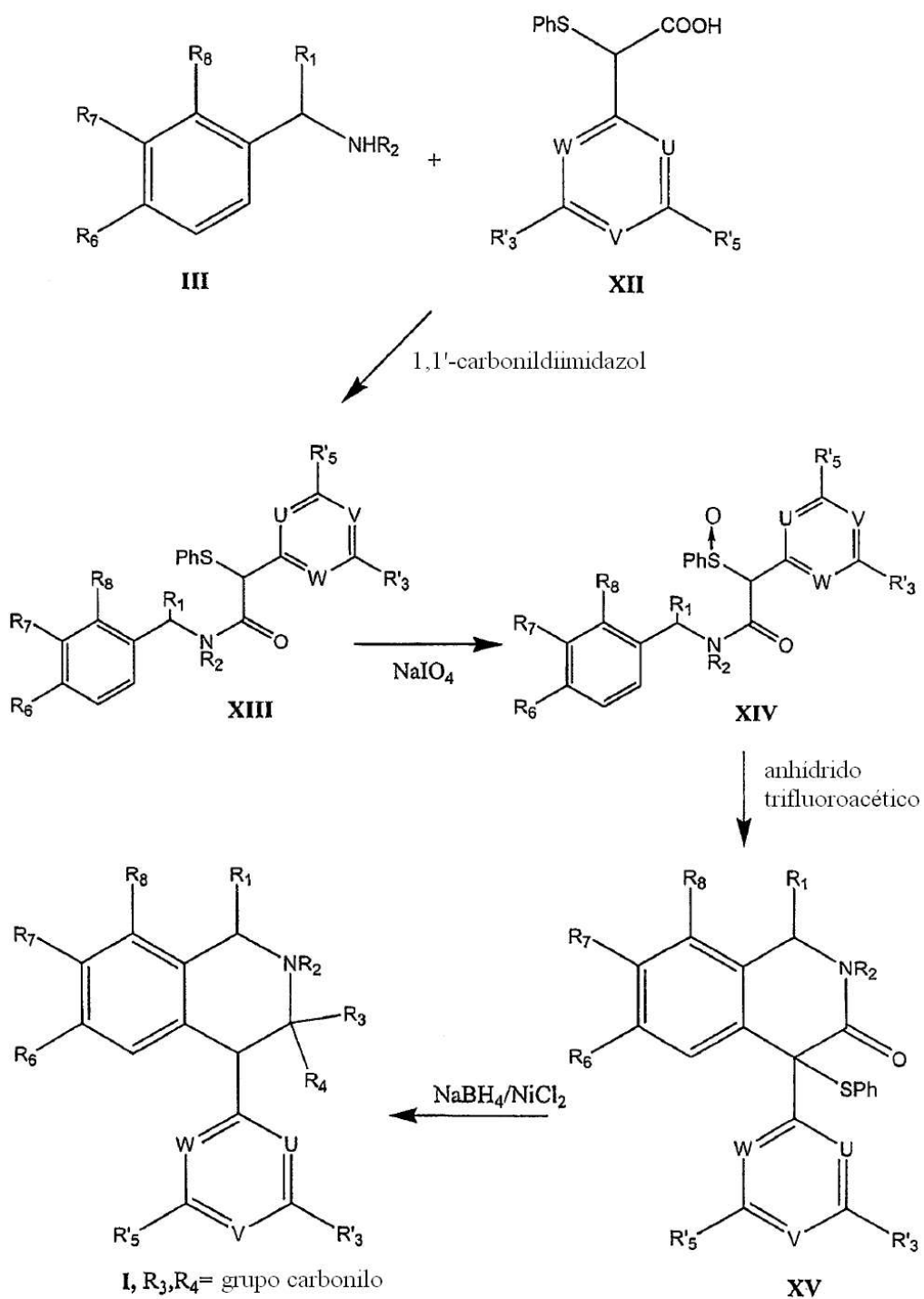
Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4

(C₁-C₄) a partir de 2-alquil-(C₁-C₄)-3-hidroxi-benzaldehídos mediante la eterificación de Williamson con el bromuro de alquilo (C₁-C₄) correspondiente. Se pueden sintetizar 2-alquil-(C₁-C₄)-3-tri-fluorometoxibenzaldehídos [es decir, con R₈ = alquilo (C₁-C₄), R₇ = OCF₃], a partir de los correspondientes 3-alquil-xantatos mediante tratamiento con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína y HF/piridina [Raab, C.E. y col. *J. Labelled Cpd Radiopharm* **44** (2001) 815-829, y las referencias citadas en dicho artículo]. Los grupos trifluoroetoxi se introducen de forma conveniente mediante tratamiento de un ion fenóxido adecuado con 2,2,2-trifluoroetil metanosulfonato en, por ejemplo, DMF entre 60°C y 140°C [Camps, F. y col. *Synthesis* (1980) 727-728]. Se pueden introducir grupos difluorometoxi haciendo reaccionar un fenol adecuado con un carbonato metálico y clorodifluoroacetato de metilo en DMF entre 60°C y 120°C [véase, por ejemplo, la publicación de patente EP0812308B1].

Se pueden sintetizar 2-alcoxi-(C₁-C₄)-3-alcoxi-(C₁-C₄)-benzaldehydos [es decir, con R₈ = alcoxi (C₁-C₄), R₇ = alcoxi (C₁-C₄)] y 2-alcoxi-(C₁-C₄)-3-trifluorometoxibenzaldehídos [es decir, con R₈ = alcoxi (C₁-C₄), R₇ = OCF₃], respectivamente, a partir de 2-alcoxi-(C₁-C₄)-3-hidroxi-benzaldehídos mediante eterificación de Williamson con el correspondiente bromuro de alquilo (C₁-C₄) y aplicando la "reacción de xantato" tal como se ha descrito anteriormente, respectivamente. De forma alternativa, todos estos compuestos se pueden obtener a partir de 3-benciloxi-2-hidroxi-benzaldehído mediante eterificación, seguida de desbencilación y eterificación del grupo 3-hidroxi.

Se pueden sintetizar 2-alquil-(C₁-C₄)-3-metiltio-benzaldehídos [es decir, con R₈ = alquilo (C₁-C₄), R₇ = SMe] y 2-alquil-(C₁-C₄)-3-etiltio-benzaldehídos [es decir, con R₈ = alquilo (C₁-C₄), R₇ = SEt], respectivamente, a partir de dietil acetales de 2-alquil-(C₁-C₄)-3-bromobenzaldehído haciendo reaccionar su reactivo de Grignard con sulfuro de dimetilo o sulfuro de dietilo, respectivamente (para una reacción similar, véase M. Euerby y col., *Synthetic Communications* **11** (1981), 849-851).

Se pueden sintetizar 2-alcoxi-(C₁-C₄)-3-metiltio-benzaldehídos [es decir, con R₈ = alcoxi (C₁-C₄), R₇ = SMe] y 2-alcoxi-(C₁-C₄)-3-etiltio-benzaldehídos [es decir, con R₈ = alcoxi (C₁-C₄), R₇ = SEt], respectivamente, a partir de 2-alcoxi-(C₁-C₄)-3-bromobenzaldehídos haciendo reaccionar su reactivo de Grignard con sulfuro de dimetilo o con sulfuro de dietilo, respectivamente (para una reacción similar, véase M. Euerby y col., *Synthetic Communications* **11** (1981), 849-851). Otra ruta para obtener estos productos de partida es la eterificación de 2-hidroxi-3-(metiltio)-benzaldehydo o de 2-hidroxi-3-(etiltio)-benzaldehydo (A. Makoto y col. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **51** (1978) 2435-2436).

Los ácidos mandélicos (VI) sustituidos apropiadamente del Esquema 1 se pueden encontrar disponibles comercialmente, son conocidos en la bibliografía o se pueden sintetizar fácilmente a partir de benzaldehídos (V) o de ácidos benzoicos sustituidos apropiadamente de acuerdo con los procedimientos esbozados en los Métodos Generales más adelante, o mediante otras técnicas conocidas por los especialistas del campo. Se pueden producir los ácidos mandélicos sustituidos enantioméricamente puros mediante resolución de los racematos correspondientes por cristalización de sus sales con aminas ópticamente activas [Colon, D. F. y col., *J. Org. Chem.* **56** (1991) 2322-2326], o mediante resolución enzimática [Campbell, R. F. y col., *Tetrahedron Letters* **44** (2003) 5477-5481].

A continuación se enumeran algunos ejemplos de ácidos mandélicos (VI) conocidos que pueden usarse para sintetizar algunos compuestos preferidos (I). También se incluyen algunos benzaldehídos (V) y ácidos benzoicos que pueden servir como materiales de partida para la producción de ácidos mandélicos (V) adecuados para la producción de algunos compuestos (I) preferidos.

Ácidos mandélicos (VI)	Nº CAS
Ácido 3,4,5-trimetoximandélico	13212-99-2
Ácido 3,5-dimetoximandélico	187752-49-4
Ácido 3,5-dicloromandélico	35599-94-1
Ácido 3,5-bis(trifluorometil)mandélico	228107-82-2
Ácido 3,5-dimetilmandélico	187752-85-8
Ácido 3,5-difluoromandélico	132741-31-2
Ácido 3,4,5-trimetilmandélico	5766-33-6
Ácido 3,5-dimetil-4-metoximandélico	147166-58-3
Benzaldehídos (V)	Nº CAS
3-bromo-5-metoxibenzaldehído	262450-65-7
3,5-dibromobenzaldehído	56990-02-4

3,4,5-trifluorobenzaldehído	132123-54-7
3,5-dihidroxi-4-metoxibenzaldehído	29865-85-8
3,4-dihidroxi-5-metoxibenzaldehído	3934-87-0
3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído	19463-48-0
3-bromo-4-isopropoxi-5-metoxibenzaldehído	400070-31-7
3,5-dibromo-4-isopropoxibenzaldehído	486996-44-5
3-cloro-4-isopropoxi-5-metoxibenzaldehído	428847-03-4
3-hidroxi-4,5-dimetoxibenzaldehído	29865-90-5
3-fluoro-5-(trifluorometil)-benzalaldehído	188815-30-7
3-cloro-5-metilbenzalaldehído	103426-20-6
3,4,5-triclorobenzaldehído	56961-76-3
3-bromo-5-clorobenzaldehído	188813-05-0
4-bromo-3,5-dimetoxibenzaldehído	31558-40-4
4-cloro-3,5-dimetoxibenzaldehído	56518-48-0
3,5-dimetoxi-4-metilbenzalaldehído	1011-27-4
3,5-dibromo-4-metoxibenzaldehído	108940-96-1
3,5-dicloro-4-metoxibenzaldehído	41727-58-6
3-cloro-4,5-dimetoxibenzaldehído	18268-68-3
3-metoxi-5-metilbenzalaldehído	90674-26-3
3,5-difluoro-4-metoxibenzaldehído	654-11-5
3,5-dimetoxi-4-isopropoxibenzaldehído	2702-54-7
3-bromo-4,5-dimetoxibenzaldehído	6948-30-7
3,4-dicloro-5-metoxibenzaldehído	63001-43-4
3,5-dietilbenzalaldehído	81698-95-5
3,5-dibromo-4-fluorobenzaldehído	477535-39-0
2,3,5-trimetoxibenzaldehído	5556-84-3
5-bromo-2,3-dimetoxibenzaldehído	71295-21-1
3-cloro-5-metoxibenzaldehído	164650-68-4
3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldehído	134-96-3
3,5-dicloro-4-hidroxibenzaldehído	2314-36-5
3-bromo-5-cloro-4-hidroxibenzaldehído	1849-76-9
3-cloro-4-hidroxi-5-metilbenzalaldehído	107356-10-5
3-bromo-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído	2973-76-4
Ácidos benzoicos	Nº CAS
Ácido 3,5-dicloro-4-isopropoxibenzoico	41490-10-2
Ácido 3,5-difluoro-4-metilbenzoico	103877-76-5
Ácido 3,5-dicloro-4-metilbenzoico	39652-34-1
Ácido 3,5-dietil-4-metoxibenzoico	250609-63-3

Algunos ejemplos de materiales de partida adecuados para la producción de ácidos piridin-, pirimidin- y triazin- α -hidroxiacéticos (VI) son los siguientes compuestos conocidos:

Aldehídos (V)	Nº CAS
4,6-dimetoxipirimidin-2-carboxaldehído	125966-89-4

2,6-dicloro-4-piridincarboxaldehído	113293-70-2
2-cloro-6-metoxi-4-piridincarboxaldehído	329794-31-2
4,6-dicloro-2-piridincarboxaldehído	132683-62-6
4,6-dimetoxi-2-piridincarboxaldehído	65873-47-4
4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-carboxaldehído	98141-06-1
Materiales de partida para la producción de aldehídos (V)	Nº CAS
Ácido 2,6-dicloro-4-pirimidincarboxílico	16492-28-7
4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-carboxamida	583630-76-6
4,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-etilcarboxilato	829-73-2

La transformación de ácidos carboxílicos, amidas y ésteres de etilo en sus correspondientes aldehídos es un procedimiento rutinario conocido por los especialistas en la técnica.

5 Los compuestos de la presente invención contienen al menos un centro quiral y por lo tanto pueden existir en diferentes formas enantioméricas. Aunque los compuestos (I) particularmente preferidos son enantioméricamente puros, el alcance de la presente invención pretende cubrir todos los enantiómeros *per se*, así como las mezclas de los mismos en cualquier proporción, tal como las mezclas racémicas.

10 Los compuestos (I) de la presente invención pueden obtenerse en sus formas enantioméricamente puras mediante cristalización de sus sales de adición con ácidos quirales [véase, por ejemplo, D.L. Minor y col. *J. Med. Chem.* **37** (1994) 4317-4328; Patente de EE.UU. 4.349.472], o alternativamente pueden aislarse mediante HPLC preparativa usando fases quirales disponibles comercialmente. Otras rutas para obtener los enantiómeros puros de los productos de la presente invención son el uso de síntesis asimétrica [N. Philippe y col. *Tetrahedron* **59** (2003) 8049-8056] o mediante resolución de derivados diastereoméricos quirales de los mismos, como es conocido por los especialistas en la técnica.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse en forma de una composición farmacéutica en la que estén en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, a fin de prevenir o tratar cualquier enfermedad en la que la inhibición del receptor de IGF-1 sería considerada beneficiosa por el especialista en el campo. La presente invención también proporciona una
20 composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Como excipientes, diluyentes y adyuvantes apropiados, se puede hacer referencia a la bibliografía estándar que los describe, por ejemplo, al capítulo 25.2 del volumen 5 de "Comprehensive Medicinal Chemistry", Pergamon Press 1990, y a "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", de H.P. Fiedler, Editio Cantor, 2002.

25 Los compuestos de fórmula (I) también pueden estar atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, micro-cápsulas de hidroximetilcelulosa o de gelatina y micro-cápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de administración de fármaco coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nano-partículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980).
30

Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen los compuestos de fórmula (I), matrices que se encuentran en forma de artículos conformados, por ejemplo películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli-(2-hidroxietil-metacrilato), o poli-(vinilalcohol)), poliláctidos (Patente de EE.UU. Nº 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y [gamma]-etil-L-glutamato, acetato de etilen-vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolide), y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.
35

Los compuestos (I) de los ejemplos de la presente invención tienen actividades IC50 en sistemas de células intactas que oscilan entre 8 microgramos/mL y 3 nanogramos/mL. Debido a la gran diferencia de actividad, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán preferiblemente entre 0,001 y 50% en peso del compuesto (I).
40

La dosis diaria de compuestos (I) será variada necesariamente dependiendo del hospedante tratado, de la ruta particular de administración y de la gravedad y tipo de la enfermedad que se esté tratando. Por consiguiente, el

médico responsable del tratamiento de un paciente particular puede determinar la dosis óptima.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse como cremas, geles, disoluciones, suspensiones o pastas, etc. cuando están destinadas a administración tópica; para administración por inhalación, por ejemplo como aerosoles o polvos secos; para administración oral, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas, geles, jarabes, suspensiones, disoluciones, polvos o gránulos; para administración rectal o vaginal, por ejemplo como supositorios; o para inyección parenteral (que incluye intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una disolución, suspensión o emulsión esterilizada.

Se descubrió que los compuestos de la presente invención regulan a la baja o inhiben la expresión o la función del receptor de IGF-1 humano, sin inhibir el receptor de insulina, íntimamente relacionado estructuralmente. Se descubrió que promueven la apoptosis de células malignas e interfieren con la división celular bloqueando las células en la profase del ciclo mitótico. Los compuestos (I) son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de expresión irregular de IGF-1R, que incluyen enfermedades de proliferación celular, por ejemplo soriasis, enfermedades autoinmunes, por ejemplo artritis reumatoide, y rechazo de trasplante.

“Tratamiento” se refiere tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas. Aquellos que necesitan el tratamiento incluyen a los que padecen el trastorno y aquellos en los que se quiere prevenir el trastorno. Por tanto, al mamífero que va a ser tratado en la presente invención puede diagnosticársele el trastorno o puede estar predispuesto o ser susceptible a dicho trastorno.

“Mamífero”, para los propósitos de tratamiento, se refiere a cualquier animal clasificado como mamífero, incluyendo humanos, animales domésticos y de granja o mascotas, tales como perros, caballos, gatos, vacas, monos, etc. Preferiblemente, el mamífero es humano.

La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad de un fármaco que es efectiva para tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, frenar en alguna extensión y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, frenar en alguna extensión y preferiblemente detener) la metástasis del tumor; inhibir, en alguna extensión, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en alguna extensión uno o más de los síntomas asociados al cáncer. En la extensión en que el fármaco puede prevenir el crecimiento de células cancerosas y/o matar a las existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. La frase “cantidad terapéuticamente efectiva” se usa en la presente memoria para indicar una cantidad suficiente para prevenir, o preferiblemente para reducir en al menos un 30 por ciento, preferiblemente en al menos un 50 por ciento, preferiblemente en al menos un 70 por ciento, preferiblemente en al menos un 80 por ciento, preferiblemente en al menos un 90%, un cambio clínicamente significativo en el crecimiento o la progresión o la actividad mitótica de una masa celular diana, grupo de células cancerosas o tumor, u otra presentación de la patología.

Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado.

Algunos ejemplos de cánceres en los que el IGF-1R está desregulado o sobreexpresado, y que pueden ser prevenidos y/o tratados con los compuestos de fórmula (I) incluyen, aunque sin limitación, cáncer de mama, próstata, colon, pulmón, cerebro, riñón, páncreas y melanoma, mieloma múltiple, linfoma y leucemia.

Opcionalmente, los compuestos (I) pueden usarse contra enfermedades de proliferación celular en combinación con tratamientos convencionales tales como irradiación y/o uno o más agentes quimioterapéuticos tales como, por ejemplo, Actinomicina, Altretamina, Bleomicina, Busulfano, Capecitabina, Carboplatino, Carmustina, Clorambucilo, Cisplatino, Cladribina, Crisantaspasa, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Etoposide, Fludarabina, Fluorouracilo, Gemcitabina, Idarubicina, Ifosfamida, Irinotecano, Lomustina, Melfalano, Mercaptopurina, Metotrexato, Mitomicina, Mitoxantrona, Oxaliplati, Pentostatina, Procarbazina, Estreptozocina, Taco, Temozolomide, Tioguanina, Tiotepa, Topotecano, Treosulfano, Vinblastina, Vincristina, Vindesina o Vinorelbina.

Cuando se usa un agente quimioterapéutico en combinación con los compuestos de fórmula (I), entonces éste puede usarse en forma de medicamento que contiene una combinación de los dos agentes, para una administración simultánea, o pueden usarse en formas de dosis separadas, cada una con uno de los agentes, y en el último caso pueden usarse formas de dosis individuales, por ejemplo, secuencialmente, es decir una forma de dosis con el compuesto (I), seguida de una forma de dosis que contenga el agente quimioterapéutico (o viceversa). Esta realización de dos formas de dosis separadas puede ser concebida y provista en forma de kit.

Generalmente, el kit comprende un recipiente y una etiqueta o paquete insertado o asociado al recipiente. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, etc. Los recipientes pueden estar conformados con una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente contiene la composición de compuesto o la composición de profármaco o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son efectivos para tratar la afección, y puede presentar un puerto de acceso esterilizado (por ejemplo, el recipiente

puede ser una bolsa o un vial de disolución intravenosa que tenga un tapón que se pueda atravesar con una aguja de inyección hipodérmica). La etiqueta o el paquete insertados indican que la composición se usa para el tratamiento de la afección seleccionada, tal como cáncer.

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas para el desarrollo y la estandarización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores de actividad de ciclo celular en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación para obtener nuevos agentes terapéuticos.

Los especialistas en la técnica apreciarán que la invención descrita en la presente memoria es susceptible de variaciones y modificaciones diferentes a las descritas específicamente. Debe entenderse que la invención incluye dichas variaciones y modificaciones sin alejarse del espíritu o de las características esenciales de la misma. La invención también incluye todas las etapas, características, composiciones y compuestos referidos o indicados en esta especificación, individual o colectivamente, y todas las combinaciones de cualesquiera dos o más de dichas etapas o características. La presente descripción debe considerarse, por tanto, en todos los aspectos ilustrados y no restrictivos, estando indicado el alcance de la invención en las reivindicaciones anexas, y todos los cambios que surjan dentro del significado y el intervalo de equivalencia deben considerarse abarcados por la presente.

La anterior descripción será entendida más plenamente en referencia a los siguientes Ejemplos. Dichos ejemplos, son, sin embargo, ejemplos de métodos para llevar a cabo la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la invención definido en las reivindicaciones.

20 Ejemplos

Los productos descritos en los Ejemplos presentan espectros de resonancia magnética nuclear de protón y/o datos espectrales de masas satisfactorios. Los puntos de fusión están sin corregir. Las sustancias descritas en los ejemplos son racematos, a menos que estén marcados con (+) ó (-), lo que denota el enantiómero dextrorrotatorio y el enantiómero levorrotatorio, respectivamente. El aislamiento de los enantiómeros puros se llevó a cabo mediante cromatografía en una columna Chiralcel OD-R (Daicel) usando mezclas de acetonitrilo y agua [0,5 mol/L de perclorato sódico que contiene un 1,1% v/v de una mezcla de ácido acético y trietilamina (2 M/1 M)] como eluyente mezclas de t-butil metil éter y diclorometano.

Ejemplos 1 a 18: síntesis de compuestos (I)

En los ejemplos 1 a 18 se usaron los siguientes Métodos Generales, a menos que se indique lo contrario:

30 1. Producción de aminas (III, Esquema 1):

Se añadió la amina apropiada (0,1 mol) a una disolución del benzaldehído apropiado (II, 0,1 mol) en metanol (300 mL). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la disolución se enfrió hasta 0°C antes de añadir borohidruro sódico (0,05 mol) en porciones. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se concentró hasta sequedad. El residuo se particionó entre diclorometano (300 mL) y una disolución acuosa de hidróxido sódico (200 mL, 2M). Se separó la fase de diclorometano y se extrajo con ácido clorhídrico (2 X 200 mL, 2M). Se alcalinizó la fase acuosa (pH 11-12) y se extrajo con diclorometano (2 x 200 mL). La fase orgánica se secó (sulfato sódico) y se concentró hasta sequedad, dejando la amina (III), que se usó sin ninguna purificación adicional.

En los casos en los que la amina de partida es volátil, también se puede usar el hidrocloreuro correspondiente junto con una cantidad equimolar de hidróxido sódico sólido.

2. Producción de ácidos aril- α -hidroxiacéticos (VI).

Se enfrió a 0°C una mezcla de cianuro potásico (0,25 mol), cloruro de trietilbencilamonio (0,009 mol), agua (50 mL) y diclorometano (50 mL). A la mezcla agitada vigorosamente se añadió gota a gota a 0°C durante 30 minutos una disolución que contenía el aldehído apropiado (IV, 0,2 mol) y anhídrido acético (0,2 mol) en diclorometano (60 mL). Se mantuvo la agitación a 0°C durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante una hora. Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró hasta sequedad, dejando el aril- α -acetoxiacetonitrilo sin purificar. Una cristalización en etanol-agua dio lugar al aril- α -acetoxiacetonitrilo (V) puro.

Se burbujeó cloruro de hidrógeno (3 mol) a través de una disolución del aril- α -acetoxiacetonitrilo apropiado (0,35 mol) en metanol anhidro (1000 mL) durante 50 minutos a 15°C. Tras dejar en reposo a temperatura ambiente durante dos horas, la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se agitó con agua (750 mL) durante dos horas, después de lo cual se añadió hidróxido sódico (100 g) y se continuó con la agitación durante una noche. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, se saturó con cloruro sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). La fase orgánica se secó y se concentró hasta sequedad, dejando ácido aril- α -hidroxiacético (VI) sin purificar.

3. Producción de ácidos aril- α -acetiloxiacéticos (VII).

Se trató el ácido mandélico sustituido apropiado (0,2 mol) con cloruro de acetilo (100 mL) a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución transparente se concentró hasta sequedad a vacío, y se usó el ácido aril- α -acetiloxiacético residual tal cual en la siguiente reacción, o se purificó mediante recristalización a partir de, por ejemplo, tolueno.

4. Producción de amidas (VIII) y (XIII).

Se hizo reaccionar una disolución del ácido aril- α -acetiloxiacético apropiado (VII) o del ácido 2-aril-2-(fenilsulfanil)-acético (XII) (0,02 mol) en diclorometano (40 mL) con 1,1'-carbonyldiimidazol (0,021 mol) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución transparente resultante se sometió a reflujo durante 30 minutos, tras lo cual se añadió la amina apropiada (0,021 mol) disuelta en diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se lavó con ácido clorhídrico acuoso (20 mL, 1M) seguido de hidrogeno carbonato sódico acuoso (20 mL, 0,5 M). La fase orgánica se secó y se concentró hasta sequedad, dejando la amida VIII ó XIII sin purificar. Las amidas VIII y XIII se usaron en la producción de compuestos de fórmula I sin ninguna purificación adicional.

5. Producción de compuestos I a partir de amidas VIII.

Se sometió a reflujo entre 2 y 6 horas a una disolución de la amida VIII apropiada (0,02 mol) en diclorometano (60 mL) y ácido trifluoroacético (20 mL). La mezcla se concentró hasta sequedad, y el residuo se cristalizó en metanol o etanol dejando los compuestos I puros (R^3 , R^4 = grupo carbonilo).

Mediante el uso apropiado de las etapas de síntesis generales 1-5 descritas anteriormente, y de la metodología descrita en la "Descripción detallada de la producción de algunos ejemplos representativos", se prepararon los compuestos (I) de acuerdo con la siguiente Tabla 1. Los puntos de fusión presentados en la tabla están sin corregir.

Tabla 1

Ej.	Compuesto (I)	Apariencia	Disolvente de cristalización	p.f. °C
1	2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona	sólido blanco	metanol	170-172
2	2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-6,7-metilendioxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona	sólido blanco	metanol	150-152
3	Hidrocloreto de 2-(2-dimetilaminoetil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona	sólido blanco	etanol/dietil éter	112-114
4	2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-metil-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona	sólido blanco	metanol	138-140
5	2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-7,8-dimetoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona	sólido blanco	metanol	102-104
6	2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona	sólido blanco	metanol	128-129
7	2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-etoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona	sólido blanco	metanol	132-134
8	2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-8-isopropoxi-7,8-etilendioxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona	sólido blanco	metanol	161-163
9	2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-6,7-etilendioxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona	sólido blanco	metanol	148-149
10	2-metil-4-(3-cloro-4,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona	sólido blanco	metanol	118-120
11	2-metil-4-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona	sólido blanco	metanol	163-165
12	2-amino-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona	sólido blanco	metanol	164-167
13	2-metil-4-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona	sólido blanco	metanol	137-139
14	2-etil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona	sólido blanco	metanol	155-157

15	(+)-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-8-hidroxi-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona	sólido blanco	metanol	193-196
16	hidrocloruro de 2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	sólido blanco	metanol	201-204
17	1,2-dimetil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona			
	Diastereómero I	sólido blanco	dietil éter	135-140
	Diastereómero II	sólido amorfo		
18	2-ciano-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	sólido blanco	metanol	113-116

Descripción detallada de la producción de algunos ejemplos representativos

Compuesto 9: 2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-6,7-etilendioxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona

- 5 1. Se añadió hidrocloreuro de metilamina (16,5 g) e hidróxido sódico (9,8 g) a una disolución de 3,4-etilendioxi-benzaldehído (40,0 g) en metanol (700 mL). Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora, la disolución fue enfriada hasta 0°C antes de la adición de borohidruro sódico (4,5 g) en porciones. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, tras lo cual se concentró hasta sequedad. El residuo se particionó entre diclorometano (500 mL) y una disolución acuosa de hidróxido sódico (400 mL, 2M). La fase de diclorometano se separó y se extrajo con ácido clorhídrico (2 x 300 mL, 2M). La fase acuosa se alcalinizó (pH 11-12) y se extrajo con diclorometano (2 x 300 mL). La fase orgánica se secó (sulfato sódico) y se concentró hasta sequedad, dando lugar a N-metil-3,4-etilendioxi-bencilamina, que se usó sin ninguna purificación adicional.
- 10 2. Se enfrió a 0°C una mezcla de cianuro potásico (41,5 g), cloruro de trietilbencilamonio (5,23 g), agua (130 mL) y diclorometano (150 mL). A la mezcla agitada vigorosamente, se añadió gota a gota a 0°C durante 30 minutos una disolución que contenía el 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído (100,0 g) y anhídrido acético (52,1 g) en diclorometano (150 mL). Se mantuvo la agitación a 0°C durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante una hora. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró hasta sequedad, dando lugar a 3,4,5-trimetoxifenil- α -acetoxiacetonitrilo sin purificar. Una cristalización en etanol-agua dio lugar al producto puro (104 g), p.f. 65-66°C.
- 15 3. Se burbujeó cloruro de hidrógeno seco (110 g) a través de una disolución de 3,4,5-trimetoxifenil- α -acetoxiacetonitrilo (100 g) en metanol anhidro (1000 mL) durante 50 minutos a 15°C. Tras dejar reposar a temperatura ambiente durante dos horas, la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se agitó con agua (750 mL) durante dos horas, tras lo cual se añadió hidróxido sódico (100 g) y se mantuvo la agitación durante la noche. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, se saturó con cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). La fase orgánica se secó y se concentró hasta sequedad, dando lugar a ácido 3,4,5-trimetoximandélico sin purificar (92,5 g). Una cristalización en tolueno dio lugar al producto puro (86,9 g), p.f. 119-123°C.
- 20 4. Se trató ácido 3,4,5-trimetoximandélico (80,5 g) con cloruro de acetilo (150 mL) a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución transparente se concentró hasta sequedad a vacío, y el residuo oleaginoso se cristalizó en tolueno (280 mL) dando lugar a ácido α -acetoxi-3,4,5-trimetoxifenilacético puro (80,9 g), p.f. 135-139°C.
- 25 5. Se hizo reaccionar una disolución de ácido α -acetoxi-3,4,5-trimetoxifenilacético (5,0 g) en diclorometano (40 mL) con 1,1'-carbonyldiimidazol (2,92 g) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución se llevó a reflujo durante 30 minutos, tras lo cual se añadió N-metil-3,4-etilendioxi-bencilamina (3,26 g) disuelta en diclorometano (10 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se lavó con ácido clorhídrico acuoso (20 mL, 1M) seguido de hidrogeno carbonato sódico acuoso (20 mL, 0,5 M). La fase orgánica se secó y se concentró hasta sequedad, dando lugar a 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-acetoxi-N-metil-N-3,4-etilendioxi-bencilacetamida sin purificar (7,27 g).
- 30 6. Se llevó a reflujo durante 6 horas una disolución de la amida procedente de la etapa 4 anterior (6,2 g) en diclorometano (60 mL) y ácido trifluoroacético (20 mL). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se cristalizó en metanol, dando lugar a 2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-6,7-etilendioxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona (4,8 g), p.f. 148-149°C.
- 35 40

Compuesto 11: 2-metil-4-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona

1. Se disolvió ácido 3,5-dicloromandélico (22,0 g, p.f. 99-104°C, a partir de tolueno), producido de acuerdo con los Métodos Generales, en metanol (500 mL) que contenía un 5% p/p de cloruro de hidrógeno. Tras dejar reposar a temperatura ambiente durante 20 horas, la mezcla se concentró hasta sequedad. El 3,5-dicloromandelato de metilo

residual sin purificar se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

2. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (9,3 g) a 0°C a una disolución de 3,5-dicloromandelato de metilo (19,0 g) y trietilamina (8,2 g) en diclorometano (150 mL). Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, tras lo cual se añadió con cuidado agua (150 mL). La fase orgánica fue separada, secada y concentrada hasta sequedad, dando lugar a 2-(3,5-diclorofenil)-2-mesiloxi-acetato de metilo (23,6 g) en forma de aceite.

3. Se trató una disolución de 2-(3,5-diclorofenil)-2-mesiloxi-acetato de metilo (8,2 g) en dimetilformamida (30 mL) con bromuro de potasio (4,0 g) a 50°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua (200 mL) y acetato de etilo (300 mL). La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con agua (2 x 200 mL) y finalmente con disolución salina saturada (200 mL). La disolución de acetato de etilo se secó y se concentró hasta sequedad dando lugar a 2-(3,5-diclorofenil)-2-bromoacetato de metilo (8 g). La filtración a través de una columna de gel de sílice usando diclorometano como eluyente dio lugar a la sustancia pura en forma de aceite (7,4 g).

4. Se calentó una mezcla de bencenotiol (2,66 g) e hidróxido potásico (1,56 g) en dioxano (200 mL) a 90°C durante una hora en atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar hasta 20 °C, se añadió una disolución de 2-(3,5-dimetoxifenil)-2-bromoacetato de metilo (7,2 g) en dioxano (50 mL) y la mezcla se llevó a reflujo durante dos horas. Adicionalmente se añadió más hidróxido de potasio (1,5 g) y se mantuvo el reflujo durante otras dos horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se particionó entre diclorometano (300 mL) y ácido clorhídrico acuoso (1M, 300 mL). La fase orgánica se secó y se concentró hasta sequedad, dando lugar al ácido 2-(3,5-diclorofenil)-2-(fenilsulfanil)-acético sin purificar. El producto no purificado se sometió a cromatografía en gel de sílice usando diclorometano, seguido de acetato de etilo, como eluyente. La fracción que contenía el producto de interés se concentró hasta sequedad, y el residuo se cristalizó en dietil éter/hexano dando lugar a ácido 2-(3,5-diclorofenil)-2-(fenil-sulfanil)-acético puro (4,5 g), p.f. 115-119°C.

5. Se trató una disolución de ácido 2-(3,5-diclorofenil)-2-(fenil-sulfanil)-acético (1,65 g) en diclorometano (50 mL) con 1,1'-carbonildiimidazol (0,90 g) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una disolución de N-metil-3-metoxi-bencilamina (1,0 g) en diclorometano (15 mL) y se continuó con la agitación durante una hora. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1M, 50 mL) e hidróxido sódico acuoso (1M, 50 mL). La fase orgánica se secó y se concentró hasta sequedad dejando N-(3-metoxi-bencil)-N-metil-2-(3,5-diclorofenil)-2-(fenilsulfanil)-acetamida (1,8 g) en forma de aceite viscoso.

6. Se calentó a reflujo durante 2 horas una mezcla del derivado de acetamida de la etapa 5 anterior (1,5 g), metaperiodato sódico (1,15 g), metanol (30 mL) y agua (20 mL). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente, dando lugar a N-(3-metoxibencil)-N-metil-2-(3,5-diclorofenil)-2-(fenilsulfanil)-acetamida (1,2 g) en forma de aceite viscoso.

7. Se añadió anhídrido trifluoroacético (1,5 mL) a una disolución de N-(3-metoxibencil)-N-metil-2-(3,5-diclorofenil)-2-(fenilsulfanil)-acetamida (1,0 g) en tetrahidrofurano (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, tras lo cual se concentró hasta sequedad. La 2-metil-4-(3,5-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolona sin purificar se usó tal cual en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

8. Se enfrió a 0°C una disolución de 2-metil-4-(3,5-diclorofenil)-4-(fenilsulfanil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolona (1,0 g) y hexahidrato de cloruro de níquel (3,8 g) en metanol-tetrahidrofurano (3:1, 50 mL). Se añadió borohidruro sódico (0,66 g) en pequeñas porciones durante 30 minutos a una temperatura que no excede de los 5°C. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se particionó entre diclorometano (200 mL) e hidróxido sódico acuoso (2M, 200 mL). La fase orgánica se secó y se concentró hasta sequedad dando lugar a 2-metil-4-(3,5-diclorofenil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona (0,7 g) sin purificar. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (8:2) como eluyente. Una cristalización en metanol dio lugar al compuesto del título puro, p.f. 163-165°C.

Compuesto 12: 2-amino-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona

1. Se sometió a reflujo durante 4 horas a una disolución de 3-metoxibenzaldehído (27,0 g) y carbazato de t-butilo (25,0 g) en tetrahidrofurano (350 mL). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad dando lugar a 3-metoxibencilidencarbazato de t-butilo (48,8 g) en forma de aceite, que se usó sin ninguna purificación adicional.

2. Se añadió una disolución de dihidrido-bis(2-metoxi-etoxi)-aluminato de sodio (66 mL de una disolución 3,5 M en tolueno) en tetrahidrofurano (15 mL) a 3-metoxi-bencilidencarbazato de t-butilo (28,8 g) disuelto en tetrahidrofurano (200 mL) a 20°C durante 45 minutos. Tras la adición, la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató con cuidado con hidróxido sódico acuoso (40 mL, 5%), tras lo que se añadió agua (200 mL) y acetato de etilo (500 mL). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró hasta sequedad dando lugar a 3-metoxi-bencilcarbazato de t-butilo (28 g) en forma de aceite.

3. Se hizo reaccionar una disolución de ácido 3,4,5-trimetoxi- α -acetiloxiacético (2,3 g) en diclorometano (20 mL) con

1,1'-carbonildiimidazol (1,1 g) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución transparente resultante se sometió a reflujo durante 30 minutos, tras lo cual se añadió 3-metoxibencilcarbazonato de t-butilo (1,3 g) disuelto en diclorometano (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, tras lo cual se lavó con ácido clorhídrico acuoso (20 mL, 1M) seguido de una disolución acuosa de hidrogeno carbonato sódico (20 mL, 0,5 M). La fase orgánica se secó y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 8/2), dando lugar a 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-acetoxi-N-(t-butil-carbamato)-N-3-metoxibencilacetamida (1,5 g) en forma de aceite.

4. La acetamida de la etapa 3 anterior (1,4 g) se disolvió en ácido trifluoroacético (15 mL) y la disolución se mantuvo a 40°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y el residuo se particionó entre ácido clorhídrico acuoso (50 mL, 2 M) y acetato de etilo (50 mL). La fase acuosa se alcalinizó con hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó y se concentró hasta sequedad, dando lugar al compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido (0,97 g). La amina se convirtió en el hidrocloreto, que se cristalizó en metanol, dando lugar a hidrocloreto de 2-amino-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona, p.f. 164-167°C.

Compuesto 13: 2-metil-4-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona

1. Se disolvió ácido 3,5-dimetoximandélico (22,0 g, p.f. 141-145°C, a partir de tolueno), producido de acuerdo a los Métodos Generales, en metanol (500 mL) que contenía un 5% p/p de cloruro de hidrógeno. Tras dejar en reposo a temperatura ambiente durante 20 horas, la mezcla se concentró hasta sequedad. El 3,5-dimetoximandelato de metilo residual no purificado se disolvió en dietil éter seco (100 mL) y se trató con tribromuro de fósforo (13,3 g) a 0°C. Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de hielo-agua (200 mL) y diclorometano (200 mL). La fase orgánica se secó y se concentró hasta sequedad, dando lugar al 2-(3,5-dimetoxifenil)-2-bromoacetato de metilo sin purificar.

2. Se calentó una mezcla de bencenotiol (5,91 g) e hidróxido potásico (3,48 g) en dioxano (200 mL) a 80°C durante una hora en atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar hasta 20°C se añadió una disolución de 2-(3,5-dimetoxifenil)-2-bromoacetato de metilo (15,0 g) en dioxano (100 mL) y la mezcla se llevó a reflujo durante dos horas. Adicionalmente se añadió más hidróxido potásico (1,5 g) y se continuó con el reflujo durante otras dos horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se particionó entre diclorometano (300 mL) y ácido clorhídrico acuoso (1M, 300 mL). La fase orgánica se secó y se concentró hasta sequedad, dando lugar a ácido 2-(3,5-dimetoxifenil)-2-(fenilsulfanil)-acético sin purificar. Una cristalización en dietil éter dio lugar al compuesto purificado (7,2 g), p.f. 124-126°C.

3. Se trató una disolución de ácido 2-(3,5-dimetoxifenil)-2-(fenil-sulfanil)-acético (6,0 g) en diclorometano (50 mL) con 1,1'-carbonildiimidazol (3,24 g) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una disolución de N-metil-3-metoxi-bencilamina (3,4 g) en diclorometano (15 mL) y se mantuvo la agitación durante una hora. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1M, 50 mL) e hidróxido sódico acuoso (1M, 50 mL). La fase orgánica se secó y se concentró hasta sequedad dando lugar a N-(3-metoxi-bencil)-N-metil-2-(3,5-dimetoxifenil)-2-(fenilsulfanil)-acetamida (9,1 g) en forma de un aceite viscoso.

4. Se calentó a reflujo durante 1,5 horas una mezcla del derivado de acetamida de la etapa 3 anterior (4,1 g), metaperiodato sódico (3,3 g), metanol (50 mL) y agua (30 mL). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente, dando lugar a N-(3-metoxibencil)-N-metil-2-(3,5-dimetoxifenil)-2-(fenilsulfanil)-acetamida (2,7 g) en forma de aceite viscoso.

5. Se añadió anhídrido trifluoroacético (3,9 mL) a una disolución de N-(3-metoxibencil)-N-metil-2-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-(fenilsulfanil)-acetamida (2,6 g) en tetrahidrofurano (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, tras lo cual se concentró hasta sequedad. Se usó la 2-metil-4-(3,5-dimetoxifenil)-4-(fenilsulfanil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona tal cual sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa.

6. Se enfrió a 0°C una disolución de 2-metil-4-(3,5-dimetoxifenil)-4-(fenilsulfanil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona (2,4 g) y hexahidrato de cloruro de níquel (8,8 g) en metanol-tetrahidrofurano (3:1, 100 mL). Se añadió borohidruro sódico (4,2 g) en pequeñas porciones durante 30 minutos a una temperatura que no excedía los 5°C. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se particionó entre diclorometano (200 mL) e hidróxido sódico acuoso (2M, 200 mL). La fase orgánica se secó y se concentró hasta sequedad dando lugar a la 2-metil-4-(3,5-dimetoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona (1,3 g). Una cristalización en metanol dio lugar al compuesto puro, p.f. 137-139°C.

Compuesto 15: (+)-2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-8-hidroxi-7-metoxi-1,4-dihidro-3 (2H)-isoquinolinona

1. Se añadió hidrocloreto de metilamina (67,5 g), hidróxido sódico (26,8 g) y tamiz molecular seco (3x3 mm, 3Å, 50 g) a una disolución de 2-isopropoxi-3-metoxibenzaldehído (119,4 g) en metanol (800 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, la disolución se enfrió hasta 0°C antes de la adición de borohidruro sódico

(18,0 g) en porciones. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, tras lo cual se concentró hasta sequedad. El residuo se partió entre diclorometano (700 mL) y una disolución acuosa de hidróxido sódico (400 mL, 2M). La fase diclorometano se separó y se extrajo con ácido clorhídrico (2 x 400 mL, 2M). La fase acuosa se alcalinizó (pH 11-12) y se extrajo con diclorometano (2 x 400 mL). La fase orgánica se secó (sulfato sódico) y se concentró hasta sequedad, dando lugar a 2-isopropoxi-3-metoxi-N-metilbencilamina (97,1 g), que se usó sin ninguna purificación adicional.

2. Se hizo reaccionar una disolución de ácido α -acetoxi-3,4,5-trimetoxifenil-acético (5,0 g) en diclorometano (40 mL) con 1,1'-carbonyldiimidazol (2,92 g) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución se sometió a reflujo durante 30 minutos, tras lo cual se añadió 2-isopropoxi-3-metoxi-N-metilbencilamina (3,26 g) disuelta en diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se lavó con ácido clorhídrico acuoso (20 mL, 1M) seguido de hidrogeno carbonato sódico acuoso (20 mL, 0,5 M). La fase orgánica se secó y se concentró a vacío, dando lugar a 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-acetoxi-N-metil-N-(2-isopropoxi-3-metoxibencil)-acetamida (7,27 g).

3. Se llevó a reflujo durante 6 horas una disolución de la amida procedente de la anterior etapa 2 (6,2 g) en diclorometano (60 mL) y ácido trifluoroacético (20 mL). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se cristalizó en metanol, dando lugar a 2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-1,4-dihidro-3(2H)-isoquinolinona (4,8 g), p.f. 128-129°C.

4. Se aislaron los enantiómeros R y S puros de 2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-8-isopropoxi-7-metoxi-1,4-dihidro-3(2H)-isoquinolinona mediante HPLC preparativa con Chiralcel OD-I CSP (20 μ M, 25 x 250 mm) usando t-butil metil éter y diclorometano (8:2) como eluyente. Los dos enantiómeros fueron recuperados como sólidos amorfos.

5. Los dos enantiómeros (0,90 g de cada uno) fueron disueltos por separado en diclorometano (50 mL) y tratados con tricloruro de boro (1M, 6 mL) a 0°C durante 5 minutos. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió agua-hielo (100 mL) y diclorometano (100 mL). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró hasta sequedad. El residuo se cristalizó en metanol, dando lugar al compuesto del título, p.f. 193-196°C, $[\alpha]_D^{20} +17,1^\circ$, c=0,75, (CHCl₃) y el enantiómero levorrotatorio, p.f. 192-195°C, $[\alpha]_D^{20} -16,8^\circ$, c=0,75, (CHCl₃).

Compuesto 16: 2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

Se añadió una disolución de dihidrido-bis(2-metoxi-etoxi)-aluminato de sodio (Red-Al, 66 mL de una disolución 3,5 M en tolueno) a 2-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3(2H)-isoquinolinona (2,4 g, compuesto 1) disuelta en tetrahydrofurano (100 mL) a 20°C. Tras la adición, la disolución se llevó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se trató cuidadosamente con una disolución acuosa de hidróxido sódico (40 mL, 5%), tras lo cual se añadió agua (100 mL) y acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró hasta sequedad. El residuo se convirtió en el hidrocloreuro, que se cristalizó en metanol, dando lugar al hidrocloreuro del compuesto del título, p.f. 201-204°C.

Compuesto 17: 1,2-dimetil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-metoxi-1,4-dihidro-3(2H)-isoquinolinona

1. Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (130 mL) a una disolución de metilamina metanólica (125 mL, 8 M) seguida de la adición de 3-metoxibenzofenona (50 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, tras lo cual se añadió cuidadosamente borohidruro sódico (12 g) a 0-5°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se añadió agua (60 mL). El precipitado inorgánico se eliminó por filtración y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se partió entre acetato de etilo (400 mL) y ácido clorhídrico acuoso (2 M, 400 mL). La fase acuosa se alcalinizó (pH 11-12) y se extrajo con diclorometano (2 x 300 mL). La fase orgánica se secó y se concentró hasta sequedad, dando lugar a 1-(3-metoxifenil)-N-metiletilamina (43,4 g) en forma de aceite viscoso.

2. Se hizo reaccionar una disolución de ácido α -acetoxi-3,4,5-trimetoxifenil-acético (7,1 g) en diclorometano (50 mL) con 1,1'-carbonyldiimidazol (4,06 g) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución se sometió a reflujo durante 30 minutos, tras lo cual se añadió 1-(3-metoxifenil)-N-metiletilamina (4,13 g) disuelta en diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se lavó con ácido clorhídrico acuoso (20 mL, 1M) seguido de hidrogeno carbonato sódico acuoso (20 mL, 0,5 M). La fase orgánica se secó y se concentró hasta sequedad, dando lugar a 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-acetoxi-N-metil-N-[1-(3-metoxifenil)-etil]-acetamida (7,27 g).

3. Una disolución de la amida procedente de la anterior etapa 2 (4,2 g) en diclorometano (60 mL) y ácido trifluoroacético (20 mL) se llevó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se analizó mediante cromatografía de gel de sílice usando como eluyente diclorometano-acetato de etilo (6:4). La primera fracción se concentró hasta sequedad y el residuo se cristalizó en metanol dando lugar al diastereómero I, p.f. 135-140°C. La tercera fracción contenía el diastereómero II, que se recuperó como un sólido amorfo.

Compuesto 18: 2-ciano-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

1. Se llevó a reflujo durante 6 horas una disolución del compuesto 16 (1,8 g) y bromuro de cianógeno (1,0 g). La disolución se evaporó hasta sequedad y el residuo se particionó entre diclorometano (100 mL) y ácido clorhídrico acuoso (2M, 100 mL). La fase orgánica se cristalizó en metanol dando lugar al compuesto del título (0,7 g), p.f. 113-116°C.

5 **Datos biológicos**

Ejemplo 19: Estudio de inhibición del crecimiento celular en las líneas celulares de cáncer humano Jurkat, MCF-7 y SK-MEL 28

Se transfirieron células MCF-7 y SK-MEL 28 (~3000 células/200 µL) a placas de 96 pocillos y se cultivaron, con o sin los compuestos de ensayo, durante 48 horas a 37°C en medio RPMI (Gibco) suplementado con un 10% de suero fetal de ternero que contenía penicilina, estreptomycin y fungizona (Amimed Ltd.). Se siguió el mismo procedimiento para células Jurkat, excepto por la densidad celular (~50000 células/200 µL) y que el tiempo de incubación se limitó a 24 horas. Al final de los tiempos de incubación, se determinó la inhibición del crecimiento celular de las líneas celulares Jurkat, SK-Mel 28 y MCF-7 mediante el uso del ensayo MTT (Sigma). Se descubrió que los compuestos de los ejemplos presentaron en los ensayos anteriores una IC₅₀ de entre 8 microgramos/mL y 3 nanogramos/mL en al menos una línea celular.

Ejemplo 20: Inhibición de la fosforilación del receptor de IGF-1 en células MCF-7 mediante el compuesto 15

Las células MCF-7 fueron puestas en ayuno de suero durante 20 horas, se trataron con el compuesto 15 durante 3 horas y finalmente se estimularon con IGF-1 10 nM durante 5 minutos. Las células fueron lisadas y los lisatos analizados mediante SDS-PAGE e inmunotinción para determinar fosfo-IGF-1R (Y1135/1136). Se descubrió que la fosforilación del receptor de IGF-1 era inhibida por la presencia del compuesto 15 de un modo dependiente de la dosis con una IC₅₀ de aproximadamente 1 µM.

Ejemplo 21: Inhibición de la fosforilización de sustrato receptor de insulina 1 (IRS-1) en células MF-55 mediante el compuesto racémico 15.

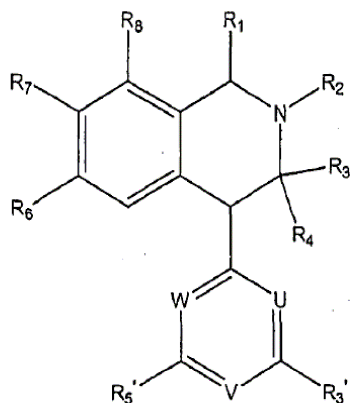
Se sometió a células MF-55 (melanoma maligno) a ayuno durante 20 horas, tras lo cual la mitad de la masa celular fue incubada con el compuesto racémico 15 (100 ng/mL) durante una hora. Tras la activación con IGF-1 (50 ng/mL) durante 5 minutos, las dos muestras de células fueron lisadas en un tampón especial (Upstate Ltd., Dundee, R.U.) que rompe la membrana celular y la cubierta del núcleo. Tras eliminar los restos celulares mediante centrifugación, los sobrenadantes fueron analizados para determinar IRS-1 desfosforilado mediante Upstate Ltd. La presencia de compuesto 15 disminuyó la cantidad de IRS-1 fosforilado en un 20% en comparación con el control. Mediante el bloqueo de la función del receptor de IGF-1, la fosforilación del sustrato receptor de insulina 1 se ve inhibida.

Ejemplo 22: Inhibición de la fosforilación de MAPK en células DU-145 mediante el compuesto 15

Se incubó células DU-145 (cáncer de próstata) durante una noche con el compuesto 15 en medio libre de suero. Tras estimulación durante 15 minutos con IGF1 (50 nM), las células fueron lisadas y los lisatos analizados mediante inmunotinción para determinar fosfo-MAPK. Se descubrió que la fosforilación de MAPK (Erk1/2) se vio inhibida por la presencia del compuesto 15 de un modo dependiente de la dosis con una IC₅₀ de aproximadamente 0,3 µM. La picropodofilina, usada como patrón, mostró una IC₅₀ de aproximadamente 5 µM.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la siguiente fórmula general (I).



(I)

en donde

- 5 R_1 designa hidrógeno; OH; CN; trifluorometilo; NH_2 ; NHCN; $NHCOCH_3$; $NHCOCH_2CH_3$; $NHCHO$; $NHCOOCH_3$; aminoalquilo (C_1-C_6); aminodialquilo (C_1-C_3); alcoxi (C_1-C_6); alquilo (C_1-C_6); carbonil- R_9 en donde R_9 designa hidrógeno; alquilo (C_1-C_6); alcoxi (C_1-C_6); alquil- $(C_1-C_6)-R_{10}$; alcoxi- $(C_1-C_6)-R_{10}$; aminoalquil- $(C_1-C_6)-R_{10}$ y aminodialquil- $(C_1-C_3)-R_{10}$ en donde R_{10} designa al menos un OMe, OEt, OPr, Oisopropilo, OH, CN, NH_2 , grupos éster con alquilo (C_1-C_3), grupos carbonato con alquilo (C_1-C_3);
- 10 R_2 designa (cuando R_3 , R_4 forma un grupo carbonilo): hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NHCN, $NHCOCH_3$, $NHCOCH_2CH_3$, $NHCHO$, $NHCOOCH_3$;
 R_2 designa (cuando $R_3=R_4=H$): hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), CN, CHO, $COOCH_3$, $COOCH_2CH_3$, $COCH_3$;
 R_3 y R_4 designan hidrógeno ó R_3 y R_4 considerados juntos forman un grupo carbonilo;
 R_6 designa hidrógeno, ó R_6 y R_7 considerados juntos forman un grupo metilendioxi o un grupo etilendioxi;
- 15 R_7 designa Me, alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_2) parcial o totalmente fluorado, OCF_3 ; trifluorometilo; SMe; SEt o R_7 y R_8 considerados juntos forman un grupo metilendioxi o un grupo etilendioxi; si R_8 es OH u OX, R_7 puede ser hidrógeno;
 R_8 designa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), OH, alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_2) parcial o totalmente fluorado, OCF_3 , trifluorometilo, halógeno u OX;
- 20 R_3' y R_5' de forma independiente designan OH, Me, Et, OMe, OMe parcial o totalmente fluorado, OCF_3 , trifluorometilo o halógeno;
U designa N o CR_2' , en donde R_2' denota hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo o halógeno;
V designa N o CR_4' , en donde R_4' denota hidrógeno, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_4) parcial o totalmente fluorado, alquilo (C_1-C_6), OH, trifluorometilo, halógeno u OX;
W designa N o CR_6' , en donde R_6' denota hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo o halógeno;
- 25 en donde OX se selecciona entre fosfato, éster, carbonato y/o poli(etilen glicoles) ligados;
y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula general (I);
siempre que cuando:
 R_1 sea H, R_2 y R_7 sean Me, R_8 y R_4' sean H, R_5' debe ser diferente de F ó Cl; o
 R_1 , R_2 y R_7 sean Me, R_8 y R_4' sean H, R_5' debe ser distinto de F; o

R₁ sea H, R₂ y R₇ sean Me, R₈ sea H y R₄' sea F, R₅' debe ser distinto de F.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₃ y R₄ considerados juntos forman un grupo carbonilo.
- 5 3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R₁ designa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) y R₂ designa hidrógeno; alquilo (C₁-C₆); CH₂CH₂N (CH₃)₂; NH₂; NHCH₃; N (CH₃)₂; NHCN; NHCOCH₃; NHCOCH₂CH₃; NHCHO ó NHCOOCH₃.
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₇ designa OMe, OCHF₂ u OEt.
- 10 5. El compuesto de acuerdo con la cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₈ designa OH; OMe; halógeno u OX.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₇ designa OMe, OCHF₂ u OEt y R₈ designa OH; OMe; halógeno u OX.
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₃' y R₅' designa de forma independiente cloro; bromo; Me; OCHF₂ u OMe.
- 15 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R₃' y R₅' son idénticos.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R₃' y R₅' designan cloro o bromo u OCHF₂.
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que U y W designan CH y V designa CR₄'.
- 20 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R₄' designa hidrógeno; cloro; bromo; Me; OMe; OCHF₂ u OX.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R₃', R₄' y R₅' designan OMe; o R₃' designa cloro y R₄' y R₅' designan OMe; o R₄' designa hidrógeno y R₃' y R₅' designan ambos cloro y bromo u OCHF₂.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que es el enantiómero 4-(R) o 4-(S).
- 25 14. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13, del cual se producen sales farmacéuticamente aceptables a partir de compuestos ácidos inorgánicos u orgánicos, o de compuestos alcalinos inorgánicos u orgánicos.
15. El compuesto tal cual se ha definido en las reivindicaciones 1 a 14, para su uso como medicamento.
16. El uso del compuesto tal cual se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad en la que la regulación a la baja o la inhibición de la expresión o de la función del receptor de IGF-1 es beneficiosa.
- 30 17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la enfermedad se selecciona entre enfermedades de proliferación celular tales como el cáncer, la aterosclerosis, la restenosis, enfermedades inflamatorias tales como la soriasis, enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide, y rechazo a trasplante.
- 35 18. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
19. Artículos que contienen el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y un agente quimioterapéutico, en forma de combinación para la administración simultánea, separada o sucesiva en la terapia de una enfermedad en la que la regulación a la baja o la inhibición de la expresión o de la función del receptor de IGF-1 es beneficiosa.
- 40 20. El uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, como una herramienta farmacológica en el desarrollo y la estandarización de sistemas de ensayo *in vitro* para la evaluación de los efectos de inhibidores de la actividad del ciclo celular en animales de laboratorio.