



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 097**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4741 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08014660 .8**
96 Fecha de presentación : **14.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **2033959**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.03.2009**

54 Título: **Derivados de tetrahidropiranoquinolina.**

30 Prioridad: **20.12.2003 DE 103 60 154**
30.01.2004 US 539961 P
27.05.2004 DE 10 2004 026 026

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.09.2011

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

72 Inventor/es: **Schiemann, Kai;**
Emde, Ulrich;
Finsinger, Dirk;
Gleitz, Johannes;
Zenke, Frank y
Reubold, Helmut

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahidropiranoquinolina

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

5 La invención tenía como cometido encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, de manera especial aquellos que pudieran ser empleados para llevar a cabo la fabricación de medicamentos.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula IA4 y a su empleo para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades, en las que juegue un papel la inhibición, la regulación y/o la modulación de las proteínas motoras mitóticas, de manera especial de la proteína motora mitótica Eg5, así como a composiciones farmacéuticas, que contienen estos compuestos.

10 En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula IA4, que inhiben, que regulan y/o que modulan de manera preferente una o varias proteínas motoras mitóticas, a composiciones, que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su empleo para el tratamiento de enfermedades y de padecimientos tales como la angiogénesis, el cáncer, la formación, el crecimiento y la propagación de tumores, la arterioesclerosis, las enfermedades oculares, la neovascularización coroidal y la retinopatía diabética, las enfermedades inflamatorias, la artritis, la neurodegeneración, la restenosis, la curación de las heridas o el rechazo de los trasplantes. De manera especial, los compuestos de conformidad con la invención son adecuados para llevar a cabo la terapia o la profilaxis de enfermedades cancerosas.

La formación y la dinámica del aparato fusiforme, que es responsable de una orientación y de una separación correcta y coordinada de los cromosomas, están reguladas, durante la mitosis, por diferentes cinesinas. Se ha observado que una inhibición específica de una proteína motora mitótica - Eg5 - conduce a un colapso de las fibras fusiformes. De aquí resulta, que los cromosomas ya no pueden dividirse de manera correcta en las células hijas. Esto conduce a una detención mitótica y, por lo tanto, provoca la muerte de la célula. Se ha descrito una regulación excesiva de la proteína motora Eg5 por ejemplo en el tejido de los tumores de mama, de pulmón y de colon. Puesto que la Eg5 ejerce una función específica para la mitosis, las células, que se dividen rápidamente, son fundamentalmente las que quedan afectadas por una inhibición de la Eg5 y no las células completamente diferenciadas. Por otra parte, la Eg5 regula de manera exclusiva el movimiento de los microtúbulos mitóticos (aparato fusiforme) y no regula el movimiento del citoesqueleto. Esto es decisivo para el perfil de los efectos secundarios de los compuestos de conformidad con la invención, puesto que, por ejemplo, no se presentan neuropatías, como las que se observan en el caso del Taxol, o únicamente se presentan de manera debilitada. Por lo tanto, la inhibición de la Eg5 por medio de los compuestos, de conformidad con la invención, constituye un concepto terapéutico relevante para el tratamiento de los tumores malignos.

En general, pueden ser tratados con los compuestos de la fórmula IA4 todos los tumores sólidos y no sólidos, tales como, por ejemplo, la leucemia monocítica, el carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe y de pulmón, entre los cuales se encuentran el adenocarcinoma pulmonar y el carcinoma pulmonar microcelular. Otros ejemplos corresponden al carcinoma de próstata, de páncreas y de mama.

Se ha encontrado, de manera sorprendente, que los compuestos, de conformidad con la invención, ejercen una inhibición específica de las proteínas motoras mitóticas, especialmente de la Eg5. Los compuestos, de conformidad con la invención, presentan de manera preferente una actividad biológica ventajosa, que puede ser demostrada fácilmente en los ensayos que han sido descritos aquí a modo de ejemplo. En tales ensayos, los compuestos de conformidad con la invención muestran y provocan, de manera preferente, un efecto inhibitorio, que se documenta usualmente por medio de los valores IC_{50} en un intervalo adecuado, de manera preferente en el intervalo micromolar y, de manera más preferente, en el intervalo nanomolar.

Tal como se ha descrito en este caso, son relevantes los efectos del compuesto de conformidad con la invención para diversas enfermedades. Por lo tanto, los compuestos, de conformidad con la invención, son útiles para la profilaxis y/o para el tratamiento de enfermedades, que queden influenciadas por una inhibición de una o varias proteínas motoras mitóticas, especialmente la Eg5.

El objeto de la presente invención está constituido, por lo tanto, por los compuestos de conformidad con la invención como medicamentos y/o como principios activos para medicamentos en el tratamiento y/o en la profilaxis de las enfermedades citadas y el empleo de los compuestos, de conformidad con la invención, para llevar a cabo la fabricación de un producto farmacéutico destinado al tratamiento y/o a la profilaxis de las enfermedades citadas así como, también, por un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades citadas, que comprende la administración de uno o de varios de los compuestos, de conformidad con la invención, a un paciente que necesite una administración de este tipo.

Puede demostrarse que los compuestos, de conformidad con la invención, presentan un efecto ventajoso en un modelo de xenotransplante tumoral.

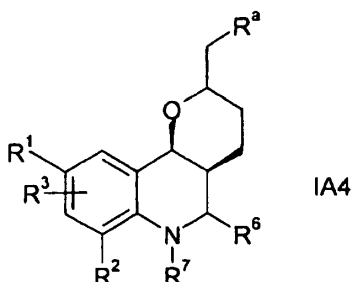
5 El huésped o el paciente puede pertenecer a cualquier especie mamífera, por ejemplo a una especie de primates, especialmente los seres humanos; los animales roedores, con inclusión del ratón, la rata y el hámster; los conejos; los caballos, las reses, los perros, los gatos, etc. Los modelos con animales son interesantes para las investigaciones experimentales, con lo que se dispone de un modelo para el tratamiento de una enfermedad de los seres humanos.

10 La susceptibilidad de una célula determinada frente al tratamiento con los compuestos, de conformidad con la invención, puede ser determinada in vitro por medio de ensayos. De manera típica, se combina un cultivo de las células con un compuesto de conformidad con la invención a diversas concentraciones durante un período de tiempo, que sea suficiente para posibilitar que los principios activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, de manera usual comprendido entre aproximadamente una hora y cuatro semanas. Para los ensayos in vitro pueden ser empleadas células cultivadas procedentes de una muestra de biopsia. A continuación se cuentan las células supervivientes, que quedan remanentes después del tratamiento.

15 La dosis varía en función del compuesto específico empleado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. De manera típica, es suficiente una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, mientras que se mantiene la capacidad de supervivencia del paciente. El tratamiento se prosigue, en general, hasta que se presente una reducción considerable, por ejemplo una reducción aproximada del 50 % como mínimo de la carga celular y puede proseguirse hasta que ya no puedan ser detectadas en el cuerpo esencialmente células no deseadas.

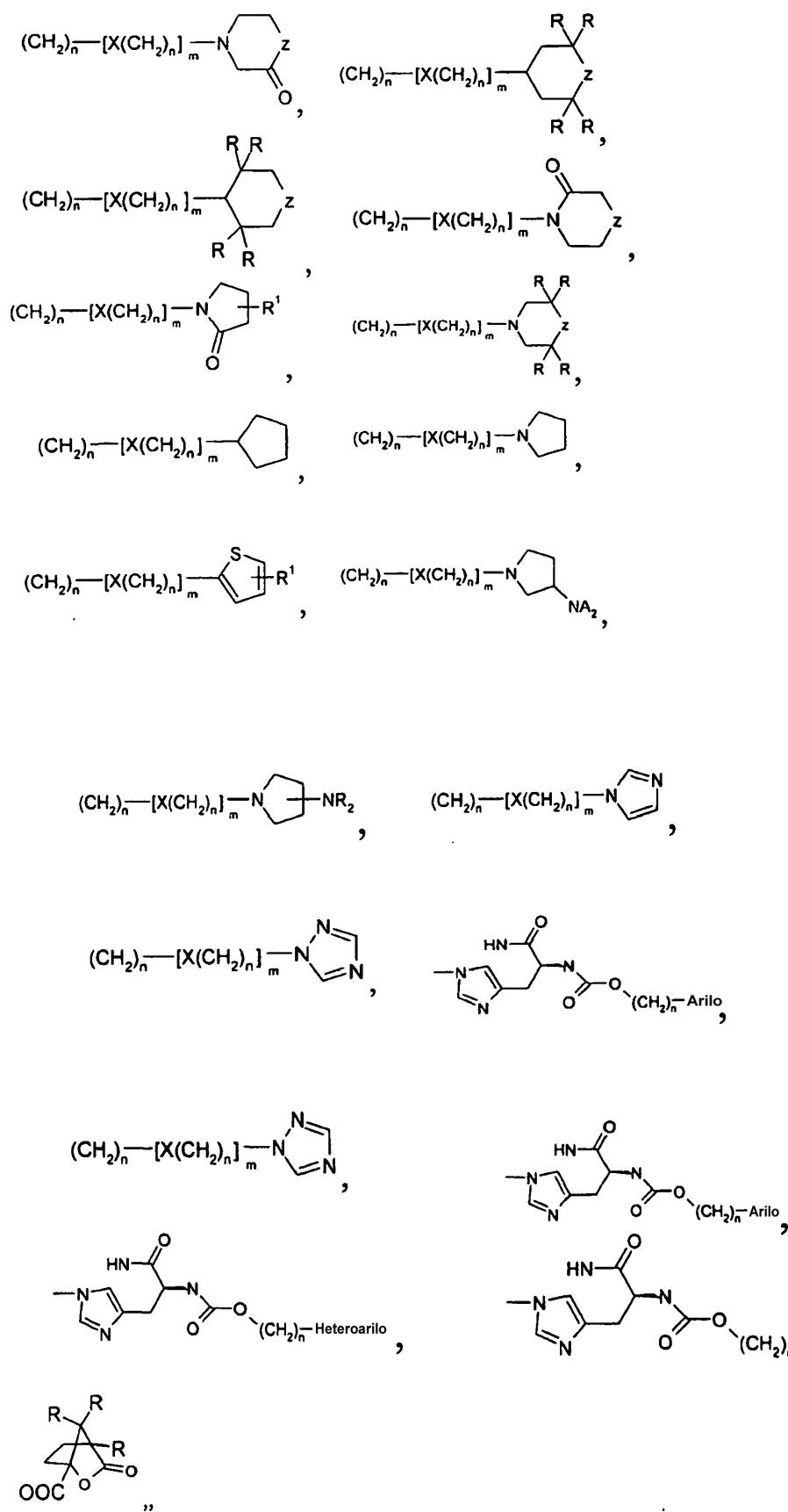
RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la fórmula IA4



en la que

- 25 R¹ significa A, CF₃, OCF₃, SA, SCN, CH₂CN, -OCO₂, Hal o SCF₃,
R² significa F o H,
R³ significa F o H,
R^a significa



- NR(CH₂)_nNR₂, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nNHCOOR]COAryl. R¹, N[CH₂(CH₂)_nOR]₂, NR(CH₂)_nNCOOR, X(CH₂)_nX(CH₂)_nXR, NR(CH₂)_nX(CH₂)_nOH, NR(CH₂)_nO(CH₂)_nOH, (CH₂)_nCOOR, O(CO)NR(CH₂)_nOR, O(CO)(CH₂)_nNR₂, NR(CH₂)_nNR₂, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_n-heteroarilo, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_n-heteroarilo, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nR¹, N(R)(CH₂)_nN(R)COOR, A XCOO(CH₂)_nNR₂, OSO₂A, OSO₂CF₃, OSO₂Ar, OCONR₂, OCH₂(CH₂)_nNR₂
- 5 R significa H o A, en el caso de restos geminales R también se significan en conjunto - (CH₂)₅-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)_n-X-(CH₂)_n o -(CH₂)_n-Z-(CH₂)_n, alquilo o cicloalquilo, pudiendo estar reemplazado uno o varios átomos de H por Hal,
- Hal significa F o Cl,
- 10 X significa O, S o NR,
- Z significa CH₂, X, CHCONH₂, CH(CH₂)_nNR₂COOR, CHNR₂COOR, NCO, CH(CH₂)_nCOOR, NCOOR, CH(CH₂)_nOH, N(CH₂)_nOH, CHNH₂, CH(CH₂)_nNR₂, CH(CH₂)_nNR₂, C(OH)R, CHNCOOR, CH(CH₂)_n-arilo, CH(CH₂)_n-heteroarilo, CH(CH₂)_nR¹, N(CH₂)_nCOOR, CH(CH₂)_nX(CH₂)_n-arilo, CH(CH₂)_nX(CH₂)_n-heteroarilo, N(CH₂)_nCONR₂, XCONR(CH₂)_nNR₂, N[(CH₂)_nXCOOR]CO(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nX-arilo, N[(CH₂)_nXR]SO₂(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nNR₂]SO₂(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_n-heteroarilo, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nX-heteroarilo, N[(CH₂)_nXR]SO₂(CH₂)_n-heteroarilo, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_n-heteroarilo, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_n-heteroarilo, N[(CH₂)_nNR₂]SO₂(CH₂)_n-heteroarilo, O(CH₂)_nNR₂, X(CH₂)_nNR₂, NCO(CH₂)_nNR₂.
- 15
- 20 R⁶ significa fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, pirimidilo, furilo o tienilo no sustituidos o sustituidos una o varias veces por Hal, por NO₂, por CN, por OH, por CF₃, por OCH(CF₃)₂, por OCOCH₃ o por A, ,
- R⁷ significa H,
- Arilo significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces por Hal, por A, por OH, por OA, por NH₂, por NO₂, por CN, por COOH, por COOA, por CONH₂, por NHCOA, por NHCONH₂, por NH₂SO₂A, por CHO, por COA, por SO₂NH₂, por SO₂A, por -CH₂-COOH o por -OCH₂-COOH,
- 25
- Heteroarilo significa un heterociclo aromático con uno núcleo o con dos núcleos, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por NO₂, por NHA, por NA₂, por OA, por COOA o por CN, con uno o con varios átomos de N, de O y/o de S,
- m significa 0, 1 o 2 y
- 30 n significa 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7,

así como sus solvatos, sus tautómeros, sus sales y sus estereoisómeros, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

- El objeto de la invención está constituido, así mismo, por las formas ópticamente activas, por los enantiómeros, por los racematos, por los diastereómeros así como por los hidratos y por los solvatos de estos compuestos. Se entenderá por solvatos de los compuestos, los productos de adición de moléculas de disolventes inertes sobre los compuestos de la fórmula IA4, que se formen como consecuencia de su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, los monohidratos o los dihidratos o los alcoholatos.
- 35

- Se han descrito compuestos similares, por ejemplo, en las publicaciones 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 han sido citados en relación con el tratamiento del cáncer y/o no contienen las características esenciales de la invención.
- 40

- El concepto de "cantidad activa" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico, que provoque una respuesta biológica o medicinal en un tejido, en un sistema, en un animal o en un ser humano, que sea buscada o pretendida, por ejemplo, por un investigador o por un médico.
- 45

Por otra parte, el concepto de "cantidad terapéuticamente activa" significa una cantidad, que provoque en un ser humano o en otro mamífero, al menos uno de los siguientes efectos (en comparación con un sujeto, que no haya recibido esta cantidad): la mejora del tratamiento curativo, la curación, la prevención o la eliminación de una

enfermedad, de un cuadro patológico, de un estado patológico, de un padecimiento, de un trastorno o de efectos secundarios o incluso la reducción del avance de una enfermedad, de un padecimiento o de un trastorno.

El concepto de "cantidad terapéuticamente activa" abarca también las cantidades, que son eficaces para aumentar o para reforzar la función fisiológica normal.

- 5 El objeto de la invención está constituido, de igual modo, por el empleo de mezclas de los compuestos de la fórmula IA4, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción de 1:1, de 1:2, de 1:3, de 1:4, de 1:5, de 1:10, de 1:100 o de 1:1.000.

De manera especialmente preferente se trata, en este caso, de mezclas de compuestos diastereómeros.

- 10 En lo que antecede y a continuación, los restos R , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , X , R^a , Z , m y n tienen los significados indicados en el caso de la fórmula IA4, en tanto en cuanto no se diga otra cosa expresamente. Cuando están presentes varias veces los restos individuales dentro de un compuesto, los restos toman, independientemente entre sí, los significados que han sido indicados,

- 15 A significa alquilo, de manera preferente no está ramificado (es lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. A significa, de manera preferente, metilo, además significa etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, igualmente significa 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, de manera más preferente significa, por ejemplo, trifluórmétilo.

- 20 De manera muy especialmente preferente, A significa alquilo con 1, con 2, con 3, con 4, con 5 o con 6 átomos de carbono, de manera preferente significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, trifluórmétilo, pentafluoretilo o 1,1,1-trifluoretilo. De igual modo, A significa cicloalquilo.

De manera preferente, cicloalquilo significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo pero, de manera especial, significa ciclopentilo.

- 25 De manera preferente, R^1 significa A, CF_3 , OCF_3 , SA, SCN, CH_2CN , $-OCHO$, Hal, SCF_3 , de manera preferente también significa t-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, isopropilo, etilo o metilo. De manera especial, R^1 significa t-butilo, isopropilo, etilo, CF_3 , metilo, Br, Cl, SCF_3 , $CH(CH_3)CH_2CH_3$, n-propilo, OCH_3 , SCH_3 , n-butilo, $-SCN$, CH_2CN . De manera especialmente preferente, R^1 significa t-butilo, isopropilo, etilo o CF_3 .

De manera preferente, R^2 significa H o F.

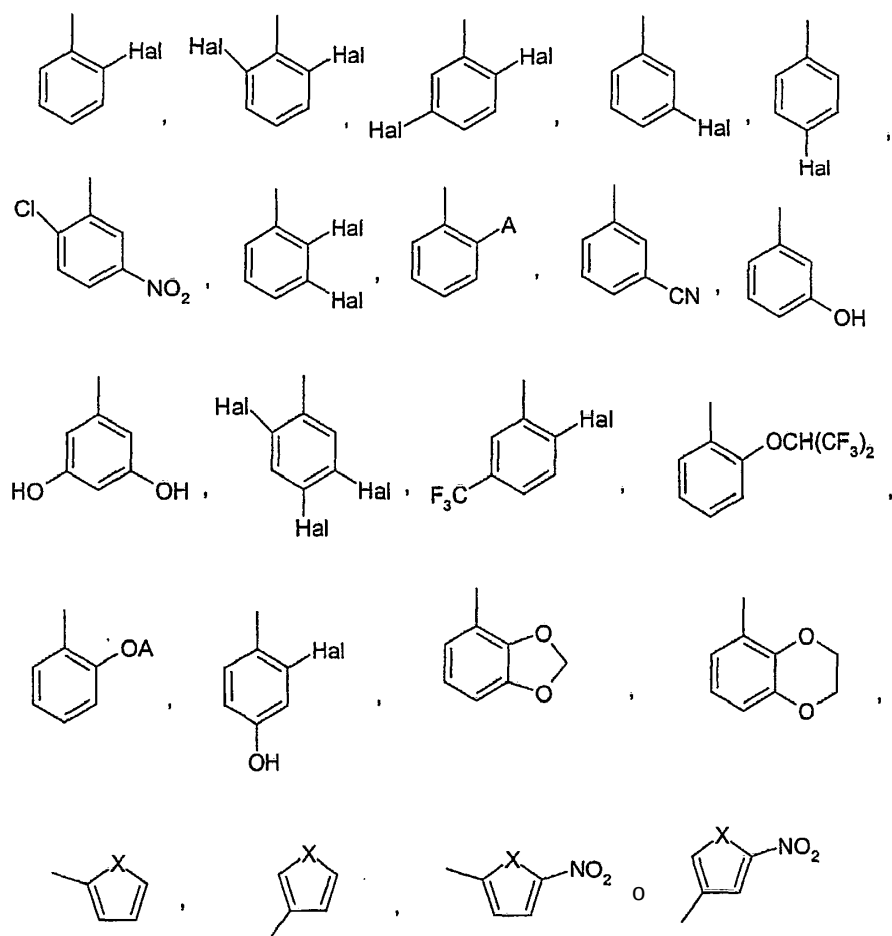
De manera preferente, R^3 se encuentra en la posición 5. De manera especial, R^3 significa H o F.

- 30 En los compuestos especialmente preferentes de la fórmula I, R^2 y R^3 presentan, simultáneamente, el significado de H. En otros compuestos preferentes de la fórmula I, uno de los restos R^2 y R^3 presenta el significado de H y el otro resto presenta el significado de F.

De manera preferente, R^a significa 1-piperazinilo, N-morfolinilo, NHR o NR_2 .

- 35 Cuando los restos y los índices estén presentes varias veces tal como, por ejemplo, n , los restos y los índices pueden tomar, independientemente entre sí, valores diferentes. En los restos R^a , n significa, de manera preferente, 2 o 0 y m significa, de manera preferente, 0.

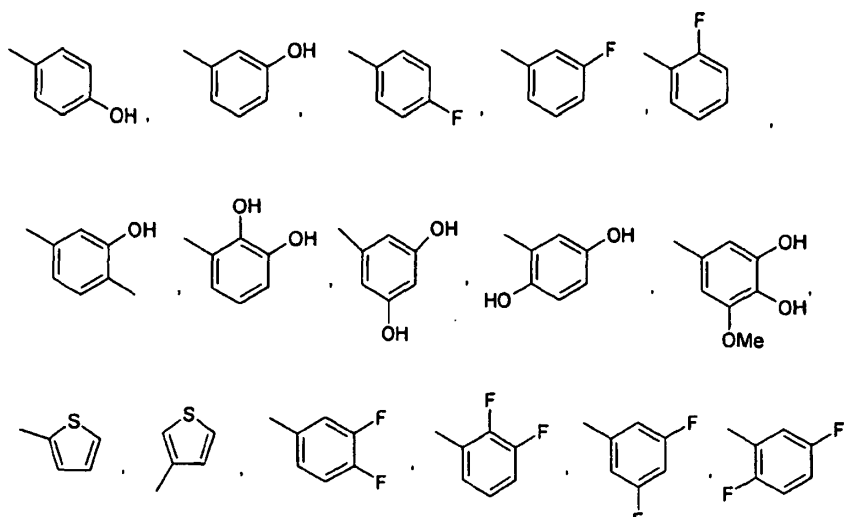
- 40 De manera preferente, R^6 significa fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, pirimidilo, furilo o tienilo no substituidos o substituidos una o varias veces por Hal, por CN, por NO_2 , por OH, por CF_3 , por $OCH(CF_3)_2$, por $OCOCH_3$ o por A. De manera preferente, R^6 no es un resto heteroaromático. De manera especial, R^6 significa uno de los grupos siguientes:



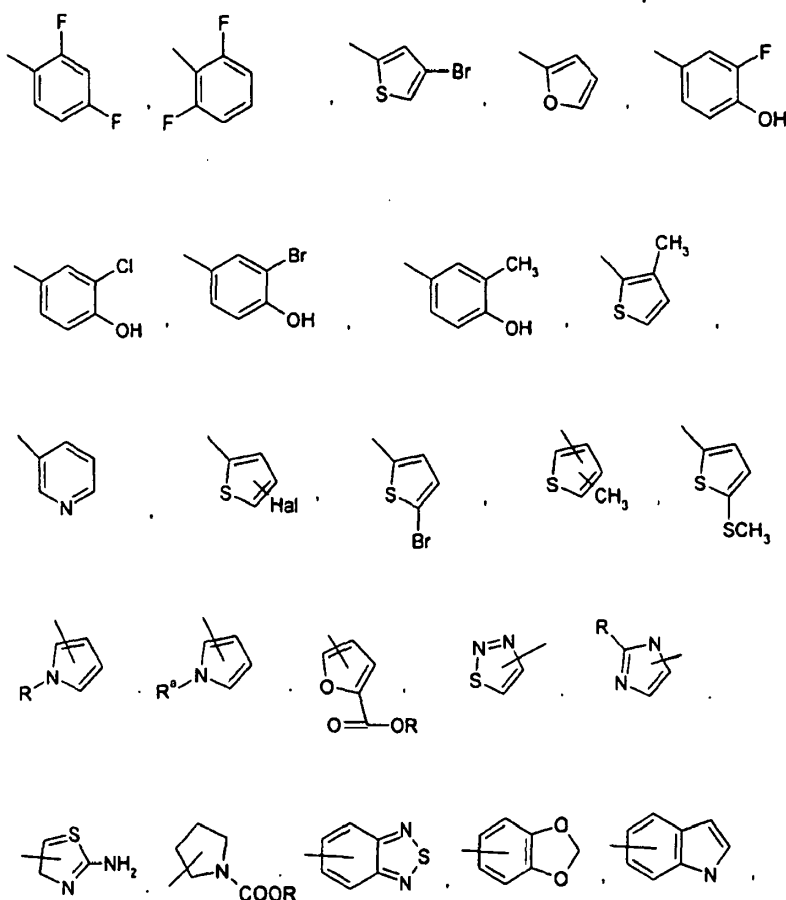
5 en los que

X significa O, S o NR y, de manera especial, significa O o S, A presenta el significado que ha sido indicado más arriba pero, de manera preferente, significa metilo y Hal significa, de manera preferente, F o Cl.

De igual modo, son especialmente preferentes los compuestos de la fórmula IA4, en la que R⁶ presenta los significados siguientes:



10



5

De manera preferente, R^7 significa H.

De manera preferente, arilo significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces por Hal, por A, por OH, por OA, por NH₂, por NO₂, por CN, por COOH, por COOA, por CONH₂, por NHCOA, por NHCONH₂, por NHSO₂A, por CHO, por COA, por SO₂NH₂, por SO₂A, por -CH₂-COOH o por -OCH₂-COOH.

- 10 Arilo significa, de manera preferente, 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-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-flúorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, de manera más preferente significa 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diflúorfenilo, 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-flúor-3-clorofenilo, 2-flúor-4-bromofenilo, 2,5-diflúor-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-flúor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

De manera preferente, heteroarilo significa un heterociclo aromático con uno o con dos núcleos, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por NO₂, por NHA, por NA₂, por OA, por COOA o por CN, con uno o con varios átomos de N. de O y/o de S.

De manera especialmente preferente, heteroarilo significa un heterociclo de un solo núcleo, saturado o aromático, con un átomo de N, de S o de O, que puede no estar substituido o que puede estar substituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por NHA, por NA_2 , por NO_2 , por COOA o por bencilo.

- Independientemente de otros substituyentes, heteroarilo no substituido 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-

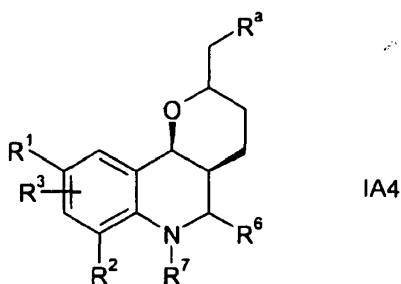
, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, de manera más preferente significa 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- 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-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzo-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de manera más preferente significa 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

- 10 De manera preferente, Hal significa F, Cl o Br, así como también significa I, de manera especialmente preferente significa F o Cl.

Para el conjunto de la invención se cumple para todos los restos, que estén presentes varias veces, que estos restos pueden ser iguales o diferentes, es decir que son independientes entre sí.

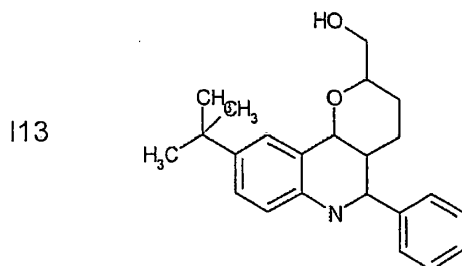
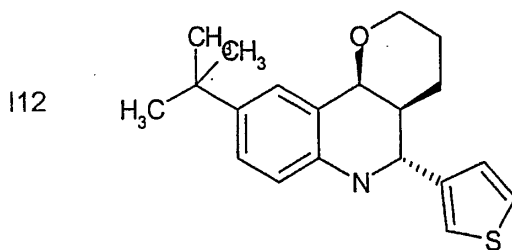
- 15 Los compuestos de la fórmula IA4 pueden tener uno o varios centros quirales y, por lo tanto, pueden presentarse en diversas formas isómeras. La fórmula I abarca todas estas formas.

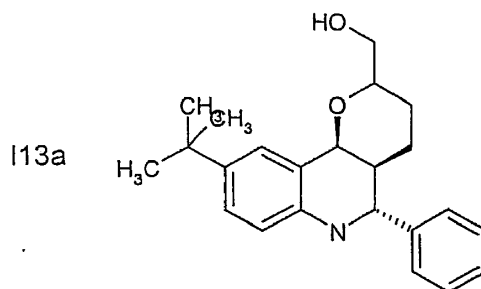
Los compuestos especialmente preferentes, son aquellos de la fórmula parcial IA4:



en la que R, Ra, R1, R2, R3, R6 y R7 presentan los significados que han sido indicados más arriba.

- 20 Por lo tanto, constituyen el objeto de la invención, de manera especial, aquellos compuestos de la fórmula IA4, en los cuales, al menos, uno de los restos citados tenga uno de los significados preferentes, que han sido citados más arriba. Algunos grupos preferentes de los compuestos pueden ser expresados por medio de las fórmulas parciales I 12 hasta 13a siguientes:





Los compuestos de la fórmula IA4 y también los productos de partida, para su obtención, se preparan, por lo demás, según métodos en sí conocidos, como los que han sido descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y concretamente bajo las condiciones de la reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones citadas. En este caso, pueden emplearse también variantes en sí conocidas, que no han sido aquí descritas con mayor detalle.

Los productos de partida pueden formarse también in situ, en caso deseado, de tal manera que no son aislados de la mezcla de la reacción sino que se hacen reaccionar inmediatamente a continuación para dar los compuestos de la fórmula IA4.

Por regla general, la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, preferentemente en presencia de un ácido protónico o de un ácido de Lewis tal como el TFA, el HFIP, las sales del bismuto(III), las sales de yterbio(III) o el CAN. El tiempo necesario para la reacción se encuentra situado, de conformidad con las condiciones empleadas, en el intervalo comprendido entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de la reacción se encuentra situada en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0° y 180°C, normalmente está situada en el intervalo comprendido entre 0° y 100°, de manera especialmente preferente está situada en el intervalo comprendido entre 15° y 135°C.

Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos tales como el hexano, el éter de petróleo, el benceno, el tolueno o el xileno; los hidrocarburos clorados tales como el tricloroetileno, el 1,2-dicloroetano, el tetracloruro de carbono, el cloroformo o el diclorometano; los nitrilos tal como el acetonitrilo; el sulfuro de carbono; los ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico o el ácido acético; los nitrocompuestos tales como el nitrometano o el nitrobenzono, o las mezclas de los disolventes citados. En caso deseado, puede ser liberado un grupo amino y/o un grupo hidroxilo, funcionalmente modificado, en un compuesto de la fórmula IA4, por solvolisis o por hidrogenólisis, según los métodos usuales. Esto puede llevarse a cabo, por ejemplo con NaOH o con KOH en agua, en agua-THF o en agua-dioxano, a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°.

La reducción de un éster, para dar el aldehído o para dar el alcohol, o la reducción de un nitrilo, para dar el aldehído o para dar la amina, se lleva a cabo según métodos como los que son conocidos por el técnico en la materia y que están descritos en los manuales de la química orgánica.

Los compuestos citados, de conformidad con la invención, pueden emplearse en su forma no salina definitiva. Por otro lado, la presente invención abarca también el empleo de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos orgánicos e inorgánicos y de diversas bases orgánicas e inorgánicas según las formas de proceder conocidas en el sector industrial. Las formas salinas de los compuestos de la fórmula IA4, farmacéuticamente aceptables, se preparan en su mayor parte de manera convencional. En tanto en cuanto el compuesto de la fórmula IA4 contenga un grupo de ácido carboxílico, podrá formarse una de sus sales adecuadas mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición con bases. Tales bases son, por ejemplo, los hidróxidos de los metales alcalinos, entre los cuales se encuentran el hidróxido de potasio, el hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; los hidróxidos de los metales alcalinotérreos tales como el hidróxido de bario y el hidróxido de calcio; los alcoholatos de los metales alcalinos, por ejemplo el metanolato de potasio y el propanolato de sodio; así como diversas bases orgánicas tales como la piperidina, la dietanolamina y la N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula IA4 pertenecen igualmente a este grupo. En el caso de determinados compuestos de la fórmula IA4 pueden formarse las sales de adición con ácidos por medio de un tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los ácidos hidrácidos halogenados tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico o el ácido yodhídrico, con otros ácidos minerales y con sus sales correspondientes tales como el sulfato, el nitrato o el fosfato y similares así como los sulfonatos de alquilarilo y de monoarilo tales como el etanosulfonato, el toluenosulfonato y el bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como el acetato, el trifluoroacetato, el tartrato, el maleato, el succinato, el citrato, el benzoato, el salicilato, el ascorbato y similares. Por lo tanto, pertenecen a las sales de adición con ácidos de los compuestos de la fórmula IA4, farmacéuticamente aceptables, las siguientes: el acetato, el adipato, el alginato, el arginato, el aspartato, el benzoato, el bencenosulfonato (besilato), el bisulfato, el bisulfito, el bromuro, el butirato, el alcanforato,

el alcanforsulfonato, el caprilato, el cloruro, el clorobenzoato, el citrato, el ciclopentanopropionato, el digluconato, el dihidrógenofosfato, el dinitrobenzoato, el dodecilsulfato, el etanosulfonato, el fumarato, el galacterato (procedente del ácido místico), el galacturonato, el glucoheptanoato, el gluconato, el glutamato, el glicerofosfato, el hemisuccinato, el hemisulfato, el heptanoato, el hexanoato, el hipurato, el hidrocloreuro, el hidrobromuro, el hidroyoduro, el 2-hidroxiitanosulfonato, el yoduro, el isetionato, el isobutirato, el lactato, el lactobionato, el malato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metafosfato, el metanosulfonato, el metilbenzoato, el monohidrógenofosfato, el 2-naftalinasulfonato, el nicotinato, el nitrato, el oxalato, el oleato, el pamoato, el pectinato, el persulfato, el fenilacetato, el 3-fenilpropionato, el fosfato, el fosfonato, el ftalato, lo cual no representa ningún tipo de limitación.

De igual modo, a las sales con bases de los compuestos de conformidad con la invención pertenecen las sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas(III), ferrosas(II), de litio, de magnesio, mangánicas(III), manganosas(II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación. Entre las sales, que han sido citadas más arriba, son preferentes el amonio; las sales de metales alcalinos de sodio y de potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos de calcio y de magnesio. A las sales de los compuestos de la fórmula IA4, que se derivan de las bases orgánicas, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables pertenecen las sales de las aminas primarias, secundarias y terciarias, las aminas substituidas, entre las cuales se encuentran también las aminas substituidas de origen natural, las aminas cíclicas así como las resinas intercambiadoras de iones básicas, por ejemplo la arginina, la betaína, la cafeína, la cloroprocaína, la colina, la N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), la dicitclohexilamina, la dietanolamina, la dietilamina, el 2-dietil-aminoetanol, el 2-dimetilaminoetanol, la etanolamina, la etilendiamina, la N-etilmorfolina, la N-etilpiperidina, la glucamina, la glucosamina, la histidina, la hidrabamina, la isopropilamina, la lidocaína, la lisina, la meglumina, la N-metil-D-glucamina, la morfolina, la piperazina, la piperidina, las resinas poliamínicas, la procaína, la purina, la teobromina, la trietanolamina, la trietilamina, la trimetilamina, la tripropilamina así como la tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

Los compuestos de la presente invención, que contengan grupos nitrogenados básicos, pueden ser cuaternizados con agentes tales como los halogenuros de alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo con el cloruro, el bromuro y el yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de terc.-butilo; los sulfatos de dialquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo el sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; los halogenuros de alquilo (con 10 a 18 átomos de carbono), por ejemplo el cloruro, el bromuro y el yoduro de decilo, de dodecilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo; así como los halogenuros de aril-alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo el cloruro de bencilo y el bromuro de fenetilo. Con estas sales pueden ser preparados compuestos, de conformidad con la invención, tanto solubles en agua así como, también, solubles en aceite.

A las sales farmacéuticas, que han sido citadas más arriba, que son preferentes, pertenecen el acetato, el trifluoracetato, el besilato, el citrato, el fumarato, el gluconato, el hemisuccinato, el hipurato, el hidrocloreuro, el hidrobromuro, el isetionato, el mandelato, la meglumina, el nitrato, el oleato, el fosfonato, el pivalato, el fosfato de sodio, el estearato, el sulfato, el sulfosalicilato, el tartrato, el tiomalato, el tosilato y la trometamina, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

Las sales de adición con ácidos de los compuestos básicos de la fórmula IA4 se preparan poniéndose en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, con lo cual se prepara la sal de manera usual. La base libre puede ser regenerada por medio de la puesta en contacto de la forma de sal con una base y del aislamiento de la base libre de manera usual. Las formas básicas libres se diferencian en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas en lo que se refiere a determinadas propiedades físicas tales como la solubilidad en los disolventes polares; en el ámbito de la invención las sales corresponden, sin embargo, por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se ha citado, se forman las sales de adición con bases de los compuestos de la fórmula IA4, farmacéuticamente aceptables, con metales o con aminas tales como los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos o con las aminas orgánicas. Los metales preferentes son el sodio, el potasio, el magnesio y el calcio. Las aminas orgánicas preferentes son la N,N'-dibenciletilendiamina, la cloroprocaína, la colina, la dietanolamina, la etilendiamina, la N-metil-D-glucamina y la procaína.

Las sales de adición con bases de los compuestos ácidos, de conformidad con la invención, se preparan por puesta en contacto de la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, con lo cual se forma la sal de manera usual. El ácido libre puede ser regenerado por medio de la puesta en contacto de la forma de sal con un ácido y el aislamiento del ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se diferencian en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes en lo que se refiere a determinadas propiedades físicas, tal como la solubilidad en los disolventes polares; en el ámbito de la invención las sales corresponden, sin embargo, por lo demás a sus correspondientes formas ácidas libres.

Cuando un compuesto, de conformidad con la invención, contenga más de un grupo, que pueda formar tales sales farmacéuticamente aceptables, la invención abarcará, también, las sales múltiples. A las formas de sales múltiples, típicas, pertenecen, por ejemplo, el bitartrato, el diacetato, el difumarato, la dimeglumina, el bifosfato, el disodio y el

trihidrocloruro, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

Con relación a lo que ha sido indicado más arriba, se entenderá por el concepto de “sal farmacéuticamente aceptable” en el presente contexto, un principio activo, que contenga un compuesto de la fórmula IA4 en la forma de una de sus sales, especialmente cuando esta forma de sal proporcione al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre del principio activo o de cualquier otra forma de sal del principio activo, que hubiera sido empleada previamente. La forma de sal, farmacéuticamente aceptable, del principio activo puede proporcionar también a este principio activo, solamente en esta forma, una propiedad farmacocinética deseada, de la que no disponía con anterioridad y puede, incluso, influenciar positivamente sobre la farmacodinámica de este principio activo, en lo que se refiere a su actividad terapéutica en el cuerpo.

- 10 El objeto de la invención está constituido, de igual modo, por los medicamentos que contengan, al menos, un compuesto de la fórmula IA4 y/o sus solvatos y sus estereoisómeros, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser administradas 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, entre 0,5 mg y 1 g, de manera preferente entre 1 mg y 700 mg, de manera especialmente preferente entre 5 mg y 100 mg de un compuesto de conformidad con la invención, de acuerdo con el estado patológico tratado, de la vía de administración y de la edad, del peso y del estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden ser administradas en forma de unidades de dosificación, que contengan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de las unidades de dosificación preferentes son aquellas, que contengan una dosis diaria o una dosis parcial, como se ha indicado más arriba, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. De igual modo, tales formulaciones farmacéuticas pueden ser preparadas con un procedimiento conocido en general en el sector industrial farmacéutico.

- 25 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser adaptadas para llevar a cabo la administración a través de cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (con inclusión de la vía bucal o bien de la vía sublingual), la vía rectal, la vía nasal, la vía tópica (con inclusión de la vía bucal, de la vía sublingual o de la vía transdérmica), la vía vaginal o la vía parenteral (con inclusión de la vía subcutánea, de la vía intramuscular, de la vía intravenosa o de la vía intradérmica). Tales formulaciones pueden ser preparadas según todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, llevándose a cabo la combinación, por ejemplo, del principio activo con el o bien con los excipientes o con el o con los productos auxiliares.

- 30 Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para llevar a cabo la administración oral, pueden ser administradas como unidades independientes, tales como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; en forma de polvo o de granulado; en forma de soluciones o de suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; en espumas comestibles o en alimentos en forma de espuma; o como emulsiones líquidas de aceite-en-agua o como emulsiones líquidas de agua-en-aceite.

- 35 De este modo, los componentes del principio activo pueden ser combinado con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, el etanol, la glicerina, el agua y similares, por ejemplo en el caso de una administración oral en forma de una tableta o de una cápsula. Los polvos son preparados por medio del desmenuzado del compuesto hasta un tamaño de finura adecuada y de la mezcla con un excipiente farmacéutico desmenuzado de manera similar, tal como por ejemplo con un hidrato de carbono comestible tal como por ejemplo el almidón o la manita. De igual modo, pueden estar presentes un producto mejorador del sabor, un agente para la conservación, un agente dispersante o un colorante.

- 45 Las cápsulas son preparadas por medio de la formación de una mezcla en estado de polvo, tal como se ha descrito más arriba y su envasado en revestimientos de gelatina moldeados. Pueden añadirse a la mezcla en estado de polvo, como paso previo al proceso de envasado, agentes para mejorar el deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo, el ácido silícico altamente dispersado, el talco, el estearato de magnesio, el estearato de calcio o el polietilenglicol en forma sólida. De igual modo, puede ser añadido un agente de desintegración o un solubilizante tal como, por ejemplo, el agar-agar, el carbonato de calcio o el carbonato de sodio, con objeto de mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingestión de la cápsula.

- 50 De igual modo, pueden incorporarse también en la mezcla, cuando esto sea deseable o necesario, agentes aglutinantes, agentes lubricantes y agentes de desintegración adecuados así como colorantes. A los agentes aglutinantes adecuados pertenecen el almidón, la gelatina, los azúcares naturales, tales como, por ejemplo, la glucosa o la beta-lactosa, los edulcorantes a partir del maíz, las gomas naturales y sintéticas, tales como, por ejemplo, la goma arábiga, el tragacanto o el alginato de sodio, la carboximetilcelulosa, el polietilenglicol, las ceras y similares. A los agentes lubricantes, que son empleados en estas formas de dosificación pertenecen el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el cloruro de sodio y similares. A los agentes de desintegración pertenecen, sin que esto represente ningún tipo de limitación, el almidón, la metilcelulosa, el agar, la bentonita, la goma de xantano y similares. Las tabletas se formulan preparándose, por ejemplo, una mezcla en estado de polvo, que se granula o que se prensa en seco, añadiéndose

- un agente lubricante y un agente de desintegración y el conjunto se prensa para dar tabletas. Se prepara una mezcla en estado de polvo por medio de la formación de una mezcla de un compuesto, desmenuzado de manera adecuada, con un diluyente o con una base, tal como se ha descrito más arriba y, en caso dado, con un agente aglutinante tal como, por ejemplo, la carboximetilcelulosa, con un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, con un
- 5 ralentizador de la disolución tal como, por ejemplo, la parafina, con un acelerador de la resorción tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o con un agente de absorción tal como, por ejemplo, la bentonita, el caolín o el fosfato dicálcico. La mezcla en estado de polvo puede ser granulada por medio de una humectación de la misma con un agente aglutinante tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones constituidas por
- 10 materiales celulósicos o por materiales polímeros y de un prensado a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación puede hacerse pasar la mezcla en estado de polvo a través de una máquina entabletadora, formándose grumos de forma irregular, que se rompen en granulados. Los granulados pueden ser engrasados por medio de la adición de ácido esteárico, de una sal de estearato, de talco o de aceite mineral, con objeto de impedir una adherencia sobre los moldes de colada para las tabletas. La mezcla engrasada se prensa entonces para dar tabletas. Los compuestos de conformidad con la invención pueden ser combinados también con un excipiente inerte
- 15 de libre fluencia y, a continuación, pueden ser prensados directamente para dar tabletas sin la realización de la fase de granulación o la fase de prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente o no transparente, constituida por un sellado formado a partir de goma laca, por una capa formada por azúcar o material polímero y por una capa brillante formada por cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos, con objeto de poder distinguir entre diversas unidades de dosificación.
- 20 Los líquidos orales tales como, por ejemplo, las soluciones, los jarabes y los elixires pueden ser preparados en forma de unidades de dosificación de tal manera, que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden ser preparados por medio de la disolución del compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires son preparados por medio del empleo de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas por medio de la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico.
- 25 De igual modo, pueden ser añadidos agentes solubilizantes y agentes emulsionantes, tales como, por ejemplo, los alcoholes isoestearílicos etoxilados y los éteres de polioxietilensorbitol, los agentes para la conservación, los aditivos para mejorar el sabor, tales como, por ejemplo, la esencia de menta piperita o los edulcorantes naturales o la sacarina u otros edulcorantes sintéticos, y similares.
- 30 Las formulaciones de las unidades de dosificación para la administración oral pueden estar incluidas, en caso dado, en microcápsulas. La formulación puede prepararse también de tal manera, que se prolongue o se retarde la liberación, tal como por ejemplo por medio del recubrimiento o de la incrustación del material en forma de partículas en polímeros, en ceras, y similares.
- Los compuestos de la fórmula IA4, así como las sales, los solvatos pueden ser administrados también en forma de sistemas de aporte en liposomas, tales como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden ser formados a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, la colesterolina, la estearilamina o las fosfatidilcolinas.
- 35 Los compuestos de la fórmula IA4 así como las sales, los solvatos pueden ser administrados también mediante el empleo de anticuerpos monoclonales a título de excipientes individuales, sobre los que son copuladas la molécula del compuesto. Los compuestos pueden estar copulados también con polímeros solubles a título de excipientes medicinales específicos. Tales polímeros pueden comprender la polivinilpirrolidona, los copolímeros de pirano, el polihidroxipropilmetacrilamidofenol, el polihidroxietilaspatoamidofenol o la polietilénóxidopolilisina, substituida con restos de palmitoilo. Así mismo, los compuestos pueden estar copulados sobre una clase de polímeros biodegradables, que sean adecuados para conseguir una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo el ácido poliláctico, la poliépsilon-caprolactona, el ácido polihidroxibutírico, los poliortoésteres, los poliacetales, los
- 40 polidihidroxi piranos, los policianoacrilatos y los copolímeros bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para llevar a cabo la administración transdérmica, pueden ser administradas en forma de emplastro autónomo para un contacto prolongado, íntimo con la epidermis del receptor. De este modo, el principio activo puede ser aportado desde el emplaste, por ejemplo, por medio de iontoforesis, como se ha descrito en general en la publicación Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).
- 50 Los compuestos farmacéuticos, adaptados para la ser administrados por vía tópica, pueden ser formulados como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, nebulizados, aerosoles o aceites.
- Las formulaciones son aplicadas, de manera preferente, en forma de ungüentos o de cremas tópicas para llevar a cabo los tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo de la boca y de la piel. Cuando se realiza la formulación para formar un ungüento, el principio activo puede ser empleado con una base para cremas parafínica o
- 55 con una base para cremas miscible con el agua. De manera alternativa, el principio activo puede ser formulado, para dar una crema, con una base para cremas de aceite-en-agua o con una base de agua-en-aceite.

A las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para llevar a cabo la aplicación tópica en el ojo, pertenecen las gotas

oculares, estando disuelto o suspendido el principio activo en un excipiente adecuado, de manera especial en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para llevar a cabo la aplicación tópica en la boca, comprenden tabletas para ser disueltas en la boca, pastillas y enjuagues bucales.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para llevar a cabo la administración rectal, pueden ser administradas en forma de supositorios o de enemas.

- 10 Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para llevar a cabo la administración nasal, en las que la sustancia excipiente es un producto sólido, contienen un polvo de tamaño grosero con un tamaño de las partículas situado, por ejemplo, en el intervalo comprendido entre 20 y 500 micras, que se administra de la misma forma y manera en la que se toma el tabaco para estornudar, es decir mediante una inhalación rápida a través de las vías nasales a partir de un recipiente con el polvo, que se mantiene próximo a la nariz. Las formulaciones adecuadas para llevar a cabo la administración en forma de aerosol nasal o de gotas nasales con un líquido como sustancia excipiente comprenden soluciones del principio activo en agua o en aceite.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para llevar a cabo la administración por inhalación, comprenden polvos o nebulizados de partículas muy finas, que pueden ser generados por medio de diversos tipos de expendedores de dosis, que se encuentran bajo presión, con aerosoles, con nebulizadores o con insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para llevar a cabo la administración vaginal, pueden ser administradas en forma de pesarios, de tampones, de cremas, de geles, de pastas, de espumas o de formulaciones en forma de aerosol.

- 20 A las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para llevar a cabo la administración parenteral, pertenecen las soluciones para inyección acuosas y no acuosas, estériles, que contengan antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales se vuelve isotónica la formulación con la sangre del receptor, que debe ser tratado; así como las suspensiones acuosas y no acuosas, estériles, que pueden contener agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden ser administradas en recipientes que contengan una dosis individual o que contengan dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados y pueden ser almacenadas en estado secado por congelación (liofilizado) de tal manera que únicamente se requiera la adición de excipientes líquidos estériles, por ejemplo agua para finalidades de inyección, inmediatamente antes de su utilización. Las soluciones para inyección y las suspensiones pueden ser preparadas, de conformidad con una receta, a partir de polvos estériles, de granulados y de tabletas.

- 30 Es evidente que las formulaciones pueden contener, además de los constituyentes citados más arriba de manera especial, otros agentes usuales en el sector industrial con relación al tipo correspondiente de la formulación; de este modo, las formulaciones adecuadas para llevar a cabo la administración oral pueden contener, por ejemplo, productos para mejorar el sabor.

- 35 Una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de la fórmula IA4 depende de una serie de factores, con inclusión, por ejemplo, de la edad y del peso del animal, del estado patológico exacto, que requiera el tratamiento, así como de su grado de gravedad, de las características de la formulación así como de la vía de administración y, por último, se determina por parte del médico o bien por el veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo, una cantidad activa de un compuesto, de conformidad con la invención, para el tratamiento del crecimiento neoplástico, por ejemplo el carcinoma del intestino grueso o el carcinoma de mama, se encuentra situada, en general, en el intervalo comprendido entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal del receptor (del mamífero) por día y, de manera especialmente típica se encuentra situada en el intervalo comprendido entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal por día. De este modo, para un mamífero adulto con un peso de 70 kg la cantidad real por día estaría comprendida, usualmente, entre 70 y 700 mg, pudiéndose administrar esta cantidad como dosis unitaria por día o, de manera usual, en una serie de dosis parciales (tal como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día de tal manera, 40 que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad activa de una sal o de un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede ser determinada como parte de la cantidad activa del compuesto, de conformidad con la invención, *per se*. Puede suponerse que son adecuadas dosificaciones similares para el tratamiento de los otros estados patológicos, que han sido citados más arriba.

- 50 De igual modo, el objeto de la invención está constituido por medicamentos, que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula IA4 y/o sus solvatos y sus estereoisómeros, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones y, al menos, otro principio activo para medicamentos.

De manera preferente, pero sin carácter exclusivo, los medicamentos de la tabla 1 se combinan con los compuestos de la fórmula IA4. Una combinación de la fórmula IA4 y los medicamentos de la tabla 1 puede ser combinada, también, con compuestos de la fórmula V.

Tabla 1.		
Agente de alquilación	Ciclofosfamida	Lomustin
	Busulfan	Procarbazin
	Ifosfamid	Altretamin
	Melphalan	Estramustínphosphat
	Hexametilmelanina	Mechlorethamin
	Thiotepa	Streptozocin
	Chlorambucil	Temozolomid
	Dacarbazin	Semustin
	Carmustin	
Agente de platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)
	Spiroplatino	Lobaplatino (Aetema)
	Carboxifalato platino	Satraplatino (Johnson
	Tetraplatino	Matthey)
	Ormiplatino	BBR-3464 (Hoffmann-La
	Iproplatino	Roche)
		SM-11355 (Sumitomo)
		AP-5280 (Access)
Antimetabolito	Azacytidin	Tomudex
	Gemcitabin	Trimetrexate
	Capecitabin	Deoxycotformycin
	5-Fluoruracil	Fludarabin
	Floxuridin	Pentostatin
	2-Clordesoxiadenosina	Raltitrexed
	6-Mercaptopurina	Hidroxiurea
	6-Tioguanina	Decitabin (SuperGen)
	Cytarabin	Clofarabin (Bioenvision)
	2-Flúordesoxicidina	Irofulven (MGI Pharma)
	Methotrexat	DMDC (Hoffmann-La
	Idatrexate	Roche)
		Ethinylcytidin (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrin	Rubitecan (SuperGen)
	Epirubicin	Exatecanmesylat (Daiichi)
	Etoposid	Quinamed (ChemGenex)
	Teniposid oder	Gimatecan (Sigma- Tau)
	Mitoxantron	Diflomotecan (Beaufour-
	Irinotecan (CPT-11)	Ipsen)

Tabla 1.		
	7-Etil-10-	TAS-103 (Taiho)
	hidroxicamptotecina	Elsamitrucin (Spectrum)
	Topotecan	J-107088 (Merck & Co)
	Dexrazoxanet	BNP-1350 (BioNumerik)
	(TopoTarget)	CKD-602 (Chong Kun
	Pixantron (Novuspharma)	Dang)
	Análogos de Rebeccamycin	KW-2170 (Kyowa Hakko)
	(Exelixis)	
	BBR-3576 (Novuspharmna)	
Antibióticos	Dactinomycin (Actinomycin D	Amonafid
antitumorales	D)	Azonafid
	Doxorubicin (Adriamycin)	Anthrapyrazol
	Deoxyrubicin	Oxantrazol
	Valrubicin	Losoxantron
	Daunorubicin	Bleomycinsulfat
	(Daunomycin)	(Blenoxan)
	Epirubicin	Bleomycinsäure
	Therarubicin	Bleomycin A
	Idarubicin	Bleomycin B
	Rubidazon	Mitomycin C
	Plicamycinp	MEN-10755 (Menarini)
	Porfiromycin	GPX-100 (Gem
	Cyanomorpholinodoxorubi	Pharmaceuticals)
	cin	
	Mitoxantron (Novantron)	
Agentes	Paclitaxel	SB 408075
antimitóticos	Docetaxel	(GlaxoSmithKline)
	Colchicin	E7010 (Abbott)
	Vinblastin	PG-TXL (Cell
	Vincristin	Therapeutics)
	Vinorelbin	IDN 5109 (Bayer)
	Vindesin	A 105972 (Abbott)
	Dolastatin 10 (NCI)	A 204197 (Abbott)
	Rhizoxin (Fujisawa)	LU 223651 (BASF)
	Mivobulin (Warner-	D24851 (ASTA Medica)
	Lambert)	ER-86526 (Eisai)
	Cemadotin (BASF)	Combretastatin A4 (BMS)
	RPR 109881A (Aventis)	Isohomohalichondrin-B

Tabla 1.		
	TXD 258 (Aventis)	(PharmaMar)
	Epothilon B (Novartis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	T 900607 (Tularik)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	T 138067 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	Cryptophycin 52 (Eli Lilly)	!DN-5109 (Indena)
	Vinflunin (Fabre)	AVLB (Prescient
	Auristatin PE (Teikoku	NeuroPharma)
	Hormone)	Azaepothilon B (BMS)
	BMS 247550 (BMS)	BNP- 7787 (BioNumerik)
	BMS 184476 (BMS)	CA-4-Prodrug (OXiGENE)
	BMS 188797 (BMS)	Dolastatin-10 (NrH)
	Taxoprexin (Protarga)	CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de	Aminoglutethimid	Exemestan
aromatasa	Letrozol	Atamestan (BioMedicines)
	Anastrozol	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestan	
Inhibidores de	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
Timidilatsintasa	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de	Trabectedin (PharmaMar)	Mafofamid (Baxter
ADN	Glufosfamid (Baxter	International)
	International)	Apaziquon (Spectrum
	Albumin + 32P (Isotope	Pharmaceuticals)
	Solutions)	O6-Benzylguanin
	Thymectacin (NewBiotics)	(Paligent)
	Edotreotid (Novartis)	
Inhibidores de	Arglabin (NuOncology	Tipifarnib (Johnson &
Farnesiltransferasa	Labs)	Johnson)
	Ionafarnib (Schering-Plough)	Perillylalkohol (DOR BioPharma)
	BAY-43-9006 (Bayer)	
Inhibidores del	CBT-1 (CBA Pharma)	Zosuquidar-Trihydrochlorid
bombeo	Tariquidar (Xenova)	(Eli Lilly)
	MS-209 (Schering AG)	Biricodar-Dicitrat (Vertex)
Inhibidores de	Tacedinalin (Pfizer)	Pivaloyloxymethylbutyrat
Histonacetiltransf erasa	SAHA (Aton Pharma)	(Titan)
	MS-275 (Schering AG)	Depsipeptid (Fujisawa)

Tabla 1.		
Inhibidores de	Neovastat (Aeterna	CMT -3 (CollaGenex)
Metalloproteínasa	Laboratories)	BMS-275291 (Celltech)
Inhibidores de	Marimastat (British	Tezacitabin (Aventis)
Ribonucleosidreductasa	Biotech)	Didox (Molecules for
	Galliummaltolat (Titan)	Health)
	Triapin (Vion)	
TNF-alfa-	Virulizin (Lorus	Revimid (Celgene)
Agonistas/Antagonistas	Therapeutics)	
	CDC-394 (Celgene)	
Antagonistas del	Atrasentan (Abbot)	YM-598 (Yamanouchi)
Receptor de Endotelina-A	ZD-4054 (AstraZeneca)	
Agonistas del receptor	Fenretinid (Johnson &	Alitretinoin (Ligand)
del ácido retínico	Johnson)	
	LGD-1550 (Ligand)	
Inmunomoduladores	Interferon	Dexosom-Therapie
	Oncophage (Antigenics)	(Anosys)
	GMK (Progenics)	Pentrix (Australian Cancer
	Vacuna contra el adenocarcinoma	Technology)
	(Biomira)	JSF-154 (Tragen)
	CTP-37 (AVI BioPharma)	Krebsimpfstoff (Intercell)
	JRX-2 (Immuno-Rx)	Norelin (Biostar)
	PEP-005 (Peplin Biotech)	BLP-25 (Biomira)
	Vacuna contra Synchrovax	MGV (Progenics)
	(CTL Immuno)	!3-Alethin (Dovetail)
	Vacuna contra el melanoma (CTL	CLL-Thera (Vasogen)
	Immuno)	
	Vacuna contra el p21-RAS	
	(GemVax)	
Agentes hormonales y	Estrógenos	Prednison
antihormonales	Estrógenos conjugados	Methylprednisolon
	Etinilestradiol	Prednisolon
	Chlortrianisen	Aminoglutethimid
	Idenestrol	Leuprolid

Tabla 1.		
	Caproato de hidroxiprogesterona	Goserelin
		Leuporelin
	Medroxiprogesterona	Bicalutamid
	Testosterona	Flutamid
	Propionato de testosterona	Octreotid
	Fluoximesterona	Nilutamid
	Metiltestosterona	Mitotan
	Dietilstilbestrol	P-04 (Novogen)
	Megestrol	2-Metoxiestradiol
	Tamoxifen	(EntreMed)
	Toremofin	Arzoxifen (Eli Lilly)
	Dexamethason	
Agentes	Talaporfin (Light Sciences)	Pd-Bacteriopheophorbid
fotodinámicos	Theralux	(Yeda)
	(Theratechnologies)	Lutetium-Texaphyrin
	Motexafin-Gadolinio	(Pharmacyclics)
	(Pharmacyclics)	Hypericin
Inhibidores de Tirosinacinasa	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
	Leflunomid	CEP- 701 (Cephalon)
	(Sugen/Pharmacia)	CEP-751 (Cephalon)
	ZDI839 (AstraZeneca)	MLN518 (Millenium)
	Erlotinib (Oncogene	PKC412 (Novartis)
	Science)	Phenoxodiol O
	Canertjnib (Pfizer)	Trastuzumab (Genentech)
	Squalamin (Genaera)	C225 (ImClone)
	SU5416 (Pharmacia)	rhu-Mab (Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	MDX-H210 (Medarex)
	ZD4190 (AstraZeneca)	2C4 (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-447 (Medarex)
	Vatalanib (Novartis)	ABX-EGF (Abgenix)
	PKI166 (Novartis)	IMC-1C11 (ImClone)
	GW2016	
	(GlaxoSmithKline)	
	EKB-509 (Wyeth)	
	EKB-569 (Wyeth)	
Agentes	SR-27897 (CCK-A-	BCX-1777 (PNP-Inhibitor,
diversos	Inhibitor, Sanofi-	BioCryst)
	Synthelabo)	Ranpirnase
	Tocladesin (agonista AMP cíclico	(Ribonuclease-Stimulans,

Tabla 1.		
	, Ribapharm)	Alfacell)
	Alvocidib (Inhibidor de CDK,	Galarubicin (RNA-
	Aventis)	Inhibidor de la síntesis, Dong-
	CV-247 (Inhibidor de COX-2,	A)
	Ivy Medical)	Tirapazamin
	P54 (Inhibidor de COX-2,	(Agente reductor, SRI
	Phytopharm)	International)
	CapCell™ (CYP450-	N-Acetilcisteina
	Stimulans, Bavarian	(Agente reductor,
	Nordic)	Zambon)
	GCS-IOO (Antagonista de gal3,	R-Flurbiprofen (Inhibidor de NF-
	GlycoGenesys)	kappaB, Encore)
	G17DT-Immunogen	3CPA (Inhibidor de NF-kappaB,
	(Inhibidor de Gastrina, Aphton)	Active Biotech)
	Efaproxiral (Oxygenador,	Seocalcitol (Agonista del receptor
	Allos Therapeutics)	de la Vitamin-D,
	PI-88 (Inhibidor de	Leo)
	Heparanasa, Progen)	131-I-TM-601 (Antagonista de
	Tesmilifen (Histamin-	ADN,
	Antagonista, YM	TransMolecular)
	BioSciences)	Eflornithin (Inhibidor de ODC,
	Histamina (Agonista del receptor de	ILEX Oncology)
	Histamina-H2,	Acido Minodrónico
	Maxim)	(Inhibidor de Osteoclastos,
	Tiazofurin (Inhibidor de IMPDH,	Yamanouchi)
	Ribapharm)	Indisulam (p53-Stimulans,
	Cilengitid (Antagonista de Integrina,	Eisai)
	Merck KGaA)	Aplidin (Inhibidor de PPT,
	SR-31747 (Antagonista de IL-1,	PharmaMar)
	Sanofi-	Rituximab (CD20-
	Synthelabo)	Anticuerpo, Genentech)
	CCI-779 (Inhibidor de mTOR-cinasa,	Gemtuzumab (CD33-
	Wyeth)	Anticuerpo, Wyeth Ayerst)
	Exisulind (Inhibidor de PDE-V,	PG2 (Reforzador de la
	Cell Pathways)	hematopoyesis,
	CP-461 (Inhibidor de PDE-V,	Pharmagenesis)
	Cell Pathways)	immunol™ (Triclosan-
	AG-2037 (Inhibidor de GART,	Enjuague oral, Endo)
	Pfizer)	Triacetyluridin (Uridin-
		Prodrug, Wellstat)

Tabla 1.		
	WX-UK1	SN-4071 (Sarkom-Mittel,
	(Inhibidor del activador plasminógeno,	Signature BioScience)
	Wilex)	TransMID-107™
	PBI-1402 (Estimulador de PMN,	(Immunotoxin, KS
	ProMetic LifeSciences)	Biomedix)
	Bortezomib (Inhibidor de proteasoma,	PCK-3145 (Promotor de
	Millennium)	la apoptosis, Procyon)
	SRL-172 (Estimulador de las célulasT,	Doranidazol (Promotor de
	SR Pharma)	la apoptosis, Pola)
	TLK-286 (Inhibidor de la glutathione-S-	CHS-828 (Agente citotóxico,
	transferasea,	Leo)
	Telik)	Acido trans-retínico
	PT-100 (Agonista del	(Diferenciador, NIH)
	factor de crecimiento, Point	MX6 (Promotor de la apoptosis,
	Therapeutics)	MAXIA)
	Midostaurin (Inhibidor de PKC,	Apomin (Promotor de la
	Novartis)	apoptosis, ILEX Oncology)
	Bryostatin-1 (Estimulador de PKC, GPC	Urocidin (Promotor de la
	Biotech)	apoptosis, Bioniche)
	CDA-II (Promotor de la apoptosis,	Ro-31-7453 (Promotor de la
	Everlife)	apoptosis, La Roche)
	SDX-101 (Favorecedor de la	Brostallicin (Favorecedor de la
	apoptosis, Salmedix)	apoptosis, Pharmacia)
	Ceflatonin (Favorecedor de la	
	apoptosis, ChemGenex)	
Agente de alquilación	Cyclophosphamid	Lomustin
	Busulfan	Procarbazine
	Ifosfamid	Altretamin
	Melphalan	Estramustinephosphate
	Hexamethylmelanina	Mechlorethamine
	Thiotepa	Streptozocin
	Chlorambucil	Temozolomide
	Dacarbazine	Semustine
	Carmustine	
Agente de platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatin	ZD-0473 (AnorMED)
	Spiroplatin	Lobaplatin (Aetema)
	Carboxifthalatoplatinoo	Satraplatinoo (Johnson
	Tetraplatinoo	Matthey)

Tabla 1.		
	Ormiplatino	BBR-3464 (Hoffmann-La
	Iproplatino	Roche)
		SM-11355 (Sumitomo)
		AP-5280 (Access)
Antimetabolito	Azacytidin	Tomudex
	Gemcitabin	Trimetrexate
	Capecitabin	Deoxycoformycin
	5-Fluoruracil	Fludarabin
	Floxuridin	Pentostatin
	2-Clordesoxiadenosina	Raltitrexed
	6-Mercaptopurina	Hidroxiurea
	6-Tioguanina	Decitabin (SuperGen)
	Cytarabin	Clofarabin (Bioenvision)
	2-Flúordesoxicidina	Irofulven (MGI Pharrna)
	Methotrexat	DMDC (Hoffmann-La
	Idatrexate	Roche)
		Ethinylcytidin (Taiho)
Inhibidores de	Amsacrin	Rubitecan (SuperGen)
Topoisomerasa	Epirubicin	Exatecanmesylat (Daiichi)
	Etoposid	Quinamed (ChemGenex)
	Teniposid o	Gimatecan (Sigma- Tau)
	Mitoxantron	Diflomotecan (Beaufour-
	Irinotecan (CPT-11)	Ipsen)
	7-Etil-10-	TAS-103 (Taiho)
	hidroxicamptotecina	Elsamitrucin (Spectrum)
	Topotecan	J-107088 (Merck & Co)
	Dexrazoxanet	BNP-1350 (BioNumerik)
	(TopoTarget)	CKD-602 (Chong Kun
	Pixantron (Novuspharrna)	Dang)
	Análogo de Rebeccamycin	KW-2170 (Kyowa Hakko)
	(Exelixis)	
	BBR-3576 (Novuspharma)	
Antibióticos	Dactinomycin (Actinomycin	Amonafid
Antitumorales	D)	Azonafid
	Doxorubicin (Adriamycin)	Anthrapyrazol
	Deoxyrubicin	Oxantrazol
	Valrubicin	Losoxantron

Tabla 1.		
	Daunorubicin	Bleomycinsulfat
	(Daunomycin)	(Blenoxan)
	Epirubicin	Bleomycinsäure
	Therarubicin	Bleomycin A
	Idarubicin	Bleomycin B
	Rubidazon	Mitomycin C
	Plicamycinp	MEN-10755 (Menarini)
	Porfiromycin	GPX-100 (Gem
	Cyanomorpholinodoxorubi	Pharmaceuticals)
	cin	
	Mitoxantron (Novantron)	
Agentes	Paclitaxel	SB 408075
Antimitóticos	Docetaxel	(GlaxoSmithKline)
	Colchicin	E7010 (Abbott)
	Vinblastin	PG-TXL (Cell
	Vincristin	Therapeutics)
	Vinorelbin	IDN 5109 (Bayer)
	Vindesin	A 105972 (Abbott)
	Dolastatin 10 (NCI)	A 204197 (Abbott)
	Rhizoxin (Fujisawa)	LU 223651 (BASF)
	Mivobulin (Wamer-	D 24851 (ASTA Medica)
	Lambert)	ER-86526 (Eisai)
	Cemadotin (BASF)	Combretastatin A4 (BMS)
	RPR 109881A (Aventis)	Isohomohalichondrin-B
	TXD 258 (Aventis)	(PharmaMar)
	Epothilon B (Novartis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	T 900607 (Tularik)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	T 138067 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	Cryptophycin 52 (Eli Lilly)	IDN-5109 (Indena)
	Vinflunin (Fabre)	AVLB (Prescient
	Auristatin PE (Teikoku	NeuroPharma)
	Hormone)	Azaepothilon B (BMS)
	BMS 247550 (BMS)	BNP- 7787 (BioNumerik)
	BMS 184476 (BMS)	CA-4-Prodrug (OXiGENE)
	BMS 188797 (BMS)	Dolastatin-10 (NrH)
	Taxoprexin (Protarga)	CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de	Aminoglutethimid	Exemestan
Aromatasa	Letrozol	Atamestan (BioMedicines)

Tabla 1.		
	Anastrozol	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestan	
Inhibidores de	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
Timidilatsintasa	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de	Trabectedin (PharmaMar)	Mafosfamid (Baxter
ADN	Glufosfamid (Baxter	International)
	International)	Apaziquon (Spectrum
	Albumin + 32P (Isotope	Pharmaceuticals)
	Solutions)	O6-Benzylguanin
	Thymectacin (NewBiotics)	(Paligent)
	Edotreotid (Novartis)	
Inhibidores de	Arglabin (NuOncology	Tipifarnib (Johnson &
Farnesiltransferasa	Labs)	Johnson)
	Ionafarnib (Schering-	Perillylalkohol (DOR
	Plough).	BioPharma)
	BAY-43-9006 (Bayer)	
Inhibidores del	CBT-1 (CBA Pharma)	Zosuquidar-Trihydrochlorid
bombeo	Tariquidar (Xenova)	(Eli Lilly)
	MS-209 (Schering AG)	Biricodar-Dicitrat (Vertex)
Inhibidores de	Tacedinalin (Pfizer)	Pivaloyloxymethylbutyrat
Histonacetiltransferasa	SAHA (Aton Pharma)	(Titan)
	MS-275 (Schering AG)	Depsipeptid (Fujisawa)
Inhibidores de	Neovastat (Aeterna	CMT -3 (CollaGenex)
Metalloproteinasa	Laboratories)	BMS-275291 (Celltech)
Inhibidores de	Marimastat (British	Tezacitabin (Aventis)
Ribonucleosidreductasa	Biotech)	Didox (Molecules for
	Galliummaltolat (Titan)	Health)
	Triapin (Vion)	
Agonistas/Antagonistas de	Virulizin (Lorus	Revimid (Celgene)
TNF-alpha	Therapeutics)	
	CDC-394 (Celgene)	
Antagonistas del receptor de	Atrasentan (Abbot)	YM-598 (Yamanouchi)
Endothelina-A	ZD-4054 (AstraZeneca)	
Agonistas del receptor del ácido	Fenretinid (Johnson &	Alitretinoin (Ligand)

Tabla 1.		
Retínico	Johnson)	
	LGD-1550 (Ligand)	
Inmunomoduladores	Interferon	Dexosom-Therapie
	Oncophage (Antigenics)	(Anosys)
	GMK (Progenics)	Pentrix (Australian Cancer
	Vacuna contra el adenocarcinoma	Technology)
	(Biomira)	JSF-154 (Tragen)
	CTP-37 (AVI BioPharma)	Vacuna contra el cáncer
	JRX-2 (Immuno-Rx)	(Intercell)
	PEP-005 (Peplin Biotech)	Norelin (Biostar)
	Vacuna contra Synchronvax	BLP-25 (Biomira)
	(CTL Immuno)	MGV (Progenics)
	Vacuna contra el melanoma (CTL	!3-Alethin (Dovetail)
	Immuno)	CLL-Thera (Vasogen)
	Vacuna contra el p21-RAS	
	(GemVax)	
Agentes hormonales y	Estrógenos	Prednisona
antihormonales	Estrógenos conjugados	Metilprednisolona
	Etinilestradiol	Prednisolona
	Chlortrianisen	Aminoglutethimid
	Idenestrol	Leuprolid
	Caproato de hidroxiprogesterona	Goserelin
		Leuporelin
	Medroxyprogesteron	Bicalutamid
	Testosterona	Flutamid
	Propionato de testosterona	Octreotid
	Fluoximesterona	Nilutamid
	Metiltestosterona	Mitotan
	Dietilstilbestrol	P-04 (Novogen)
	Megestrol	2-Metoxiestradiol
	Tamoxifen	(EntreMed)
	Toremofin	Arzoxifen (Eli Lilly)
	Dexamethason	
Agentes	Talaporfin (Light Sciences)	Pd-Bacteriopheophorbid
fotodinámicos	Theralux	(Yeda)
	(Theratechnologies)	Lutetium-Texaphyrin
	Motexafin-Gadolinium	(Pharmacyclics)

Tabla 1.		
	(Pharmacyclics)	Hypericin
Inhibidores de	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
Tirosincinasa	Leflunomid	CEP- 701 (Cephalon)
	(Sugen/Pharmacia)	CEP-751 (Cephalon)
	ZDI839 (AstraZeneca)	MLN518 (Millenium)
	Erlotinib (Oncogene	PKC412 (Novartis)
	Science)	Phenoxodiol O
	Canertjnib (Pfizer)	Trastuzumab (Genentech)
	Squalamin (Genaera)	C225 (ImClone)
	SU5416 (Pharmacia)	rhu-Mab (Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	MDX-H210 (Medarex)
	ZD4190 (AstraZeneca)	2C4 (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-447 (Medarex)
	Vatalanib (Novartis)	ABX-EGF (Abgenix)
	PKI166 (Novartis)	IMC-1C11 (ImClone)
	GW2016	
	(GlaxoSmithKline)	
	EKB-509 (Wyeth)	
	EKB-569 (Wyeth)	
Diveross	SR-27897 (CCK-A-	BCX-1777 (PNP-Inhibitor,
agentes	Inhibitor, Sanofi-	BioCryst)
	Synthelabo)	Ranpirnase (Ribonuclease-
	Tocladesin (agonista AMP	Stimulans, Alfacell)
	ciclico, Ribapharm)	Galarubicin (RNA-
	Alvocidib (Inhibidor de CDK,	Inhibidor de síntesis, Dong-A)
	Aventis)	Tirapazamin
	CV-247 (Inhibidor de COX-2,	(Agente reductor, SRI
	Ivy Medical)	International)
	P54 (Inhibidor de COX-2-,	N-Acetilcisteina
	Phytopharm)	(Agente reductor, Zambon)
	CapCell™ (CYP450-	R-Flurbiprofen (NF-
	Stimulans, Bavarian	Inhibidor de kappaB, Encore)
	Nordic)	3CPA (Inhibidor de NF-
	GCS-IOO (Antagonista de	kappaB, Active Biotech)
	gal3-,	Seocalcitol (Agonista del receptor
	GlycoGenesys)	de la vitamina-D,
	G17DT-Immunogen	Leo)
	(Inhibidor de la gastrina, Aphton)	131-I-TM-601 (Antagomista de
	Efaproxiral (Oxigenador,	ADN,
		TransMolecular)

Tabla 1.		
	Allos Therapeutics)	Eflornithin (ODC-Inhibitor,
	PI-88 (Inhibidor de la Heparanasa,	ILEX Oncology)
	Progen)	Ácido minodronico
	Tesmilifen (Antagomista de la	(Inhibidor de Osteoclastos,
	Histamina, YM	Yamanouchi)
	BioSciences)	Indisulam (p53-Stimulans,
	Histamina (Agonista del receptor de	Eisai)
	Histamina-H2,	Aplidin (Inhibidor de PPT,
	Maxim)	PharmaMar)
	Tiazofurin (Inhibidor de IMPDH	Rituximab (CD20-
	, Ribapharm)	Anticuerpo, Genentech)
	Cilengitid (Antagonista de	Gemtuzumab (CD33-
	Integrina, Merck KGaA)	Anticuerpo, Wyeth Ayerst)
	SR-31747 (Antagonista de	PG2 (Reforzador de la
	IL-1-, Sanofi-	hematopoyesis,
	Synthelabo)	Pharmagenesis)
	CCI-779 (Inhibidor de	Immunol™ (Enjuage
	mTOR-cinasa, Wyeth)	bucal de triclosano, Endo)
	Exisulind (Inhibidor de	Triacetyluridin (Uridin-
	PDE-V, Cell Pathways)	Prodrug, Wellstat)
	CP-461 (Inhibidor de PDE-V,	SN-4071 (Sarkom-Mittel,
	Cell Pathways)	Signature BioScience)
	AG-2037 (Inhibidor de	TransMID-107™
	GART, Pfizer)	(Immunotoxin, KS
	WX-UK1	Biomedix)
	(Inhibidor del activador	PCK-3145 (Favorecedor
	Plasminogeno, Willex)	de la apoptosis, Procyon)
	PBI-1402 (PMN-	Doranidazol (Favorecedor de la
	Stimulans, ProMetic	apoptosis, Pola)
	LifeSciences)	CHS-828 (agente
	Bortezomib (Inhibidor de	citotoxico, Leo)
	proteasoma, Millennium)	Ácido trans-retínico
	SRL-172 (T-Zell-	(Diferenciador, NIH)
	Stimulans, SR Pharma)	MX6 (Favorecedor de la
	TLK-286 (Inhibidor de Glutation-S-	apoptosis,
	Transferasa,	MAXIA)
	Telik)	Apomin (Favorecedor de
	PT-100	la apoptosis, ILEX Oncology)
	(Agonista del factor de	Urocidin (Favorecedor de
	crecimiento, Point	la apoptosis)
		Ro-31-7453 (Favorecedor

Tabla 1.		
	Therapeutics)	de la apoptosis, La Roche)
	Midostaurin (Inhibidor de	Brostallicin (Favorecedor
	PKC, Novartis)	de la apoptosis, Pharmacia)
	Bryostatin-1 (Estimulador de	
	PKC, GPC Biotech)	
	CDA-II (Favorecedor de la	
	apoptosis, Everlife)	
	SDX-101 (Favorecedor de la	
	apoptosis, Salmedix)	
	Ceflatonin (Favorecedor de la	
	apoptosis, ChemGenex)	

De manera preferente, los compuestos de la fórmula IA4 se combinarán con los agentes anticancerosos conocidos:

A estos agentes anticancerosos conocidos pertenecen los siguientes:

- 5 los moduladores del receptor de los estrógenos, los moduladores del receptor de los andrógenos, los moduladores del receptor de los retinoides, los citotóxicos, los agentes antiproliferantes, los inhibidores de la prenilproteínatransferasa, los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, los inhibidores de la VIH-proteasa, los inhibidores de la transcriptasa inversa así como otros inhibidores de la angiogénesis. Los compuestos, considerados aquí, son adecuados de manera especial para el empleo conjunto con la radioterapia. Los efectos sinérgicos de la
- 10 inhibición del VEGF en combinación con la radioterapia han sido descritos en el sector industrial (véase la publicación WO 00/61186).

- El concepto de "moduladores de los receptores de los estrógenos" se refiere a compuestos, que trastornan el enlace de los estrógenos sobre el receptor o bien que lo inhiben, y concretamente independientemente de la manera en que esto ocurra. A los moduladores de los receptores de los estrógenos pertenecen, por ejemplo, el Tamoxifen, el
- 15 Raloxifen, el Idoxifen, el LY353381, el LY117081, el Toremifen, el Fulvestrant, el propanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetilo, la 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y el SH646, lo cual no representa limitaciones de ningún tipo.

- El concepto de "moduladores de los receptores de los andrógenos" se refiere a los compuestos, que trastornan el enlace de los andrógenos sobre el receptor o que lo inhiben, y concretamente independientemente de la forma en que esto ocurra. A los moduladores de los receptores de los andrógenos pertenecen, por ejemplo, el Finasterid y
- 20 otros inhibidores de la 5 α -reductasa, el Nilutamid, el Flutamid, el Bicalutamid, el Liarozol y el acetato de Abirateron.

- El concepto de "moduladores de los receptores de los retinoides" se refiere a los compuestos que trastornan en enlace de los retinoides sobre el receptor o que lo inhiben, y concretamente independientemente de la forma en que esto ocurra. A los moduladores de los receptores de los retinoides pertenecen, por ejemplo, el Bexaroten, el
- 25 Tretinoin, el ácido 13-cis-retínico, el ácido 9-cis-retínico, la α -difluórmethylornitina, el ILX23-7553, la trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y la N-4-carboxifenilretinamida.

- El concepto de "citotóxicos" se refiere a aquellos compuestos que, en primer lugar conducen a la muerte celular por acción directa sobre la función celular o que inhiben la miosis celular o que la trastornan, entre los que se encuentran los agentes de alquilación, los factores necrosantes para los tumores, los agentes intercalantes, los
- 30 inhibidores de los microtúbulos y los inhibidores de la topoisomerasa.

- A los citotóxicos pertenecen, por ejemplo, el Tirapazimin, el Sertenef, el Cachectin, el Ifosfamid, el Tasonermin, el Lonidamin, el Carboplatin, el Altretamin, el Prednimustin, el Dibromdulcit, el Ranimustin, el Fotemustin, el Nedaplatin, el Oxaliplatin, el Temozolomid, el Heptaplatin, el Estramustin, el tosilato de Improsulfan, el Trofosfamid, el Nimustin, el cloruro de Dibrospidium, el Pumitepa, el Lobaplatin, el Satraplatin, el Profiromycin, el Cisplatin, el Irofulven, el
- 35 Dexifosfamid, el cis-aminodicloro(2-metilpiridin)platino, la bencilguanina, la glufosfamida, el GPX100, el tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platino(II)]bis-[diamin(cloro)platino(II)], el Diarizidinylspermin, el Arsentrioxid, la 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, el Zorubicin, el

Idarubicin, el Daunorubicin, el Bisantren, el Mitoxantron, el Pirarubicin, el Pinafid, el Valrubicin, el Amrubicin, el Antineoplaston, la 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, el Annamycin, el Galarubicin, el Elinafid, el MEN10755 y la 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonildaunorubicina (véase la publicación WO 00/50032), lo cual no representa ningún tipo de limitación.

- 5 A los inhibidores de los microtúbulos pertenecen, por ejemplo, el Paclitaxel, el sulfato de Vindesin, la 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincaleucoblastina, el Docetaxol, el Rhizoxin, el Dolastatin, el isetionato de Mivobulin, el Auristatin, el Cemadotin, el RPR109881, el BMS184476, el Vinflunin, el Cryptophycin, la 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-metoxifenil)bencenosulfonamida, el Anhydrovinblastin, la N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolin-t-butilamida, el TDX258 y el BMS188797.
- 10 Los inhibidores de la topoisomerasa son, por ejemplo, el Topotecan, el Hycaptamin, el Irinotecan, el Rubitecan, la 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-bencilidencartreusina, la 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazol[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, la 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]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, el Lurtotecan, la 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-
- 15 (20S)camptotecina, el BNP1350, el BNPI1100, el BN80915, el BN80942, el fosfato de etoposido, el Teniposid, el Sobuzoxan, el 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etoposido, el GL331, la N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, la Asulacrin, la (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-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, el 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, la 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, la 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidro-2-(2-hidroxietilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-die]-acridin-6-ona, la N-[1-
- 20 [2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, la N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, la 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y el Dimesna.

- A los "agentes antiproliferantes" pertenecen los oligonucleótidos ARN no codificantes y ADN no codificantes tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, así como los antimetabolitos tales como el Enocitabin, el Carmofur, el Tegafur, el Pentostatin, el Doxifluridin, el Trimetrexat, el Fludarabin, el Capecitabin, el Galocitabin, el
- 25 Cytarabincfosfat, el hidrato de sodio del Fosteabin, el Raltitrexed, el Paltitrexid, el Emitefur, el Tiazofurin, el Decitabin, el Nolatrexed, el Pemetrexed, el Nelzarabin, la 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, la 2'-fluormetilen-2'-desoxicitidina, la N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, la N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, el Aplidin, el Ecteinascidin, el Troxacitabine, el ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutamínico, el
- 30 Aminopterin, el 5-Flurouracil, el Alanosin, el acetato 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-ilo, el Swainsonin, el Lometrexol, el Dexrazoxan, el Methioninase, la 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y la 3-aminopiridin-2-carboxaldehído semicarbazona. Los "agentes antiproliferantes" comprenden, así mismo, otros anticuerpos monoclonales contra los factores del crecimiento como los que ya han sido indicados bajo el concepto de
- 35 "inhibidores de la angiogénesis", tal como el Trastuzumab, así como los genes supresores de los tumores, tal como el p53, que pueden ser segregados a través de la transferencia génica recombinante inducida por vía vírica (véase, por ejemplo, la patente norteamericana 6,069,134).

Es especialmente preferente el empleo del compuesto de conformidad con la invención para el tratamiento y para la profilaxis de las enfermedades tumorales.

- 40 El tumor se elige, de manera preferente, entre el grupo que comprende los tumores del epitelio plano, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y del cuello, del esófago, del cuello de la matriz, de la glándula tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.

- 45 El tumor se elige además, de manera preferente, entre el grupo formado por el adenocarcinoma de pulmón, el carcinoma pulmonar microcelular, del cáncer de páncreas, del glioblastoma, del carcinoma de colon y del carcinoma de mama.

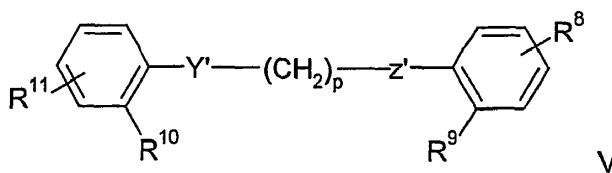
- Por otra parte, es preferente el empleo para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo o del sistema inmune, de manera preferente para el tratamiento de un tumor elegido entre el grupo formado por las leucemias mieloides agudas, de las leucemias mieloides crónicas, de las leucemias linfáticas agudas y/o de las leucemias linfáticas crónicas.
- 50

La invención abarca, así mismo, un procedimiento para el tratamiento de un paciente, que tenga un neoplasma, tal como un cáncer, mediante la administración de

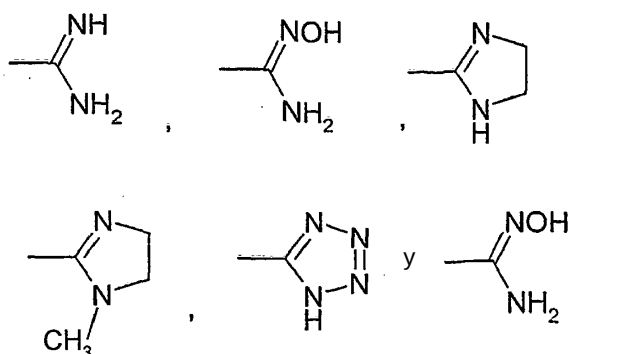
a) uno o varios compuestos de la fórmula IA4:

b) uno o varios compuestos de la fórmula V o de sus sales de adición con ácidos, de manera especial los

hidrocloruros:



- 5 en la que Y' y Z' significan respectivamente, de manera independiente entre sí, O o N, R⁶ y R⁷ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, OH, halógeno, O-alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono, OCF₃, NO₂ o NH₂, n significa un número entero comprendido entre 2 y 6, estando incluidos respectivamente y R⁸ y R⁹ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, de manera preferente un grupo situado en la posición meta o en la posición para, elegido entre:



- 10 Siendo administrados de manera simultánea el primer compuesto y el segundo o con una diferencia de 14 días entre sí, en cantidades que sean suficientes para inhibir el crecimiento del neoplasma.

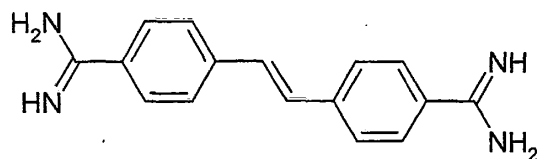
La combinación de los compuestos de la fórmula IA4 con los compuestos de la fórmula V y con otros análogos de pentamidina conduce a un efecto sinérgico en el caso de la inhibición de las neoplasias. Se han citado, por ejemplo, en la publicación WO 02058684 combinaciones que contienen los compuestos de la fórmula V.

- 15 El mecanismo de actuación de la pentamidina o de sus derivados no está aclarado totalmente en el momento actual: la pentamidina o sus derivados tienen evidentemente efectos pleiotrópos, que conduce a una disminución de la síntesis de ADN, de ARN y de proteína. Recientemente se ha descrito que la pentamidina es un inhibidor más potente de la PRL1-fosfatasa, PRL2-fosfatasa y PRL3-fosfatasa (Pathak et al., 2002) y de la tirosinafosfatasa, y su sobreexpresión va acompañada de tumores malignos neoplásicos en los seres humanos. Por otra parte, se ha descrito que la pentamidina es un medicamento que se enlaza sobre el surco menor del ADN (Puckowska et al., 2004) y puede ejercer su acción sobre la perturbación de la expresión génica y/o de la síntesis del ADN.
- 20

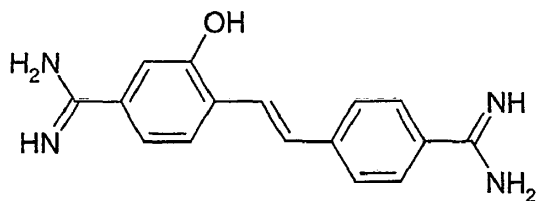
Los experimentos adjuntos muestran, que:

- Tanto la pentamidina así como, también, los compuestos de la fórmula IA4, detienen a las células en el ciclo celular G2/M.
- 25
- La combinación de pentamidina y de los compuestos de la fórmula IA4 tiene efectos aditivos hasta sinérgicos sobre la proliferación celular.

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

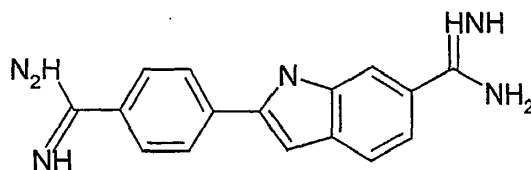


(G-1)



(G-2)

y



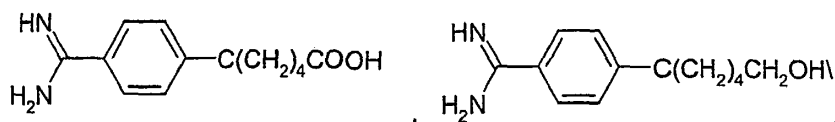
(G-3)

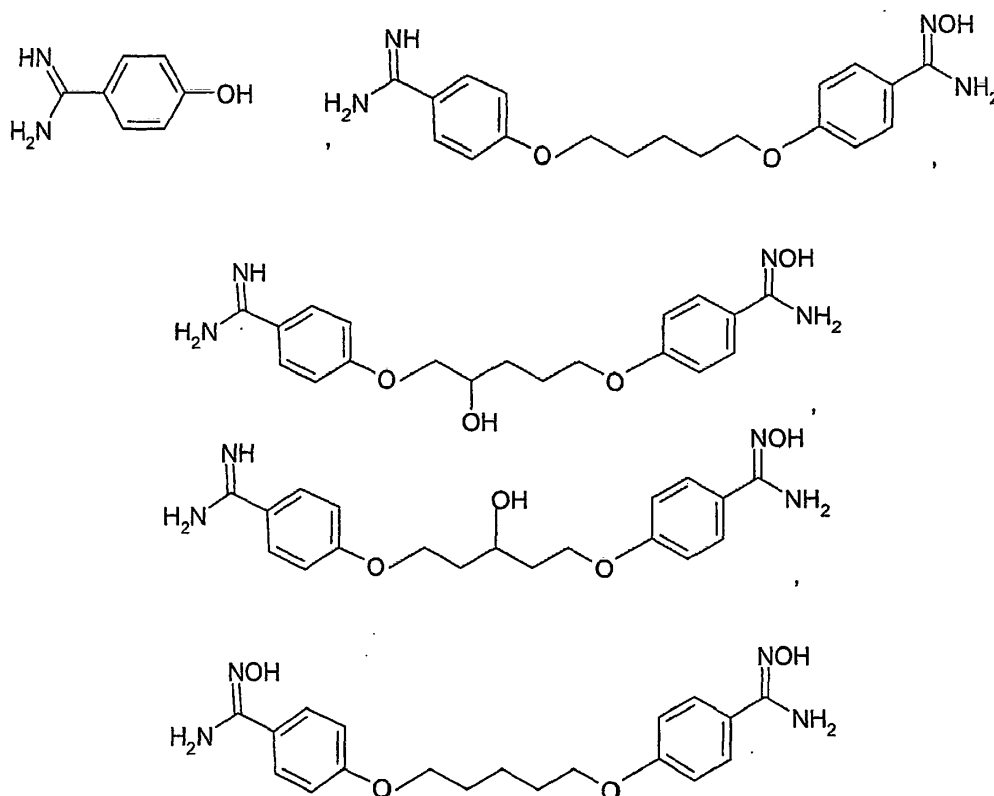
- 5 Cada unidad de amidina puede estar reemplazada, de manera independiente entre sí, por una de las unidades que han sido definidas precedentemente para R⁸ y para R¹¹. Como ocurre en el caso de los benzimidazoles y de las pentamidinas, las sales de estilbamidina, de hidroxiestilbamidina y de sus derivados de indol son adecuadas también para el procedimiento de conformidad con la invención. Las sales preferentes abarcan, por ejemplo las sales de dihidrocloruro y de metanosulfonato.
- 10 Otros análogos son, también, aquellos que quedan abarcados por una fórmula, que se preparan en una de las patentes norteamericanas U.S. Nr. 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 la solicitud de patente norteamericana con el número de publicación US 2002/0019437 A1, que quedan recogidas respectivamente en su totalidad como referencia. De manera ejemplificativa, los análogos abarcan
- 15 1,5-bis-(4'-(N-hidroxiamidino)fenoxi)pentano, el 1,3-bis-(4'-(N-hidroxiamidino)fenoxi)propano, el 1,3-bis-(2'-metoxi-4'-(N-hidroxiamidino)fenoxi)-propano, el 1,4-bis-(4'-(N-hidroxiamidino)fenoxi)butano, el 1,5-bis-(4'-(N-hidroxiamidino)fenoxi)pentano, el 1,4-bis-(4'-(N-hidroxiamidino)fenoxi)butano, el 1,3-bis-(4'-(4-hidroxiamidino)fenoxi)propano, el 1,3-bis-(2'-metoxi-4'-(N-hidroxiamidino)fenoxi)propano, el 2,5-bis-[4-amidinofenil]furano, la bis-amidoxima de 2,5-bis-[4-amidinofenil]furano, la bis-O-metilamidoxima de 2,5-bis-[4-amidinofenil]furano, la bis-O-etilamidoxima de 2,5-bis-[4-amidinofenil]furano, el 2,8-diamidinodibenzotiofeno, el 2,8-bis-(N-isopropilamidino)carbazol, el 2,8-bis-(N-hidroxiamidino)carbazol, el 2,8-bis-(2-imidazolinil)dibenzotiofeno, el 2,8-bis-(2-imidazolinil)-5,5-dioxodibenzotiofeno, el 3,7-bis-(N-hidroxiamidino)-dibenzotiofeno, el 3,7-bis-(N-isopropilamidino)dibenzotiofeno, el 3,7-bis-(N-hidroxiamidino)-dibenzotiofeno, el 3,7-diamidinodibenzotiofeno, el 3,7-dibromodibenzotiofeno, el 3,7-dicianodibenzotiofeno, el 2,8-diamidinodibenzofurano, el 2,8-di-(2-imidazolinil)dibenzofurano, el 2,8-di-(N-isopropilamidino)dibenzofurano, el 2,8-di-(N-hidroxilamidino)dibenzofurano, el 2,8-di-(2-imidazolinil)dibenzofurano, el 3,7-di-(isopropilamidino)dibenzofurano, el 3,7-di-(A-hidroxilamidino)dibenzofurano, el 2,8-dicianodibenzofurano, el 4,4'-dibromo-2,2'-dinitrobifenilo, el 2-metoxi-2'-nitro-4,4'-dibromobifenilo, el 2-metoxi-2'-amino-4,4'-dibromobifenilo, el 3,7-dibromodibenzofurano, el 3,7-dicianodibenzofurano, el 2,5-bis-(5-amidino-2-bencimidazolil)pirrol, e 2,5-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-bencimidazolil]pirrol, la 2,6-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-bencimidazolil]piridina, el 1-metil-2,5-bis-(5-amidino-2-bencimidazolil)pirrol, el 1-metil-2,5-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-bencimidazolil]pirrol, el 1-metil-2,5-bis-[5-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-2-bencimidazolil]pirrol, la 2,6-bis-(5-amidino-2-bencimidazolil)piridina, la 2,6-bis-[5-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-2-bencimidazolil]piridina, el 2,5-bis-(5-amidino-2-bencimidazolil)furano, el 2,5-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-

bencimidazolil]furano, el 2,5-bis-(5-N-isopropilamidino-2-bencimidazolil]furano, el 2,5-bis-(4-guanilfenil]furano, el 2,5-bis-(4-guanilfenil]-3,4-dimetilfurano, el 2,5-di-p-[2-(3,4,5,6-tetrahidropirimidil]fenil]furano, el 2,5-bis-[4-(2-imidazolinil]fenil]-furano, el 2,5-[bis-[4-(2-tetrahidropirimidinil]fenil]-p-(toliloxi)furano, el 2,5-[bis-[4-(2-imidazolinil]-fenil]-3-p-(toliloxi)furano, el 2,5-bis-[4-[5-(N-2-aminoetilamido)bencimidazol-2-il]fenil]furano, el 2,5-bis-[4-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-bencimidazol-2-il]fenil]furano, el 2,5-bis-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il]fenil]furano, el 2,5-bis-(4-N,N-dimetilcarboxihidrazidafenil]furano, el 2,5-bis-[4-[2-(N-2-hidroxietil)imidazolinil]fenil]furano, el 2,5-bis-[4-(N-isopropilamidino)fenil]furano, el 2,5-bis-[4-[3-(dimetilaminopropil)amidino]fenil]-furano, el 2,5-bis-[4-[N-(3-aminopropil)amidino]fenil]furano, el 2,5-bis-[2-(imidazolinil]fenil]-3,4-bis-(metoximetil]furano, el 2,5-bis-[4-N-(dimetilaminoetil)guanil]-fenilfurano, el 2,5-bis-[4-(N-2-hidroxietil)guanil]-fenil]furano, el 2,5-bis-[4-N-(ciclopropilguanil]fenil]furano, el 2,5-bis-[4-(N,N-dietilaminopropil)guanil]fenilfurano, el 2,5-bis-[4-[2-(N-etilimidazolinil]-fenil]furano, el 2,5-bis-[4-[N-(3-pentilguanil)]fenil]furano, el 2,5-bis-[4-(2-imidazolinil]fenil]-3-metoxifurano, el 2,5-bis-[4-(N-isopropilamidino)fenil]-3-metilfurano, el bis-[5-amidino-2-bencimidazolil]metano, el bis-[5-(2-imidazolil)-2-bencimidazolil]metano, el 1,2-bis-[5-amidino-2-bencimidazolil]etano, el 1,2-bis-[5-(2-imidazolil)-2-bencimidazolil]etano, el 1,3-bis-[5-amidino-2-bencimidazolil]propano, el 1,3-bis-[5-(2-imidazolil)-2-bencimidazolil]propano, el 1,4-bis-[5-amidino-2-bencimidazolil]propano, el 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-bencimidazolil]butano, el 1,8-bis-[5-amidino-2-bencimidazolil]octano, el trans-1,2-bis-[5-amidino-2-bencimidazolil]etano, el 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-bencimidazolil]-1-buteno, el 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-bencimidazolil]-2-buteno, el 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-bencimidazolil]-1-metilbutano, el 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-bencimidazolil]-2-etilbutano, el 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-bencimidazolil]-1-metil-1-buteno, el 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-bencimidazolil]-2,3-dietil-2-buteno, el 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-bencimidazolil]-1,3-butadieno, el 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-bencimidazolil]-2-metil-1,3-butadieno, el bis-[5-(2-pirimidil)-2-bencimidazolil]metano, el 1,2-bis-[5-(2-pirimidil)-2-bencimidazolil]propano, el 1,3-bis-[5-amidino-2-bencimidazolil]propano, el 1,3-bis-[5-(2-pirimidil)-2-bencimidazolil]propano, el 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-bencimidazolil]butano, el 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-bencimidazolil]-1-buteno, el 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-bencimidazolil]-2-buteno, el 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-bencimidazolil]-1-metilbutano, el 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-bencimidazolil]-2-etilbutano, el 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-bencimidazolil]-1-metil-1-buteno, el 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-bencimidazolil]-2,3-dietil-2-buteno, el 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-bencimidazolil]-1,3-butadieno y el 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-bencimidazolil]-2-metil-1,3-butadieno, la 2,4-bis-(4-guanilfenil]pirimidina, la 2,4-bis-(4-imidazolin-2-il]pirimidina, la 2,4-bis-[(tetrahidropirimidinil-2-il]fenil]pirimidina, la 2-(4-[N-i-propilguanil]fenil)-4-(2-metoxi-4-[N-i-propilguanil]fenil]pirimidina, la 4-(N-ciclopentilamidino)-1,2-fenilendiamina, el 2,5-bis-[2-(5-amidino)bencimidazoil]furano, el 2,5-bis-[2-{5-(2-imidazolino)}bencimidazoil]furano, el 2,5-bis-[2-(5-N-isopropilamidino)-bencimidazoil]furano, el 2,5-bis-[2-(5-N-ciclopentilamidino)-bencimidazoil]furano, el 2,5-bis[2-(5-amidino)bencimidazoil]pirrol, el 2,5-bis-[2-{5-(2-imidazolino)}bencimidazoil]pirrol, el 2,5-bis-[2-(5-N-isopropilamidino)-bencimidazoil]pirrol, el 2,5-bis-[2-(5-N-ciclopentilamidino)-bencimidazoil]pirrol, el 1-metil-2,5-bis-[2-(5-amidino)bencimidazoil]pirrol, el 2,5-bis-[2-{5-(2-imidazolino)}bencimidazoil]-1-metilpirrol, el 2,5-bis-[2-(5-N-ciclopentilamidino)bencimidazoil]-1-metilpirrol, el 2,5-bis-[2-(5-N-isopropilamidino)bencimidazoil]tiofeno, la 2,6-bis-[2-(5-(2-imidazolino)}bencimidazoil]piridina, la 2,6-bis-[2-(5-amidino)bencimidazoil]-piridina, el 4,4'-bis-[2-(5-N-isopropilamidino)bencimidazoil]-1,2-difeniletano, el 4,4'-bis-[2-(5-N-ciclopentilamidino)bencimidazoil]-2,5-difenilfurano, el 2,5-bis-[2-(5-amidino)bencimidazoil]benzo-[b]-furano, el 2,5-bis-[2-(5-N-ciclopentilamidino)bencimidazoil]benzo-[b]-furano, el 2,7-bis-[2-(5-N-isopropilamidino)bencimidazoil]flúor, el 2,5-bis-[4-(3-(N-morfolinopropil)-carbamoil]fenil]furano, el 2,5-bis-[4-(2-N,N-dimetilaminoetilcarbamoil]fenil]furano, el 2,5-bis-[4-(3-N,N-dimetilaminopropilcarbamoil]fenil]furano, el 2,5-bis-[4-(3-N-metil-3-N-fenilaminopropilcarbamoil]fenil]furano, el 2,5-bis-[4-(3-N,N8,N11-trimetilaminopropilcarbamoil]fenil]furano, el 2,5-bis-[3-amidinofenil]furano, el 2,5-bis-[3-(N-isopropilamidino)amidinofenil]furano, el 2,5-bis-[3-[(N-(2-dimetilaminoetil)amidino]fenil]furano, el 2,5-bis-[4-(N-2,2,2-tricloroetoxycarbonil)amidinofenil]furano, el 2,5-bis-[4-(N-tioetilcarbonil)amidinofenil]furano, el 2,5-bis-[4-(N-benciloxycarbonil)amidinofenil]furano, el 2,5-bis[4-(N-fenoxycarbonil)-amidinofenil]furano, el 2,5-bis-[4-(N-(4-flúor)-fenoxycarbonil)amidinofenil]furano, el 2,5-bis-[4-(N-(4-metoxi)fenoxycarbonil)amidinofenil]furano, el 2,5-bis-[4-(1-acetoxietoxycarbonil)amidinofenil]furano y el 2,5-bis-[4-(N-(3-flúor)fenoxycarbonil)amidinofenil]furano. Los procedimientos para la obtención de uno de los compuestos, precedentemente indicados, han sido descritos en las publicaciones de las patentes norteamericanas U.S. Nr. 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 la solicitud de patente norteamericana con el número de publicación US 2002/0019437 A1.

Los metabolitos de la pentamidina son adecuados, igualmente, en la combinación antiproliferante de conformidad con la invención. La pentamidina se metaboliza en el cuerpo rápidamente para dar al menos siete metabolitos primarios. Algunos de estos metabolitos tienen uno o varios efectos comunes con la pentamidina. Los metabolitos de la pentamidina presentan un efecto antiproliferante, cuando se combinan con un benzimidazol o con un análogo del mismo.

A continuación se han mostrado siete análogos de la pentamidina.





Las combinaciones, de conformidad con la invención, de los compuestos de la fórmula IA4 y de la fórmula V o de otros análogos y de sus metabolitos son adecuadas para el tratamiento de neoplasmas. Una terapia combinatoria puede llevarse a cabo de manera individual o en combinación con otras terapias (por ejemplo operación, irradiación, quimioterapia, terapia biológica). De manera adicional, una persona, cuyo riesgo de desarrollar un neoplasma sea grande (por ejemplo una persona que presente una predisposición genética, o una persona que haya tenido previamente un neoplasma) puede recibir un tratamiento profiláctico para inhibir o retardar la formación del neoplasma.

La combinación de la cinesin-ATPasa Eg5/KSP con los compuestos de la fórmula V, con la pentamidina, con sus análogos y/o con sus metabolitos constituye, así mismo, el objeto de la invención.

La dosificación y la frecuencia de la administración de cada compuesto de la combinación pueden ser controladas de manera independiente. A modo de ejemplo, un compuesto puede ser administrado oralmente tres veces al día, mientras que el segundo compuesto puede ser administrado por vía intramuscular una vez por día. Así mismo, los compuestos pueden ser formulados conjuntamente de tal manera, que una administración aporte ambos compuestos.

De igual modo, las combinaciones antiproliferantes, de conformidad con la invención, pueden ser preparadas como componentes de un paquete farmacéutico. Los dos medicamentos pueden formularse de manera conjunta o separada y en una cantidad de dosificación individual.

Desde otro aspecto, la invención abarca un procedimiento para el tratamiento de un paciente, que tenga un neoplasma, tal como un cáncer, mediante la administración de un compuesto de la fórmula (IA4) y (V) en combinación con un agente antiproliferante. Los agentes antiproliferantes adecuados abarcan los que han sido indicados en la tabla 1.

En lo que antecede, y a continuación, todas las temperaturas han sido indicadas en °C. En los ejemplos siguientes el concepto de "elaboración usual" significa: se añade agua, en caso necesario, se ajusta, en caso necesario, a valores del pH comprendidos entre 2 y 10, según la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o con diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación y se purifica por medio de una cromatografía sobre gel de sílice y/o por medio de una cristalización. Valores R_f sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

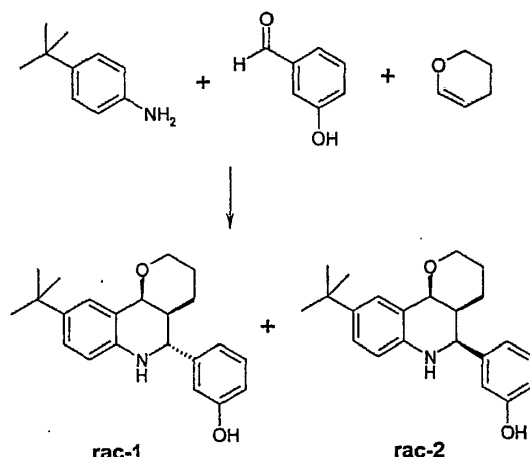
Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por choque electrónico) M⁺

FAB (bombardeo atómico rápido) (M+H)⁺

ESI (ionización por electropulverización) (M+H)⁺

APCI-MS (ionización química a la presión atmosférica -atmospheric pressure chemical ionization- = espectrometría de masas -mass spectrometry-) (M+H)⁺

5 Ejemplo 1



a. Reacción en presencia de ácido trifluoracético (TFA)

Se aportó la solución de la sal TFA de la 4-*tert*.-butilanilina en acetonitrilo (la 4-*tert*.-butilanilina (0,50 g, 3,35 mmoles) se recogió en acetonitrilo (4 ml), se enfrió a 0°C y se aportó lentamente bajo agitación TFA (0,38 g, 3,35 mmoles) rápidamente a una solución, enfriada a 0°C, de 3-hidroxibenzaldehído (0,41 g, 3,35 mmoles) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0,28 g, 3,35 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) y se continuó agitando durante otros 60 minutos a esta temperatura. La solución de la reacción se concentró por evaporación hasta sequedad y se separó por medio de una cromatografía en columna. Se obtuvo un producto sólido incoloro (620 mg, 1,84 mmoles, 55 %), que se manifestó como mezcla de isómeros del correspondiente compuesto racémico *trans/cis* en la proporción de 13:1.

Para llevar a cabo la separación de los isómeros *cis/trans* se recogió el producto sólido en HCl 0,1 N en isopropanol (20 ml), se aportaron, respectivamente, 100 ml de dietiléter y de ciclohexano y se llevó a cabo la cristalización durante la noche a 4°C. El producto sólido incoloro se separó por filtración, se lavó con un poco de dietiléter y se secó. Se pudieron obtener 570 mg (1,52 mmoles) del hidrocloreto del compuesto rac-1 incoloro. Las lejías madre se concentraron por evaporación a sequedad por rotación y se purificó el isómero *cis* por medio de una cromatografía en columna y se transformó en el hidrocloreto (70 mg, 0,19 mmoles de un producto sólido incoloro).

Se separaron cantidades menores del rac-1 y del rac-2 por medio de una HPLC quiral (2x Chiralpak AD 20 µm, eluyente: metanol) en los correspondientes enantiómeros y se transformaron de nuevo en los hidrocloretos.

b. Reacción en presencia de hexafluorisopropanol (HFIP)

Con el fin de obtener mayores rendimientos del isómero *cis*, se empleó hexafluorisopropanol (HFIP) en lugar del TFA.

Se disolvieron 4-*tert*.-butilanilina (0,50 g, 3,35 mmoles), 3-hidroxibenzaldehído (0,41 g, 3,35 mmoles) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0,28 g, 3,35 mmoles) en acetonitrilo (1 ml), a la temperatura ambiente se agregó, gota a gota, HFIP (0,56 g, 3,35 mmoles) y se continuó agitando durante otras 18 horas a la temperatura ambiente. La solución de la reacción se concentró por evaporación hasta sequedad y se separó por medio de una cromatografía en columna. Se obtuvo un producto sólido incoloro (485 mg, 1,44 mmoles, 43 %), que se manifestó como mezcla de isómeros del correspondiente compuesto racémico *trans/cis* en la relación de 1:1,6. Se llevó a cabo una separación de los isómeros como se ha descrito en a.).

c. Reacción en presencia de cloruro de bismuto(III)

Se aportaron a una suspensión de BiCl₃ (0,21 g, 0,67 mmoles) y de sulfato de sodio anhidro (0,40 g) en acetonitrilo (2 ml), a la temperatura ambiente, 3-hidroxibenzaldehído (0,41 g, 3,35 mmoles) y 4-*tert*.-butilanilina (0,50 g, 3,35 mmoles) disueltos, respectivamente, en acetonitrilo (1 ml) y se agitó durante 10 minutos a la temperatura ambiente.

A continuación se añadió, gota a gota, 3,4-dihidro-2H-pirano (0,28 g, 3,35 mmoles) a la temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 minutos a la temperatura ambiente. La solución de la reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró por evaporación hasta sequedad y se purificó por medio de una cromatografía en columna. Se obtuvo un producto sólido incoloro (850 mg, 2,51 mmoles, 75 %), que se manifestó como mezcla de isómeros del correspondiente compuesto racémico *trans/cis* en la relación de 1:1,1. Se llevó a cabo una separación de los isómeros como se ha descrito en a.).

d. Reacción en presencia de triflato de yterbio(III)

Se aportaron a una suspensión de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0,42 g, 0,67 mmoles) y de sulfato de sodio anhidro (0,40 g) en acetonitrilo (2 ml), a la temperatura ambiente, 3-hidroxibenzaldehído (0,41 g, 3,35 mmoles) y 4-*terc.*-butilanilina (0,50 g, 3,35 mmoles) disueltos, respectivamente, en acetonitrilo (1 ml) y se agitó durante 10 minutos a la temperatura ambiente. A continuación se añadió, gota a gota, 3,4-dihidro-2H-pirano (0,28 g, 3,35 mmoles) a la temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 minutos a la temperatura ambiente. La solución de la reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró por evaporación hasta sequedad y se purificó por medio de una cromatografía en columna. Se obtuvo un producto sólido incoloro (780 mg, 2,31 mmoles, 69 %), que se manifestó como mezcla de isómeros del correspondiente compuesto racémico *trans/cis* en la relación de 1:1,3. Se llevó a cabo una separación de los isómeros como se ha descrito en a.).

e. Reacción en presencia de triflato de escandio(III)

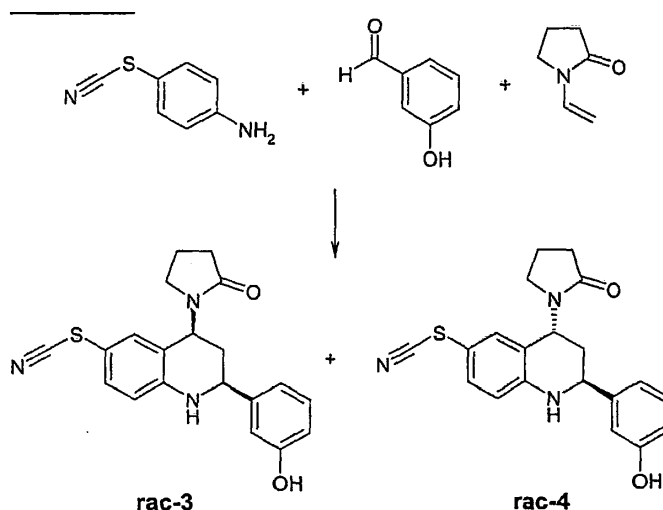
Se aportaron a una suspensión de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0,33 g, 0,67 mmoles) y de sulfato de sodio anhidro (0,40 g) en acetonitrilo (2 ml), a la temperatura ambiente, 3-hidroxibenzaldehído (0,41 g, 3,35 mmoles) y 4-*terc.*-butilanilina (0,50 g, 3,35 mmoles) disueltos, respectivamente, en acetonitrilo (1 ml) y se agitó durante 10 minutos a la temperatura ambiente. A continuación se añadió, gota a gota, 3,4-dihidro-2H-pirano (0,28 g, 3,35 mmoles) a la temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 minutos a la temperatura ambiente. La solución de la reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró por evaporación hasta sequedad y se purificó por medio de una cromatografía en columna. Se obtuvo un producto sólido incoloro (620 mg, 1,44 mmoles, 55 %), que se manifestó como mezcla de isómeros del correspondiente compuesto racémico *trans/cis*. Se llevó a cabo una separación de los isómeros como se ha descrito en a.).

f. Reacción en presencia de nitrato amoniacérico(IV) (CAN)

Se aportó CAN (0,37 g, 0,67 mmoles) a una solución de 3-hidroxibenzaldehído (0,41 g, 3,35 mmoles), 4-*terc.*-butilanilina (0,50 g, 3,35 mmoles) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0,28 g, 3,35 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) a la temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró por evaporación hasta sequedad y se purificó por medio de una cromatografía en columna. Se obtuvo un producto sólido incoloro (237 mg, 0,70 mmoles, 21 %), que manifestó como mezcla de isómeros del correspondiente compuesto racémico *trans/cis* en la relación de 5:1.

Se llevó a cabo una separación de los isómeros como se ha descrito en a.).

Ejemplo 2



a. Reacción en presencia de ácido trifluoracético (TFA)

Se aportó la solución de la sal de TFA de la 4-tiocianatoanilina en acetonitrilo (la tiocianatoanilina (0,46 g, 3,06 mmoles) se recogió en acetonitrilo (4 ml), se enfrió a 0°C y se aportó lentamente el TFA (0,35 g, 3,06 mmoles) bajo agitación) rápidamente a una solución, enfriada a 0°C, de 3-hidroxibenzaldehído (0,37 g, 3,06 mmoles) y de 1-vinil-2-pirrolidinona (0,34 g, 3,06 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) y se continuó agitando durante otros 60 minutos a esta temperatura y durante 18 horas a la temperatura ambiente. La solución de la reacción se concentró por evaporación, se recogió con un poco de acetato de etilo y se cristalizó con dietiléter. Se obtuvo un producto sólido incoloro (390 mg, 1,06 mmoles, 35 %), que se manifestó como isómero *cis*.

Para llevar a cabo la separación de los isómeros *cis/trans* se concentró el filtrado por evaporación hasta sequedad y se purificó por medio de una cromatografía en columna. Se obtuvo el isómero *trans* como producto sólido incoloro (160 mg, 0,44 mmoles, 14 %),

Se separaron cantidades menores de rac-3 y de rac-4 por medio de una HPLC quirál (2x Chiralpak AD 20 µm, eluyente: metanol) en los enantiómeros correspondientes y se transformaron en los hidroclouros.

De manera análoga, se obtienen, por medio del empleo de los correspondientes precursores, los siguientes compuestos de conformidad con la invención. Los tiempos de retención indicados se obtuvieron en este caso bajo las condiciones siguientes:

Método A:

Merck Hitachi LaChrom
Gradiente 9 min
Velocidad de flujo: 1,5 ml/min de 80:20 a 0:100 (en el transcurso de 6 min), 0:100 (1 min), retorno a 80:20 (en el transcurso de 1 min), agua / acetonitrilo
Agua + TFA (0,1 % vol)
Acetonitrilo + TFA (0,1 % vol)
Columna: LichroCART 125-4 RP- LiChrospher 60, RP-select-B (5 µm/60 mm)
Longitud de onda: 220 nm

Método B:

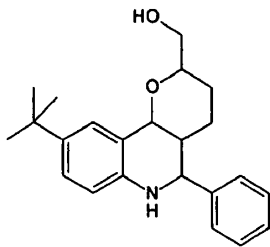
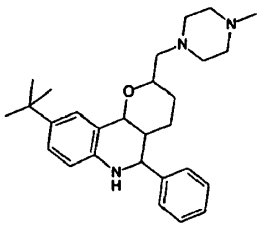
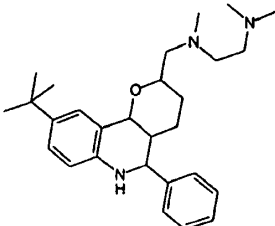
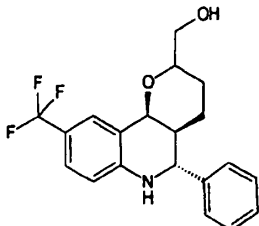
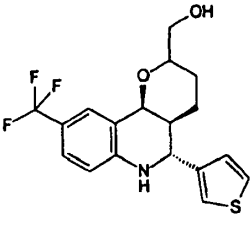
Merck Hitachi LaChrom
Gradiente 9 min
Velocidad de flujo: 1,5 ml/min de 80:20 a 0:100 (en el transcurso de 6 min), 0:100 (1 min), retorno a 80:20 (en el transcurso de 0,8 min), agua / acetonitrilo
Agua + TFA (0,1 % vol)
Acetonitrilo + TFA (0,1 % vol)
Columna: Lichrospher RP-select-B (5 µm/125 mm)
Longitud onda: 220 nm

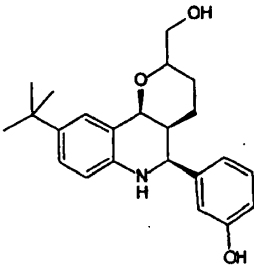
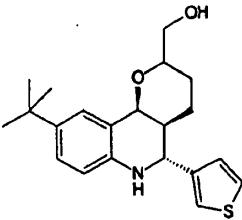
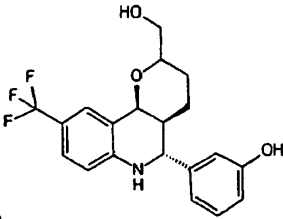
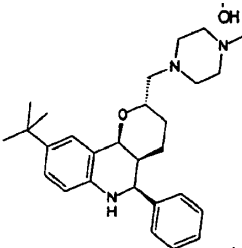
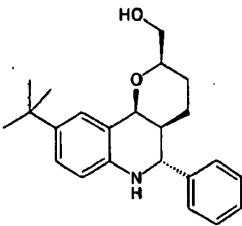
Método C:

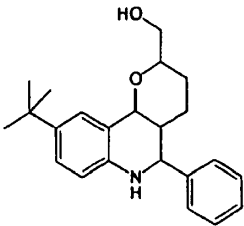
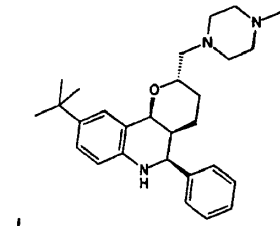
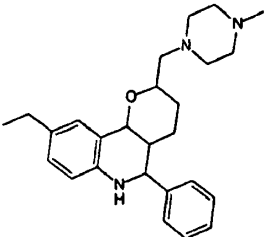
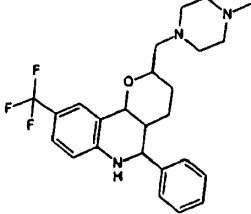
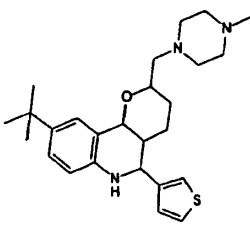
Agilent 1100 Series
Gradiente 3,5 min
Velocidad de flujo: 2 ml/min de 80:20 a 0:100 (en el transcurso de 2,3 min), 0:100 (0,5 min), retorno a 80:20, agua / acetonitrilo
Agua + TFA (0,1 % vol)
Acetonitrilo + TFA (0,1 % vol)
Columna: β-Test research sample, Chromolith Performance RP-18e (3 µm/100 mm)

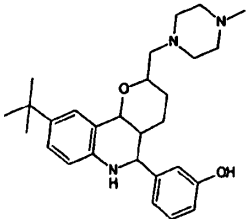
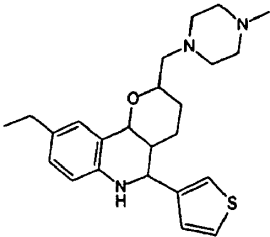
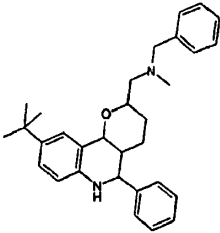
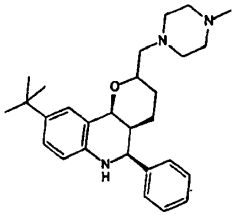
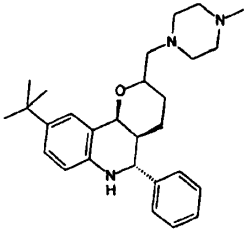
Ejemplos 60-649

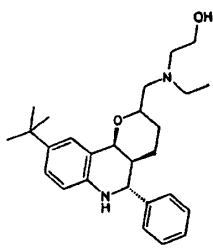
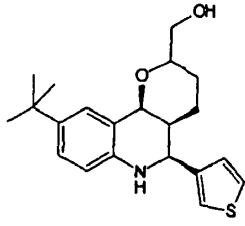
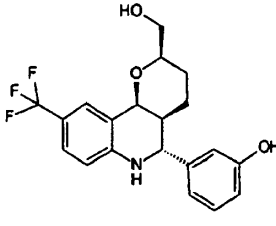
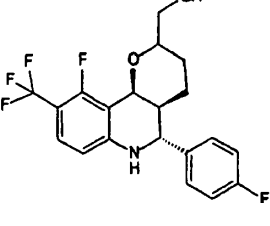
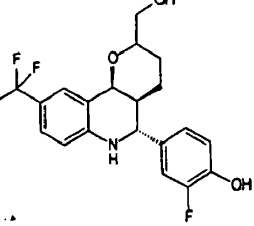
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
(60)		352	5,17/ 5,33	A

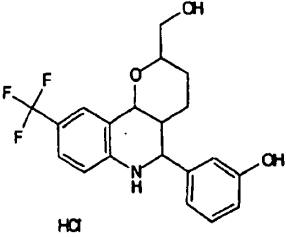
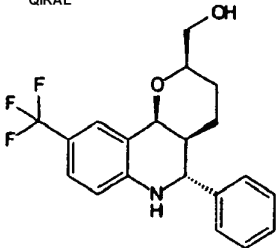
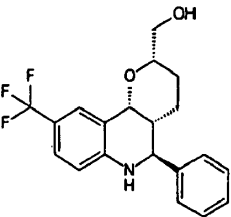
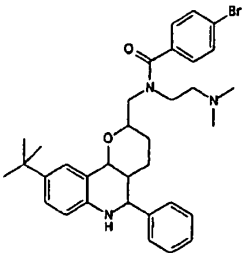
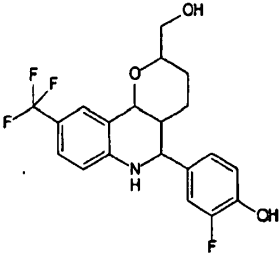
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
				
(89)		435	3,95	A
(96)		437	4,03/ 4,13	A
(120)		364	5,20/ 5,39	A
(121)		370	5,25	A
(122)		368	4,69	A

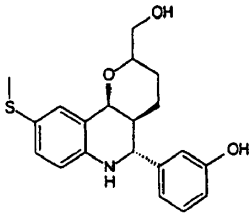
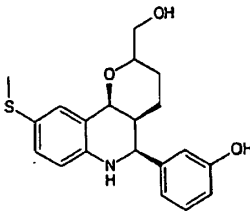
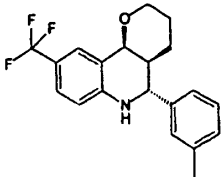
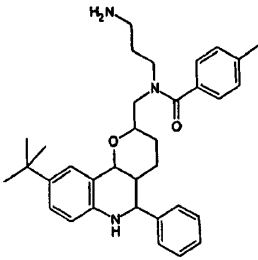
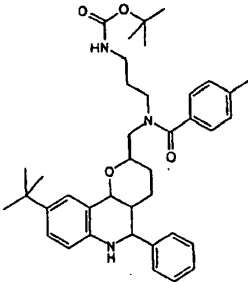
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
				
(126)		359	4,88	A
(127)		380	4,72	A
(133)		435	3,97	A
(137)		352	5,15	A
(138)		352	5,15/ 5,33	A

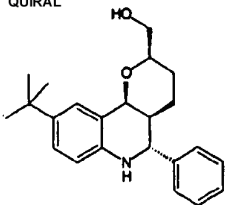
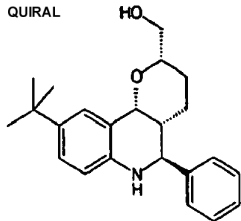
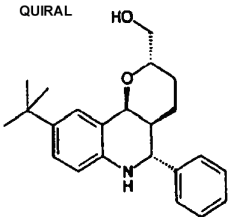
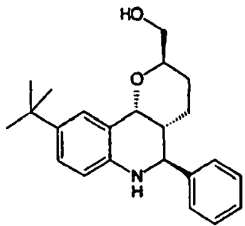
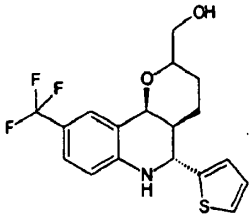
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
				
(139)		435	3,97	A
(145)		407	3,65	A
(146)		447	3,76/ 4,03	A
(147)		441	3,73/ 3,79	A
(148)		451	3,49	A

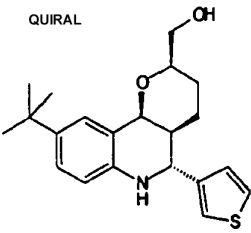
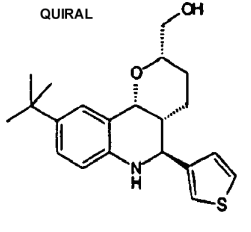
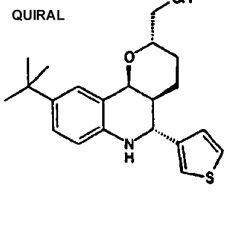
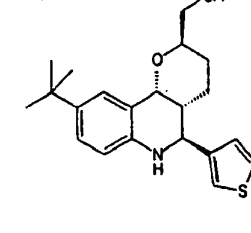
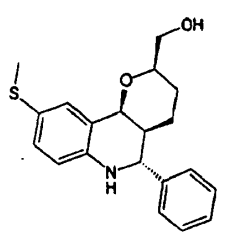
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
				
(150)		413	3,52	A
(151)		456	1,836/ 1,930	C
(153)		435	3,95	A
(154)		435	3,97	A
(159)		424	4,88	A

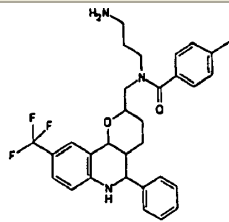
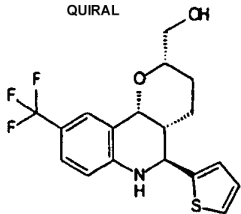
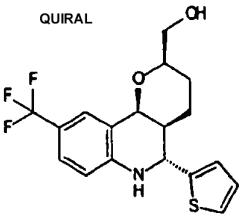
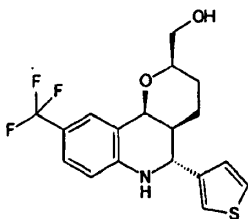
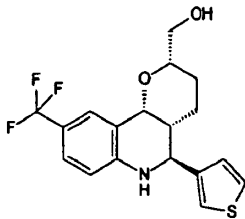
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
				
(167)		359	5,15	A
(193)		380	4,77	A
(199)		400	5,49	A
(200)		398	4,69/ 4,85	A
(209)		417	5,02	B

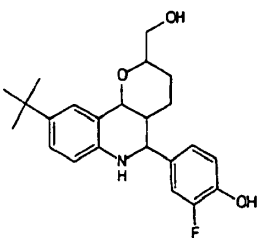
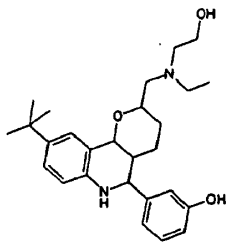
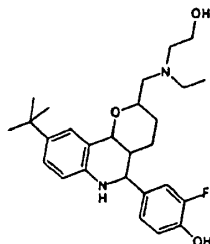
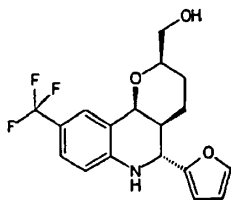
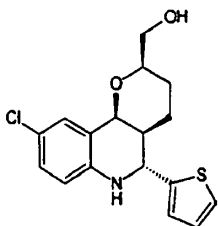
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
				
(225)	QIRAL 	364	5,6	A
(226)		364	5,6	A
(227)		605/607	5,47	A
(228)		398	4,59	A

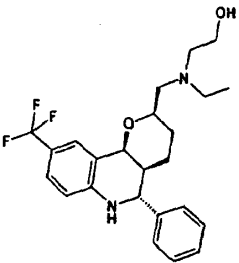
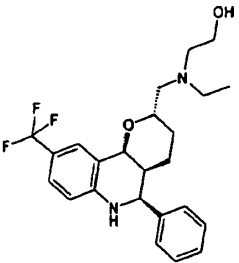
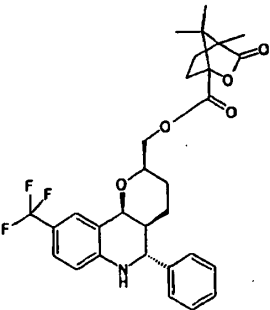
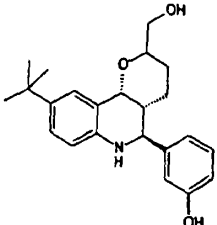
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
(237)		358	4,21	A
(238)		358	4,16	A
(239)		348	6,27	A
(243)		527	1,777/1,902	C
(244)		627	2,770/2871	C

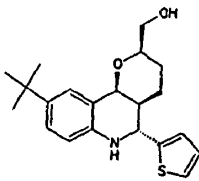
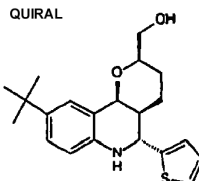
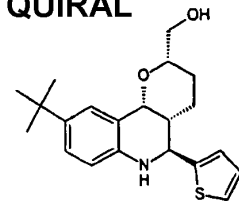
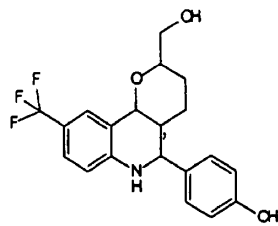
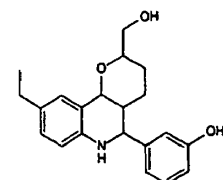
		$[M+1]^+$	Tiempos de retención [min]	Método
(248)	QUIRAL 	352	5,44	A
(249)	QUIRAL 	352	5,44	A
(250)	QUIRAL 	352	5,7	A
(251)	QUIRAL 	352	5,7	A
(252)		370	5,36	A
(265)		359	5,15	B

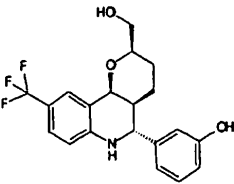
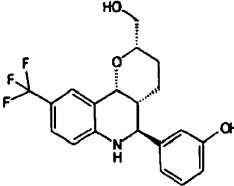
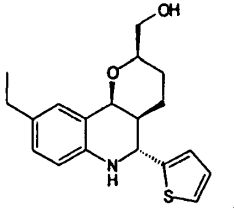
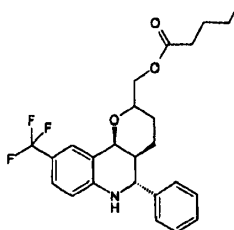
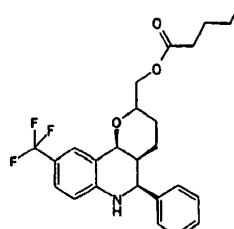
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(266)	QUIRAL 	359	5,15	B
(267)	QUIRAL 	359	5,46	B
(268)	QUIRAL 	359	5,47	B
(271)		342	5,04	A
(272)		539	4,88/ 5,09	A

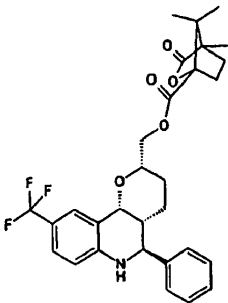
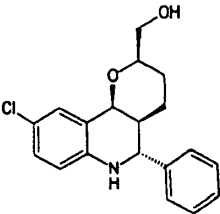
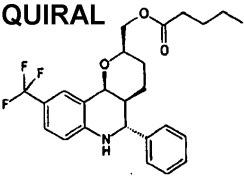
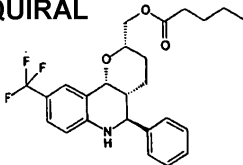
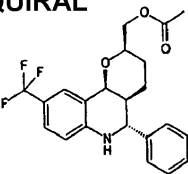
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
				
(275)	QUIRAL 	370	5,36	A
(276)	QUIRAL 	370	5,36	A
(277)		370	5,52	A
(278)		370	5,52	A
(283)		386	4,59/ 4,72	A

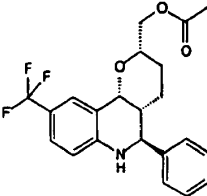
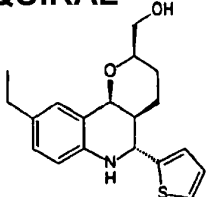
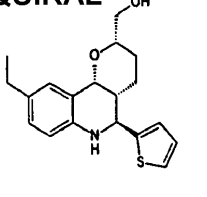
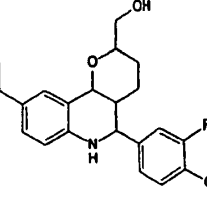
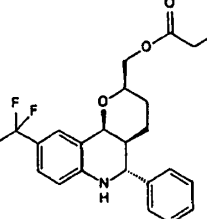
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
				
(287)		440	1,378	A
(288)		458	4,27	A
(292)		354	1,903	C
(293)		337	5,12	A

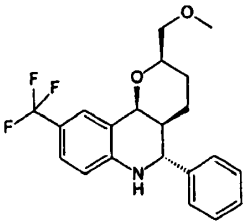
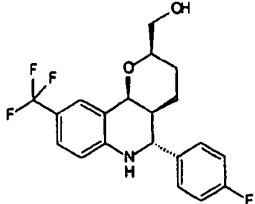
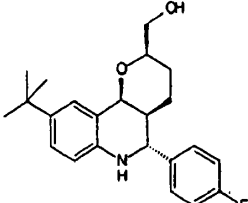
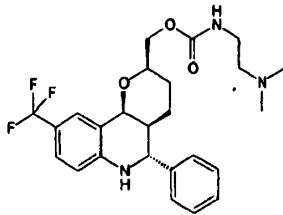
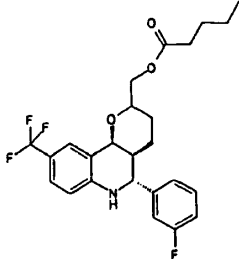
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
(304)		436	4,95	B
(305)		436	4,78	B
(309)		545	6,32	A
(310)		368	4,66	B
(315)		359	5,52	A

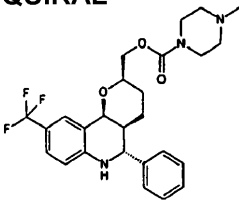
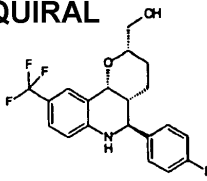
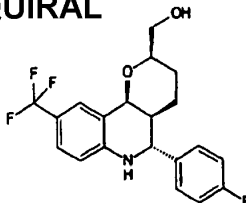
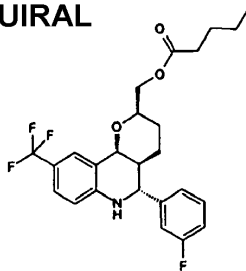
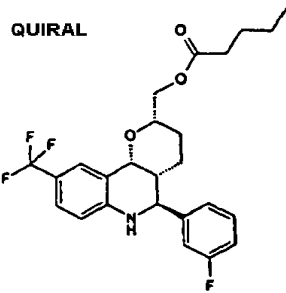
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
				
(319)	QUIRAL 	359	5,5	A
(320)	QUIRAL 	359	5,49	A
(323)		380	4,56/ 4,72	A
(324)		340	3,84/ 4,10	A
(327)		380	4,72	A

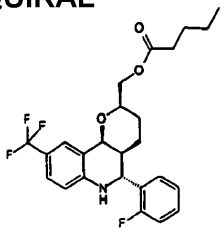
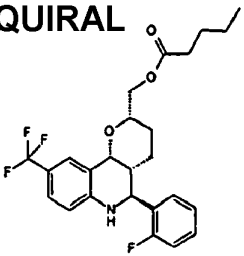
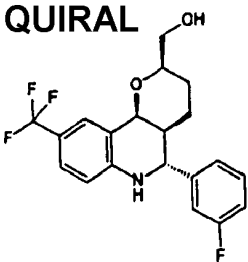
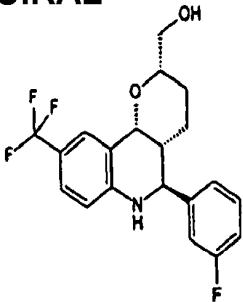
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(328)	QUIRAL 	380	4,72	A
(329)		330	5,12	A
(330)		449	6,69	A
(331)		449	6,59	A
(334)		545	6,32	A

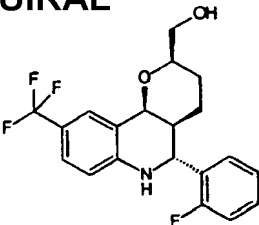
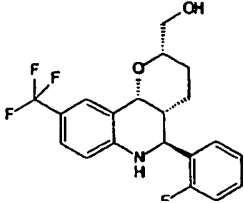
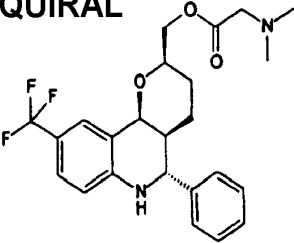
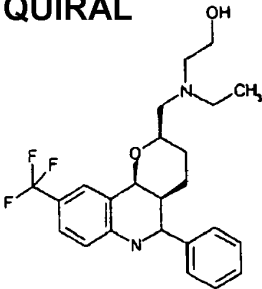
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(335)		331	5,25	A
(336)	QUIRAL 	449	6,64	A
(337)	QUIRAL 	449	6,64	A
(338)	QUIRAL 	406	6,03 A	A
(339)		406	6,03	A

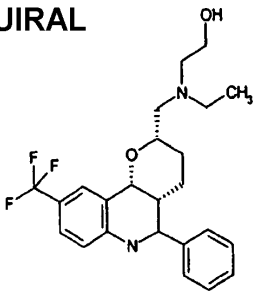
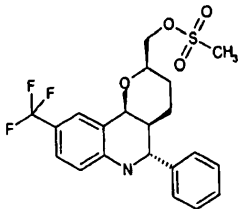
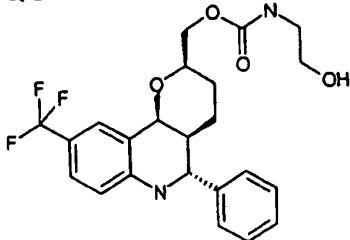
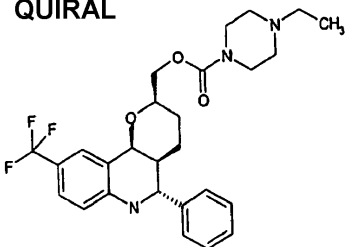
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(340)	QUIRAL 	330	5,14	A
(341)	QUIRAL 	330	5,13	A
(342)		358	4,16/ 4,37	A
(348)		441	6,21	A
(349)		378	6,08	A

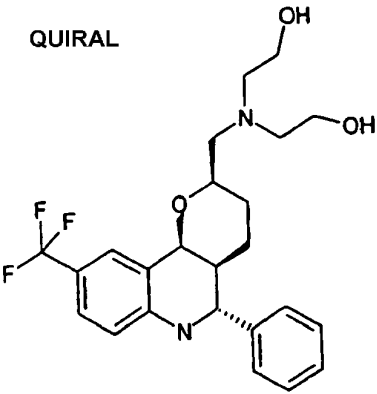
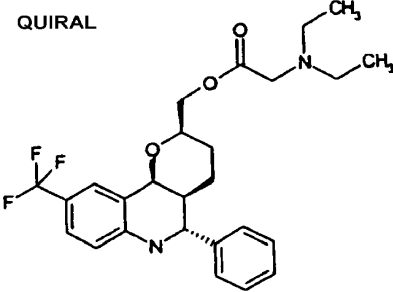
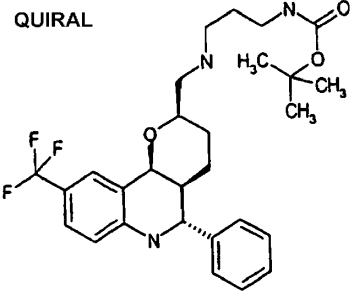
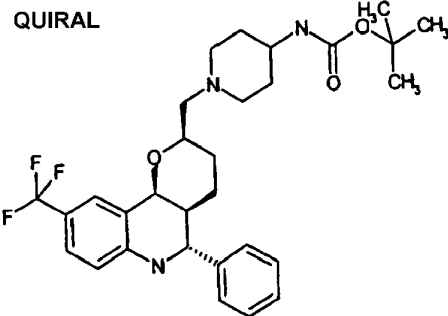
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
				
(350)		382	5,49	A
(351)		370	5,49	A
(352)		479	4,77	A
(353)		466	6,93	B
(356)		491	4,83	A

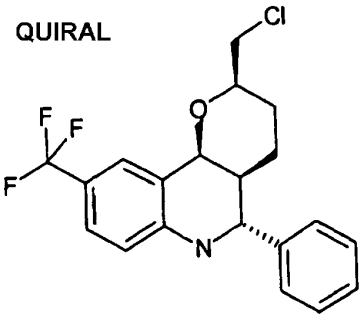
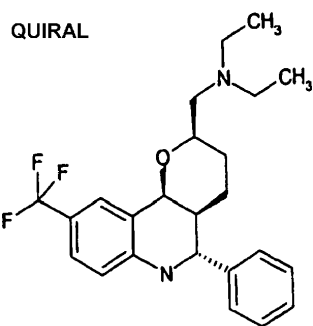
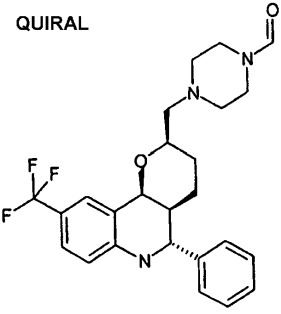
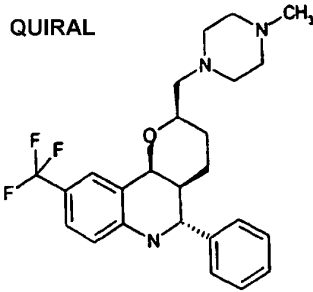
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(357)	QUIRAL 	382	5,5	A
(358)	QUIRAL 	382	5,51	A
(359)	QUIRAL 	466	6,92	B
(360)	QUIRAL 	466	6,93	B
(361)		466	6,72	A

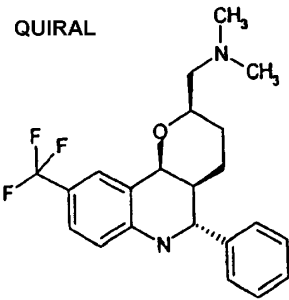
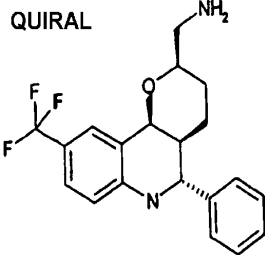
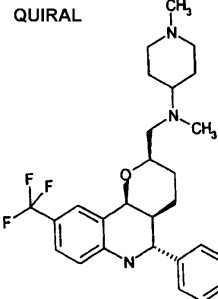
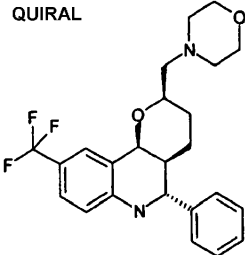
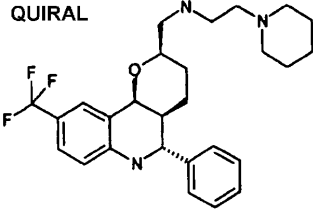
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(362)	QUIRAL 	466	6,72	A
(363)	QUIRAL 	382	5,64	B
(364)	QUIRAL 	382	5,64	B
(365)		382	5,6	A

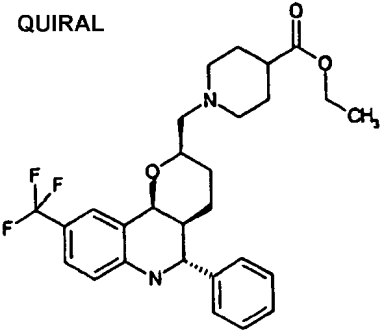
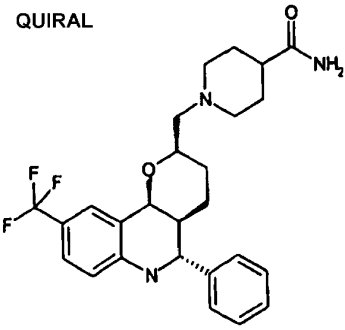
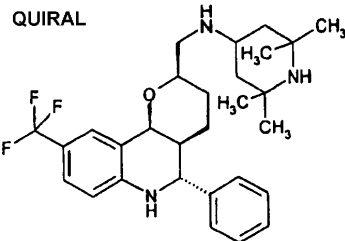
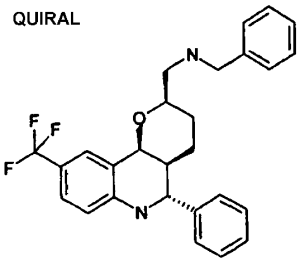
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(366)	QUIRAL 	382	5,6	A
(368)	QUIRAL 	449	5,01	A
(562)	QUIRAL 			
(563)				

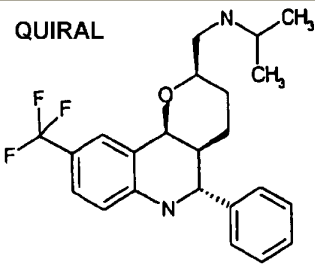
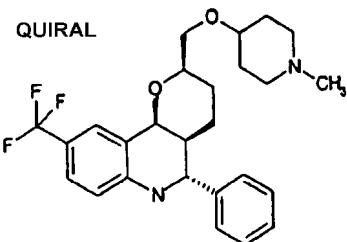
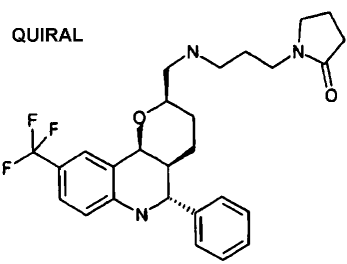
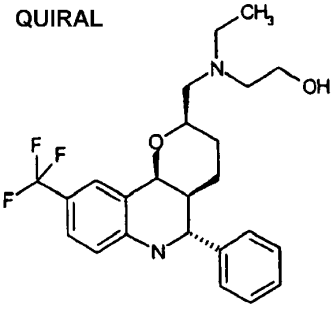
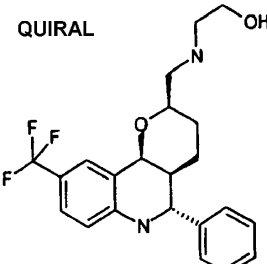
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(564)	QUIRAL 			
(565)	QUIRAL 			
(566)	QUIRAL 			
(567)				

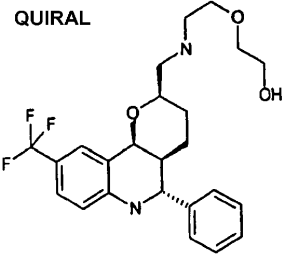
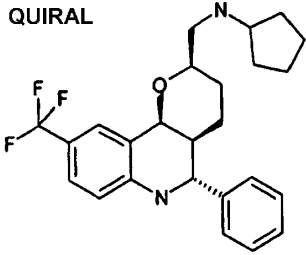
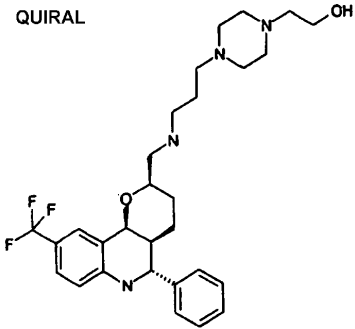
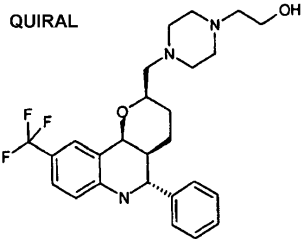
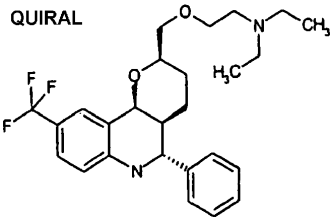
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(568)	QUIRAL 			
(569)	QUIRAL 			
(570)	QUIRAL 			
(571)				

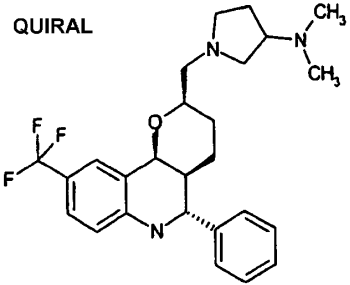
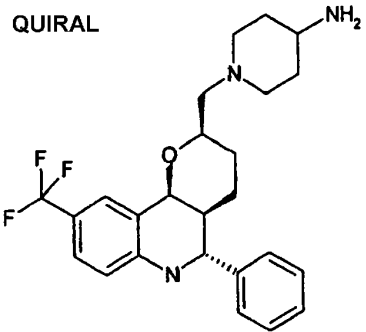
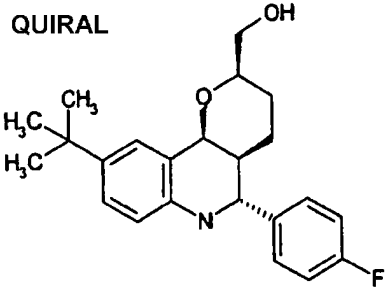
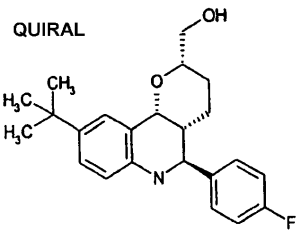
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(572)	QUIRAL 			
(573)	QUIRAL 			
(574)	QUIRAL 			
(575)				

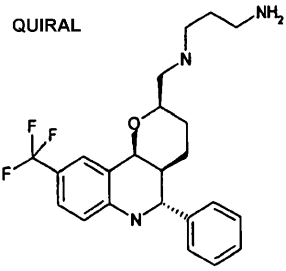
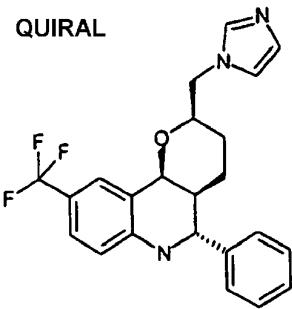
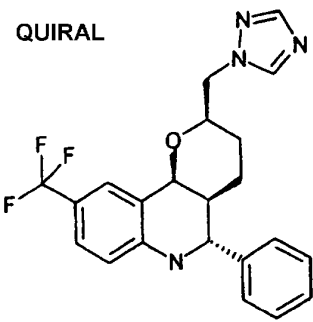
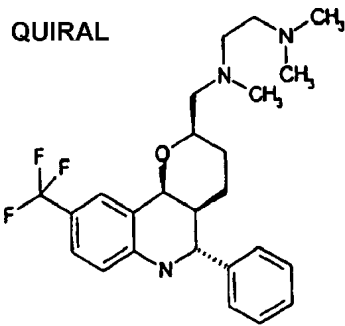
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(576)	QUIRAL 			
(577)	QUIRAL 			
(578)	QUIRAL 			
(579)	QUIRAL 			

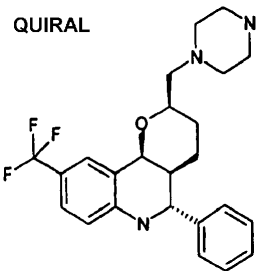
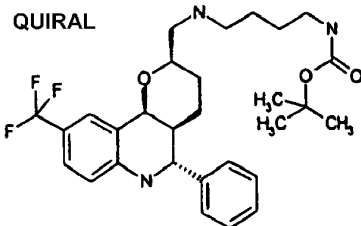
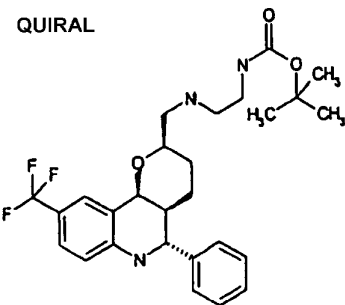
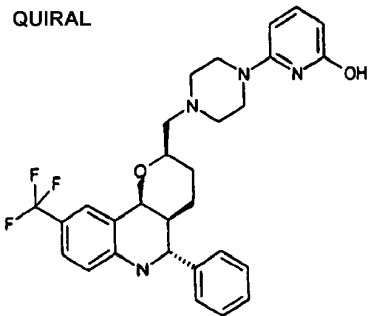
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
(580)	QUIRAL 			
(581)	QUIRAL 			
(582)	QUIRAL 			
(583)	QUIRAL 			
(584)				

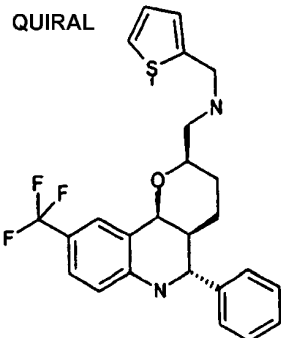
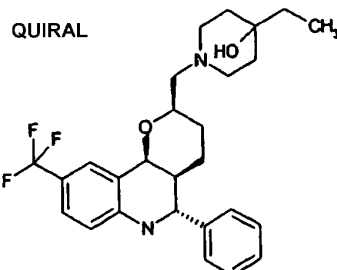
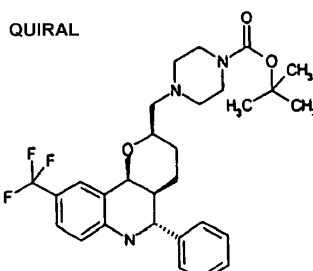
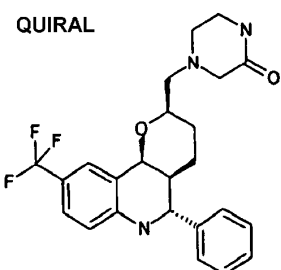
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(585)	QUIRAL 			
(586)	QUIRAL 			
(587)	QUIRAL 			
(588)	QUIRAL 			

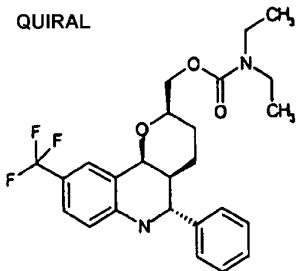
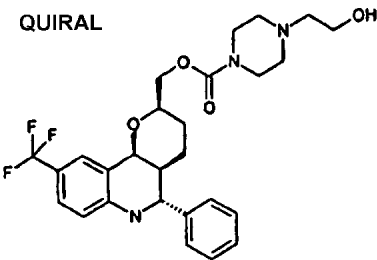
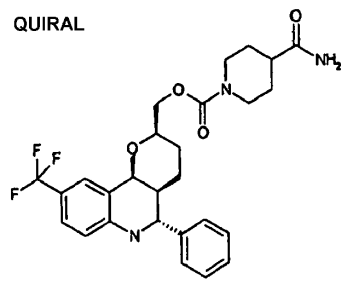
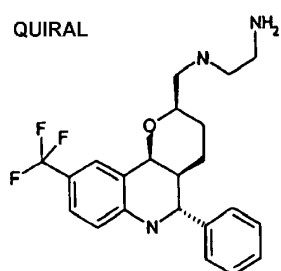
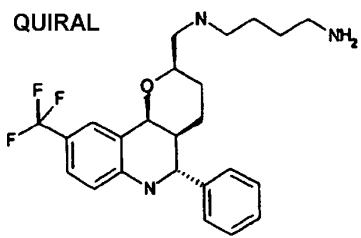
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
(589)	QUIRAL 			
(590)	QUIRAL 			
(591)	QUIRAL 			
(592)	QUIRAL 			
(593)	QUIRAL 			

		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
(594)	QUIRAL 			
(595)	QUIRAL 			
(596)	QUIRAL 			
(597)	QUIRAL 			
(598)				

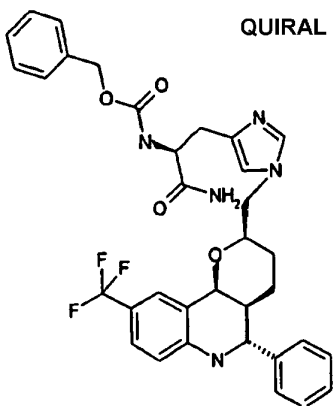
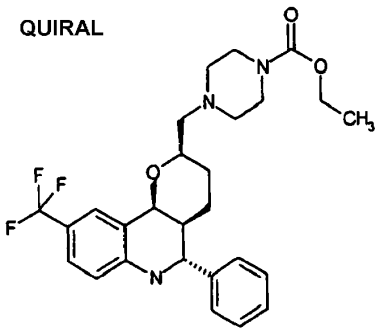
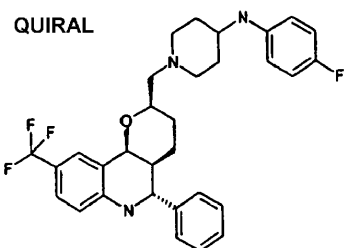
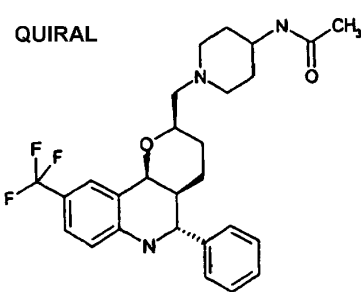
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(599)	QUIRAL 			
(600)	QUIRAL 			
(601)	QUIRAL 			
(602)				

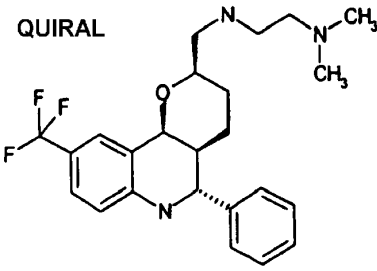
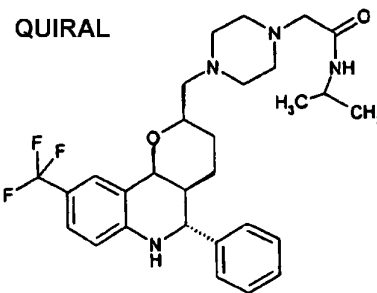
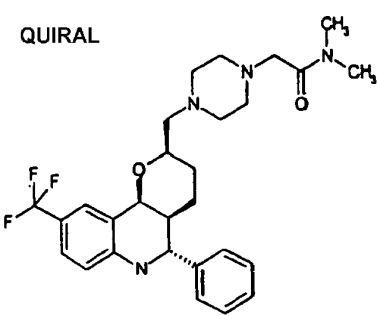
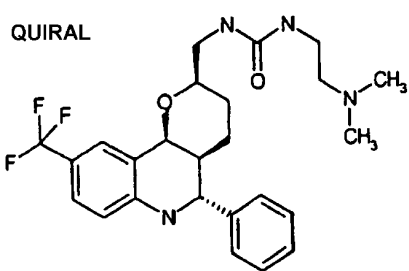
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(603)	QUIRAL 			
(604)	QUIRAL 			
(605)	QUIRAL 			
(606)				

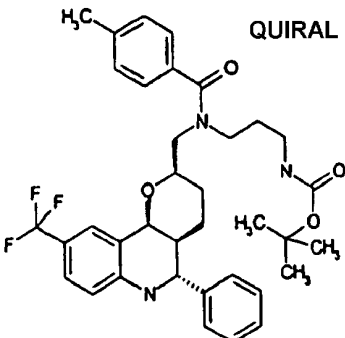
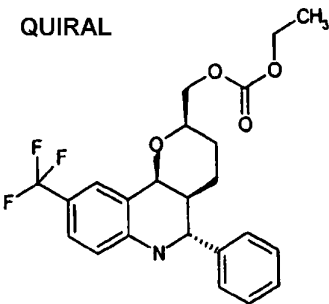
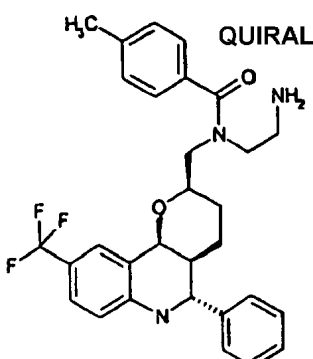
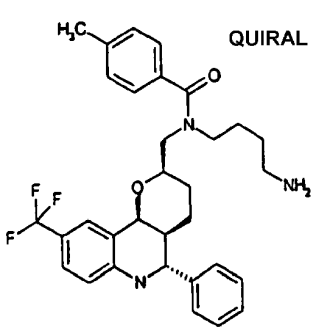
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(607)	QUIRAL 			
(608)	QUIRAL 			
(609)	QUIRAL 			
(610)				

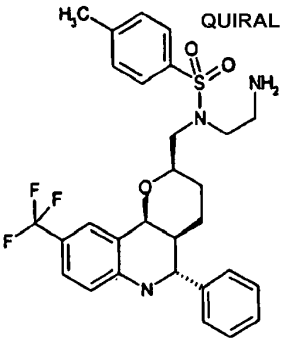
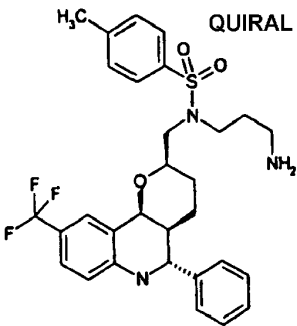
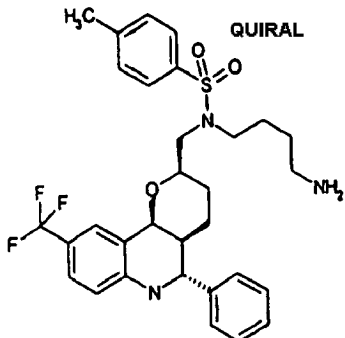
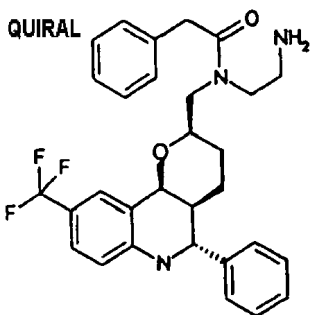
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(611)	QUIRAL 			
(612)	QUIRAL 			
(613)	QUIRAL 			
(614)	QUIRAL 			
(615)				

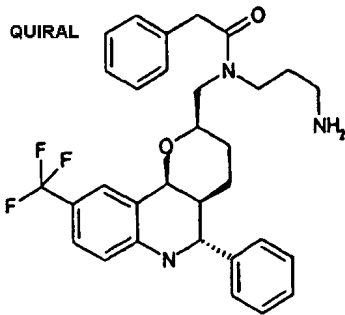
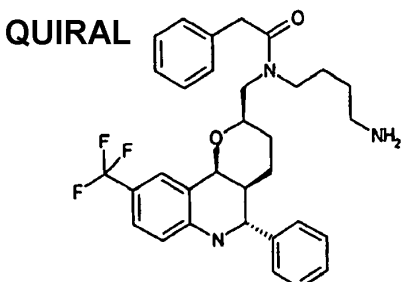
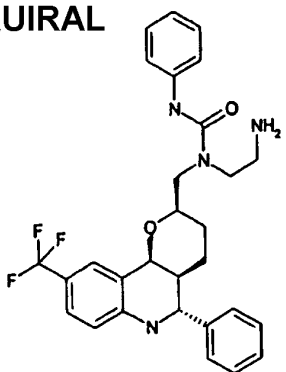
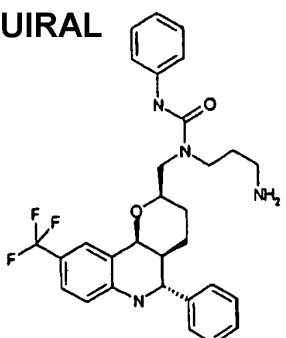
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL			
(616)	QUIRAL			
(617)	QUIRAL			
(618)	QUIRAL			
(619)				

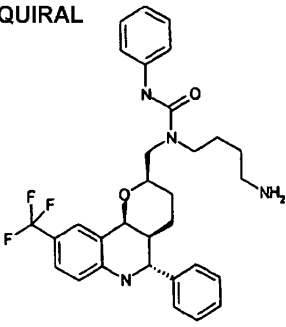
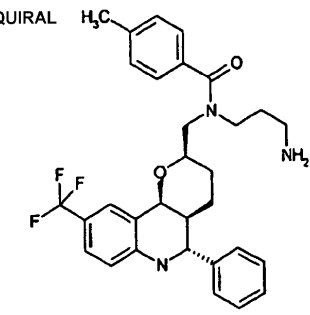
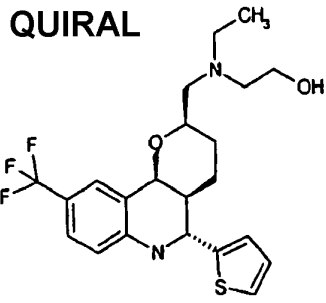
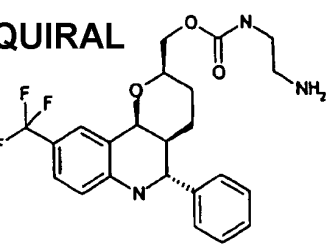
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(620)	QUIRAL 			
(621)	QUIRAL 			
(622)	QUIRAL 			
(623)				

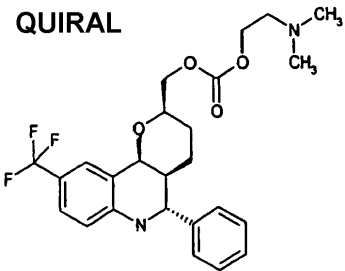
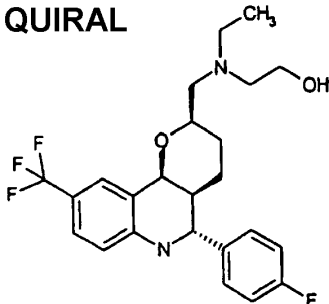
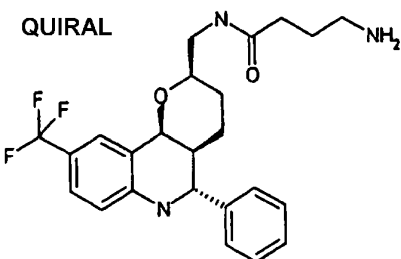
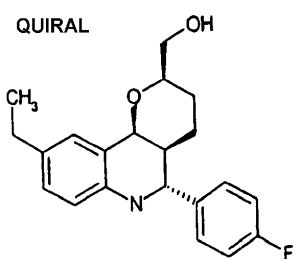
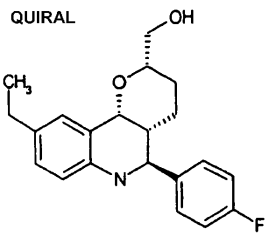
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(624)	QUIRAL 			
(625)	QUIRAL 			
(626)	QUIRAL 			
(627)				

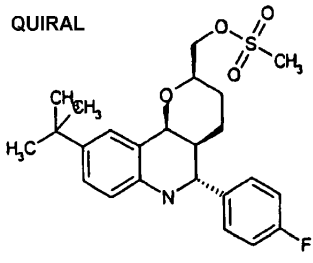
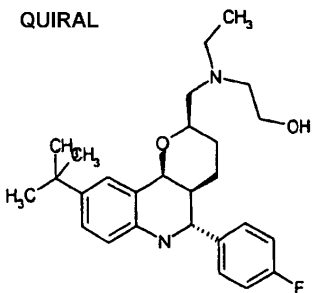
		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
				
(628)				
(629)				
(630)				
(631)				

		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
				
(632)				
(633)				
(634)				
(635)				

		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(636)	QUIRAL 			
(637)	QUIRAL 			
(638)	QUIRAL 			
(639)				

		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(640)	QUIRAL 			
(641)	QUIRAL 			
(642)	QUIRAL 			
(643)				

		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
	QUIRAL 			
(644)	QUIRAL 			
(645)	QUIRAL 			
(646)	QUIRAL 			
(647)	QUIRAL 			

		[M+1] ⁺	Tiempos de retención [min]	Método
(648)	QUIRAL 			
(649)	QUIRAL 			

En este caso son especialmente preferentes los compuestos de la fórmula IA4 de los ejemplos 562 hasta 649 puesto que muestran un elevado efecto, de conformidad con la invención.

Ejemplo A: Ensayo I

- 5 Se llevó a cabo la determinación de la actividad de los compuestos de conformidad con la invención, por ejemplo, a través de la actividad de la Eg5-ATPasa, que se mide por medio de una regeneración enzimática del producto ADP para dar ATP mediante piruvatoquinasa (PK) y, a continuación, reacción de copulación sobre una lactato-dehidrogenasa (LDH) dependiente de NADH. Mediante la copulación sobre la LDH dependiente de NADH puede seguirse la reacción por medio de la variación de la extinción a 340 nm. La regeneración de la ATP garantiza, al mismo tiempo, que permanece constante la concentración del sustrato. Se analizan gráficamente las modificaciones de la extinción por unidad de tiempo y se lleva a cabo una regresión lineal en el intervalo lineal visual de la reacción.

Ejemplo B: Ensayo II

- 15 La combinación formada por el antiprotozoico constituido por la pentamidina y por los inhibidores de la cinesina-ATPasa Eg5/KSP conduce al reforzamiento de los efectos inhibidores en el ensayo de la proliferación celular con la línea celular de carcinoma de colon HCT116. Los inhibidores de la Eg5 perturban la actividad de la ATPasa e inhiben el desarrollo del ciclo celular como consecuencia de un error en la separación de los polos fusiformes.

- 20 La determinación de la actividad de los compuestos de conformidad con la invención de la fórmula IA4, en combinación con los compuestos de la fórmula V y/o con los medicamentos de la tabla I puede mostrarse en ensayos combinatorios de la manera siguiente:

- 25 Se siembran entre 10^3 hasta 10^4 células de una línea celular definida (HCT116, Colo 205, MDA-MB 231, etc.) por pocillo en una placa de microtitulación con 96 pocillos y se cultivan durante la noche bajo condiciones normalizadas. Se prepararon soluciones madre entre 10 y 50 mM en DMSO para las sustancias de la combinación a ser ensayada. Se combinaron entre sí series de dilución (por regla general etapas triples de dilución) de las sustancias individuales en forma de un esquema de pipetado (véase el esquema más adelante), con mantenimiento constante de una concentración final en DMSO de 0,5 % (v/v). Las células se combinaron a la mañana siguiente con la mezcla de sustancias y se incubaron durante 48 horas bajo condiciones de cultivo. Al final del cultivo se llevó a cabo una coloración con violeta cristal de las células. Tras la extracción del violeta cristal de las células fijadas se midió la absorción a 550 nm por vía espectrofotométrica. Ésta puede emplearse como magnitud cuantitativa de las células

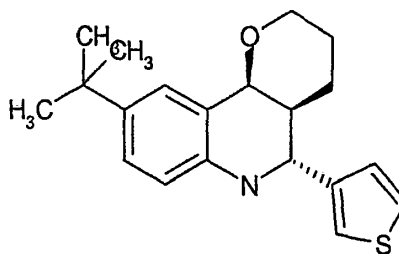
adherentes presentes.

Esquema

Compuestos
de la
fórmula V

Compuestos de la fórmula I A4												
	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												

5 Los resultados siguientes proporcionan indicaciones ejemplificativas de la inhibición del ciclo celular mediante el compuesto I12 de conformidad con la invención,



I12

Monastrol y pentamidina en experimentos individuales:

10 - Se trataron células HCT116 durante 24 horas con las concentraciones dadas de los compuestos, se elaboraron con un BD-FACS-Scan para el análisis con yoduro de propidio con objeto de determinar el contenido en ADN de las poblaciones celulares tratadas. Se ha mostrado el porcentaje en células en la fase G0/G1 (ADN no replicado), en la fase S (fase de replicación del ADN) y en la fase G2/M (ADN duplicado antes de la mitosis). Se contaron 10.000 episodios para cada concentración. Se reseñaron las modificaciones llamativas del enriquecimiento G2/M.

I12 (inhibidor de la Eg5 de conformidad con la invención):

μM	G1	S	G2/M
0	36	43	21
0,0032	36	44	21
0,016	36	43	21
0,08	35	42	23
0,4	7	7	86

μM	G1	S	G2/M
2	0	15	85

Monastrol (inhibidor de la Eg5 del estado de la técnica)

μM	G1	S	G2/M
0	41	38	21
0,08	35	39	25
0,4	34	38	28
2	33	42	25
10	34	39	27
50	14	33	52

Isotionato de pentamidina

μM	G1	S	G2/M
0	36	42	22
0,016	36	42	22
0,08	35	44	21
0,4	33	45	22
2	32	44	24
10	32	32	32

5

Los resultados siguientes dan una indicación ejemplificativa con respecto a la inhibición del ciclo celular por medio del compuesto I12 de conformidad con la invención o del Monastrol y de de la pentamidina en experimentos combinatorios:

Terapia combinatoria: I12 mas pentamidina

- 10 Se incubaron células HCT116 en placas con 96 pocillos con una densidad de 2.500 o de 5.000 células / pocillo, durante la noche, a 37°C. Al día siguiente se aportó una matriz de concentración de pentamidina y de los compuestos indicados y se incubaron las células durante otras 48 horas. Las células se colorearon entonces con violeta cristal y se midió la absorción tras la extracción del colorante. Los valores de absorción reflejan el número de células en el pocillo.

15 **Esquema de pipetado**

		← Pentamidina —					
I12	[μM]	32	16	8	4	2	0
	0,4						
	0,2						
	0,1						
	0,05						
	0,025						
	0						

Resultados:

Matriz superior: OD550 nm fondo corregido

Matriz media: % de los controles (el valor 100 % corresponde a las células tratadas con vehículo menos la señal de fondo)

Campo inferior: los valores de inhibición de -veces (es decir el valor 100 % / x % significa una inhibición de -veces de la proliferación).

5

Tabla 2

Pentamidina [μM]	32	16	8	4	2	0
0,4	0,1	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4
0,2	0,2	0,4	0,7	1,1	1,0	1,1
0,1	0,2	0,4	0,7	1,0	1,1	1,1
0,05	0,2	0,4	0,7	1,1	1,1	1,2
0,025	0,2	0,4	0,7	1,1	1,1	1,1
0	0,2	0,4	0,6	1,0	1,0	1,1
I12 [μM]						
Pentamidina [μM]	32	16	8	4	2	0
0,4	9	14	21	25	32	31
0,2	20	33	55	88	82	90
0,1	17	34	61	86	93	90
0,05	16	31	60	90	93	98
0,025	17	31	58	92	91	91
0	20	30	50	85	86	90
I12 [μM]						
Pentamidina [μM]	32	16	8	4	2	0
0,4	11	7	5	4	3	3
0,2	5	3	2	1	1	1
0,1	6	3	2	1	1	1
0,05	6	3	2	1	1	1
0,025	6	3	2	1	1	1
0	5	3	2	1	1	1
I12 [μM]						

Representación gráfica de los datos:

Los datos se representan en la figura 1 como curvas de concentración (cada línea representa una curva a una concentración de pentamidina dada).

10 Terapia combinatoria: Monastrol mas pentamidina

Esquema de pipetado

		← Pentamidina —					
↑ Monastrol 	[μM]	32	16	8	4	2	0
	50						
	25						
	12,5						
	6,25						
	0						

Resultados:

Matriz superior: OD550 nm fondo corregido

15 Matriz media: % de los controles (el valor 100 % corresponde a las células tratadas con el vehículo menos la señal de fondo)

Campo inferior: valores de inhibición de -veces (es decir el valor 100 % / x % significa una inhibición de -veces de la proliferación).

Tabla 3

Pentamidina [μM]	16	8	4	2	0
50	0,02	0,12	0,19	0,23	0,14
25	0,07	0,15	0,24	0,34	0,43
12,5	0,07	0,18	0,57	0,73	0,53
6,125	0,11	0,34	0,57	1,08	0,68
0	0,15	0,45	0,82	1,01	0,54
Monastrol					
Pentamidina [μM]	16	8	4	2	0
50	3	15	24	29	17
25	9	19	29	42	53
12,5	8	22	71	89	62
6,125	13	42	70	132	84
0	18	55	101	124	67
Monastrol					
Pentamidina [μM]	16	8	4	2	0
50	34	7	4	3	6
25	12	5	3	2	2
12,5	12	5	1	1	2
6,125	7	2	1	1	1
0	6	2	1	1	1
Monastrol					

5 Representación gráfica de los datos:

Los datos han sido representados en la figura 2 como curvas de concentración (cada línea representa una curva a una concentración de pentamidina dada).

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo C: Viales para inyección

- 10 Se ajusta una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula IA4 y 5 g de hidrógenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada a pH 6,5 con ácido clorhídrico 2 n, se filtra de manera estéril, se envasa en viales para inyección, se liofilizan bajo condiciones estériles y se cierran de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo D: Supositorios

- 15 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula IA4 con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se cuele en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo E: Solución

- 20 Se prepara una solución a partir de 1 g de un principio activo de la fórmula IA4, de 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, de 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y de 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se enrasa a 1 litro, y se esteriliza mediante irradiación. Esta solución se puede emplear en forma de colirio.

Ejemplo F: Ungüentos

Se mezcla 500 mg de un principio activo de la fórmula IA4 con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo G: Tabletas

Se prensa una mezcla de 1 kg de principio activo de la fórmula IA4, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de modo habitual para dar tabletas, de tal manera, que cada tableta contenga 10 mg de principio activo.

Ejemplo H: Grageas

- 5 Se prensan tabletas, de manera análoga a la del ejemplo E que, a continuación, se revisten, de modo habitual, con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo I: Cápsulas

Se cargan 2 kg de principio activo de la fórmula IA4, de manera habitual, en cápsulas de gelatina dura, de tal manera, que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

10 **Ejemplo J: Ampollas**

Se filtra de manera estéril, una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula IA4 en 60 litros de agua bidestilada, se envasa en ampollas, se liofilizan bajo condiciones estériles y se cierran de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

Descripción de las figuras

15 **FIG 1**

Representación gráfica de los datos de la tabla 2

Los datos han sido representados como curvas de concentración de la sustancia de la fórmula I112. Cada línea representa una curva a una concentración de pentamidina dada.

FIG 2

20 Representación gráfica de los datos de la tabla 3

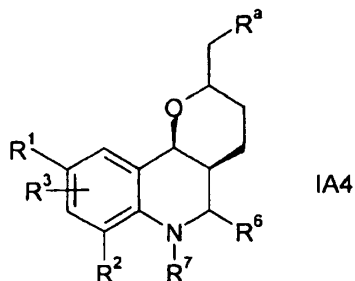
Los datos han sido representados como curvas de concentración de la sustancia Monastrol. Cada línea representa una curva a una concentración de pentamidina dada.

FIG 7-9, 11-13, 17, 21, 22

Espectros de RMN de compuestos representativos de la fórmula IA4.

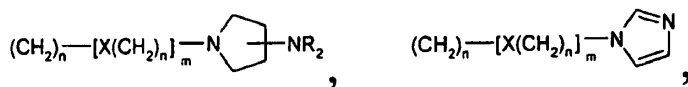
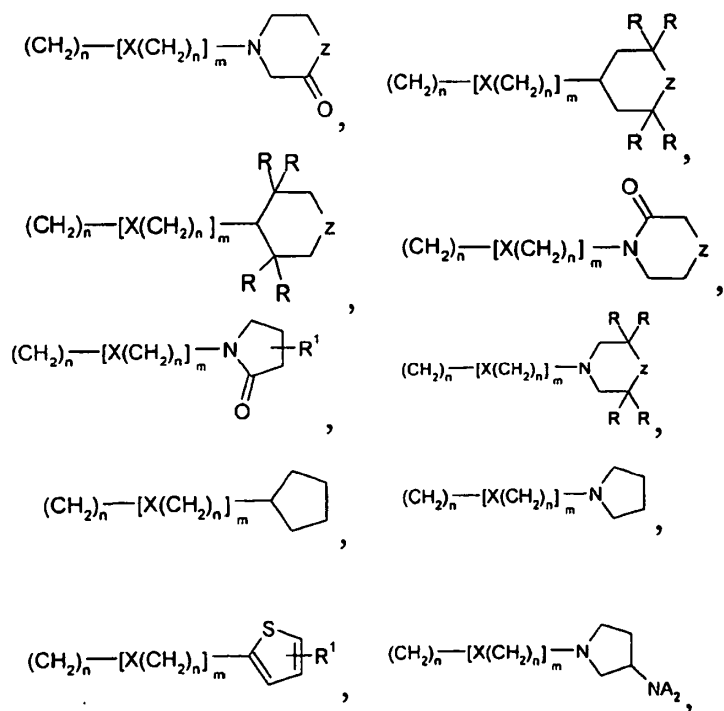
REIVINDICACIONES

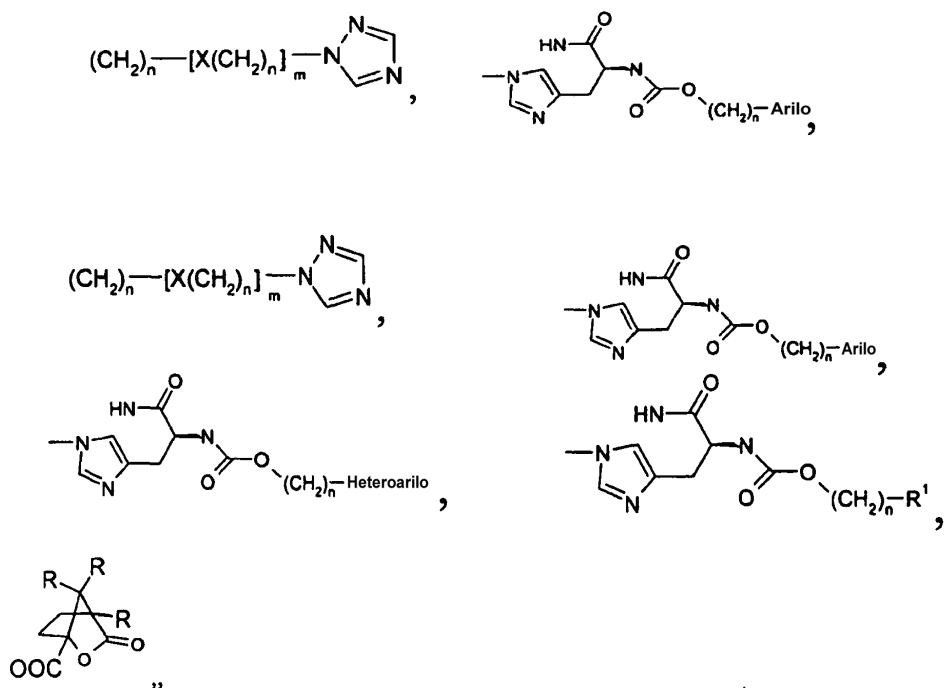
1.- Compuestos de la fórmula IA4



en la que

- 5 R^1 significa A, CF_3 , OCF_3 , SA, SCN, CH_2CN , $-COOA$, Hal o SCF_3 ,
 R^2 significa F o H,
 R^3 significa F o H,
 R^a significa





- 5 OR, NHR₂, NR₂, OR, NHR₂, NR₂, NR(CH₂)_n-arilo, NR(CH₂)_nOR. COOR, resto de N-pirrolidona, OCOR, NR(CH₂)_nNR₂, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nNHCOOR]COAryl. R¹, N[CH₂(CH₂)_nOR]₂, NR(CH₂)_nNCOOR, X(CH₂)_nX(CH₂)_nXR, NR(CH₂)_nX(CH₂)_nOH, NR(CH₂)_nNO(CH₂)_nOH, (CH₂)_nCOOR, O(CO)NR(CH₂)_nOR, O(CO)(CH₂)_nNR₂, NR(CH₂)_nNR₂, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_n-heteroarilo, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_n-heteroarilo, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nR¹, N(R)(CH₂)_nN(R)COOR, A XCOO(CH₂)_nNR₂, OSO₂A, OSO₂CF₃, OSO₂Ar, OCONR₂, OCH₂(CH₂)_nNR₂
- 10 R significa H o A, en el caso de restos geminales R tambien seignifican en conjunto - (CH₂)₅-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)_n-X-(CH₂)_n o -(CH₂)_n-Z-(CH₂)_n,
- A significa alquilo o cicloalquilo, pudiendo estar reemplazado uno o varios átomos de H por Hal,
- Hal significa F o Cl,
- X significa O, S o NR,
- 15 Z significa CH₂. X, CHCONH₂, CH(CH₂)_nNRCOOR, CHNRCOOR, NCO, CH(CH₂)_nCOOR, NCOOR, CH(CH₂)_nOH, N(CH₂)_nOH, CHNH₂, CH(CH₂)_nNR₂, CH(CH₂)_nNR₂, C(OH)R, CHNCOOR, CH(CH₂)_n-arilo, CH(CH₂)_n-heteroarilo, CH(CH₂)_nR¹, N(CH₂)_nCOOR, CH(CH₂)_nX(CH₂)_n-arilo, CH(CH₂)_nX(CH₂)_n-heteroarilo, N(CH₂)_nCONR₂, XCONR(CH₂)_nNR₂, N[(CH₂)_nXCOOR]CO(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nX-arilo, N[(CH₂)_nXR]SO₂(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nNRCOOR]CO(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nNR-arilo, N[(CH₂)_nNR₂]SO₂(CH₂)_n-arilo, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_n-heteroarilo, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nX-heteroarilo, N[(CH₂)_nXR]SO₂(CH₂)_n-heteroarilo, N[(CH₂)_nNRCOOR]CO(CH₂)_n-heteroarilo, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_n-heteroarilo, N[(CH₂)_nNR₂]CO(CH₂)_nNR-heteroarilo, N[(CH₂)_nNR₂]SO₂(CH₂)_n-heteroarilo, O(CH₂)_nNR₂, X(CH₂)_nNR₂, NCO(CH₂)_nNR₂.
- 20 R⁶ significa fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, pirimidilo, furilo o tienilo no substituidos o substituidos una o varias veces por Hal, por NO₂, por CN, por OH, por CF₃, por OCH(CF₃)₂, por OCOCH₃ o por A, ,
- 25 R⁷ significa H,
- Arilo significa fenilo, naftilo o bifenilo no substituidos o substituidos una, dos o tres veces por Hal, por A, por OH, por OA, por NH₂, por NO₂, por CN, por COOH, por COOA, por CONH₂, por NHCOA, por NHCONH₂, por NHSO₂A, por CHO, por COA, por SO₂NH₂, por SO₂A, por -CH₂-COOH o por -OCH₂-COOH,
- 30 Heteroarilo significa un heterociclo aromático con uno núcleo o con dos núcleos, no substituido o substituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por NO₂, por NHA, por NA₂, por OA, por COOA o por CN, con uno o

con varios átomos de N, de O y/o de S,

m significa 0, 1 o 2 y

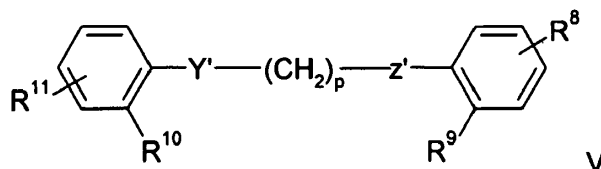
n significa 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7,

así como sus solvatos, sus tautómeros, sus sales y sus estereoisómeros, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que alquilo significa metilo,

3. Medicamento que contiene, al menos, un compuesto de la fórmula IA4 según la reivindicación 1 a 2 y/o sus sales, sus solvatos, sus tautómeros y sus estereoisómeros, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.

10 4. Mezcla que contiene uno o varios compuestos de la fórmula IA4 según la reivindicación 1 o 2, así como cantidades de uno o varios compuestos de la fórmula V, de sus análogos y/o de sus metabolitos,



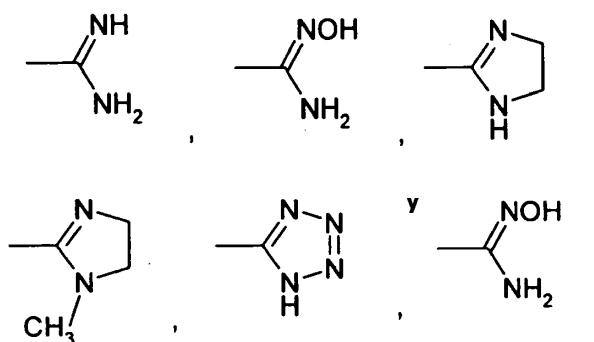
en la que

Y' y Z' significan respectivamente, de manera independiente entre sí, O ó N,

15 R⁹ y R¹⁰ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, OH, halógeno, O-alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono, OCF₃, NO₂ o NH₂,

n significa un número entero comprendido entre 2 y 6, estando incluidos respectivamente, y

R⁸ y R¹¹ se encuentran respectivamente, de manera independiente entre sí, en la posición meta o en la posición para y se eligen del grupo:



5. Mezcla según la reivindicación 4, en la que en el que se utiliza la pentamidina o sus sales a título de compuesto de la fórmula V.

25 6. Empleo de los compuestos de la fórmula IA4 según la reivindicación 1 o 2 así como de sus sales, de sus solvatos, de sus tautómeros y de sus estereoisómeros, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones o de la mezcla según la reivindicación 4, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, que puedan ser influenciadas por medio de la inhibición, de la regulación y/o de la modulación de la proteína motora mitótica Eg5.

7. Empleo del compuesto de la fórmula IA4 según la reivindicación 1 o 2 o de la mezcla según la reivindicación 4,

para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y a la profilaxis de enfermedades cancerosas.

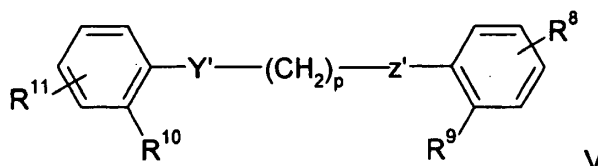
8. Empleo según la reivindicación 7, en el que las enfermedades cancerosas están relacionadas con un tumor del grupo que comprende los tumores del epitelio plano, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y del cuello, del esófago, del cuello de la matriz, de la glándula tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.

9. Empleo según la reivindicación 8, en el que el tumor procede del grupo formado por la leucemia monocítica, el adenocarcinoma pulmonar, el carcinoma pulmonar microcelular, el cáncer de páncreas, el glioblastoma y el carcinoma de mama y el carcinoma de colon.

10. Empleo según la reivindicación 7, en el que la enfermedad cancerosa a ser tratada es un tumor del sistema sanguíneo y del sistema inmune.

11. Empleo según la reivindicación 10, en el que el tumor procede del grupo constituido por la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfática aguda y/o la leucemia linfática crónica.

12. Empleo de los compuestos de la fórmula IA4 según la reivindicación 1 o 2 y/o de sus sales y de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente aceptables para la obtención de un medicamento destinado al tratamiento de tumores, en combinación con una cantidad terapéuticamente activa de uno o varios compuestos de la fórmula V, de sus análogos y/o de sus metabolitos,



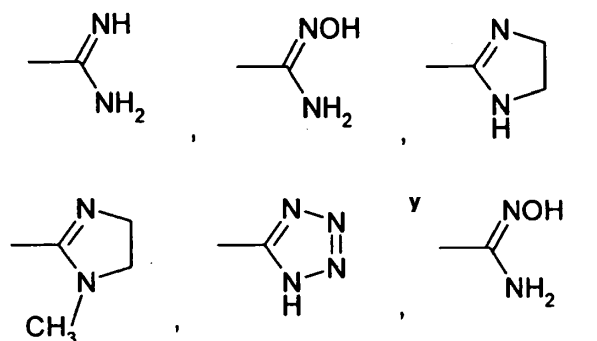
en la que

Y' y Z' significan respectivamente, de manera independiente entre sí, O ó N,

R⁹ y R¹⁰ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, OH, halógeno, O-alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono, OCF₃, NO₂ o NH₂,

n significa un número entero comprendido entre 2 y 6, estando incluidos respectivamente, y

R⁸ y R¹¹ se encuentran respectivamente, de manera independiente entre sí, en la posición meta o en la posición para y se eligen del grupo:



siendo administrados de manera simultánea los compuestos de la fórmula IA4 y los compuestos de la fórmula V, sus análogos y/o sus metabolitos o siendo administrados en el transcurso de 14 días entre sí, en cantidades que sean suficientes para inhibir el crecimiento de un tumor o de otras células hiperproliferantes.

13. Empleo según la reivindicación 12, en el que se utiliza la pentamidina o sus sales a título de compuesto de la fórmula V.

- 5 14. Empleo de los compuestos de la fórmula IA4, según la reivindicación 1 o 2 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de tumores según el cual se administra una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de la fórmula IA4 en combinación con radioterapia y con un compuesto elegido del grupo formado por 1) un modulador del receptor de estrógeno, 2) un modulador del receptor de andrógeno, 3) un modulador del receptor de retinoide, 4) un citotóxico, 5) un agente antiproliferante, 6) un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, 7) un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, 8) un inhibidor de la proteasa del VIH, 9) un inhibidor de la transcriptasa inversa así como 10) otro inhibidor de la angiogénesis.

FIG 1

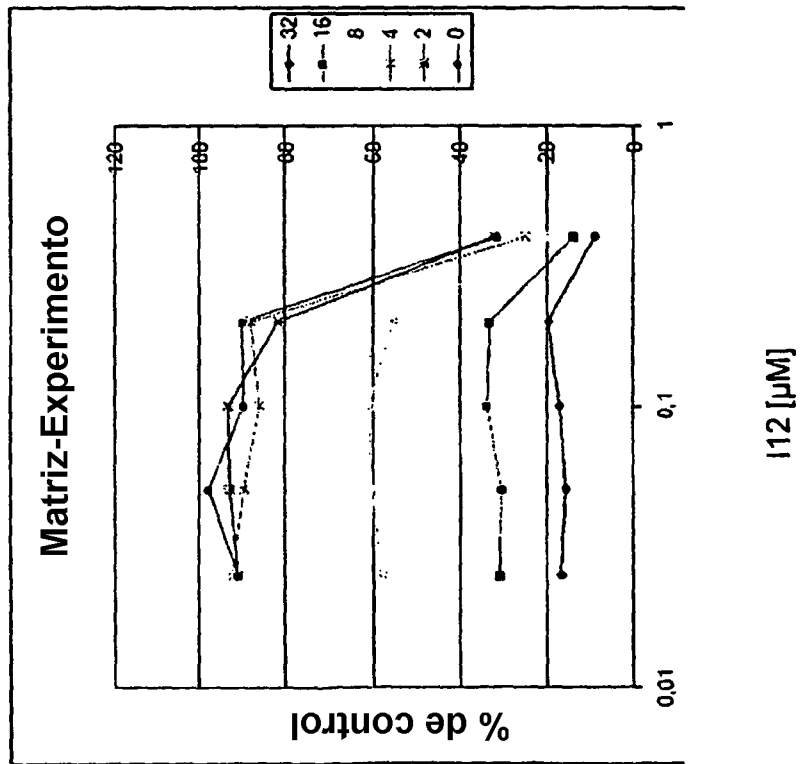


FIG 2

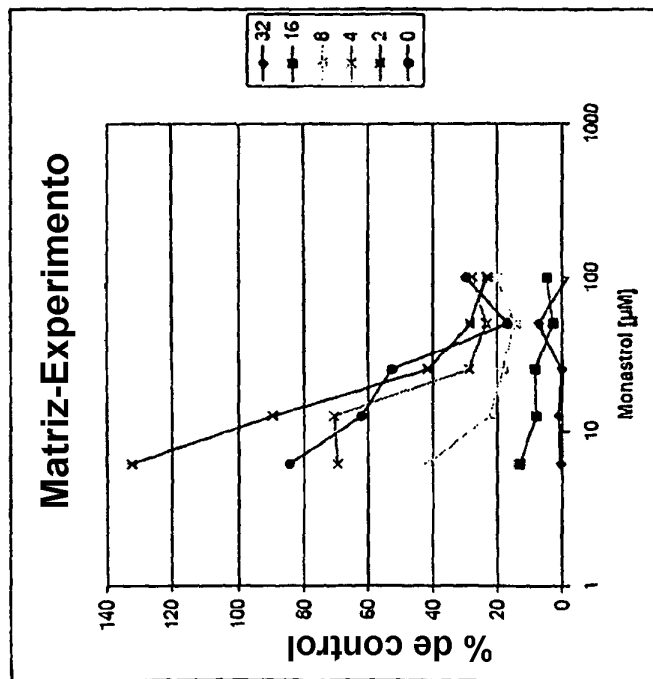
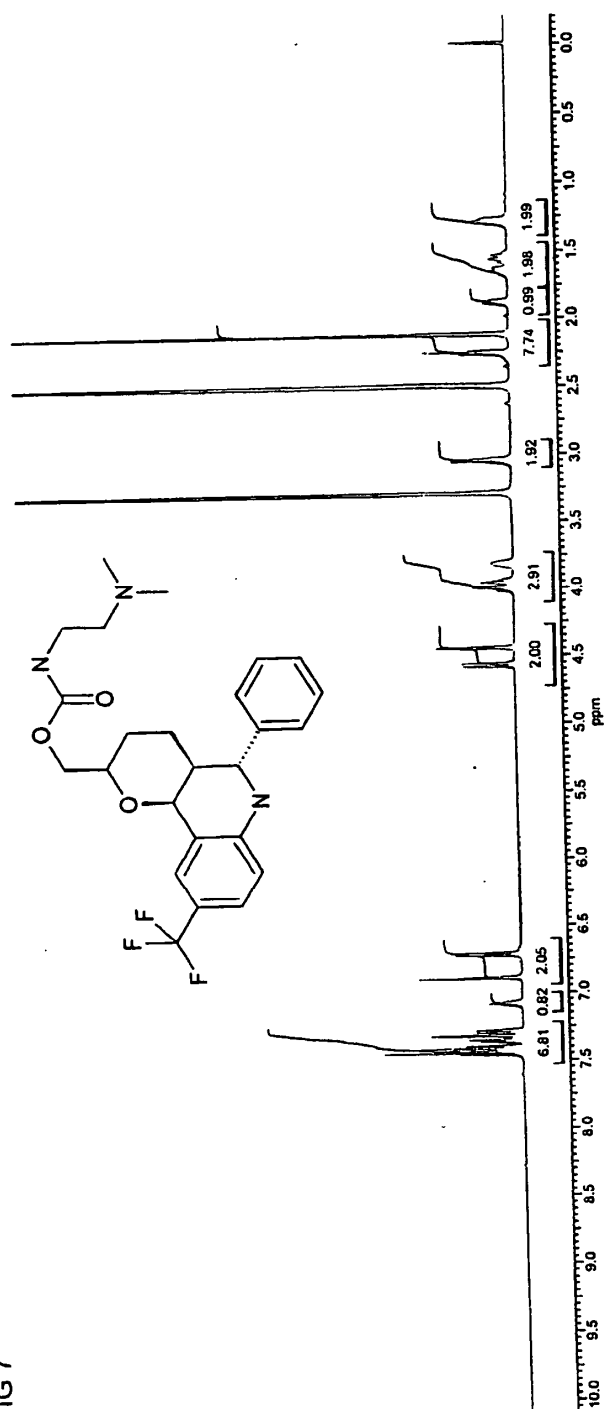


FIG 7



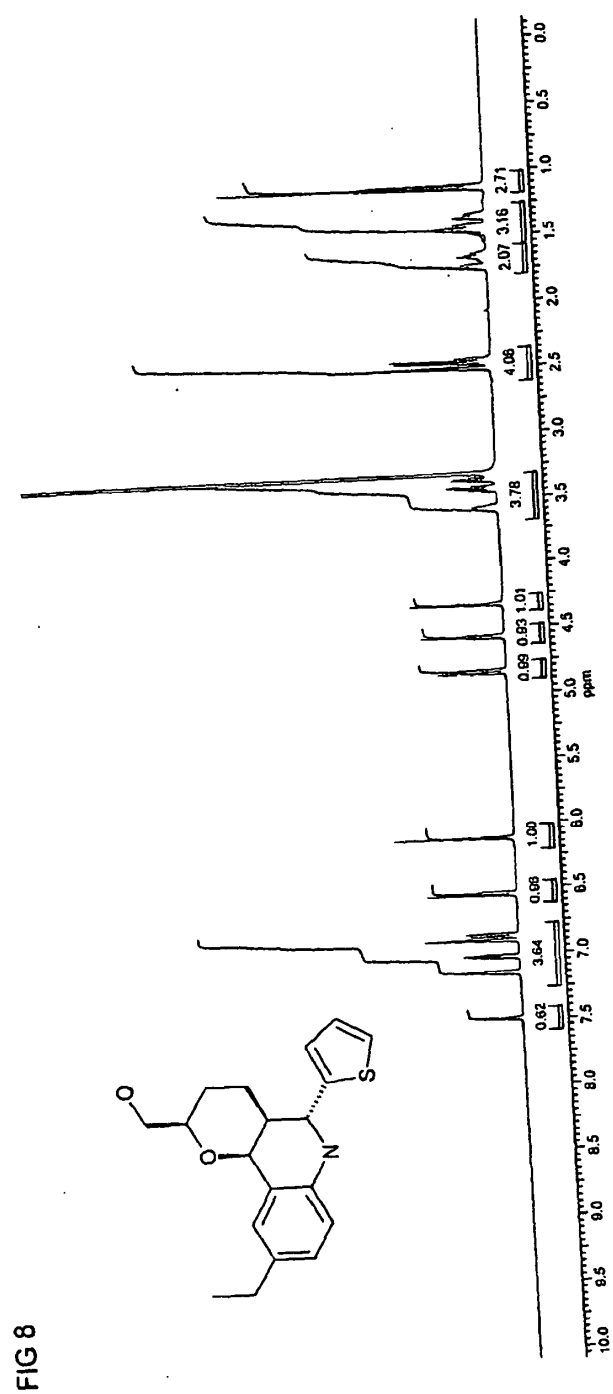


FIG 9

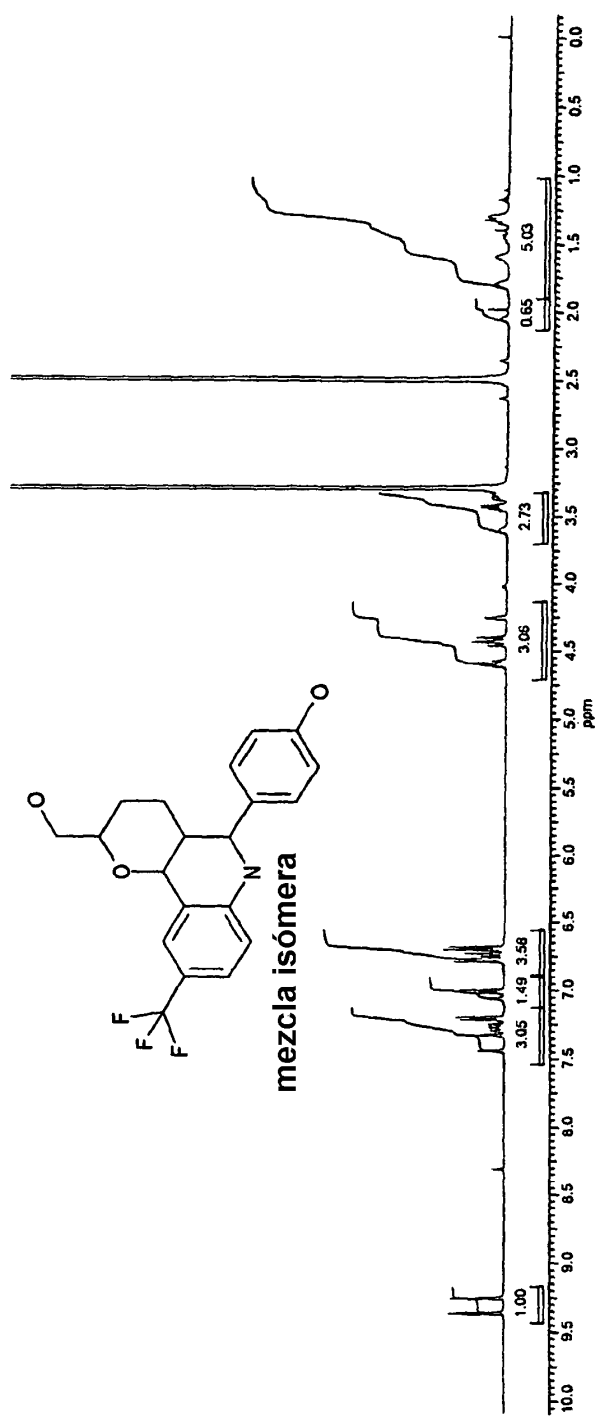


FIG 11

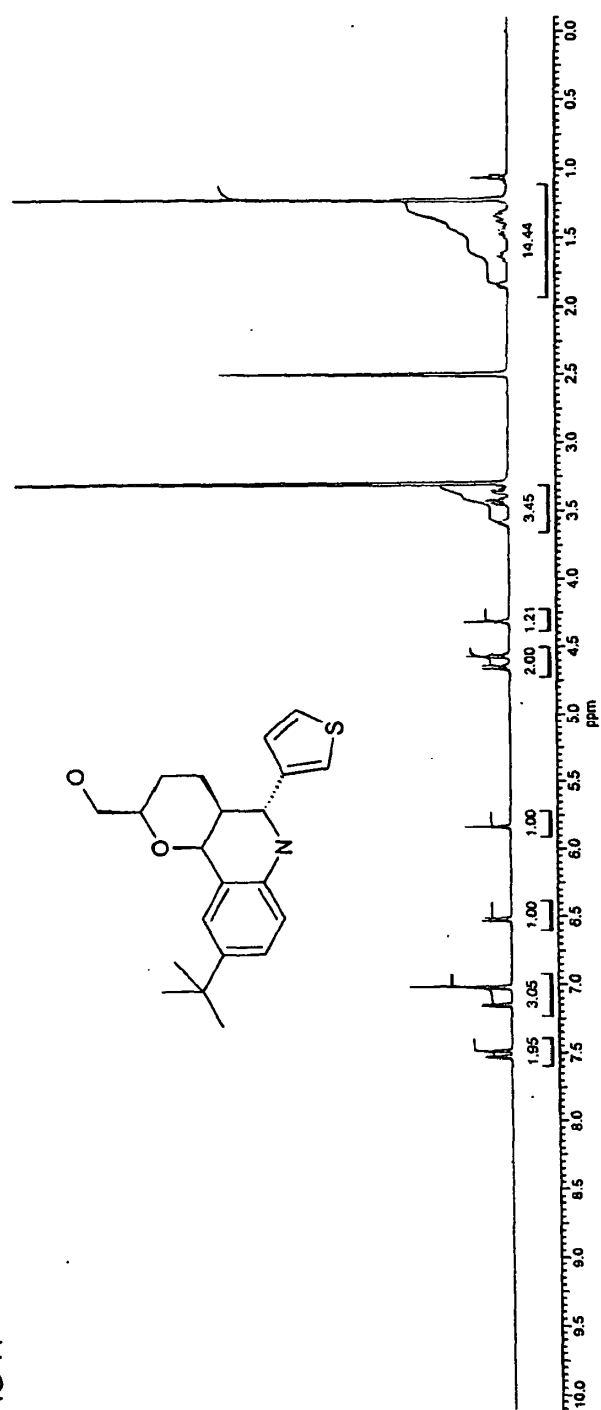


FIG 12

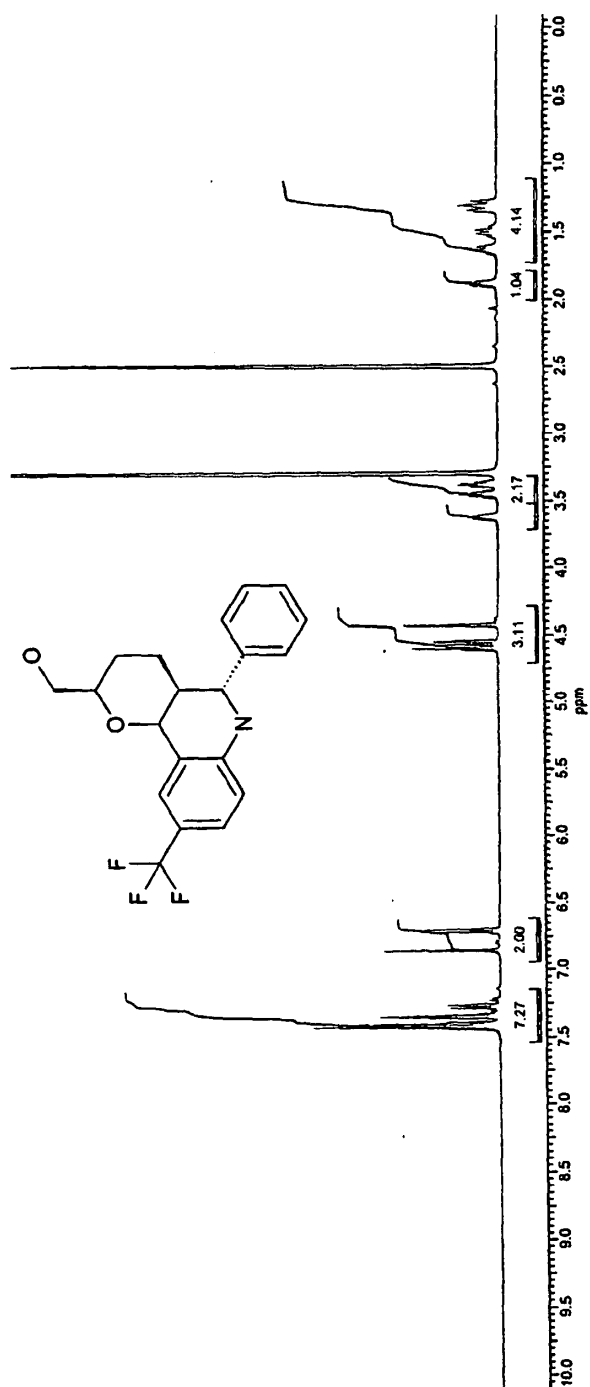


FIG 13

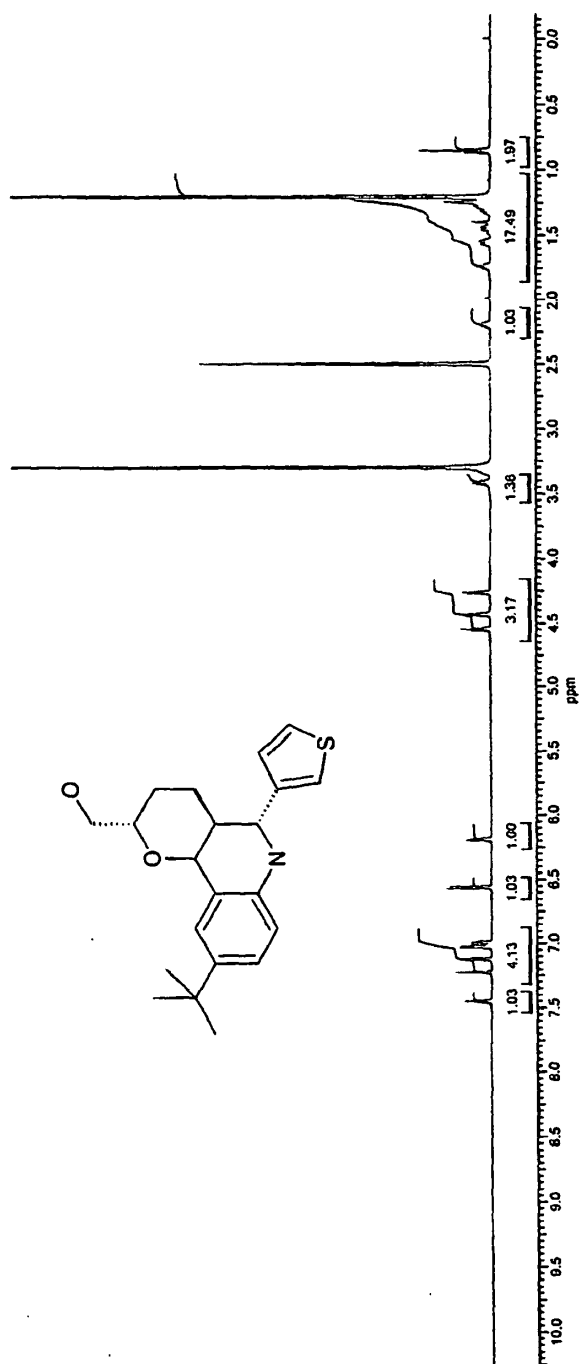


FIG 17

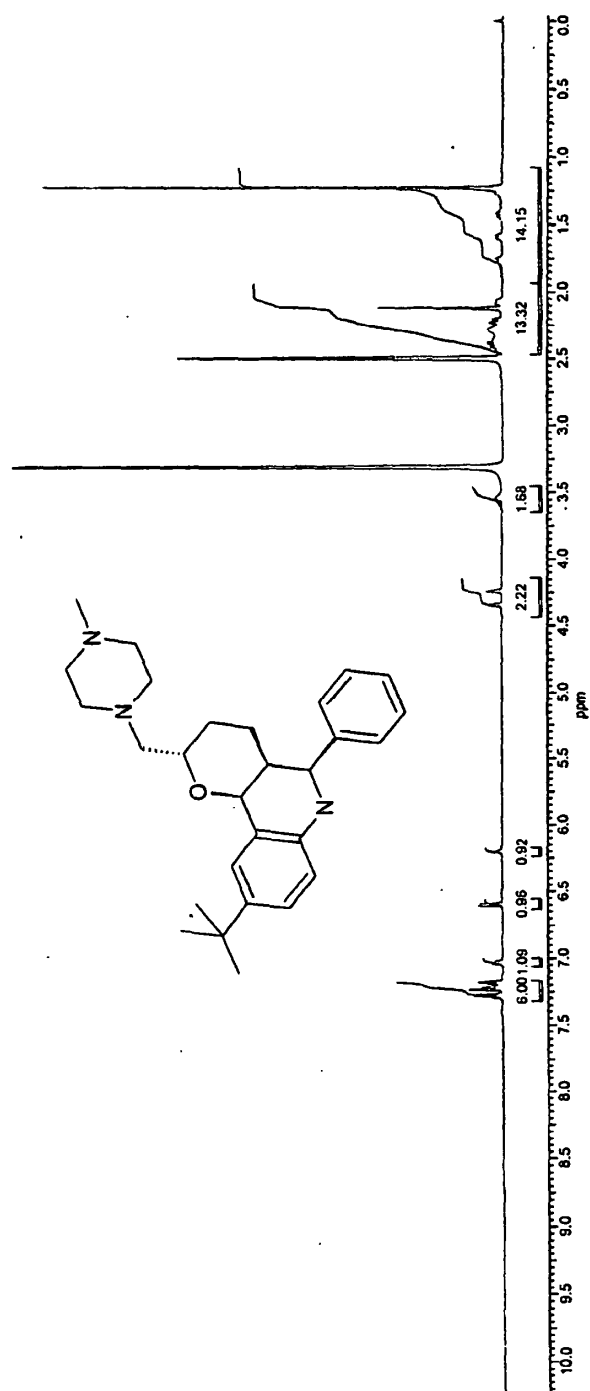


FIG 21

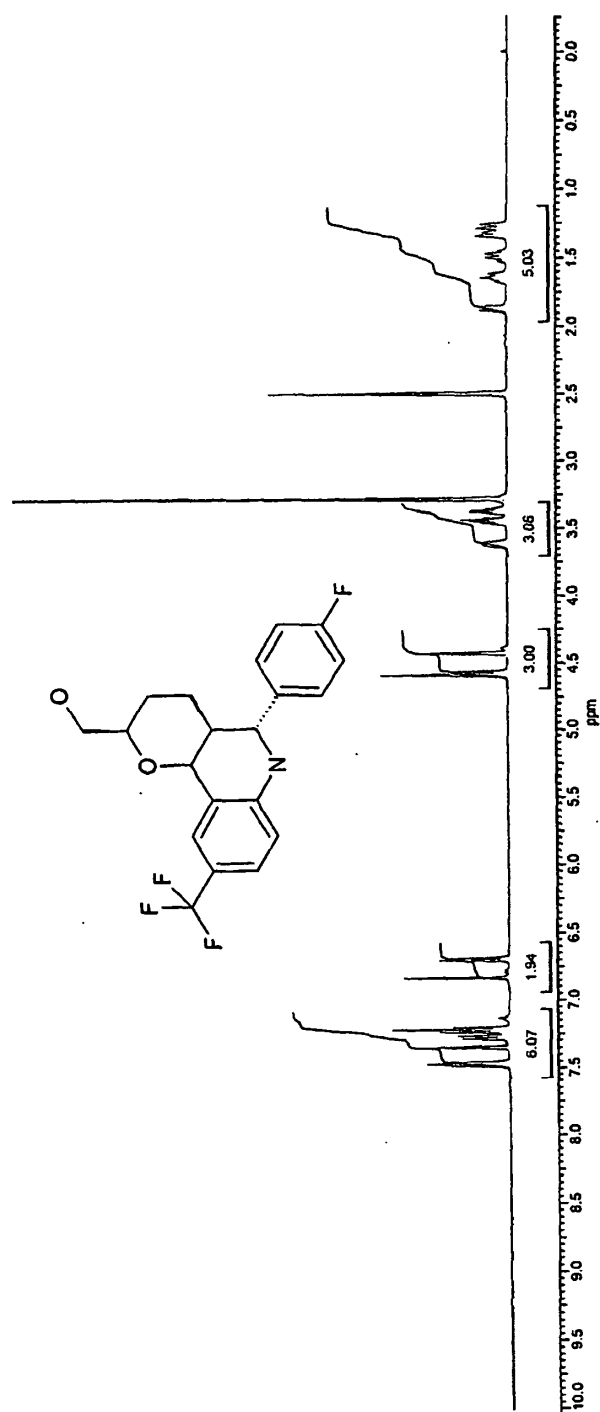


FIG 22

