



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 760**

51 Int. Cl.:
C07D 239/80 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09724207 .7**
96 Fecha de presentación : **26.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2260026**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.12.2010**

54 Título: **Derivados de quinazolinona como inhibidores de la polimerización de la tubulina.**

30 Prioridad: **27.03.2008 EP 08153428**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.11.2011

73 Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Freyne, Eddy Jean Edgard;**
Mevellec, Laurence Anne;
Vialard, Jorge Eduardo;
Meyer, Christophe;
Pasquier, Elisabeth Thérèse Jeanne;
Bourdrez, Xavier Marc y
Angibaud, Patrick René

74 Agente: **De Justo Bailey, Mario**

ES 2 367 760 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolinona como inhibidores de la polimerización de la tubulina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a inhibidores de la polimerización de la tubulina y proporciona compuestos y composiciones que contienen los compuestos descritos. Además, la presente invención proporciona métodos para utilizar los inhibidores descritos de la polimerización de la tubulina como, por ejemplo, una medicina.

10 La tubulina está compuesta por un heterodímero de dos proteínas relacionadas, denominadas tubulina α y β . La tubulina polimeriza para formar estructuras denominadas microtúbulos. Los microtúbulos son elementos del citoesqueleto muy dinámicos y desempeñan un papel fundamental en muchos procesos de las células eucariotas, que incluyen la mitosis, movilidad celular, forma celular, transporte intracelular de los orgánulos e interacciones célula-célula.

15 Para que la división celular tenga lugar de forma adecuada, resulta esencial que los microtúbulos sean capaces de polimerizarse y despolimerizarse. Los microtúbulos del huso mitótico son más dinámicos que los de las células que no se dividen y, por lo tanto, pueden actuar como la diana de los agentes que alteran la dinámica de los microtúbulos. Al alterar la polimerización/despolimerización de los microtúbulos, estos agentes alteran la formación del huso mitótico, detienen la división celular en la fase G2/M del ciclo celular y, en última instancia, provocan la muerte celular por apoptosis. Debido a que las células neoplásticas tienen una elevada velocidad de proliferación, pueden actuar como la diana de estos agentes antimicóticos.

25 Se han identificado tres tipos principales de fármacos que se unen a la tubulina, denominados análogos de colchicina, alcaloides de la Vinca y taxanos, cada uno de los cuales tiene un sitio de unión específico en las moléculas de β -tubulina. El paclitaxel y los taxanos relacionados representan un tipo de fármacos que estabilizan los microtúbulos, un proceso que, en última instancia, provoca la congelación de las estructuras de los microtúbulos de manera que no se puedan reestructurar. La detención posterior en la mitosis induce que el mecanismo de apoptosis provoque la muerte celular. El segundo tipo de compuestos, los análogos de colchicina, así como otros compuestos distintos, se unen al mismo sitio en la β -tubulina que la colchicina e interrumpen la polimerización y la formación microtubular. El tercer tipo de compuestos, la vinblastina y otros fármacos distintos relacionados con la vinca, se unen al sitio Vinca, impiden la formación de los microtúbulos y desestabilizan los microtúbulos.

35 La tubulina también es una diana para tratar estadios de enfermedades que sean dependientes o que procedan de la formación anormal de los vasos sanguíneos (neovascularización), tales como los tumores cancerosos.

40 En estos casos, el citoesqueleto de las células del endotelio vascular se altera mediante la despolimerización de los microtúbulos, que procede de la inhibición de la polimerización de la tubulina para formar microtúbulos. La longitud del microtúbulo depende de la velocidad de la despolimerización frente a la polimerización. La despolimerización de los microtúbulos mediante la inhibición de la polimerización provoca un cambio en la morfología celular del endotelio, que a su vez provoca un bloqueo o supresión del flujo sanguíneo. En el caso de los tumores cancerosos, se detiene el flujo sanguíneo hacia los tejidos enfermos, de manera que el tumor queda privado de oxígeno y nutrientes, lo que provoca la muerte celular necrótica. Los sistemas neovasculares son más sensibles a estos agentes porque dependen más del citoesqueleto de microtúbulos que las células del endotelio vascular sanas y normales, las cuales también se mantienen mediante estructuras del citoesqueleto basadas en actina. Para una serie de inhibidores de la polimerización de la tubulina que actúan sobre el sitio de unión de la colchicina en la tubulina, se puede llevar a cabo la modalidad con diana vascular utilizando una concentración *in vivo* más baja que en la modalidad antiproliferativa. De este modo, los agentes que actúan sobre el dominio de unión de la colchicina en la tubulina pueden ser potencialmente agentes de modo dual, es decir, antimitótico y antivascular.

45 Se continúan necesitando terapias eficaces y potentes contra el cáncer que sean eficaces contra tumores que son intratables o tratables de manera deficiente actualmente, que sean eficaces contra tumores multirresistentes a fármacos y que presenten efectos secundarios mínimos. La presente invención proporciona compuestos, composiciones y métodos de interferencia en la formación microtubular y de unión a la tubulina para tratar el cáncer. Los compuestos de la presente invención presentan una potencia muy elevada en la inhibición de la polimerización de la tubulina y en la supresión de la vasculatura tumoral.

60 Antecedentes de la técnica anterior

El documento WO03/101985, publicado el 11 de diciembre de 2003, describe derivados de 2-oxo-1,3,4-trihidroquinazolinilo para el tratamiento de trastornos relacionados con la proliferación celular. El documento EP 1689715, publicado el 16 de junio de 2005, describe inhibidores de la tubulina.

El documento EP 1709011, publicado el 16 de junio de 2005, describe 2-quinolinonas y 2-quinoxalinonas 6-fenilalquilsustituidas como inhibidoras de la poli(ADP-ribosa) polimerasa. El documento WO2005/117876, publicado el 15 de diciembre de 2005, describe inhibidores duales, que son moléculas pequeñas, del cáncer y la angiogénesis.

5 El documento WO 2006/089177, publicado el 8 de agosto de 2006, describe el uso de derivados de isoxazol combrestatina para inhibir la polimerización de la tubulina.

El documento WO2006/118231, publicado el 9 de noviembre de 2006, describe la preparación de 6-(3-pirazolilamino)piridin-3-carbonitrilos como agentes contra el cáncer.

10 El documento 2006/003148, publicado el 12 de enero de 2006, describe derivados de quinazolidiona como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa.

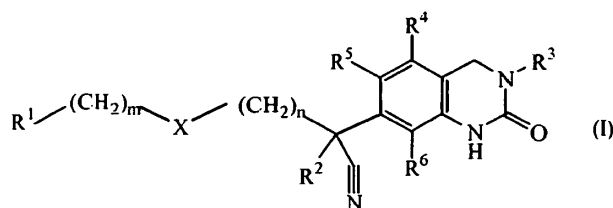
15 El documento WO 2007/087684, publicado el 6 de agosto de 2007, describe benzofuranos, benzotiofenos, benzoselenofenos e indoles sustituidos, y su uso como inhibidores de la polimerización de la tubulina.

El documento WO2008/107478, publicado el 12 de setiembre de 2008, describe derivados de quinolinona como inhibidores de PARP y de TANK.

20 El artículo *European Journal of Cancer*, vol. 43, n.º 14, 2007 de Tentori et al. se refiere a la inhibición de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) o a la delección del gen PARP-1 que reduce la angiogénesis.

Descripción de la invención

25 Esta invención se refiere a los compuestos de fórmula (I)



30 incluidas sus formas estereoquímicamente isoméricas;
donde

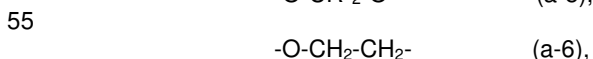
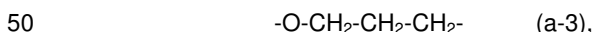
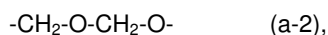
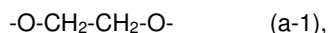
m es 0, 1 ó 2 y, cuando m sea 0, entonces representará un enlace directo;

n es 0, 1 ó 2 y, cuando n sea 0, entonces representará un enlace directo;

35 X es un enlace directo, CR¹⁰R¹¹, NR⁸ u O;

40 R¹ es arilo o Het;
donde arilo es fenilo o naftalenilo; donde Het es tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, furanilo, piperidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, azaindolizínilo, indolilo, indolinilo, benzotienilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, cromanilo, purinilo, quinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo o pteridinilo;

45 dos átomos de carbono en el arilo o Het pueden estar unidos formando un puente (es decir, formando un resto bi- o tricíclico) con un radical bivalente seleccionado entre



-CH₂-N-CH₂-CH₂- (a-7),

-(CH₂)₃- (a-8),

5 o

-(CH₂)₄- (a-9);

10 cada

arilo, Het, arilo que contiene un puente o Het que contiene un puente puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre halo, ciano, nitro, hidroxicarbonilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, aminocicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, (alquenil C₂₋₆)carbonilo, oxima, alquiloxima C₁₋₆, amidoxima, -C≡C-CH₂O-CH₃, -C≡C-CH₂N(CH₃)₂, -C≡C-Si(CH₃)₃, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialquenilo C₂₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, ciano(alquilo C₁₋₆), ciano(alquenilo C₂₋₆), aminocarbonil(alquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)sulfonil(alquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)sulfonil(alquenilo C₂₋₆), (alquil C₁₋₆)sulfonil(alquinilo C₂₋₆), -PO(Oalquilo C₁₋₆)₂, -B(OH)₂, -S-CH₃, SF₅, (alquil C₁₋₆)sulfonilo, -NR⁸R⁹, -(alquil C₁₋₆)NR⁸R⁹, -OR⁸, -(alquil C₁₋₆)OR⁸, -CONR⁸R⁹, piperidinil(alquilo C₁₋₆), piperazinil(alquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)piperazinil(alquilo C₁₋₆), morfolinil(alquilo C₁₋₆), piperidinilo, piperazinilo, (alquil C₁₋₆)piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tienilo, pirazolilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, imidazolilo, imidazolil(alquinilo C₂₋₆), (alquil C₁₋₆)imidazolil(alquinilo C₂₋₆), cianopiridinilo, fenil(alquilo C₁₋₆), fenil(alquenilo C₂₋₆), (alquiloxi C₁₋₆)fenilo, trihalo(alquil C₁₋₆)fenilo, metilpirazolilo, halopirimidinilo o dimetilaminopirrolidinilo;

25 R²

es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)metilo, flúor, fenilo, cianofenilo o trifluorometilo;

R³

es metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, halo, trifluorometilo, metiloxi o (alquil C₁₋₆)carbonilo;

30

cada R⁴, R⁵ y R⁶

se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquiloxi C₁₋₆, ciano, alquilo C₁₋₆, -OCH₂CH₂NR⁸R⁹, -CH₂OCH₂CH₂NR⁸R⁹, -OCH₂CH₂CH₂NR⁸R⁹ o (alquiloxi C₁₋₆)(alquiloxi C₁₋₆);

35 cada R⁸ y R⁹

se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbonilo, (alquil C₁₋₆)sulfonil(alquilo C₁₋₆), (alquiloxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆, ciano(alquilo C₁₋₆), trihaloalquilo C₁₋₆, fenil(alquilo C₁₋₆), (dialquil C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, morfolinil(alquilo C₁₋₆), morfolinilcarbonilo, piperazinil(alquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)piperazinil(alquilo C₁₋₆), piperidinil(alquilo C₁₋₆), tiomorfolinil(alquilo C₁₋₆), (cicloalquil C₃₋₆)metilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, halofenilo, oxanil(alquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)sulfonil(alquilo C₁₋₆) o (alquil C₁₋₆)carbonilamino(alquilo C₁₋₆);

40

cada R¹⁰ y R¹¹

se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo, hidroxilo; o R¹⁰ y R¹¹ se consideran conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropilo o un radical de fórmula C(=O);

45

sus formas de tipo *N*-óxido, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos.

Los compuestos de fórmula (I) y los intermedios de la invención también pueden existir en sus formas tautoméricas. Se sobreentenderá que dichas formas, aunque no estén explícitamente indicadas en la fórmula anterior, están incluidas en el alcance de la presente invención. Se sobreentenderá que las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I) comprenden los compuestos de fórmula (I) donde, por ejemplo, un grupo enol se convierte en un grupo ceto (tautomerismo ceto-enólico).

50

Cuando los sistemas anulares heterocíclicos en R¹ contengan un resto de -CH₂-, -CH= o -NH-, los sustituyentes o el resto de la molécula se podrán unir a cada átomo de carbono o nitrógeno siempre que se pueda reemplazar uno o ambos átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono.

55

A continuación se explican una serie de términos utilizados en las definiciones anteriores y en lo sucesivo en la presente. Estos términos se utilizan en algunas ocasiones como tales o en términos compuestos.

60

Según se utiliza en las definiciones anteriores y en lo sucesivo en la presente, halo es un término genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo; alquilo C₁₋₆ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que contienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo y análogos; haloalquilo C₁₋₆ define un alquilo C₁₋₆ que contiene

un sustituyente halo, por ejemplo, fluorometilo (-CH₂F); trihaloalquilo C₁₋₆ define un alquilo C₁₋₆ que contiene tres sustituyentes halo idénticos o diferentes, por ejemplo, trifluorometilo; alqueno C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen algún doble enlace, en particular un doble enlace, y que contienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo y análogos; alquino C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen algún triple enlace, en particular un triple enlace, y que contienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 3-hexinilo y análogos; cicloalquilo C₃₋₆ incluye grupos hidrocarbonados cíclicos que contienen de 3 a 6 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y análogos.

La expresión "sales de adición farmacéuticamente aceptables" significa sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables. Se sobreentenderá que las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables, según se mencionan anteriormente y en lo sucesivo en la presente, comprenden las formas salinas de adición de base no tóxica y de ácido no tóxico terapéuticamente activas, que los compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar. Los compuestos de fórmula (I) con propiedades básicas se pueden convertir en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, tratando dicha forma básica con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halhídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos análogos; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, *p*-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos análogos.

Los compuestos de fórmula (I) con propiedades acídicas se pueden convertir en sus sales de adición de base farmacéuticamente aceptables, tratando dicha forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada. Las formas salinas de adición de base adecuadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio; las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y análogos; las sales con bases orgánicas, por ejemplo, las sales de benzatina, *N*-metil-*D*-glucamina, hidrabamina; y las sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y análogos.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) para uso terapéutico son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no sean farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación y purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, tanto si son farmacéuticamente aceptables como si no, se incluyen en el ámbito de la presente invención.

Una sal de amonio cuaternario de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) define dicho compuesto que se puede formar mediante una reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un agente cuaternizante adecuado tal como, por ejemplo, un alquilhaluro, arilhaluro o arilalquilhaluro opcionalmente sustituido, en particular yoduro de metilo y yoduro de bencilo. También se pueden utilizar otros reactivos con otros grupos salientes adecuados tales como, por ejemplo, trifluorometansulfonatos de alquilo, metansulfonatos de alquilo y *p*-toluensulfonatos de alquilo. Una sal de amonio cuaternario tiene al menos un nitrógeno con carga positiva. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen iones cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. Las sales de amonio cuaternario de los compuestos de fórmula (I) están incluidas en el ámbito de la presente invención.

El término "solvatos" comprende las formas de adición de disolvente y los hidratos que los compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos de dichas formas son, por ejemplo, los hidratos, alcoholatos y análogos.

La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" de los compuestos de fórmula (I), según se utiliza anteriormente y en lo sucesivo en la presente, define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero con diferentes estructuras tridimensionales que no sean intercambiables, que los compuestos de fórmula (I) puedan poseer. A menos que se mencione o indique lo contrario, el nombre químico de un compuesto engloba la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles que dicho compuesto pueda poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. En el alcance de la presente invención, se pretende englobar todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I), tanto en forma pura como en una mezcla de ellas.

Los compuestos de fórmula (I) estereoquímicamente puros son de especial interés.

Las formas estereoquímicamente puras de los compuestos e intermedios, según se mencionan en la presente, se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, la expresión "estereoquímicamente puro" se refiere a compuestos o intermedios con un exceso estereoisomérico de al menos el 80% (es decir, un

mínimo del 80% de un isómero y un máximo del 20% de los otros isómeros posibles) y hasta un exceso estereoisomérico del 100% (es decir, el 100% de un isómero y nada de los otros), más en particular, se refiere a compuestos o intermedios con un exceso estereoisomérico del 90% al 100%, aún más particularmente con un exceso estereoisomérico del 94% al 100% y, de forma más particular, con un exceso estereoisomérico del 97% al 100%. Las expresiones "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" se deben interpretar de manera similar, pero refiriéndose al exceso enantiomérico y al exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

Si un compuesto contiene un centro quiral y los dos enantiómeros de este compuesto se han separado, un asterisco "*" en la figura indicará que no se ha determinado la estereoquímica absoluta del enantiómero.

Se sobreentenderá que las formas de tipo *N*-óxido de los compuestos de fórmula (I) comprenden los compuestos de fórmula (I) donde uno o varios átomos de nitrógeno terciarios se han oxidado para obtener los denominados *N*-óxidos, en particular los *N*-óxidos donde uno o más nitrógenos de la piperidina o piperazina se han *N*-oxidado.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las formas de tipo *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la materia para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de tipo *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico adecuado. Los peróxidos inorgánicos adecuados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio. Los peróxidos orgánicos adecuados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboperoxoico; ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético; hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo, hidroperóxido de *t*-butilo. Algunos disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y análogos; hidrocarburos, por ejemplo, tolueno; cetonas, por ejemplo, 2-butanona; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano; y mezclas de dichos disolventes.

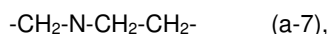
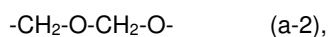
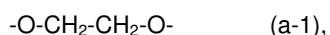
Se pretende que la presente invención también incluya todos los isótopos de los átomos presentes en los compuestos de la invención. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Cuando se utilice en lo sucesivo en la presente, se sobreentenderá que la expresión "compuestos de fórmula (I)" también incluye sus formas de tipo *N*-óxido, sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus solvatos y todas sus formas estereoisoméricas.

Un primer grupo de compuestos interesantes son los compuestos de fórmula (I) donde *m* es 0, 1 ó 2 y, cuando *m* sea 0, entonces representará un enlace directo; *n* es 0, 1 ó 2 y, cuando *n* sea 0, entonces representará un enlace directo; X es un enlace directo, CR¹⁰R¹¹, NR⁸ u O;

R¹ es arilo o Het; donde arilo es fenilo o naftalenilo; donde Het es tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, furanilo, piperidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirazinilo, indolizinilo, azaindolizinilo, indolilo, indolinilo, benzotienilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, cromanilo, purinilo, quinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, naftiridinilo o pteridinilo;

dos átomos de carbono en el arilo o Het pueden estar unidos formando un puente (es decir, formando un resto bi- o tricíclico) con un radical bivalente seleccionado entre



-(CH₂)₃- (a-8),

o

5 -(CH₂)₄- (a-9);

cada arilo, Het, arilo que contiene un puente o Het que contiene un puente puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre halo, ciano, nitro, hidroxycarbonilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, aminocicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, (alquenil C₂₋₆)carbonilo, oxima, alquiloxima C₁₋₆, amidoxima, -C≡C-CH₂O-CH₃, -C≡C-CH₂N(CH₃)₂, -C≡C-Si(CH₃)₃, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialquenilo C₂₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, ciano(alquilo C₁₋₆), ciano(alquenilo C₂₋₆), aminocarbonil(alquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)sulfonil(alquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)sulfonil(alquenilo C₂₋₆), (alquil C₁₋₆)sulfonil(alquinilo C₂₋₆), -PO(Oalquilo C₁₋₆)₂, -B(OH)₂, -S-CH₃, SF₅, (alquil C₁₋₆)sulfonilo, -NR⁸R⁹, -(alquil C₁₋₆)NR⁸R⁹, -OR⁸, -(alquil C₁₋₆)OR⁸, -CONR⁸R⁹, piperidinil(alquilo C₁₋₆), piperazinil(alquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)piperazinil(alquilo C₁₋₆), morfolinil(alquilo C₁₋₆), piperidinilo, piperazinilo, (alquil C₁₋₆)piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tienilo, pirazolilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, imidazolilo, imidazolil(alquinilo C₂₋₆), (alquil C₁₋₆)imidazolil(alquinilo C₂₋₆), cianopiridinilo, fenil(alquilo C₁₋₆), fenil(alquenilo C₂₋₆), morfolinil(alquilo C₁₋₆), (alquiloxi C₁₋₆)fenilo, trihalo(alquil C₁₋₆)fenilo, metilpirazolilo, halopirimidinilo o dimetilaminopirrolidinilo;

R² es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)metilo, flúor, fenilo, cianofenilo o trifluorometilo;

R³ es metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, halo, trifluorometilo, metiloxi o (alquil C₁₋₆)carbonilo;

30 cada R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquiloxi C₁₋₆, ciano, alquilo C₁₋₆, -OCH₂CH₂NR⁸R⁹, -CH₂OCH₂CH₂NR⁸R⁹, -OCH₂CH₂CH₂NR⁸R⁹ o (alquiloxi C₁₋₆)(alquiloxi C₁₋₆);

35 cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbonilo, (alquil C₁₋₆)sulfonil(alquilo C₁₋₆), (alquiloxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆, ciano(alquilo C₁₋₆), trihaloalquilo C₁₋₆, fenil(alquilo C₁₋₆), (dialquil C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, morfolinil(alquilo C₁₋₆), morfolinilcarbonilo, piperazinil(alquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)piperazinil(alquilo C₁₋₆), piperidinil(alquilo C₁₋₆), tiomorfolinil(alquilo C₁₋₆), (cicloalquil C₃₋₆)metilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, halofenilo, oxanil(alquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)sulfonil(alquilo C₁₋₆) o (alquil C₁₋₆)carbonilamino(alquilo C₁₋₆);

40 cada R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo, hidroxilo; o se consideran conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropilo o un radical de fórmula C(=O);

45 sus formas de tipo *N*-óxido, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus solvatos y sus formas estereoquímicamente isoméricas.

Un segundo grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) donde se aplica una o más de las siguientes restricciones:

- 50 a) M es 0 ó 1;
- b) R¹ es fenilo o Het; donde Het es piridinilo, pirimidinilo o benzotiazolilo;
- c) dos átomos de carbono de Het están unidos formando un puente con el radical bivalente (a-8);
- d) cada fenilo o Het o Het que contiene un puente en la definición de R¹ puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, -C≡C-CH₂O-CH₃, hidroxialquinilo C₂₋₆ o -OR⁸;
- 55 e) R² es metilo o etilo;
- f) R³ es metilo, etilo o hidroxietilo;
- g) cada R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o halo;
- h) cada R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o
- 60 i) cada R¹⁰ y R¹¹ es hidrógeno.

Un tercer grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) o el grupo anterior de compuestos interesantes de fórmula (I) donde Het es piridinilo o pirimidinilo.

Un cuarto grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) o en uno de los grupos anteriores de compuestos interesantes de fórmula (I) donde se aplica una o más de las siguientes restricciones:

- 5 a) m es 0 y n es 0;
 b) X es un enlace directo o CH₂;
 c) R¹ es fenilo, piridinilo o pirimidinilo;
 d) cuando R¹ es piridinilo, dos átomos de carbono del piridinilo se pueden unir formando un puente con el radical bivalente (a-8);
 10 e) cada fenilo, piridinilo o pirimidinilo en la definición de R¹ puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre halo, ciano o alquiloxi C₁₋₆;
 f) R² es metilo;
 g) R³ es metilo o etilo; o
 h) cada R⁴, R⁵ y R⁶ es hidrógeno;

15 Un quinto grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) o en uno de los grupos anteriores de compuestos interesantes de fórmula (I) donde se aplica una o más de las siguientes restricciones:

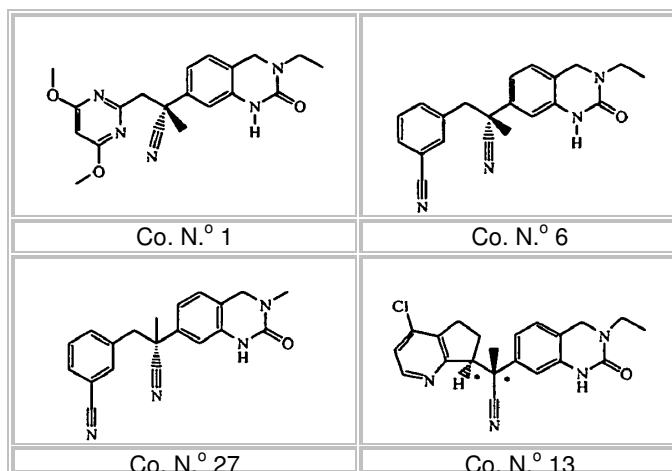
- a) X es un enlace directo y dos átomos de carbono del arilo o Het están unidos formando un puente con un radical bivalente seleccionado entre (a-8);
 20 b) X es CR¹⁰R¹¹ y m y n son 0;
 d) X es NR⁸, m es 1 y n es 1;
 e) X es O, m es 0 y n es 2;
 g) R² es metilo; o
 h) R³ es etilo.

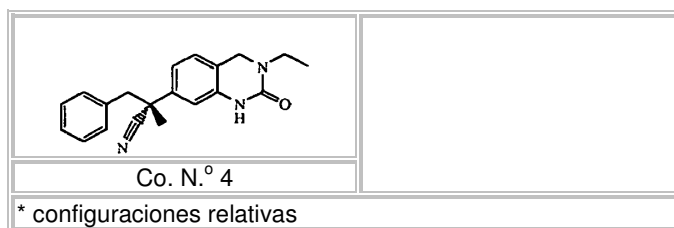
25 Un sexto grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) o en uno de los grupos anteriores de compuestos interesantes de fórmula (I) donde R³ es hidroxietilo.

30 Un grupo de compuestos preferidos consiste en los compuestos de fórmula (I) donde m es 0 ó 1; R¹ es fenilo o Het; donde Het es piridinilo, pirimidinilo o benzotiazolilo; dos átomos de carbono de Het se pueden unir formando un puente con el radical bivalente (a-8); cada fenilo o Het o Het que contiene un puente se puede sustituir con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, -C≡C-CH₂O-CH₃, hidroxialquinilo C₂₋₆ o -OR⁸; R² es metilo o etilo; R³ es metilo, etilo o hidroxietilo; cada R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o halo; cada R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y cada R¹⁰ y R¹¹ es hidrógeno.

40 Un grupo de compuestos más preferidos consiste en los compuestos de fórmula (I) donde m es 0 y n es 0; X es un enlace directo o CH₂; R¹ es fenilo, piridinilo o pirimidinilo; cuando R¹ es piridinilo, dos átomos de carbono del piridinilo se pueden unir formando un puente con el radical bivalente (a-8); cada fenilo, piridinilo o pirimidinilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre halo, ciano o alquiloxi C₁₋₆; R² es metilo; R³ es metilo o etilo; y cada R⁴, R⁵ y R⁶ es hidrógeno.

Los compuestos más preferidos son Co. N.º 1, Co. N.º 6, Co. N.º 27, Co. N.º 13 y Co. N.º 4;



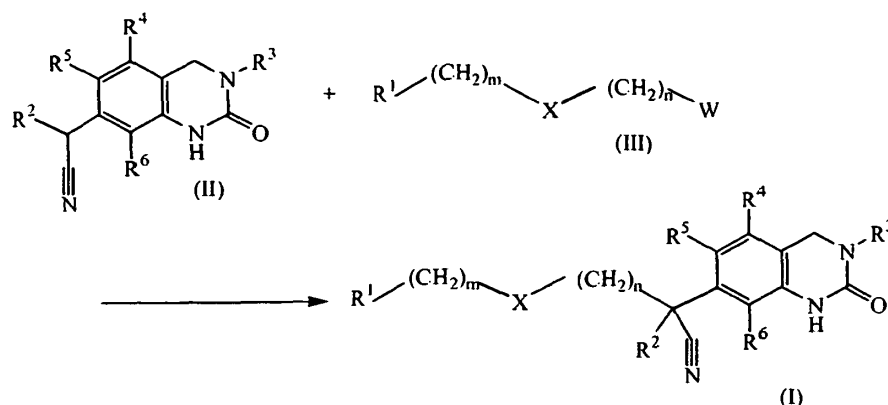


y sus formas de tipo *N*-óxido, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos; en particular, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos; más particularmente, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

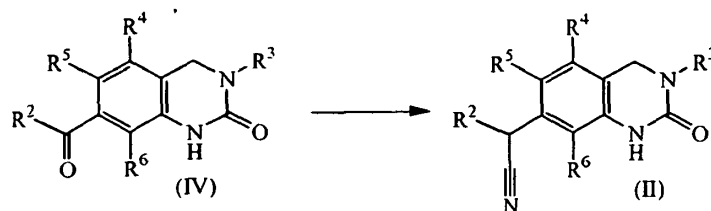
5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los métodos generales descritos más adelante en la presente. Los materiales de partida y algunos de los intermedios son compuestos conocidos y se pueden adquirir de proveedores comerciales, o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la materia.

10 Algunos de los métodos de preparación se describirán en lo sucesivo en la presente con más detalle. Otros métodos para obtener los compuestos finales de fórmula (I) se describen en los ejemplos.

15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante la adición de un exceso de base, por ejemplo, la sal potásica de 2-metil-2-propanol o diisopropilamida de litio, a los intermedios de fórmula (II) en presencia de intermedios de fórmula (III), donde W es cloro o bromo u otro grupo saliente tal como mesilato, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida.

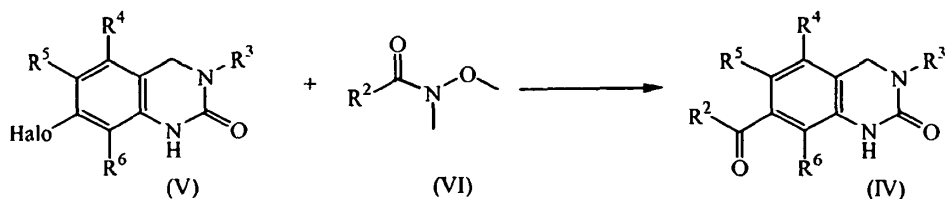


20 Los intermedios de fórmula (II), donde R³ es metilo, etilo o propilo, o donde R³ es -CH₂-CH₂-O-Si(CH₃)₂tBu, se pueden preparar añadiendo una mezcla de la sal potásica de 2-metil-2-propanol e isocianuro de tosilmetileno en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a un intermedio de fórmula (IV) en un disolvente adecuado tal como metanol.

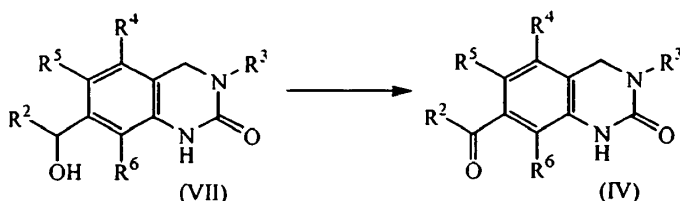


25 Los intermedios de fórmula (IV) se pueden preparar tratando un intermedio de fórmula (V) con un reactivo organolítico tal como, por ejemplo, *n*-butillitio en un disolvente de reacción inerte, por ejemplo, tetrahidrofurano, y posteriormente haciendo reaccionar dicho intermedio con un intermedio de fórmula (VI).

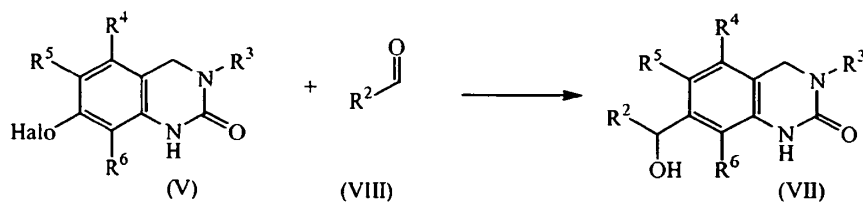
30



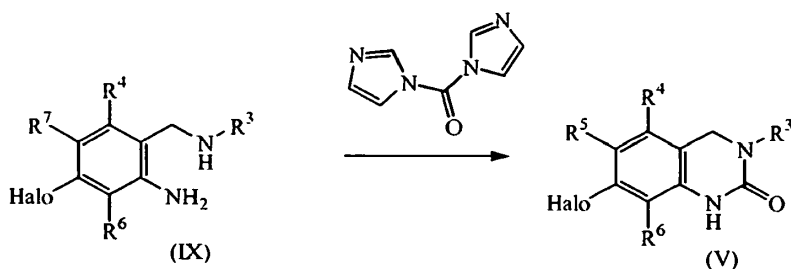
- 5 Los intermedios de fórmula (IV) también se pueden preparar convirtiendo intermedios de fórmula (VII) en presencia de un oxidante adecuado tal como dióxido de manganeso en un disolvente adecuado tal como dioxano o en presencia de tetraóxido de manganeso y potasio en tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina en un disolvente adecuado tal como diclorometano.



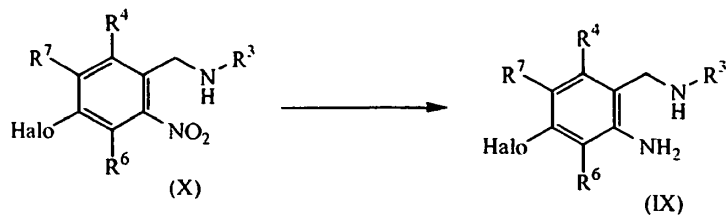
- 10 Los intermedios de fórmula (VII) se pueden preparar tratando un intermedio de fórmula (VIII) con un reactivo organolítico tal como, por ejemplo, *n*-butilito en un disolvente de reacción inerte, por ejemplo, tetrahidrofurano, y posteriormente haciendo reaccionar dicho intermedio con un intermedio de fórmula (V).



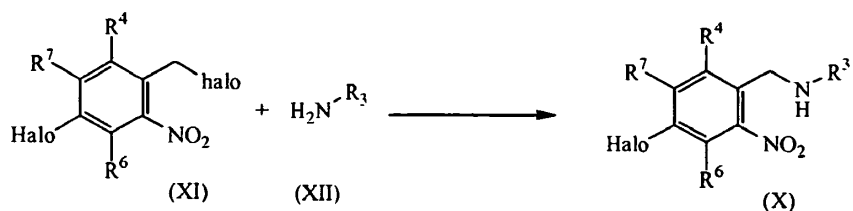
- 15 Los intermedios de fórmula (V) se pueden preparar haciendo reaccionar carbonildiimidazol con intermedios de fórmula (IX) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.



- 20 Los intermedios de fórmula (IX) se pueden preparar por reducción del resto nitro de los intermedios de fórmula (X) mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de platino tal como PtO₂ en un disolvente adecuado tal como metanol. Dicha reducción también se puede llevar a cabo mediante otros procedimientos conocidos en la materia, por ejemplo, utilizando cloruro de amonio y hierro en una mezcla de disolventes tales como tetrahidrofurano y agua.
- 25



5 Los intermedios de fórmula (X) se pueden preparar haciendo reaccionar una amina primaria (XII) con intermedios de fórmula (XI) en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo. Dicha reacción también se puede llevar a cabo mediante otros procedimientos conocidos en la materia, por ejemplo, utilizando metanol a reflujo.



10 Los compuestos de fórmula (I) o sus intermedios también se pueden convertir unos en otros mediante reacciones conocidas en la materia o transformaciones de grupos funcionales. Algunas de estas transformaciones ya se han descrito anteriormente en la presente. Otros ejemplos son la hidrólisis de ésteres carboxílicos para obtener los ácidos carboxílicos o alcoholes correspondientes; la hidrólisis de amidas para obtener los ácidos carboxílicos o aminas correspondientes; la hidrólisis de nitrilos para obtener las amidas correspondientes; los grupos amino del imidazol o fenilo se pueden reemplazar por un hidrógeno mediante reacciones de diazotización conocidas en la materia y el desplazamiento posterior del grupo diazo por hidrógeno; los alcoholes se pueden convertir en ésteres y éteres; las aminas primarias se pueden convertir en aminas secundarias o terciarias; los dobles enlaces se pueden hidrogenar para obtener el enlace sencillo correspondiente; un radical yodo de un grupo fenilo se puede convertir en un grupo éster mediante la inserción de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio adecuado; un radical yodo de un grupo fenilo se puede convertir en un grupo alquínico C_{2-6} o un derivado de este (por ejemplo, $-C\equiv C-Si(CH_3)_3$ o hidroxialquínico C_{2-6}) por reacción con el compuesto de alquínico C_{2-6} adecuado o un derivado de este en presencia de un catalizador de paladio adecuado; un radical $-C\equiv C-Si(CH_3)_3$ de un grupo fenilo se puede convertir en $-C\equiv CH$ en presencia de una base adecuada.

25 Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermedios de la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y dichos intermedios se pueden obtener aplicando procedimientos conocidos en la materia. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar mediante métodos físicos tales como la cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, la cromatografía líquida de distribución a contracorriente y métodos análogos. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas, con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; a continuación, separando físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos mediante, por ejemplo, cristalización selectiva, cromatografía de fluidos supercríticos o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida y métodos análogos; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden obtener a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los intermedios y materiales de partida adecuados, siempre que las reacciones implicadas tengan lugar de forma estereoespecífica.

40 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), según se ha definido anteriormente, para su uso como una medicina, en particular para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la polimerización de la tubulina, para su uso en la inhibición del crecimiento anormal de las células, para su uso en la inhibición del crecimiento tumoral.

45 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la polimerización de la tubulina, como se puede observar a partir de la parte experimental de la presente más adelante.

La expresión "inhibidor de la polimerización de la tubulina" se utiliza para identificar un compuesto que

- estabiliza los microtúbulos, inhibe la despolimerización de los microtúbulos, estabiliza los microtúbulos o congela la estructura de los microtúbulos,
- altera la polimerización de los microtúbulos y altera la formación de los microtúbulos, o
- desestabiliza los microtúbulos y evita la formación de los microtúbulos.

5 Como consecuencia de su capacidad inhibitoria de la polimerización de la tubulina, los compuestos de la presente invención también tienen la capacidad de alterar la vasculatura.

10 Las propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad) del fármaco son importantes para conseguir el índice terapéutico máximo. Existe constancia de que un volumen de distribución bajo (concentración del fármaco en la vasculatura) y una vida media corta son deseables para los agentes que alteran la vasculatura. Un volumen de distribución bajo maximiza la exposición del fármaco al tejido diana, el endotelio de la vasculatura, y minimiza la exposición a los otros tejidos (fuera de la vasculatura). Además, la vasculatura tumoral se suprime muy rápidamente cuando se expone a un agente que altera la vasculatura, por lo tanto, la exposición continuada sistemáticamente es indeseable, ya que no afectará de manera adicional al tumor y puede provocar efectos secundarios.

15 La presente invención también contempla el uso de los compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento en un animal, particularmente un humano, de cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en la presente.

20 La presente invención también contempla el uso de los compuestos de fórmula (I) para la producción de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por la polimerización de la tubulina.

25 La presente invención también comprende una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

30 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz de un compuesto particular, en forma salina de adición de ácido o base, como el principio activo en una mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, donde el portador puede presentar una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se presentan deseablemente como formas farmacéuticas unitarias adecuadas, preferentemente, para la administración por vía oral, rectal, percutánea o para la inyección parenteral. Por ejemplo, para preparar las composiciones en formas farmacéuticas orales, se puede emplear cualquier medio farmacéutico habitual tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos, en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y análogos, en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas, en cuyo caso obviamente se emplean portadores farmacéuticos sólidos. En las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque también se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para aumentar la solubilidad. Las soluciones inyectables, por ejemplo, se pueden preparar de manera que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar de manera que se utilicen portadores líquidos, agentes de suspensión y análogos adecuados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, donde dichos aditivos no causan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración en la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias maneras, por ejemplo, como un parche transdermal, como una aplicación localizada o como un ungüento. Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias para facilitar su administración y uniformidad de la dosis. El término "forma farmacéutica unitaria", según se utiliza en la descripción y las reivindicaciones de la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, cada unidad de las cuales contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado conjuntamente con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos marcados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharadas pequeñas, cucharadas soperas y análogos, y múltiples formas farmacéuticas segregadas de estas.

60 El término "tratamiento", según se utiliza en la presente, engloba cualquier tratamiento de una enfermedad y/o afección en un animal, particularmente un humano, e incluye: (i) prevenir que una enfermedad y/o afección se desarrolle en un sujeto que pueda estar predispuesto a sufrir la enfermedad y/o afección, pero que todavía no se le haya diagnosticado; (ii) inhibir la enfermedad y/o afección, es decir, detener su desarrollo; (iii) mitigar la enfermedad

y/o afección, es decir, causar una regresión de la enfermedad y/o afección. Preferentemente, el término "tratamiento" significa (ii) o (iii).

Esta invención proporciona compuestos para su uso en un método para inhibir el crecimiento anormal de las células, incluidas las células transformadas, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto, por ejemplo, un mamífero (y más particularmente a un humano) que necesite dicho tratamiento. El "crecimiento anormal de las células" se refiere al crecimiento celular independiente de los mecanismos normales de regulación (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye la inhibición del crecimiento tumoral tanto directamente, causando la detención del crecimiento, diferenciación terminal y/o apoptosis de las células cancerosas, como indirectamente, inhibiendo la neovascularización de los tumores.

Los compuestos y las composiciones de la presente invención son particularmente útiles para tratar o prevenir el daño tisular provocado por la muerte o el daño celular debido a la necrosis o apoptosis.

Los compuestos de la presente invención pueden ser "agentes contra el cáncer", dicha expresión también engloba "agentes contra el crecimiento de células cancerosas" y "agentes antineoplásicos".

Esta invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la producción de un medicamento para la inhibición del crecimiento tumoral.

Los ejemplos de tumores, incluidas las neoplasias adultas y pediátricas, que se pueden inhibir con los compuestos de la presente invención incluyen, sin carácter limitante, el cáncer de pulmón, incluidos el cáncer de pulmón de células pequeñas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (por ejemplo, adenocarcinoma), cánceres pancreáticos (por ejemplo, un carcinoma pancreático tal como, por ejemplo, el carcinoma pancreático exocrino), cánceres de colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), cáncer de esófago, cáncer de células escamosas, carcinoma de la lengua, carcinoma gástrico, cáncer de hígado, cáncer de nasofaringe, tumores hematopoyéticos del linaje linfoide (por ejemplo, leucemia linfocítica grave, linfoma de células B, linfoma de Burkitt, linfoma no Hodgkin (por ejemplo, linfoma de células del manto), enfermedad de Hodgkin, leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide grave (LMG) o leucemia mieloide crónica (LMC)), leucemia linfoblástica grave, leucemia linfocítica crónica (LLC), cáncer folicular de tiroides, síndrome mielodisplásico (SMD), tumores de origen mesenquimal, sarcomas de tejido blando, liposarcomas, sarcomas estrictos gastrointestinales, tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos (TMVNP), sarcomas de Ewing, leiomiomas, condrosarcomas mesenquimales, linfosarcomas, fibrosarcomas, rhabdomyosarcomas, melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, tumores cerebrales, meduloblastoma, gliomas, tumores benignos de la piel (por ejemplo, queratoacantomas), carcinoma de mama (por ejemplo, cáncer de mama avanzado), carcinoma de riñón, nefroblastoma, carcinoma de ovario, carcinoma cervical, carcinoma endometrial, carcinoma de vejiga, cáncer de próstata incluido el cáncer de próstata hormonorrefractario y la enfermedad avanzada, cánceres testiculares, osteosarcoma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma epidermal, mieloma múltiple (por ejemplo, mieloma múltiple refractario) y mesotelioma. Algunos cánceres particulares que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención son el cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas y leucemia mielógena grave (LMG).

Como otro aspecto de la presente invención, se concibe una combinación de un compuesto con propiedades de unión a la tubulina de fórmula (I) con otro agente anticanceroso, especialmente para su uso como una medicina, más concretamente en el tratamiento del cáncer o enfermedades relacionadas.

Para el tratamiento de las afecciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear de forma ventajosa combinados con uno o más agentes medicinales diferentes, más particularmente, con otros agentes contra el cáncer o adyuvantes en la terapia contra el cáncer. Los ejemplos de agentes contra el cáncer o adyuvantes (agentes de apoyo en la terapia) incluyen, sin carácter limitante:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino opcionalmente combinado con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- taxanos, por ejemplo, paclitaxel, partículas de paclitaxel unidas a proteínas (AbraxaneTM) o docetaxel;
- inhibidores de la topoisomerasa I tales como los compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán HCl;
- inhibidores de la topoisomerasa II tales como las epidofilotoxinas antitumorales o los derivados de la podofilotoxina, por ejemplo, etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido;
- alcaloides de la vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados nucleósidos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracil, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina HCl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
- agentes alquilantes tales como la mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustina, tiotepa, melfalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente combinada con mesna, pipobromán, procarbazona, estreptozocina, telozolomidc, uracilo;

- derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina opcionalmente combinada con dexrazoxano, doxil, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina HCl, valrubicina;
- moléculas que actúa sobre el receptor IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;
- derivados de tetracarcina, por ejemplo, tetrocarcina A;
- 5 - glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
- anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetán, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores de receptores de estrógenos selectivos o inhibidores de la síntesis de estrógenos, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- 10 - inhibidores de aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA), por ejemplo, acutano;
- 15 - inhibidores de la ADN metil transferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
- antifolatos, por ejemplo, premetrexed disódico;
- antibióticos, por ejemplo, antinomina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, citosina arabinosida o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- 20 - agentes que inducen apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como los inhibidores Bc1-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- agentes que se unen a la tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de cinasas (por ejemplo, inhibidores de RFCE (receptores del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores que actúan sobre múltiples cinasas), mTOR), por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
- 25 - inhibidores de famesiltransferasas, por ejemplo, tipifarnib;
- inhibidores de histona deacetilasas (HDAC), por ejemplo, butirato de sodio, ácido hidroxámico de la suberoilánilida (SAHA), depsipéptidos (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricoestatina A, vorinostat;
- 30 - inhibidores de la ruta ubiquitina-proteasoma, por ejemplo, PS-341, MLN 41 o bortezomib;
- Yondelis;
- inhibidores de telomerasas, por ejemplo, telomestatina;
- 35 - inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat
- interleucinas recombinantes, por ejemplo, aldesleukina, denileukina difitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b
- inhibidores MAPK
- retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína
- 40 - trióxido de arsénico
- asparaginasa
- esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona
- antagonistas o agonistas de la hormona que libera gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolide
- 45 - talidomida, lenalidomida
- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa
- miméticos BH3, por ejemplo, ABT-737
- inhibidores MEK, por ejemplo, PD98059, AZD6244, CI-1040
- 50 - análogos de factores estimuladores de colonias, por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de esta (por ejemplo, darbepoetina alfa); interleucina 11; oprelvekin; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina.

55 La expresión “compuesto de coordinación de platino” se utiliza en la presente para indicar cualquier compuesto de coordinación de platino que inhibe el crecimiento de células tumorales que proporcione platino en forma de ion. Se administra ventajosamente una dosis del compuesto de coordinación de platino de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 400 mg/m^2 , particularmente para el cisplatino se administra una dosis de aproximadamente 75 mg/m^2 y para el carboplatino una dosis de aproximadamente 300 mg/m^2 en cada tratamiento.

60 La expresión “compuestos de taxano” indica una clase de compuestos que contienen un sistema anular de taxano y que están relacionados con los extractos de ciertas especies de árboles tejos (*Taxus*) o bien provienen de estos. Se administra ventajosamente una dosis de taxano de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 75 a 250 mg/m^2 , particularmente para el paclitaxel se administra una dosis de

aproximadamente 175 a 250 mg/m² y para el docetaxel una dosis de aproximadamente 75 a 150 mg/m² en cada tratamiento.

5 La expresión “inhibidores de topoisomerasas” se utiliza para indicar enzimas capaces de alterar la topología del ADN en células eucariotas. Son cruciales para el desarrollo de funciones celulares importantes y para la proliferación celular. Existen dos clases de topoisomerasas en las células eucariotas, que se denominan tipo I y tipo II. La topoisomerasa I es una enzima monomérica con un peso molecular de aproximadamente 100 000. La enzima se une al ADN e introduce una rotura de cadena sencilla transitoria, deshace la doble hélice (o permite que se deshaga) y posteriormente vuelve a sellar la rotura antes de disociarse de la cadena de ADN. La topoisomerasa II tiene un mecanismo de acción similar, que implica la inducción de roturas de la cadena de ADN o la formación de radicales libres.

15 La expresión “compuestos de camptotecina” se utiliza para indicar compuestos relacionados con la camptotecina original o que provienen de esta, la cual es un alcaloide insoluble en agua que proviene del árbol chino *Camptothecin acuminata* y del árbol indio *Nothapodytes foetida*. Se administra ventajosamente una dosis del compuesto de camptotecina de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 1 a 300 mg/m², particularmente para el irinotecán se administra una dosis de aproximadamente 100 a 350 mg/m² y para el topotecán una dosis de aproximadamente 1 a 2 mg/m² en cada tratamiento. La expresión “derivados de podofilotoxina” se utiliza para indicar compuestos relacionados con la podofilotoxina original o que provienen de esta, la cual se extrae de la planta de mandrágora. Se administra ventajosamente una dosis del derivado antitumoral de podofilotoxina de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 250 mg/m², particularmente para la etoposida se administra una dosis de aproximadamente 35 a 100 mg/m² y para la teniposida una dosis de aproximadamente 50 a 250 mg/m² en cada tratamiento.

25 La expresión “alcaloides de la vinca antitumorales” se utiliza para indicar compuestos relacionados con la planta pervinca (*Vinca rosea*) o que provienen de esta. Se administra ventajosamente una dosis del alcaloide de la vinca antitumoral de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, particularmente para la vinblastina se administra una dosis de aproximadamente 3 a 12 mg/m², para la vincristina una dosis de aproximadamente 1 a 2 mg/m² y para la vinorelbina una dosis de aproximadamente 10 a 30 mg/m² en cada tratamiento.

35 Se administra ventajosamente una dosis del derivado nucleósido antitumoral de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 700 a 1500 mg/m², particularmente para 5-FU se administra una dosis de 200 a 500 mg/m², para la gemcitabina una dosis de aproximadamente 800 a 1200 mg/m² y para la capecitabina una dosis de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m² en cada tratamiento.

40 La expresión “agentes alquilantes” engloba un grupo diverso de agentes químicos que presentan la característica común de que poseen la capacidad de proporcionar, en condiciones fisiológicas, grupos alquilo a macromoléculas biológicamente vitales, como el ADN. En la mayoría de los agentes más importantes, tales como las mostazas nitrogenadas y las nitrosoureas, los restos alquilantes activos se generan *in vivo* después de que tengan lugar reacciones degradativas complejas, algunas de las cuales son enzimáticas. Las acciones farmacológicas más importantes de los agentes alquilantes son las que afectan a los mecanismos fundamentales implicados en la proliferación celular, en particular la síntesis de ADN y la división celular. La capacidad de los agentes alquilantes para interferir en la función y la integridad del ADN en tejidos que proliferan rápidamente, proporciona la base para sus aplicaciones terapéuticas y para muchas de sus propiedades tóxicas. Se administra ventajosamente una dosis de los agentes alquilantes, tales como la mostaza nitrogenada o nitrosourea, de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 120 a 200 mg/m², particularmente para la ciclofosfamida se administra una dosis de 100 a 500 mg/m², para el clorambucil una dosis de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg, para la carmustina una dosis de aproximadamente 150 a 200 mg/m² y para la lomustina una dosis de aproximadamente 100 a 150 mg/m² en cada tratamiento.

55 La expresión “derivados de antraciclina antitumorales” comprende los antibióticos obtenidos del hongo fungus *Streptomyces peuceticus* var. *caesius* y sus derivados, que se caracterizan por tener una estructura anular de tetraciclina con un azúcar inusual, la daunosamina, unido mediante un enlace glicosídico. Se administra ventajosamente una dosis del derivado de antraciclina antitumoral de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 15 a 60 mg/m², particularmente para la doxorubicina se administra una dosis de aproximadamente 40 a 75 mg/m², para la daunorubicina una dosis de aproximadamente 25 a 45 mg/m² y para la idarubicina una dosis de aproximadamente 10 a 15 mg/m² en cada tratamiento.

60 Se ha demostrado que la amplificación de la proteína consistente en el receptor 2 del factor del crecimiento epidérmico humano (HER 2) en carcinomas de mama primarios se correlaciona con un pronóstico clínico desfavorable en ciertos pacientes. El trastuzumab es un anticuerpo IgG1 kappa monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante altamente purificado que se une con una elevada afinidad y especificidad al dominio extracelular del receptor HER 2.

5 Muchos cánceres de mama poseen receptores de estrógenos y el crecimiento de estos tumores se puede estimular mediante estrógenos. Las expresiones “antagonistas de receptores de estrógenos” y “moduladores de receptores de estrógenos selectivos” se utilizan para indicar inhibidores competitivos del estradiol que se unen al receptor de estrógenos (RE). Cuando los moduladores de los receptores de estrógenos selectivos se unen al RE, inducen un cambio en la forma tridimensional del receptor, lo que modula su unión al elemento que responde a los estrógenos (ERE) en el ADN.

10 En las mujeres con menopausia, la fuente principal de circulación de estrógenos consiste en la conversión de andrógenos adrenales y ováricos (androstenediona y testosterona) en estrógenos (estrone y estradiol) mediante la enzima aromatasa en tejidos periféricos. La privación de estrógenos mediante la inhibición o inactivación de la aromatasa supone un tratamiento eficaz y selectivo para algunos pacientes con menopausia que padecen un cáncer de mama dependiente de las hormonas.

15 La expresión “agentes de diferenciación” engloba los compuestos que pueden inhibir la proliferación celular e inducir diferenciación de varias maneras. Existe constancia de que la vitamina D y los retinoides juegan un papel primordial en la regulación del crecimiento y la diferenciación de una gran variedad de tipos de células malignas y normales. Los agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA) aumentan los niveles de ácidos retinoicos endógenos mediante la inhibición del catabolismo mediado por el citocromo P450 de los ácidos retinoicos.

20 Los cambios debidos a la metilación del ADN se encuentran entre las anomalías más comunes en las neoplasias humanas. La hipermetilación en los promotores de genes seleccionados está asociada normalmente con la inactivación de los genes implicados. La expresión “inhibidores de ADN metil transferasas” se utiliza para indicar compuestos que actúan mediante la inhibición farmacológica de la ADN metil transferasa y la reactivación de la expresión del gen supresor del tumor.

25 La expresión “inhibidores de cinasas” comprende inhibidores potentes de cinasas que están implicados en la progresión del ciclo celular y la muerte celular programada (apoptosis).

30 La expresión “inhibidores de farnesiltransferasas” se utiliza para indicar compuestos que se diseñaron para prevenir la farnesilación de Ras y otras proteínas intracelulares. Existe constancia de que ejercen un cierto efecto sobre la proliferación y la supervivencia de las células malignas.

35 La expresión “inhibidor de histona desacetilasa” se utiliza para identificar un compuesto que es capaz de interactuar con una histona desacetilasa e inhibir su actividad, más particularmente su actividad enzimática. Inhibir la actividad enzimática de una histona desacetilasa significa reducir la habilidad de la histona desacetilasa para eliminar un grupo acetilo de una histona.

40 La expresión “otros inhibidores de la ruta ubiquitina-proteasoma” se utiliza para identificar compuestos que inhiben la destrucción estratégica de proteínas celulares en el proteasoma, incluidas las proteínas reguladoras del ciclo celular.

La expresión “inhibidor de telomerasas” se refiere a compuestos que tienen como blanco de acción la actividad de las telomerasas, su reducción o inhibición, especialmente compuestos que inhiben el receptor de telomerasas.

45 La expresión “inhibidor de metaloproteinasas de la matriz” incluye, sin carácter limitante, inhibidores ptiptidomiméticos y no peptidomiméticos.

La presente invención también se refiere a una combinación de acuerdo con la invención para utilizar en terapia médica, por ejemplo, para inhibir el crecimiento de las células tumorales.

50 La presente invención también se refiere a una combinación de acuerdo con la invención para inhibir el crecimiento de las células tumorales.

55 El otro agente medicinal y el compuesto de fórmula (I) con propiedades de unión a la tubulina se pueden administrar simultáneamente (por ejemplo, en composiciones unitarias o separadas) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos compuestos se administrarán en un periodo de tiempo y en una cantidad y modo que sean suficientes para garantizar que se alcance un efecto sinérgico o ventajoso. Se sobreentenderá que el método y el orden de administración preferidos, así como las dosis y regímenes respectivos para cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y del compuesto de fórmula (I) con propiedades de unión a la tubulina particular que se administran, de su vía de administración, del tumor particular que se va a tratar y del huésped particular que se va a tratar. Los expertos en la materia podrán determinar fácilmente el método y el orden de administración óptimos, así como la dosis y el régimen, utilizando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información detallada en la presente.

60 Los expertos en la materia podrán determinar fácilmente la cantidad eficaz a partir de los resultados de los ensayos

que se muestran más adelante en la presente. En general, se considera que una cantidad eficaz estaría entre 0.001 mg/kg y 100 mg/kg de peso corporal, y en particular entre 0.005 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal. Podría resultar adecuado administrar la dosis necesaria en forma de dos, tres, cuatro o más subdosis en intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contengan de 0.05 a 500 mg, y en particular de 0.1 mg a 200 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria.

Como saben bien los expertos en la materia, la dosis y la frecuencia de administración exactas dependen del compuesto de fórmula (I) particular utilizado, de la afección particular que se va a tratar, de la gravedad de la afección que se va a tratar, de la edad, peso, sexo, extensión del trastorno y condición física general del paciente particular, así como de otra medicación que el individuo pueda estar tomando. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente del 0.05 al 99 % en peso, más preferentemente del 0.1 al 70 % en peso, aún más preferentemente del 0.1 al 50 % en peso del principio activo, y del 1 al 99.95 % en peso, más preferentemente del 30 al 99.9 % en peso, aún más preferentemente del 50 al 99.9 % en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplos

Parte experimental

En lo sucesivo en la presente, "BuLi" se define como *n*-butilitio, "DCM" se define como diclorometano, "DIPE" se define como éter diisopropílico, "Et₂O" se define como éter dietílico, "DMSO" se define como sulfóxido de dimetilo, "EtOAc" se define como acetato de etilo, "EtOH" se define como etanol, "MeOH" se define como metanol, "TFA" se define como ácido trifluoroacético y "THF" se define como tetrahidrofurano.

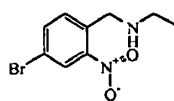
En algunos compuestos con 1 centro quiral, la configuración estereoquímica absoluta del átomo de carbono estereogénico no se determinó experimentalmente. En estos casos, la forma estereoquímicamente isomérica que se aisló en primer lugar se denominó "enantiómero A" y la que se aisló en segundo lugar "enantiómero B", sin más referencia a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, un experto en la materia podrá caracterizar de forma inequívoca dicha configuración estereoquímica real de las formas "enantiómero A" y "enantiómero B", utilizando métodos conocidos en la materia tales como, por ejemplo, difracción de rayos X. El método de aislamiento se describe detalladamente más adelante.

En algunos compuestos con 2 centros quirales, la configuración estereoquímica absoluta de sus átomos de carbono estereogénicos no se determinó experimentalmente. En estos casos, la mezcla de 2 enantiómeros (por ejemplo, la mezcla del enantiómero *R,R* y el enantiómero *S,S* o el enantiómero *R,S* y el enantiómero *S,R*) que se aisló en primer lugar se denominó "dia A" y la que se aisló en segundo lugar "dia B", sin más referencia a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, un experto en la materia podrá caracterizar de forma inequívoca dicha configuración estereoquímica real de las formas "dia A" y "dia B", utilizando métodos conocidos en la materia tales como, por ejemplo, separando primero la mezcla en los enantiómeros que la componen y a continuación determinando la estereoconfiguración de los enantiómeros, por ejemplo, mediante difracción de rayos X. El método de aislamiento se describe detalladamente más adelante.

A. Preparación de los compuestos intermedios

Ejemplo A1

a) Preparación del intermedio 1

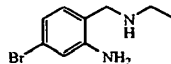


Se añadió gota a gota una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-nitrobenceno (0.231 mol) en MeOH (186 ml) a 5 °C a una solución de etanamina al 70% en H₂O (1.155 mol) en MeOH (93 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se evaporó el disolvente y el residuo se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (68 g) se purificó mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para obtener 30 g (50%) del intermedio 1.

b) Preparación del intermedio 2

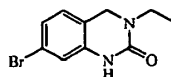
5



Se añadieron óxido de platino (0.008 mol) y a continuación acetato de zinc hidratado (0.110 mol) a temperatura ambiente a una solución del intermedio 1 (0.057 mol) en MeOH (200 ml) con un flujo de N_2 . La mezcla se hidrogenó durante toda la noche con una presión de 2 bar y a continuación se filtró sobre Celite. Se lavó el Celite con MeOH. El filtrado se evaporó a sequedad, el producto crudo se disolvió en EtOAc, se vertió sobre agua y se basificó con carbonato de potasio. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente, para obtener 13.2 g (100%) del intermedio 2.

c) Preparación del intermedio 3

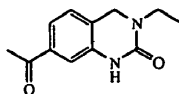
15



Se agitó y se calentó a reflujo una mezcla del intermedio 2 (0.057 mol) y di-1*H*-imidazol-1-ilmetanona (0.069 mol) en THF (200 ml) durante 3 horas, se vertió sobre agua fría y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se lavó con $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DCM}$. El precipitado se filtró y se secó, para obtener 11.20 g (76%) del intermedio 3.

d) Preparación del intermedio 4

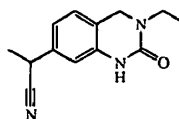
25



Se añadió gota a gota BuLi (1.6 M en hexano, 7.6 ml, 0.0121 mol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a una solución del intermedio 3 (0.0055 mol) en THF (15 ml) con un flujo de N_2 . La mezcla se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Se añadió una solución de *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (0.00823 mol) en THF (4 ml). La mezcla se agitó a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2.4 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se filtró y se secó, para obtener 0.360 g (30%) del intermedio 4, punto de fusión $190\text{ }^\circ\text{C}$.

e) Preparación del intermedio 5

35

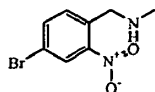


Se añadió la sal potásica de 2-metil-2-propanol (0.0076 mol) en porciones a $15\text{ }^\circ\text{C}$ a una solución de 1-[(isocianometil)sulfonil]-4-metilbenceno (0.0016 mol) en DMSO (4 ml) con un flujo de N_2 . Se añadió MeOH (0.4 ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió el intermedio 4 (0.0016 mol) en porciones. La mezcla se agitó durante 45 minutos, se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.7 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para obtener 0.333 g (88%) del intermedio 5, punto de fusión $119\text{ }^\circ\text{C}$.

Ejemplo A2

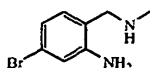
50

a) Preparación del intermedio 6



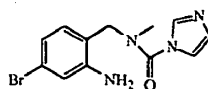
5 Se añadió gota a gota una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-nitrobenzono (0.037 mol) en MeOH (26 ml) a 5 °C a una solución de metanamina al 40% en H₂O (0.186 mol) en MeOH (13 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se evaporó el disolvente y el residuo se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH 96/4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para obtener 3 g (33%) del intermedio 6.

10 b) Preparación del intermedio 7



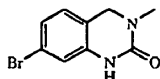
15 Se añadieron óxido de platino (0.0022 mol) y a continuación acetato de zinc hidratado (0.0285 mol) a temperatura ambiente a una solución del intermedio 6 (0.015 mol) en MeOH (600 ml) con un flujo de N₂. La mezcla se hidrogenó durante toda la noche con una presión de 2 bar y a continuación se filtró sobre Celite. Se lavó el Celite con DCM. El filtrado se evaporó a sequedad, el producto crudo se disolvió en DCM, se vertió sobre agua y se basificó con carbonato de potasio. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, para obtener 3 g (95%) del intermedio 7.

20 c) Preparación del intermedio 8a



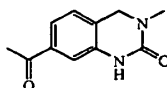
25 Se agitó y se calentó a reflujo una mezcla del intermedio 7 (0.014 mol) y di-1H-imidazol-1-ilmetanona (0.0174 mol) en THF (40 ml) durante 3 horas, se vertió sobre agua fría y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó, el precipitado se filtró y se secó, para obtener 3 g (79%) del intermedio 8a.

30 d) Preparación del intermedio 8b



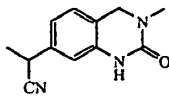
35 Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite, 0.0136 mol) en porciones a una solución del intermedio 8a en THF (30 ml) a 5 °C con un flujo de N₂. La mezcla se agitó a 5 °C durante 1 hora, se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE, el precipitado se filtró y se secó, para obtener 1.2 g (55%) del intermedio 8b.

40 e) Preparación del intermedio 8c

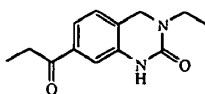


45 Se añadió gota a gota BuLi (1.6 M en hexano, 6.85 ml, 0.0109 mol) a -78 °C a una solución del intermedio 8b (0.0050 mol) en THF (15 ml) con un flujo de N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (0.0075 mol). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH 96/4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para obtener 0.274 g (27%) del intermedio 8c.

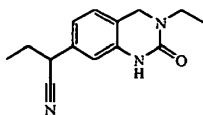
50

f) Preparación del intermedio 8d

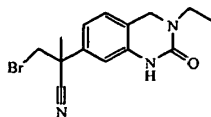
5 Se añadió la sal potásica de 2-metil-2-propanol (0.0061 mol) en porciones a 15 °C a una solución de 1-
 [(isocianometil)sulfonil]-4-metilbenceno (0.0031 mol) en DMSO (3 ml) con un flujo de N₂. Se añadió MeOH (0.3 ml)
 gota a gota. La mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió el intermedio 8c (0.00134 mol) en porciones. La
 mezcla se agitó durante 20 minutos, se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con NaCl
 10 saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.7 g) se purificó mediante cromatografía
 en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH 96/4). Se recogieron las fracciones puras y se
 evaporó el disolvente, para obtener 0.117 g (41%) del intermedio 8d.

g) Preparación del intermedio 9

15 Se añadió gota a gota BuLi (0.080 mol; 50 ml, 1.6 M en hexano) a una mezcla del intermedio 3 (0.020 mol) en THF
 anhidro (24 ml) a -78 °C con un flujo de N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 minutos. Se añadió gota a gota
 una solución de *N*-metoxi-*N*-metilpropanamida (0.100 mol) en THF anhidro (1 ml), la mezcla de reacción resultante
 20 se agitó a -70 °C durante 2 horas y a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó
 a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica
 se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna
 (eluyente: éter de petróleo / EtOAc = 4:1). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, para
 25 obtener 1.1 g (23%) del intermedio 9.

h) Preparación del intermedio 10

30 A una solución de 1-[(isocianometil)sulfonil]-4-metilbenceno (0.01114 mol) en DMSO (12 ml) en una atmósfera de
 nitrógeno a 10 °C, se añadieron la sal potásica de 2-metil-2-propanol (0.0223 mol) y MeOH (1.2 ml). La mezcla se
 agitó a 10 °C durante 15 minutos y a continuación se añadió el intermedio 9 (0.00474 mol) en porciones. La mezcla
 de reacción se agitó a 10 °C durante 45 minutos, a continuación se vertió sobre agua-hielo y a continuación se
 35 extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente del filtrado. El
 residuo se purificó mediante TLC prep. (eluyente: EtOAc / Petróleo = 1:1). Se recogieron las fracciones puras y se
 evaporó el disolvente, para obtener 0.6 g (52%) del intermedio 10.

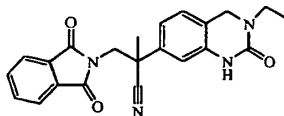
Ejemplo A3a) Preparación del intermedio 11

45 Se añadió gota a gota BuLi (1.6 M en hexano, 0.004798 mol) a una mezcla de diisopropilamina (0.004798 mol) en
 THF (4ml) a -20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -20 °C y se enfrió a -70 °C. Se
 añadió gota a gota una solución del intermedio 5 (0.002181 mol) en THF (8 ml) a -70 °C y se agitó durante 1 hora.
 Se añadió gota a gota una solución de dibromometano (0.002835 mol) a -70 °C y se agitó a -70 °C durante 1 hora, a
 continuación 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y se añadió EtOAc. La fase orgánica
 50 se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó
 mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15/40 μm) (eluyente: de DCM 100 a DCM 98/MeOH 2). Se

recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0.556 g) se cristalizó en Et₂O/DIPE, se filtró y se secó al vacío, para obtener 0.500 g (71%) del intermedio 11, punto de fusión 160 °C.

b) Preparación del intermedio 12

5

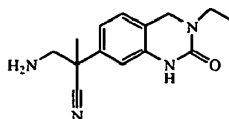


Se calentó una solución del intermedio 11 (0.001241 mol) y ftalimida de potasio (0.001862 mol) en *N*-dimetilformamida (10 ml) a 150 °C durante 45 minutos con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo-agua. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se lavó con Et₂O/CH₃CN, se filtró y se secó al vacío, para obtener 0.380 g (55%) del intermedio 12, punto de fusión 208 °C.

10

c) Preparación del intermedio 13

15



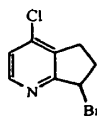
Se añadió gota a gota hidrazina monohidratada (0.009783 mol) a una solución del intermedio 12 (0.000978 mol) en EtOH (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró el precipitado, el filtrado se vertió sobre hielo-agua y a continuación se añadió EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El producto se cristalizó en Et₂O, se filtró y se secó al vacío, para obtener 0.180 g (71%) del intermedio 13.

20

Ejemplo A4

25

Preparación del intermedio 14



Se añadió dibromotriphenilfosforano (0.004 mol) a una solución de 4-cloro-6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ol (0.002 mol) en acetonitrilo (6 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas, se detuvo con carbonato de potasio al 10% y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo (1.6 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad, para obtener 0.31 g (67%) del intermedio 14.

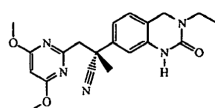
30

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

40

Preparación del compuesto 1



enantiómero B

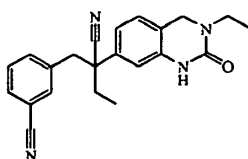
Se añadió gota a gota BuLi (0.0048 mol) a una mezcla de diisopropilamina (0.0048 mol) en THF (6 ml) a -20 °C con un flujo de N₂. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos y se enfrió a -70 °C. Se añadió una solución del intermedio 5 (0.0022 mol) en THF (3 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 45 minutos. Se añadió 2-(clorometil)-

45

4,6-dimetoxipirimidina (0.0033 mol). La mezcla se agitó a -70 °C durante 2 horas y a 10 °C durante 2 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1.24 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: tolueno/isopropanol/ NH_4OH 97/3/0.1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. La mezcla racémica (0.5 g, 60%) se separó en dos enantiómeros mediante cromatografía en columna de fase quiral (eluyente: MeOH 100%). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, para obtener 0.26 g de F1 y 0.22 g de F2. Se cristalizó F2 en DIPE. El precipitado se filtró y se secó al vacío, para obtener 0.1 g (12%) del compuesto 1 (enantiómero B), punto de fusión 95 °C, $[\alpha]_D^{20} = +28.97$ (DMF; c = 0.32).

10 Ejemplo B2

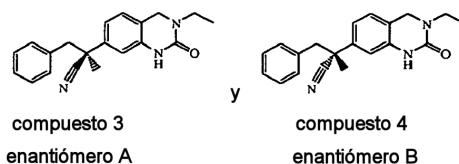
Preparación del compuesto 2



15 Se añadió gota a gota BuLi (1.6 M en hexano, 0.00295 mol) a una mezcla de diisopropilamina (0.00295 mol) en THF (2 ml) y se agitó a -20 °C con un flujo de N_2 . La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos y se enfrió a -70 °C. Se añadió gota a gota una solución del intermedio 10 (0.00123 mol) en THF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 45 minutos. Se añadió una solución 3-(bromometil)benzonitrilo (0.00185 mol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a -70 °C durante 2 horas y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente del filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: H_2O (0.1% de TFA) CH_3CN (0.1% de TFA)). Se recogió la fracción pura y se añadieron 10 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio al 10%. La mezcla resultante se extrajo con DCM. La fase orgánica separada se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se filtró. El producto deseado se obtuvo mediante liofilización como un polvo blanco, para proporcionar 0.06 g (15%) del compuesto 2.

30 Ejemplo B3

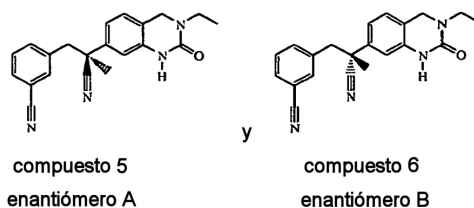
Preparación de los compuestos 3 y 4



35 Se añadió gota a gota BuLi (1.6 M en hexano, 0.024 mol) a -20 °C a una solución de diisopropilamina (0.024 mol) en THF (20 ml) con un flujo de N_2 . La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos y a continuación se enfrió a -70 °C. Se añadió una solución del intermedio 5 (0.01 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 45 minutos. Se añadió una solución de (bromometil)benzoceno (0.0163 mol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 2 horas y a continuación se agitó a 10 °C durante 2 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (4.26 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 99/1/0.1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. La mezcla racémica (2.6 g, 75%) se separó mediante cromatografía quiral (eluyente: MeOH 100). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, para obtener 1.1 g de F1 y 1.1 g de F2. Se cristalizó F1 en DIPE. El precipitado se filtró y se secó, para obtener 0.78 g (22%) del compuesto 3 (enantiómero A), punto de fusión 124 °C, $[\alpha]_D^{20} = +89.2$ (DMF; c = 0.28). Se cristalizó F2 en DIPE/isopropanol. El precipitado se filtró y se secó, para obtener 0.798 g (23%) del compuesto 4 (enantiómero B), punto de fusión 124 °C, $[\alpha]_D^{20} = -96.05$ (DMF; c = 0.29).

50 Ejemplo B4

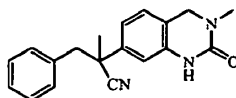
Preparación de los compuestos 5 y 6



5 Se añadió gota a gota BuLi (1.6 M, 0.0192 mol) a -20 °C a una solución de diisopropilamina (0.0192 mol) en THF (20 ml) con un flujo de N₂. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos y a continuación se enfrió a -70 °C. Se añadió una solución del intermedio 5 (0.0087 mol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 45 minutos. Se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (0.013 mol). La mezcla se agitó a -70 °C durante 2 horas y a continuación se agitó a 10 °C durante 2 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (4.2 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. La mezcla racémica (1.4 g, 47%) se separó mediante cromatografía en columna de fase quiral (eluyente: MeOH 100). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, para obtener 0.65 g de F1 y 0.65 g de F2. Se cristalizó F1 en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó, para obtener 0.56 g (18.6%) del compuesto 5 (enantiómero A), punto de fusión 152 °C, [α]_D²⁰ = +88.92 (DMF; c = 0.32). Se cristalizó F2 en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó, para obtener 0.51 g (17%) del compuesto 6 (enantiómero B), punto de fusión 152 °C, [α]_D²⁰ = -93.62 (DMF; c = 0.28).

Ejemplo B5

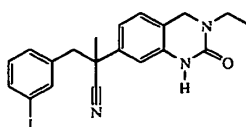
20 Preparación del compuesto 7



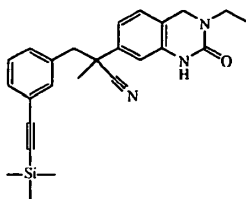
25 Se añadió gota a gota BuLi (0.00119 mol) a una mezcla de diisopropilamina (0.00119 mol) en THF (2 ml) a -20 °C con un flujo de N₂. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos y se enfrió a -70 °C. Se añadió una solución del intermedio 8d (0.00054 mol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 45 minutos. Se añadió (bromometil)benceno (0.000815 mol). La mezcla se agitó a -70 °C durante 2 horas y a 10 °C durante 2 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.17 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se filtró y se secó, para obtener 0.009 g (5%) del compuesto 7, punto de fusión 210 °C.

Ejemplo B6

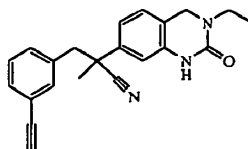
35 a) Preparación del compuesto 8



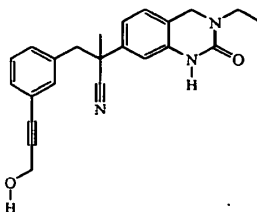
40 Se añadió gota a gota BuLi (1.6 M, 0.0009 mol) a -20 °C a una solución de diisopropilamina (0.0009 mol) en THF (1.5 ml) con un flujo de N₂. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos y a continuación se enfrió a -70 °C. Se añadió una solución del intermedio 5 (0.0004 mol) en THF (1.5 ml). La mezcla se agitó a -70 °C durante 45 minutos. Se añadió 1-(bromometil)-3-iodobenceno (0.0006 mol). La mezcla se agitó a -70 °C durante 2 horas y a continuación se agitó a 10 °C durante 2 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.25 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para obtener 0.104 g (53%) del compuesto 8, punto de fusión 83 °C.

b) Preparación del compuesto 9

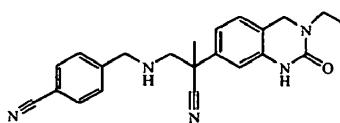
5 Se agitó una mezcla del compuesto 8 (0.002 mol), etiniltrimetilsilano (0.004 mol), yoduro de cobre (0.0001 mol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0.0006 mol) y *N*-etiletanamina (0.008 mol) en THF (50 ml) a 60 °C durante 2 horas. Se añadió agua. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna sobre gel de sílice. Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para obtener 0.45 g (54%) del compuesto 9.

c) Preparación del compuesto 10

15 Se añadió carbonato de potasio (0.003 mol) a una solución del compuesto 9 (0.001 mol) en MeOH (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en un HPLC prep. Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para obtener 0.03 g (10%) del compuesto 10, punto de fusión 84.4 °C - 102.4 °C.

Ejemplo B7Preparación del compuesto 11

25 Se añadió yoduro de cobre (0.0001 mol) en porciones a temperatura ambiente a una mezcla del compuesto 8 (0.0006 mol), 2-propin-1-ol (0.0032 mol) y *N*-etiletanamina (0.016 mol) en dioxano anhidro (8 ml) con un flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 10 minutos con un flujo de N₂. Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0.0001 mol) en porciones. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo-agua. El residuo (0.59 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 94/6/0.6). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para obtener 0.095 g (40%) del compuesto 11.

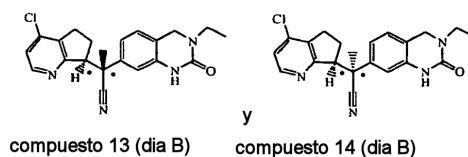
Ejemplo B8Preparación del compuesto 12

40 Se añadió el intermedio 13 (0.000503 mol) en porciones a una solución de 4-cianobenzaldehído (0.000604 mol) y

ácido acético (0.20 ml) en 1,2-dicloroetano (4 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y a continuación se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.000654 mol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre hielo-agua y se añadió EtOAc. La solución se basificó con carbonato de potasio en polvo y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15/40 μm) (eluyente: DCM 97 / MeOH 3 / NH₄OH 0.5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para obtener 0.045 g (24%) del compuesto 12.

Ejemplo B9

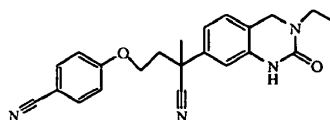
Preparación de los compuestos 13 y 14



- 15 Se añadió gota a gota BuLi (1.6 M en hexano, 0.002984 mol) a una mezcla de diisopropilamina (0.002984 mol) en THF (2 ml) a -20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos y se enfrió a -70 °C. Se añadió gota a gota una solución del intermedio 5 (0.001356 mol) en THF (3 ml) a -70 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución del intermedio 14 (0.001763 mol) en THF (2 ml) a -70 °C y se agitó a -70 °C durante 1 hora y a continuación 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y se añadió EtOAc.
- 20 La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (eluyente: CO₂ 90 / MeOH 10 / isopropanol 0.50). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, para obtener 0.043 g (8%) del compuesto 14 (dia A) y 0.170 g (32%) del compuesto 13 (dia B).
- 25 El compuesto 13 se cristalizó en Et₂O, se filtró y se secó al vacío a 50 °C, para obtener 0.135 g (26%) del compuesto 13 (dia B), punto de fusión 226 °C.
* configuraciones relativas

Ejemplo B10

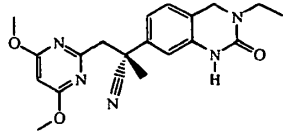
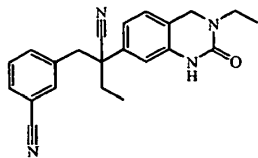
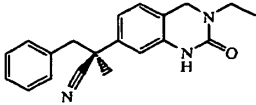
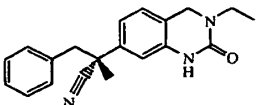
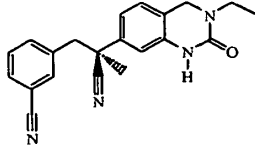
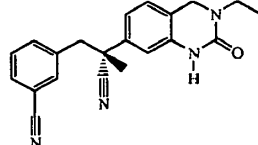
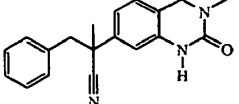
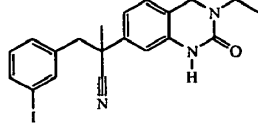
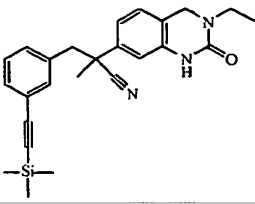
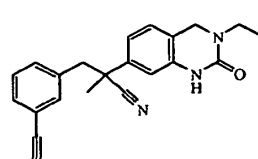
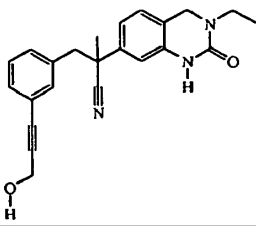
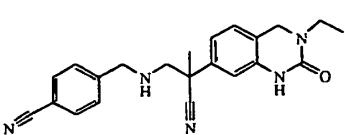
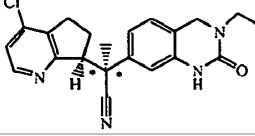
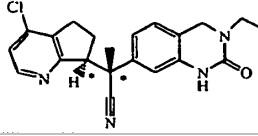
Preparación del compuesto 15

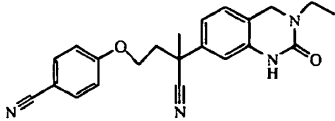
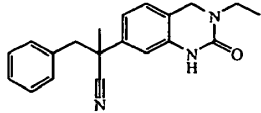
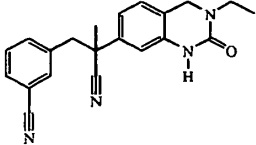
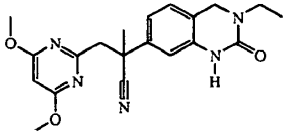
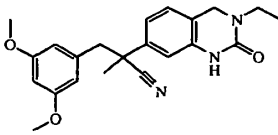
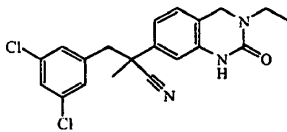
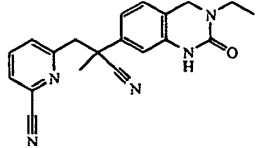
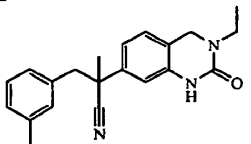
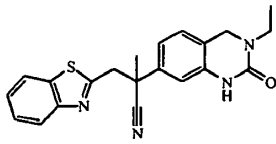
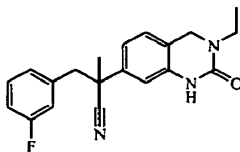
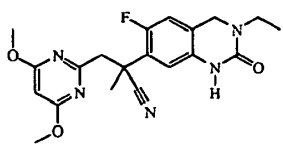
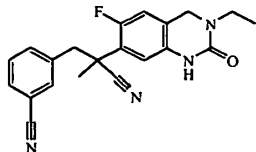
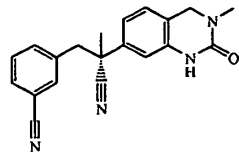
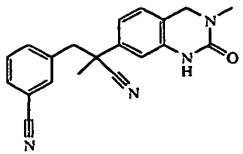


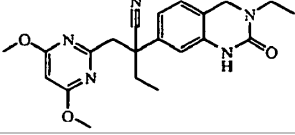
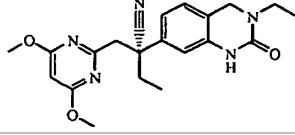
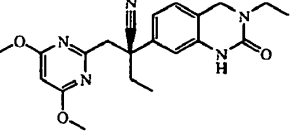
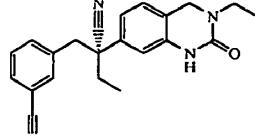
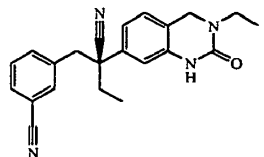
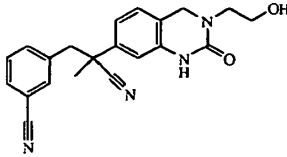
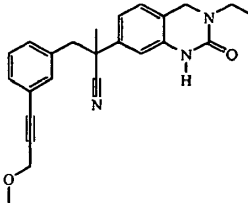
- 35 Se añadió gota a gota BuLi (1.6 M en hexano, 0.001919 mol) a una mezcla de diisopropilamina (0.001919 mol) en THF (3 ml) a -20 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -20 °C durante 20 minutos y se enfrió a -70 °C. Se añadió gota a gota una solución del intermedio 5 (0.000872 mol) en THF (2 ml) a -70 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de 4-(2-bromoetoxi)benzonitrilo (0.001134 mol) en THF (2 ml) a -70 °C y se agitó a -70 °C durante 1 hora y a continuación 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y se añadió EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (eluyente: CO₂ 88 / MeOH 12 / 2-propilamina 0.50). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente. El residuo (0.101 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: de DCM 100 a DCM 96 / MeOH 4 / NH₄OH 0.4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para obtener 0.078 g (23%) del compuesto 15.
- 45 La Tabla F-1 enumera los compuestos preparados de acuerdo con uno de los Ejemplos anteriores.

50

Tabla F-1

	
Co. N.º 1; Ej. [B1]; enantiómero B; p.f. 95 °C	Co. N.º 2; Ej. [B2]
	
enantiómero A; Co. N.º 3; Ej. [B3]; p.f. 124 °C	enantiómero B; Co. N.º 4; Ej. [B3]; p.f. 124 °C
	
Co. N.º 5; Ej. [B4]; p.f. 152 °C	Co. N.º 6; Ej. [B4]; p.f. 152 °C
	
Co. N.º 7; Ej. [B5]; p.f. 210 °C	Co. N.º 8; Ej. [B6a]; p.f. 83 °C
	
Co. N.º 9; Ej. [B6b];	Co. N.º 10; Ej. [B6c]; p.f. 84.4 - 102.4 °C
	
Co. N.º 11; Ej. [B7]	Co. N.º 12; Ej. [B8]
	
(Dia A): Co. N.º 14; Fi. [B9]	(Dia B): Co. N.º 13; Fi. [B9]; p.f. 226 °C

	
Co. N.º 15; Ej. [B10]	
	
Co. N.º 16; Ej. [B 1]; p.f. 120 °C	
	
Co. N.º 17; Ej. [B1]; p.f. 157 °C	
	
Co. N.º 18; Ej. [B1]; 174 °C	
	
Co. N.º 19; Ej. [B1]	
	
Co. N.º 20; Ej. [B1]	
	
Co. N.º 21; Ej. [B1]; p.f. 75.2 - 80.2 °C	
	
Co. N.º 22; Ej. [B1]; p.f. 133 °C	
	
Co. N.º 23; Ej. [B1]; p.f. 190 °C	
	
Co. N.º 24; Ej. [B1]; p.f. 119 °C	
	
Co. N.º 25; Ej. [B1]; p.f. 174.5 - 177.0 °C	
	
Co. N.º 26; Ej. [B1]; p.f. 129.0 - 135.0 °C	
	
(S*); Co. N.º 27; Ej. [B5]	
	

Co. N.º 28; Ej. [B1]	(*R); Co. N.º 29; Ej. [B1]
	
Co. N.º 30; Ej. [B2]; p.f. 183.0 - 188.0 °C	(R*); Co. N.º 31; Ej. [B2]
	
(S*); Co. N.º 32; Ej. [B2]	(R*); Co. N.º 33; Ej. [B2]
	
(S*); Co. N.º 34; Ej. [B2].	Co. N.º 35; Ej. [B3]; p.f. 84.0 - 87.0 °C
	
Co. N.º 36; Ej. [B7]	
* configuraciones relativas	

Parte analítica

5 LCMS

Procedimiento general A de LCMS

La medición de HPLC se llevó a cabo utilizando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprendía una bomba cuaternaria con desgasificador, un cargador automático de muestras, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifica en los métodos respectivos más adelante, la columna se mantuvo a una temperatura de 30 °C. El flujo de la columna se desvió hacia un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por nebulización. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100 °C en el LCT (espectrómetro de masas de tiempo de vuelo Zspray™ de Waters). Se utilizó nitrógeno como gas de nebulización. Los datos se registraron en un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general B de LCMS

La medición de LC se llevó a cabo utilizando un sistema de UPLC (cromatografía líquida de ultra resolución) Acquity (Waters) que comprendía una bomba binaria con desgasificador, un cargador automático de muestras, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifica en los métodos respectivos más adelante, la columna se mantuvo a una temperatura de 40 °C. El flujo de la columna se desvió hacia un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por nebulización. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130 °C en el Quattro (espectrómetro de masas de triple cuadrupolo de Waters). Se utilizó nitrógeno como gas de nebulización. Los datos se registraron en un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general C de LCMS

5 La medición de HPLC se llevó a cabo utilizando un módulo Agilent 1100 que comprendía una bomba, un detector de haz de diodos (DAD) (longitud de onda utilizada de 220 nm), un calefactor para columna y una columna según se especifica en los métodos respectivos más adelante. El flujo de la columna se desvió hacia un Agilent MSD de series G1946C y G1956A. El detector de MS se configuró con API-ES (ionización por nebulización a presión atmosférica). Los espectros de masas se registraron haciendo un barrido de 100 a 1000. El voltaje de la aguja capilar era de 2500 V para el modo de ionización positivo y 3000 V para el modo de ionización negativo. El voltaje de fragmentación era de 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo a 350 °C con un flujo de 10 l/min.

LCMS - Procedimiento 1

15 De forma adicional al procedimiento general A: HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra-MS C18 (5 µm, 4.6 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 1.0 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente desde 85% de A , 15% de B (se mantiene durante 3 minutos) hasta 20% de A, 80% de B en 5 minutos, se mantiene a 20% de A y 80% de B durante 6 minutos y se vuelve a equilibrar con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 20 µl. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positivo y de 20 V para el modo de ionización negativo. Los espectros de masas se registraron haciendo un barrido de 100 a 900 en 0.8 segundos, utilizando un tiempo de espera mínimo entre los barridos de 0.08 segundos.

LCMS - Procedimiento 2

25 De forma adicional al procedimiento general B: HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Waters Acquity BEH (híbrido de sílice/etilsiloxano que actúa como puente) C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 0.35 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM / 5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente desde 90% de A y 10% de B (se mantiene durante 0.5 minutos) hasta 8% de A y 92% de B en 3.5 minutos, se mantiene durante 2 minutos y se vuelve a las condiciones iniciales en 0.5 minutos, se mantiene durante 1.5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se registraron haciendo un barrido de 100 a 1000 en 0.2 segundos, utilizando un tiempo de espera mínimo entre los barridos de 0.1 segundos.

LCMS - Procedimiento 3

35 De forma adicional al procedimiento general C: HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50 x 2.0 mm 5µm, con una velocidad de flujo de 0.8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: agua con el 0.1% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con el 0.05% de TFA). En primer lugar, se mantuvo el 100% de A durante 1 minuto. A continuación, se aplicó un gradiente hasta el 40% de A y el 60% de B en 4 minutos y se mantuvo durante 2.5 minutos. Se utilizaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno era de 50°C (polaridad de MS: positiva).

45 Tabla 2: Datos analíticos - Tiempo de retención (R_t en minutos), pico de $(MH)^+$ y procedimiento de LCMS.

Co. N.º	R_t	$[M+H]^+$	Procedimiento de LCMS
9	3.30	316	3
11	8.71	374	1
36	3.63	388	2
15	3.44	375	2
14	3.54	381	2
12	3.32	374	2
19	6.62	380.2	3
28	5.14	331.2	3
29	5.2	331.1	3
27	5.17	331.1	3
2	5.43	359.2	3
31	5.56	396.1	3
32	5.57	396.1	3

Co. N.º	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento de LCMS
33	5.56	359.1	3
34	5.57	359.1	3

C. Parte farmacológica

5 Ejemplo C.1: ensayo de polimerización de α,β -tubulina

El ensayo de polimerización de la tubulina es una adaptación de un ensayo descrito originariamente por Bonne, D. *et al.* (*J. Biol. Chem.*, 1985, 260:2819-25). El kit del ensayo se adquirió de Cytoskeleton, Inc. (número de catálogo BK011) y el ensayo se llevó a cabo según describe el proveedor con las siguientes modificaciones. El ensayo se llevó a cabo en una Proxiplate (Perkin Elmer) de 384 pocillos y los volúmenes se adaptaron correspondientemente. Las reacciones se llevaron a cabo en un volumen final de 10 μ l. Los compuestos se añadieron a 25 μ l de la mezcla de reacción en placas de PP de 96 pocillos (Coming) en hielo y se dispensaron 10 μ l de esta mezcla en duplicados de los 384 pocillos de Proxiplate calentados previamente hasta 37 °C en un lector de placas Fluoroskan Ascent (Thermo Scientific). Las medidas de fluorescencia se registraron cada minuto durante una hora. Se determinó la pendiente máxima de cada pocillo (por regresión lineal utilizando 4 puntos consecutivos) y se calculó la polimerización como un porcentaje de la polimerización observada en ausencia de compuesto. En primer lugar, los compuestos se evaluaron a una concentración de 20 μ M y a continuación a 5 μ M para aquellos que mostraron más del 50% de inhibición a 20 μ M en comparación con la polimerización observada en ausencia de compuesto. Los resultados se muestran en la Tabla F-2 en forma de puntuaciones que se definen como sigue: un compuesto que presenta una inhibición entre el 0 y el 50% a 20 μ M se representa con una puntuación de 1; un compuesto que presenta una inhibición superior al 50% a 5 μ M se representa con una puntuación de 3. Los compuestos con una puntuación de 2 se definen como compuestos que presentan más del 50% de inhibición a 20 μ M y menos del 50% de inhibición a 5 μ M.

25 Ejemplo C.2: Ensayo celular Eb1

El ensayo Eb1 de Comet se basa en la detección de la proteína Eb1 en el extremo positivo de la polimerización de microtúbulos (Mimori-Kiyosue, 2000), utilizando inmunofluorescencia indirecta. La alteración de la dinámica de los microtúbulos debida a la despolimerización o la estabilización provoca una deslocalización de Eb1 de los extremos de los microtúbulos en crecimiento y esto se visualiza mediante la desaparición de Eb1 que contiene focos citoplásmicos.

Brevemente, se cultivaron células PC3 con cáncer de próstata humano de la Colección Americana de Cultivos Tipo en placas de 96 pocillos (Greiner, N.º de cat. 655090) en un medio F12 de HAM, según recomienda el proveedor (ATCC). Las células se trataron durante 1 hora a 37 °C con los compuestos disueltos en DMSO (concentración final de DMSO del 0.6%). A continuación, se eliminó el medio de cultivo por aspiración y las células se fijaron añadiendo metanol frío (-20 °C). Después de incubarlas durante 15 minutos a -20 °C, las células se lavaron dos veces con DPBS (Gibco) que contenía el 0.5% de Triton X-100. Se añadió el anticuerpo Eb1 de ratón (BD Transduction Laboratories, N.º de cat. 610534) a las células (dilución de 1/250 en DPBS que contenía el 1% de BSA) y se incubaron durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación se eliminó el anticuerpo y las células se lavaron dos veces con DPBS, 0.5% de Triton X-100. Se añadió el anticuerpo secundario anti-ratón de cabra conjugado con el tinte fluorescente Alexa 488 (Molecular Probes) con una dilución de 1/500 en DPBS, 1% de BSA y se incubó durante 1 hora a 37 °C. Las células se lavaron dos veces con DPBS, 0.5% de Triton X-100 y a continuación se añadió DPBS que contenía el 0.5% de Triton X-100 y 1/5000 de Hoechst 33342 (Molecular Probes). Se llevó a cabo la microscopía basada en la visualización del foco de Eb1 utilizando un analizador IN Cell 1000 (Amersham Biosciences) con un objetivo 20X. La alteración de los microtúbulos que depende del compuesto se determinó visualmente por la desaparición del foco de Eb1. La concentración activa más baja (LAC) se determinó como la concentración en la cual los focos de Eb1 estaban ausentes en al menos el 50% de las células tratadas. En la presente, los efectos de los compuestos del ensayo se expresan como pLAC (el valor negativo del log del valor de LAC) (remítase a la Tabla 3).

Ejemplo C.3: Detección del efecto antiproliferativo

Se cultivaron células HCT116 con carcinoma de colon humano obtenidas de ATCC en un medio 5A de McCoy complementado con L-glutamina 2 mM, 50 μ g/ml de gentamicina y el 10% de suero de ternera fetal inactivado por calentamiento.

Se cultivaron células PC-3 con cáncer de próstata humano obtenidas de ATCC en un medio F12 de HAM complementado con piruvato de sodio 1 mM, 1.5 g/l de bicarbonato sódico, 50 μ g/ml de gentamicina, aminoácidos

no esenciales y el 10% de suero de ternera fetal.

Reactivos utilizados en el ensayo de Azul Alamar

5 La resazurina se adquirió de Aldrich (N.º de prod. 199303). El ferrocianuro de potasio, ferricianuro de potasio, KH_2PO_4 y K_2HPO_4 se adquirieron de Sigma (N.ºs de prods. P9387, P8131, P5655 y P8281, respectivamente).

10 El tampón de fosfato de potasio 0.1 M (PPB) se preparó como sigue: se disolvieron 2.72 gramos de KH_2PO_4 y 13.86 gramos de K_2HPO_4 en 500 ml de H_2O milli-Q, el pH se ajustó a un pH de 7.4 y el volumen se enrasó hasta 1 litro con H_2O milli-Q; el tampón se esterilizó por filtración y se almacenó a temperatura ambiente. La solución madre de resazurina (PPB-A) se preparó en el momento del ensayo disolviendo 45 mg de resazurina en 15 ml de PBS. El ferricianuro de potasio 30 mM (PPB-B) se preparó disolviendo 0.987 gramos de ferricianuro de potasio en 100 ml de PPB. El ferrocianuro de potasio 30 mM (PPB-C) se preparó disolviendo 1.266 gramos de ferrocianuro de potasio en 100 ml de PPB.

15 La mezcla de PPB-A, PPB-B y PPB-C se preparó mezclando volúmenes iguales de las soluciones respectivas. La solución de trabajo de resazurina (denominada en la presente solución de "Azul Alamar") se preparó diluyendo dicha mezcla 20x (vol/vol) en PPB y esterilizándola por filtración; la solución de Azul Alamar se pudo conservar a 4 °C durante un máximo de 2 semanas.

20 *Procedimiento del ensayo de Azul Alamar*

25 Para los experimentos en placas de 384 pocillos, las células se cultivaron con una densidad de 4.5×10^3 células/ml en placas de cultivo Falcon de 384 pocillos (Life Technologies, Merelbeke, Bélgica), negros con fondo transparente, en 45 µl de medio de cultivo. Se dejó que las células se adhirieran al plástico durante 24 horas. El compuesto del ensayo se diluyó previamente (1/50 en medio de cultivo) y se añadieron 5 µl del compuesto diluido previamente a los pocillos. Después de una incubación de 4 días, se añadieron 10 µl de solución de Azul Alamar a cada pocillo y las células se incubaron durante 4 horas (HCT 116) o 24 horas (PC-3) adicionales a 37 °C. Se registró la intensidad de la fluorescencia de cada pocillo con un lector de placas de fluorescencia (Fluorskan, Labsystems, 540 nm de excitación y 590 nm de emisión).

35 La actividad antiproliferativa se calculó como el porcentaje de células viables remanentes en condiciones de tratamiento frente a condiciones de control (células no tratadas). Para cada experimento, el resultado de cada condición experimental es la media de 3 pocillos replicados. Cuando fue necesario, se repitieron los experimentos para establecer las curvas completas de concentración-respuesta. Cuando fue necesario, los valores de CI_{50} (concentración del fármaco necesaria para reducir el crecimiento celular hasta el 50% del control) se calcularon utilizando análisis probit para los datos graduados (Finney, D.J., Probit Analyses, 2.ª edición, capítulo 10, Graded Responses, Cambridge University Press, Cambridge 1962). En la presente, los efectos de los compuestos del ensayo se expresan como pCI_{50} (el valor negativo del log del valor de CI_{50}) (remítase a la Tabla 3).

40

Tabla-3

Co. N.º	puntuación de la polimerización de la tubulina	pLAC de Eb1	actividad antiproliferativa en PC3 pCI_{50}	actividad antiproliferativa en HCT116 pCI_{50}
12			5.9	6.2
14			5.9	6.3
24			6.6	6.8
23			6.3	6.4
13			7.0	7.1
22			6.4	6.7
15			6.7	7.0
34	3	7	6.2	6.6
33	1	5.5	< 5	< 5
32	3	6.5	6.1	6.3
31	1	5.5	< 5	< 5
30	3	6.5	6.0	6.4
2	3	7	6.5	6.5

Co. N.º	puntuación de la polimerización de la tubulina	pLAC de Eb1	actividad antiproliferativa en PC3 pCl ₅₀	actividad antiproliferativa en HCT116 pCl ₅₀
27	3	6.5	6.8	7.1
29		6.5	< 5	< 5
1		> 7.5	7.1	7.4
10	3	7	6.5	6.8
21	2	5.5	6.1	6.3
26	3	6.5	6.3	6.6
25	3	6.5	6.3	6.3
28	3	6.5	6.5	6.8
20		6.5	6.2	6.4
19	3	6.5	6.2	6.4
36	3	7	6.6	6.7
11	3	7	6.4	6.5
8	3	6.5	6.3	6.7
6	3	7	7.0	7.3
5	1		< 5	< 5
18	3		6.6	6.6
7	3	6.5	6.3	6.1
17	3		6.6	6.8
4	3		6.3	6.7
3	1		< 5	< 5
16	2	6	5.9	6.2

D. Ejemplo de composición: comprimidos recubiertos con película

5 Preparación del núcleo del comprimido

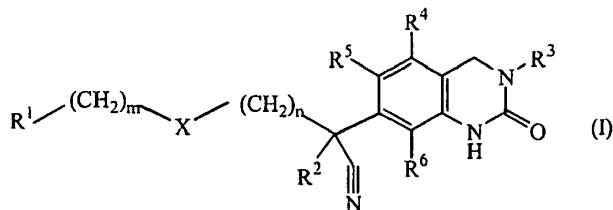
Una mezcla de 100 g de un compuesto de fórmula (I), 570 g de lactosa y 200 g de almidón se mezcla debidamente y a continuación se humedece con una solución de 5 g de dodecilsulfato sódico y 10 g de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmedo se tamiza, se seca y se vuelve a tamizar. A 10 continuación, se añaden 100 mg de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla debidamente toda la masa y se comprime formando comprimidos, para proporcionar 10 000 comprimidos, cada uno de los cuales comprende 10 mg de un compuesto de fórmula (I).

15 Recubrimiento

A una solución de 10 g de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado, se añade una solución de 5 g de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. A continuación, se añaden 75 ml de diclorometano y 2.5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se muelen 10 g de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. Esta última disolución se 20 añade a la anterior y a continuación se añaden 2.5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinilpirrolidona y 30 ml de una suspensión de color concentrada, y se homogeneiza toda la masa. Los núcleos de los comprimidos se recubren con la mezcla obtenida de esta manera en un aparato de recubrimiento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I)



5

incluida una forma estereoquímicamente isomérica de este;

donde

m es 0, 1 ó 2 y, cuando m sea 0, entonces representará un enlace directo;

10 n es 0, 1 ó 2 y, cuando n sea 0, entonces representará un enlace directo;

X es un enlace directo, CR¹⁰R¹¹, NR⁸ u O;

15

R¹ es arilo o Het; donde arilo es fenilo o naftalenilo; donde Het es tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, furanilo, piperidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, azaindolizínilo, indolilo, indolinilo, benzotienilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, cromanilo, purinilo, quinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, naftiridinilo o pteridinilo;

20

dos átomos de carbono en el arilo o Het pueden estar unidos formando un puente (es decir, formando un resto bi- o tricíclico) con un radical bivalente seleccionado entre

-O-CH₂-CH₂-O- (a-1),

25

-CH₂-O-CH₂-O- (a-2),

-O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-3),

30

-O-CH₂-CH₂-NR⁸- (a-4),

-O-CR⁸₂-O- (a-5),

-O-CH₂-CH₂- (a-6),

35

-CH₂-N-CH₂-CH₂- (a-7),

-(CH₂)₃- (a-8),

40

o

-(CH₂)₄- (a-9);

45

cada arilo, Het, arilo que contiene un puente o Het que contiene un puente puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre halo, ciano, nitro, hidroxicarbonilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, aminocicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, (alquenil C₂₋₆)carbonilo, oxima, alquiloxima C₁₋₆, amidoxima, -C≡C-CH₂O-CH₃, -C≡C-CH₂N(CH₃)₂, -C≡C-Si(CH₃)₃, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialquenilo C₂₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, ciano(alquilo C₁₋₆), ciano(alquenilo C₂₋₆), aminocarbonil(alquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)sulfonil(alquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)sulfonil(alquenilo C₂₋₆), (alquil C₁₋₆)sulfonil(alquinilo C₂₋₆), -PO(Oalquilo C₁₋₆)₂, -B(OH)₂, -S-CH₃, SF₅, (alquil C₁₋₆)sulfonilo, -NR⁸R⁹, -(alquil C₁₋₆)NR⁸R⁹, -OR⁹, -(alquil C₁₋₆)OR⁸, -CONR⁸R⁹, piperidinil(alquilo C₁₋₆), piperazinil(alquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)piperazinil(alquilo C₁₋₆), morfolinil(alquilo C₁₋₆), piperidinilo, piperazinilo, (alquil C₁₋₆)piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tienilo, pirazolilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, imidazolilo, imidazolil(alquinilo C₂₋₆), (alquil C₁₋₆)imidazolil(alquinilo C₂₋₆), cianopiridinilo, fenil(alquilo C₁₋₆), fenil(alquenilo C₂₋₆), (alquiloxi C₁₋₆)fenilo, trihalo(alquil C₁₋₆)fenilo, metilpirazolilo, halopirimidinilo o dimetilaminopirrolidinilo;

55

R² es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)metilo, flúor, fenilo, cianofenilo o trifluorometilo;

R³ es metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, halo, trifluorometilo, metiloxi o (alquil C₁₋₆)carbonilo;

cada R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquiloxi C₁₋₆, ciano, alquilo C₁₋₆, -OCH₂CH₂NR⁸R⁹, -CH₂OCH₂CH₂NR⁸R⁹, -OCH₂CH₂CH₂NR⁸R⁹ o (alquiloxi C₁₋₆)(alquiloxi C₁₋₆);

cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbonilo, (alquil C₁₋₆)sulfonil(alquilo C₁₋₆), (alquiloxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆, ciano(alquilo C₁₋₆), trihaloalquilo C₁₋₆, fenil(alquilo C₁₋₆), (dialquil C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, morfolinil(alquilo C₁₋₆), morfolinilcarbonilo, piperazinil(alquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)piperazinil(alquilo C₁₋₆), piperidinil(alquilo C₁₋₆), tiomorfolinil(alquilo C₁₋₆), (cicloalquil C₃₋₆)metilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, halofenilo, oxanil(alquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)sulfonil(alquilo C₁₋₆) o (alquil C₁₋₆)carbonilamino(alquilo C₁₋₆);

cada R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo, hidroxilo; o R¹⁰ y R¹¹ se consideran conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropilo o un radical de fórmula C(=O);

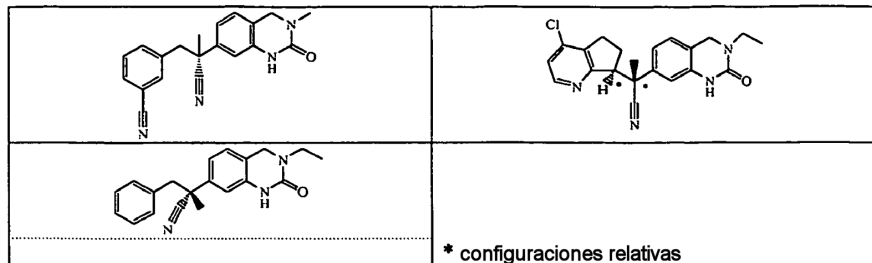
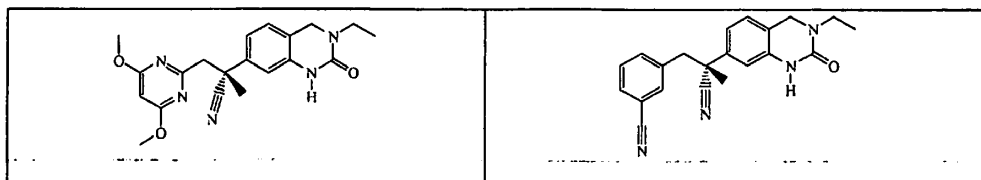
una forma de tipo *N*-óxido de este, una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este.

2. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, donde m es 0 ó 1; R¹ es fenilo o Het; donde Het es piridinilo, pirimidinilo o benzotiazolilo; dos átomos de carbono en Het pueden estar unidos formando un puente con el radical bivalente (a-8); cada fenilo o Het o Het que contiene un puente puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, -C≡C-CH₂O-CH₃, hidroxialquino C₂₋₆ o -OR⁸; R² es metilo o etilo; R³ es metilo, etilo o hidroxietilo; cada R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno o halo; cada R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y cada R¹⁰ y R¹¹ es hidrógeno.

3. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 ó 2, donde m es 0 y n es 0; X es un enlace directo o CH₂; R¹ es fenilo, piridinilo o pirimidinilo; cuando R¹ es piridinilo, dos átomos de carbono en el piridinilo pueden estar unidos formando un puente con el radical bivalente (a-8); cada fenilo, piridinilo o pirimidinilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre halo, ciano o alquiloxi C₁₋₆; R² es metilo; R³ es metilo o etilo; y cada R⁴, R⁵ y R⁶ es hidrógeno.

4. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, donde R³ es metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, halo, trifluorometilo, metiloxi o alquil(C₁₋₆)carbonilo.

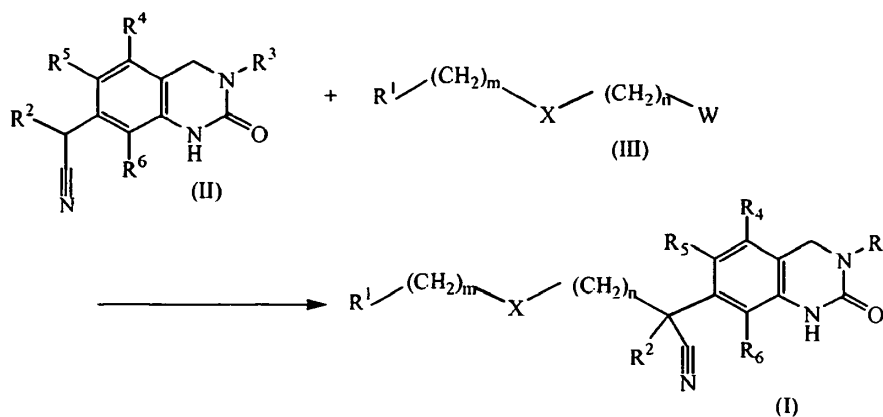
5. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos:



una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este.

6. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para utilizar como una medicina.

7. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
8. Un proceso para preparar una composición farmacéutica según se reivindica en la reivindicación 7, donde el portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 se mezclan íntimamente.
9. El uso de un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la producción de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por la polimerización de la tubulina.
10. Una combinación de un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 con otro agente contra el cáncer.
11. Un proceso para preparar un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, **que se caracteriza por que** se añade un exceso de una base a un intermedio de fórmula (II) en presencia de un intermedio de fórmula (III), donde W es cloro o bromo u otro grupo saliente, en un disolvente adecuado,



con las variables según se han definido en la reivindicación 1; o, si se desea, los compuestos de fórmula (I) se convierten unos en otros utilizando transformaciones conocidas en la materia y además, si se desea, los compuestos de fórmula (I) se convierten en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable mediante el tratamiento con un ácido, o en una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable mediante el tratamiento con una base o, de manera inversa, la sal de adición de ácido se convierte en la base libre mediante el tratamiento con base, o la sal de adición de base se convierte en el ácido libre mediante el tratamiento con ácido; y, si se desea, se preparan sus formas estereoquímicamente isoméricas o sus formas de tipo N-óxido.