

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 377**

51 Int. Cl.:  
**C07F 9/6558** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04735171 .3**  
96 Fecha de presentación: **28.05.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1644363**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

54 Título: **Compuestos triheterocíclicos, composiciones, y métodos para tratar cáncer**

30 Prioridad:  
**30.05.2003 US 474741 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.06.2012**

73 Titular/es:  
**GEMIN X PHARMACEUTICALS CANADA INC.  
3576 AVENUE DU PARC  
MONTRÉAL QC H2X 2H7, CA**

72 Inventor/es:  
**ATTARDO, Giorgio;  
DAIRI, Kenza;  
LAVALLEE, Jean-Francois;  
RIOUX, Elise;  
TRIPATHY, Sasmita;  
BILLOT, Xavier y  
DOYLE, Terrence, W.**

74 Agente/Representante:  
**Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 382 377 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

Compuestos triheterocíclicos, composiciones, y métodos para tratar cáncer.

### SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud nº 60/474.741, presentada el 30 de mayo de 2003, cuya descripción completa se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

#### 1. CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención se refiere a compuestos triheterocíclicos, a composiciones que comprenden un compuesto triheterocíclico, y a métodos útiles para tratar o prevenir el cáncer o un trastorno neoplásico, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto triheterocíclico. Los compuestos, composiciones, y métodos de la invención también son útiles para inhibir o prevenir cáncer o enfermedad neoplásica, o inhibir el crecimiento de una célula cancerosa o célula neoplásica.

#### 2. ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

##### 2.1 CÁNCER Y ENFERMEDAD NEOPLÁSICA

15 El cáncer afecta a aproximadamente 20 millones de adultos y niños en todo el mundo, y este año se diagnosticarán 9 millones de nuevos casos (International Agency for Research on Cancer; www.ircac.fr). De acuerdo con la American Cancer Society, se espera que aproximadamente 563.100 americanos mueran de cáncer este año, más de 1.500 personas al día. Desde 1990, solamente en los Estados Unidos, se han perdido casi cinco millones de vidas por el cáncer, y se han diagnosticado aproximadamente 12 millones de nuevos casos.

20 Actualmente, la terapia contra el cáncer implica cirugía, quimioterapia y/o tratamiento de radiación para erradicar las células neoplásicas en un paciente (véase, por ejemplo, Stockdale, 1998, "Principies of Cancer Patient Management", en Scientific American: Medicine: vol: 3, Rubenstein y Federman, eds., Capítulo 12, Sección IV). Todos estos enfoques tienen inconvenientes significativos para el paciente. La cirugía, por ejemplo, puede estar contraindicada debido a la salud del paciente, o puede ser inaceptable para el paciente. Además; la cirugía puede no eliminar completamente el tejido neoplásico. La terapia de radiación es eficaz solamente cuando el tejido neoplásico irradiado muestra una sensibilidad a la radiación mayor que el tejido normal, y la terapia de radiación también puede a menudo provocar graves efectos secundarios. (Id.) Con respecto a la quimioterapia, hay una diversidad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento de la enfermedad neoplásica. Sin embargo, a pesar de la disponibilidad de una diversidad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchos inconvenientes (véase, por ejemplo, Stockdale, 1998, "Principies Of Cancer Patient Management" en Scientific American Medicine, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., cap. 12, sec. 10). Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos, y la quimioterapia causa efectos secundarios significativos, y a menudo peligrosos, incluyendo náuseas graves, depresión de la médula ósea, inmunosupresión, etc. Además, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a agentes quimioterapéuticos a través de resistencia a múltiples fármacos.

35 Tamura et al., documento JP61280429, describe metacicloprodigosina y/o prodigosina-25C como útiles para tratar leucemia, pero proporciona datos solamente para la actividad de la prodigosina-25C contra células L-5178Y *in vitro*. Hirata et al., documento JP-10120562, describe el uso de cicloprodigosina como un inhibidor de la bomba de protones de la ATPasa vacuolar, y señala que la cicloprodigosina puede tener actividad potenciadora anti-tumoral. Hirata et al., documento JP-10120563, describe el uso de cicloprodigosina como un fármaco terapéutico para la leucemia, como un inmunosupresor, y como un inductor de la apoptosis. El documento JP55162768, de Kirin Brewery Co. Ltd, describe la prodigosina para aumentar el tiempo de supervivencia de ratones con leucemia. Boger, 1988, J. Org. Chem. 53:1405-1415, describe la actividad citotóxica *in vitro* de la prodigosina, prodigoseno, y 2-metil-3-pentilprodigoseno contra células leucémicas P388 de ratón. El National Cancer Institute, (véase el sitio web del Developmental Therapeutics Program del NCI/NIH), describe datos obtenidos de los resultados de un cribado de una línea celular tumoral humana, incluyendo el cribado de butilcicloheptil-prodiginina HCl; sin embargo, el cribado no proporciona indicación de que los compuestos del cribado sean selectivos para células cancerosas (por ejemplo, en comparación con células normales).

40 Por lo tanto, hay una necesidad significativa en la técnica de nuevos compuestos y composiciones, y métodos que sean útiles para tratar un cáncer o enfermedad neoplásica con los efectos secundarios mencionados anteriormente reducidos o sin ellos. Además, hay una necesidad de tratamientos contra el cáncer que proporcionen terapias específicas para células cancerosas con especificidad aumentada y toxicidad disminuida.

45 El documento WO-A-98/40380 se refiere a una clase de compuestos de 2-(1H-indol-2-il)-5[(2H-pirrol-2-iliden)metil]-1H-pirrol y a su uso como agentes inmunomoduladores, y para tratar leucemia-linfoma agudos de células T del adulto.

55 El documento WO-A-O1/55131 se refiere a una clase de compuestos de tipo pirrol y a su uso para tratar o prevenir cáncer o un trastorno neoplásico, y para tratar o prevenir una infección vírica.

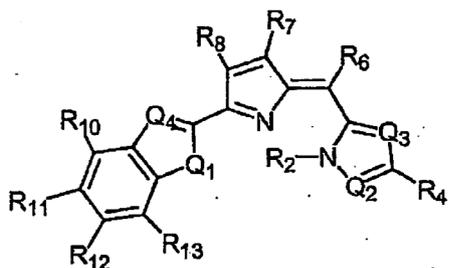
El documento WO-A-03/008410 se refiere a una clase de compuestos de tipo pirrol y a su uso para tratar cáncer, tratar enfermedades víricas, y provocar inmunosupresión.

Bioinorganic & Medicinal Chemistry Letters 10(1) 1121-1242 (2000) se refiere a profármacos de fosfato de un compuesto PD154075.

- 5 La cita o identificación de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no es una admisión de que dicha referencia esté disponible como técnica anterior a la presente invención.

### 3. SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención abarca compuestos que tienen la Fórmula (Ia):



(Ia)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)-;

Q<sub>2</sub> es -C(R<sub>3</sub>)-;

Q<sub>3</sub> es -C(R<sub>5</sub>)-;

15 Q<sub>4</sub> es -C(R<sub>9</sub>)-;

R<sub>1</sub> es -Y<sub>m</sub>(R<sub>a</sub>), en el que -R<sub>a</sub> es -H, -OH, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -fenilo, -naftilo, -heterociclo de 3 a 9 miembros, -OR<sub>14</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>14</sub>, -C(O)R<sub>14</sub>, -O-C(O)R<sub>14</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>14</sub>, -O-C(O)OR<sub>14</sub>, -O-C(O)NHR<sub>14</sub>, -O-C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NHR<sub>14</sub>, -S-R<sub>14</sub>, -SOR<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -NHC(O)R<sub>14</sub>, -NHCSR<sub>14</sub>, -NHCSR<sub>14</sub>, -NHCSR<sub>14</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, O-C(S)R<sub>14</sub>, O-C(S)OR<sub>14</sub>, O-C(S)NHR<sub>14</sub>, O-C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(S)OR<sub>14</sub>, -C(S)NHR<sub>14</sub>, -C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(S)R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)R<sub>14</sub>, -NHC(S)NHR<sub>14</sub>, -NHC(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)NHR<sub>14</sub> o -NR<sub>14</sub>C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> es -H, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o -OH;

25 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente -Y<sub>m</sub>(R<sub>b</sub>), en el que -R<sub>b</sub> es -H, halógeno, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SH, -N<sub>3</sub>, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -O-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -fenilo, -naftilo, -heterociclo de 3 a 9 miembros, -OR<sub>14</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>14</sub>, -C(O)R<sub>14</sub>, -O-C(O)R<sub>14</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>14</sub>, -O-C(O)OR<sub>14</sub>, -O-C(O)NHR<sub>14</sub>, -O-C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NHR<sub>14</sub>, -S-R<sub>14</sub>, -SOR<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -NHC(O)R<sub>14</sub>, -NHCSR<sub>14</sub>, -NHCSR<sub>14</sub>, -NHCSR<sub>14</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, O-C(S)R<sub>14</sub>, O-C(S)OR<sub>14</sub>, O-C(S)NHR<sub>14</sub>, O-C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(S)OR<sub>14</sub>, -C(S)NHR<sub>14</sub>, -C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(S)R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)R<sub>14</sub>, -NHC(S)NHR<sub>14</sub>, -NHC(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)NHR<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 5 a 9 miembros;

30 R<sub>5</sub> es -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o -O-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

R<sub>6</sub> es -H, halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ó -O-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

35 R<sub>7</sub> es -Y<sub>m</sub>(R<sub>c</sub>), en el que -R<sub>c</sub> es -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -O-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -O-bencilo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -N(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH(fenilo), -N(fenilo)<sub>2</sub>, -NH(naftilo), -N(naftilo)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -OR<sub>14</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>14</sub>, -C(O)R<sub>14</sub>, -O-C(O)R<sub>14</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>14</sub>, -O-C(O)OR<sub>14</sub>, -O-C(O)NHR<sub>14</sub>, -O-C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NHR<sub>14</sub>, -S-R<sub>14</sub>, -SOR<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -NHC(O)R<sub>14</sub>, -NHCSR<sub>14</sub>, -NHCSR<sub>14</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, O-C(S)R<sub>14</sub>, O-C(S)OR<sub>14</sub>, O-C(S)NHR<sub>14</sub>, O-C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(S)OR<sub>14</sub>, -C(S)NHR<sub>14</sub>, -C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(S)R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)R<sub>14</sub>, -NHC(S)NHR<sub>14</sub>, -NHC(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)NHR<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>;

40 R<sub>8</sub> es -Y<sub>m</sub>(R<sub>d</sub>), en el que -R<sub>d</sub> es -H, -OH, halógeno, amino, -NH(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -N(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH(fenilo), -N(fenilo)<sub>2</sub>, -NH(naftilo), -N(naftilo)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-OH, -O-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -fenilo, -naftilo, -heterociclo de 3 a 9 miembros, -OR<sub>14</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>14</sub>, -C(O)R<sub>14</sub>, -O-C(O)R<sub>14</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>14</sub>, -O-C(O)OR<sub>14</sub>, -O-C(O)NHR<sub>14</sub>, -O-C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NHR<sub>14</sub>, -S-R<sub>14</sub>, -SOR<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -NHC(O)R<sub>14</sub>, -NHCSR<sub>14</sub>, -NHCSR<sub>14</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, O-C(S)R<sub>14</sub>,

O-C(S)OR<sub>14</sub>, O-C(S)NHR<sub>14</sub>, O-C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(S)OR<sub>14</sub>, -C(S)NHR<sub>14</sub>, -C(S)n(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(S)R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)R<sub>14</sub>, -NHC(S)NHR<sub>14</sub>, -NHC(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)NHR<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>;

5 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son, independientemente, -Y<sub>m</sub>(R<sub>c</sub>), en el que -R<sub>c</sub> es H, halógeno, -NH<sub>2</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -N(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH(fenilo), -N(fenilo)<sub>2</sub>, -NH(naftilo), -N(naftilo)<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -C(O)N(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -NHC(=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>)NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -heterociclo de 3 a 9 miembros, -OR<sub>14</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>14</sub>, -C(O)R<sub>14</sub>, -O-C(O)R<sub>14</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>14</sub>, -O-C(O)OR<sub>14</sub>, -O-C(O)NHR<sub>14</sub>, -O-C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NHR<sub>14</sub>, -S-R<sub>14</sub>, -SOR<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -NHC(O)R<sub>14</sub>, -NHSR<sub>14</sub>, -NHSOR<sub>14</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, O-C(S)R<sub>14</sub>, O-C(S)OR<sub>14</sub>, O-C(S)NHR<sub>14</sub>, O-C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(S)OR<sub>14</sub>, -C(S)NHR<sub>14</sub>, -C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(S)R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)R<sub>14</sub>, -NHC(S)NHR<sub>14</sub>, -NHC(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)NHR<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, o R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 9 miembros;

10 cada R<sub>14</sub> es independientemente -H, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -fenilo, -naftilo, -heterociclo de 3 a 9 miembros, -alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o -alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>;

cada Y es independientemente -alquilenilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-, -alquenileno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>- o -alquinileno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-;

cada m es independientemente 0 ó 1; y

15 cada n es independientemente un número entero que oscila de 0 a 6;

en los que:

cada uno de dicho grupo -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está no sustituido o está sustituido con uno o más grupos -halógeno, -NH<sub>2</sub>, -OH, -O(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fenilo o naftilo;

20 cada uno de dicho -alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y -alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está no sustituido o está sustituido con un grupo fenilo o naftilo; y

25 cada uno de dicho -O-bencilo y -fenilo está no sustituido o sustituido con: halógeno seleccionado de cloro, yodo, bromo y flúor; alquilo de C<sub>1-6</sub>; alquenilo de C<sub>2-6</sub>; alquinilo de C<sub>2-6</sub>; hidroxilo; alcoxilo de C<sub>1-6</sub>; amino; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; oxígeno (=O); haloalquilo tal como trifluorometilo; cicloalquilo carbocíclico, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, o un heterocicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado, tal como pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiazinilo; arilo carbocíclico o heterocíclico, monocíclico o policíclico condensado o no condensado, tal como fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, o benzofuranilo; benciloxi; amino primario, secundario, o terciario; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; O-alquilo inferior; O-arilo; arilo; aril-alquilo inferior; CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; metoxi; CONH<sub>2</sub>; OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; OCHF<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>; y OCF<sub>3</sub>; sustituyentes los cuales están opcionalmente sustituidos con una estructura de anillo condensado o un puente tal como -OCH<sub>2</sub>O-.

En ciertas realizaciones específicas, -O-bencilo está no sustituido.

35 En ciertas realizaciones específicas, R<sub>7</sub> es 3-metoxibenciloxi.

En ciertas realizaciones específicas, -fenilo está no sustituido.

En ciertas realizaciones específicas, R<sub>14</sub> es fenildimetilamina. En realizaciones aún más específicas, R<sub>1</sub> es C(O)NHR<sub>14</sub> y R<sub>14</sub> es fenildimetilamina.

En ciertas realizaciones específicas, R<sub>7</sub> es -OCH<sub>2</sub>C(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

40 En ciertas realizaciones específicas, R<sub>14</sub> es benciloxifenilo. En realizaciones aún más específicas, R<sub>1</sub> es -C(O)NHR<sub>14</sub> y R<sub>14</sub> es benciloxifenilo.

En ciertas realizaciones específicas, R<sub>14</sub> es para-bromo-fenilo. En realizaciones aún más específicas, R<sub>1</sub> es -C(O)R<sub>14</sub> y R<sub>14</sub> es para-bromo-fenilo.

45 En ciertas realizaciones específicas, R<sub>a</sub> es para-hidroxi-fenilo. En realizaciones aún más específicas, Y<sub>m</sub> es -CH<sub>2</sub>- y R<sub>14</sub> es para-hidroxi-fenilo.

En ciertas realizaciones específicas, R<sub>7</sub> es -NH(fenil)OCH<sub>3</sub>.

En ciertas realizaciones específicas, R<sub>1</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OS(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>.

En ciertas realizaciones específicas, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> no están unidos juntos con el átomo de carbono al que cada uno está unido.

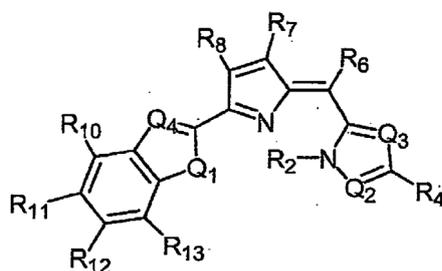
La invención proporciona además una composición que contiene un soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable, y una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula (Ia).

5 Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos para tratar cáncer en un paciente, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto que tiene la Fórmula (Ia).

La invención proporciona así un compuesto de fórmula (Ia) para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal, y para su uso en el tratamiento de cáncer.

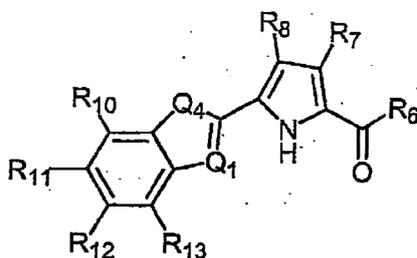
En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos útiles para preparar los Compuestos Triheterocíclicos que tienen la Fórmula (Ia).

10 En una realización, la invención proporciona un método para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(Ia)

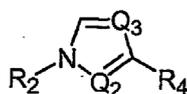
que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (II):



(II)

15

(a) con un compuesto de Fórmula (iv)

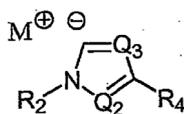


(iv)

20 en presencia de un disolvente orgánico y un ácido prótico, durante un tiempo y a una temperatura suficientes para obtener el compuesto de Fórmula (Ia),

o (b)

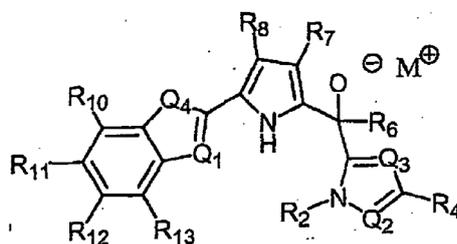
(i) con un compuesto de Fórmula (v)



(v)

en la que M es Li, Na, K, Rb ó Cs,

en presencia de un disolvente orgánico aprótico, sustancialmente anhidro, durante un tiempo y a una temperatura suficientes para preparar un compuesto de Fórmula (vi):



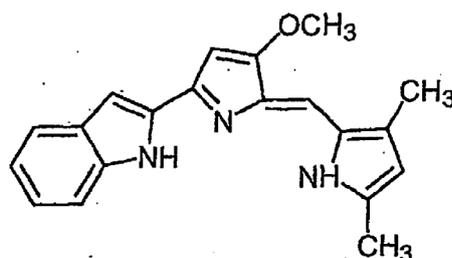
(vi)

5 en la que M se define como antes ; y

(b) protonar el compuesto de Fórmula (vi) con un dador de H<sup>+</sup> durante un tiempo y a una temperatura suficientes para preparar un compuesto de Fórmula (Ia).

10 Un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (un "Compuesto Triheterocíclico") es útil para tratar o prevenir cáncer o enfermedad neoplásica en un paciente que necesite de tal tratamiento o prevención, inhibiendo el crecimiento de una célula cancerosa o célula neoplásica.

En una realización específica, el Compuesto Triheterocíclico es el Compuesto 1:



Compuesto 1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización, el Compuesto Triheterocíclico es la sal de tartrato del Compuesto 1.

En todavía otra realización, el Compuesto Triheterocíclico es la sal de mesilato del Compuesto 1.

### 3.1 DEFINICIONES Y ABREVIATURAS

Como se usa aquí, "halógeno" se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.

20 Como se usa aquí, "alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-8 átomos de carbono, que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos: -NH<sub>2</sub>, -OH, -O-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fenilo o naftilo. Los ejemplos de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, 1-heptilo y 1-octilo.

25 Como se usa aquí, "alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-5 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo y 1-pentilo.

30 Como se usa aquí, "alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, insaturado que contiene 2-8 átomos de carbono y al menos un doble enlace, que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con un grupo fenilo o naftilo.

35 Como se usa aquí, "alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, insaturado, que contiene 2-8 átomos de carbono y al menos un triple enlace, que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con un grupo fenilo o naftilo.

Como se usa aquí, “alquileo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>” se refiere a un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ha sido sustituido por un enlace.

Como se usa aquí, “alquenileno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>” se refiere a un grupo alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ha sido sustituido por un enlace.

5 Como se usa aquí, “alquinileno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>” se refiere a un grupo alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ha sido sustituido por un enlace.

10 Como se usa aquí, “cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>” se refiere a un sistema anular hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, no aromático, que contiene 3-12 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, adamantilo, biciclo[2.2.2]oct-2-enilo y biciclo [2.2.2]octilo.

15 Como se usa aquí, un “-heterociclo de 3 a 9 miembros” es un anillo monocíclico ó bicíclico, aromático o no aromático, de 3 a 9 miembros, de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de heterociclos de 3 a 9 miembros incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azirinilo, diaziridinilo, diazirinilo, oxaziridinilo, azetidínulo, azetidínulo, oxetanilo, tietanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, oxazinilo, tiazinilo, diazinilo, triazinilo, tetrazinilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinazolinilo, pirrolidinilo, purinilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, furanilo, furazanilo, piridinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiofenilo, pirazolilo, triazolilo, benzodiazolilo, benzotriazolilo, pirimidinilo, isoindolilo e indazolilo.

20 Un “anillo de 5 a 9 miembros” es un anillo monocíclico ó bicíclico, aromático o no aromático, de 5 a 9 miembros, de átomos de carbono solamente, o de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de anillos de 5 a 9 miembros incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, los cuales pueden estar saturados o insaturados, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, oxazinilo, tiazinilo, diazinilo, triazinilo, tetrazinilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinazolinilo, pirrolidinilo, purinilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, furanilo, furazanilo, piridinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiofenilo, pirazolilo, triazolilo, benzodiazolilo, benzotriazolilo, pirimidinilo, isoindolilo e indazolilo.

25 Como se usa aquí, un grupo -O-bencilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa aquí, un grupo -fenilo puede estar sustituido o no sustituido.

30 Cuando aquí se dice que los grupos descritos están “sustituidos o no sustituidos”, cuando están sustituidos pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes deseados que no afecten adversamente a la actividad deseada del compuesto. Los ejemplos de los sustituyentes preferidos son aquellos que se encuentran en los compuestos y realizaciones ejemplares descritas aquí, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>; hidroxilo; alcoxilo de C<sub>1-6</sub>; amino; nitro; tiol; tioéter; imino; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; oxígeno (=O); haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo); cicloalquilo carbocíclico, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterocicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); arilo carbocíclico o heterocíclico, monocíclico o policíclico condensado o no condensado (por ejemplo, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo); benciloxi; amino (primario, secundario o terciario); -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; O-alquilo inferior; O-arilo, arilo; aril-alquilo inferior; CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; metoxi; CONH<sub>2</sub>; OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; OCHF<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>; OCF<sub>3</sub>; y tales restos también pueden estar opcionalmente sustituidos con una estructura de anillo condensado o puente, por ejemplo -OCH<sub>2</sub>O-.

45 Estos sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con un sustituyente seleccionado de tales grupos.

Una “cantidad efectiva” es una cantidad de un compuesto triheterocíclico que es efectiva para: tratar o prevenir cáncer o enfermedad neoplásica; inhibir el crecimiento de una célula cancerosa o célula neoplásica; tratar o prevenir una infección vírica; o inhibir la replicación o infecciosidad de un virus.

50 La expresión “sustancialmente anhidra”, como se usa aquí en relación con una mezcla de reacción o un disolvente orgánico, significa que la mezcla de reacción o disolvente orgánico comprende menos de alrededor de 1 por ciento de agua en peso; en una realización, menos de alrededor de 0,5 por ciento de agua en peso; y en otra realización, menos de alrededor de 0,25 por ciento de agua en peso de la mezcla de reacción o disolvente orgánico.

55 En una realización, cuando se administran a un paciente, por ejemplo un mamífero para uso veterinario, o un ser humano para uso clínico, los compuestos triheterocíclicos se administran en forma aislada. Como se usa aquí, “aislada” significa que los compuestos triheterocíclicos están separados de otros componentes de (a) una fuente

natural, tal como una planta o una célula, preferiblemente cultivo bacteriano, o (b) una mezcla de reacción química orgánica sintética. En otra realización, los compuestos triheterocíclicos se purifican vía técnicas convencionales. Como se usa aquí, "purifican" significa que, cuando se aíslan, el aislado contiene al menos 95%, preferiblemente al menos 98%, de un único compuesto triheterocíclico en peso del aislado.

5 Como se usa aquí, la expresión "valor T/C" se refiere al valor obtenido cuando: (a) el cambio de valor inicial en el volumen medio tumoral de ratones tratados se divide entre el cambio del valor inicial en el volumen medio tumoral de los ratones del control negativo; y (b) el valor numérico obtenido en la etapa (a) se multiplica por 100.

10 Se reconoce que los compuestos triheterocíclicos de la invención pueden tener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces, y por lo tanto existen como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (*es decir*, isómeros geométricos), enantiómeros, o diastereómeros. Según la invención, las estructuras químicas representadas aquí, y por lo tanto los compuestos de la invención, engloban todos los enantiómeros y estereoisómeros correspondientes, esto es, tanto la forma estereoméricamente pura (*por ejemplo*, geométricamente pura, enantioméricamente pura, o diastereoméricamente pura) como las mezclas enantiómeras y estereoisómeras, *por ejemplo* racematos.

15 Como se usa aquí y excepto que se indique de otro modo, la expresión "estereoméricamente pura" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de alrededor de 20  
20 80% en peso de estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de alrededor de 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de alrededor de 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferible más de alrededor de 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

25 Las mezclas enantiómeras y estereoisómeros de compuestos de la invención se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes mediante métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gases de fase quiral, cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase quiral, cristalizando el compuesto como un complejo salino quiral, o cristalizando el compuesto en un disolvente quiral. Los enantiómeros y estereoisómeros también se pueden obtener a partir de intermedios, reactivos y catalizadores estereomérica o enantioméricamente puros, mediante métodos sintéticos asimétricos bien conocidos.

30 Se debe señalar que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, prevalece la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no está indicada con, por ejemplo, líneas discontinuas o en negrilla, la estructura o porción de la estructura se ha de interpretar que engloba todos los isómeros de ella.

35 En esta memoria descriptiva se usan las siguientes abreviaturas y sus definiciones, excepto que se defina de otro modo:

| Abreviatura | Definición                             |
|-------------|--|
| BOC         | -C(O)OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
| DEF         | N,N-dietilformamida                    |
| dppf        | 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno       |
| DMF         | N,N-dimetilformamida                   |
| DMSO        | dimetilsulfóxido                       |
| THF         | tetrahidrofurano                       |
| EtOAc       | acetato de etilo                       |
| EtOH        | etanol                                 |
| MeOH        | metanol                                |
| Tf          | -SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>       |
| dba         | dibencilidenacetona                    |

|         |   |
|---------|---|
| Ph      | fenilo  |
| TBDMSCI | cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo        |
| DBU     | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno                |
| LC/MS   | cromatografía de líquidos/espectrometría de masas |

#### 4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 compara el efecto del tartrato del Compuesto 1 sobre la viabilidad de las líneas de células cancerosas H1299 y C33A y las líneas de células normales HMEC y MRC5, según se mide 72 horas después del tratamiento con 0,5  $\mu$ M de tartrato de Compuesto 1.

La Figura 2 ilustra la variación del peso corporal de ratones SCID a lo largo del tiempo después del tratamiento con cisplatino a una dosis de 4 mg/kg o tartrato del Compuesto 1 a una dosis de 4,5 mg/kg. La línea -□- representa el grupo de control, la línea -Δ- representa el grupo de tratamiento con cisplatino, y la línea -O- representa el grupo de tratamiento con tartrato del Compuesto 1.

La Figura 3 ilustra el cambio de volumen tumoral en ratones SCID a los que se les implantaron células de cáncer de cuello uterino humanas C33A y se trataron con cisplatino a una dosis de 4 mg/kg o con tartrato de Compuesto 1 a una dosis de 4,5 mg/kg. La línea -□- representa el grupo de control, la línea -Δ- representa el grupo de tratamiento con cisplatino, y la línea -O- representa el grupo de tratamiento con tartrato del Compuesto 1.

Figura 4: Conversión de Compuesto 66 (profármaco) en Compuesto 1 (fármaco) a lo largo del tiempo en presencia de fosfatasa alcalina placentaria humana purificada.

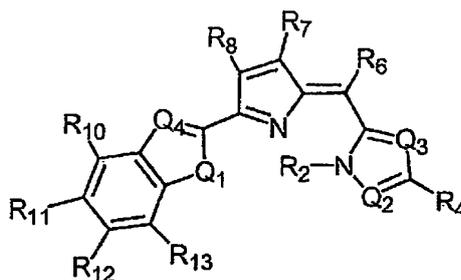
Figura 5: Conversión de Compuesto 66 (profármaco) en Compuesto 1 (fármaco) a lo largo del tiempo en presencia de fosfatasa intestinal de ternero purificada.

Figura 6: Efecto de la sal de mesilato del Compuesto 1 y Compuesto 66 (profármaco) sobre el crecimiento de tumores prostáticos en ratones.

#### 5. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

##### 5.1. LOS COMPUESTOS TRIHETEROCÍCLICOS DE FÓRMULA (Ia)

Como se señala anteriormente, la presente invención abarca compuestos que tienen la Fórmula (Ia)



(Ia)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

Q<sub>1</sub>-Q<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>-R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub>-R<sub>13</sub> se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia).

Una primera subclase de los Compuestos Triheterocíclicos de Fórmula (Ia) es aquella en la que:

Q<sub>1</sub> es -NH-;

Q<sub>2</sub> es -C(R<sub>3</sub>)-;

Q<sub>3</sub> es -C(R<sub>5</sub>)-; y

Q<sub>4</sub> es -C(R<sub>9</sub>)-.

Una segunda subclase de los Compuestos Triheterocíclicos de Fórmula (Ia) es aquella en la que:

Q<sub>1</sub> es -NH-;

Q<sub>2</sub> es -C(R<sub>3</sub>)-;

Q<sub>3</sub> es -C(R<sub>5</sub>)-;

5 Q<sub>4</sub> es -CH-; y

R<sub>2</sub> y R<sub>6</sub> son -H.

Una tercera subclase de los Compuestos Triheterocíclicos de Fórmula (Ia) es aquella en la que:

Q<sub>1</sub> es -NH-;

Q<sub>2</sub> es -C(R<sub>3</sub>)-;

10 Q<sub>3</sub> es -C(R<sub>5</sub>)-;

Q<sub>4</sub> es -CH-; y

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub>-R<sub>13</sub> son -H.

Una cuarta subclase de los Compuestos Triheterocíclicos de Fórmula (Ia) es aquella en la que:

Q<sub>1</sub> es -NH-;

15 Q<sub>2</sub> es -C(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

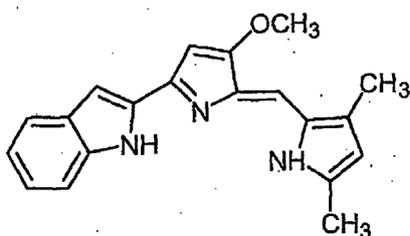
Q<sub>3</sub> es -C(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

Q<sub>4</sub> es -CH-;

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub>-R<sub>13</sub> son -H; y

R<sub>7</sub> es -O-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>).

20 Un ejemplo de un Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (Ia) es:



Compuesto 1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 es una sal de tartrato.

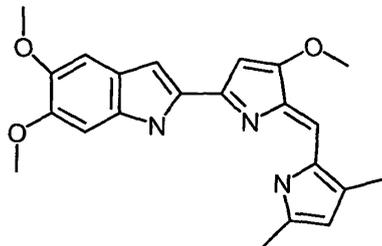
25 En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 es una sal de mesilato.

Otro Compuesto Triheterocíclico ilustrativo de Fórmula (Ia) se muestra a continuación:



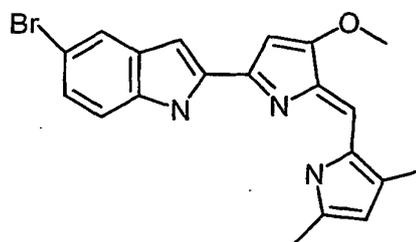
Compuesto 2

2-[5-(4-yodo-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;



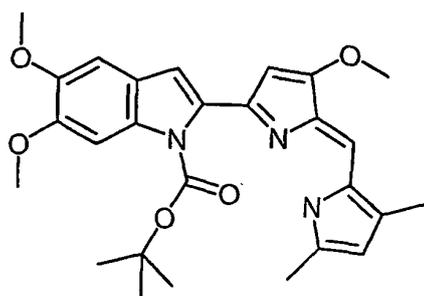
Compuesto 3

2-[4-metoxi-5-(3-metoxi-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;



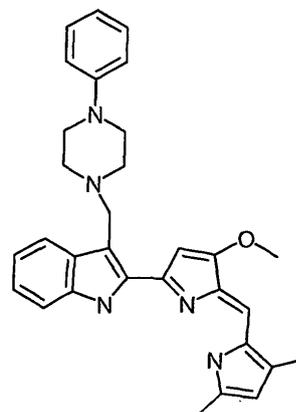
Compuesto 4

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-indol;



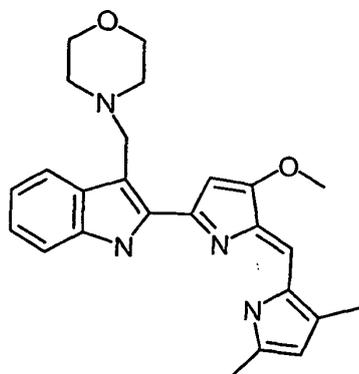
Compuesto 7

5-bromo-2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;



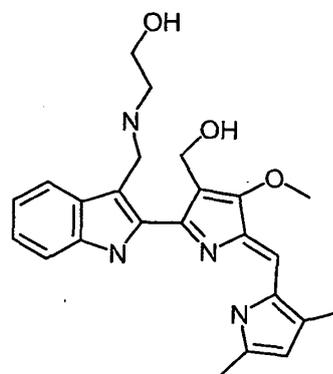
Compuesto 5

Éster terc-butílico del ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5,6-dimetoxi-indol-1-carboxílico;



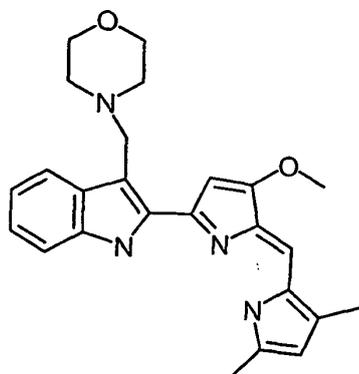
Compuesto 8

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;



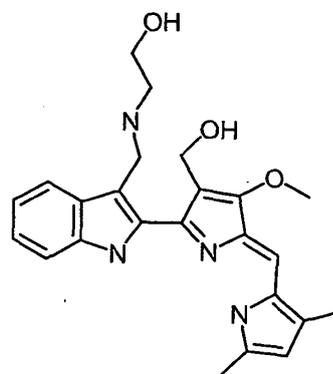
Compuesto 6

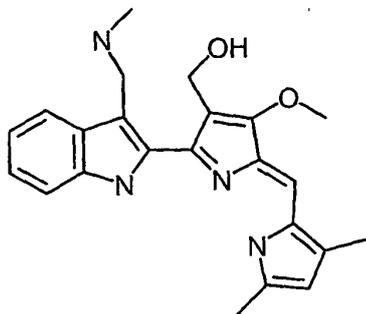
2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol;



Compuesto 9

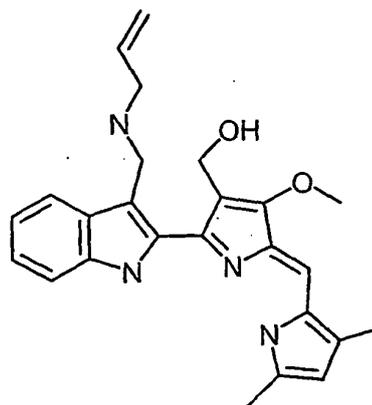
2-([2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-3-hidroximetil-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-ilmetil]-amino)-etanol;





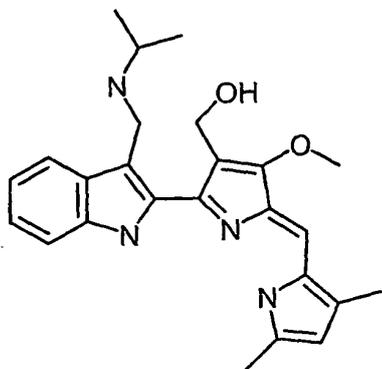
Compuesto 10

[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-2-(3-metilaminometil-1H-indol-2-il)-5H-pirrol-3-il]metanol;



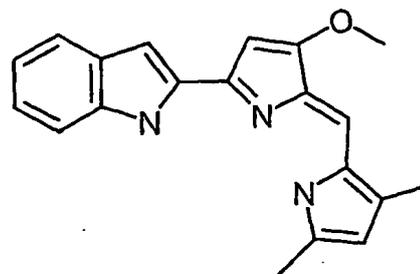
Compuesto 13

[2-(3-alilaminometil-1H-indol-2-il)-5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-3-il]-metanol;



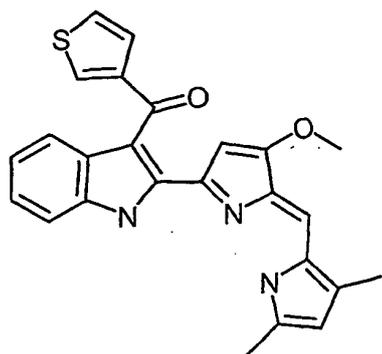
Compuesto 11

{5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-[3-(isopropilaminometil)-1H-indol-2-il]-4-metoxi-5H-pirrol-3-il}-metanol;



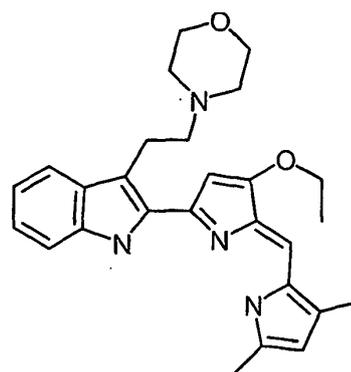
Compuesto 1

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;



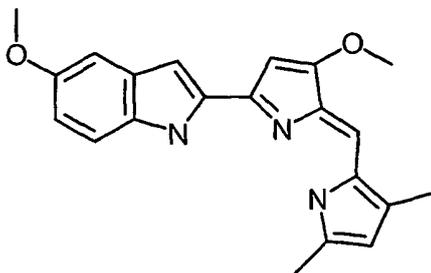
Compuesto 12

{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-tiofen-3-il-metanona;



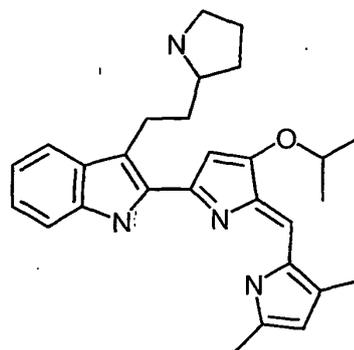
Compuesto 14

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-etoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol;



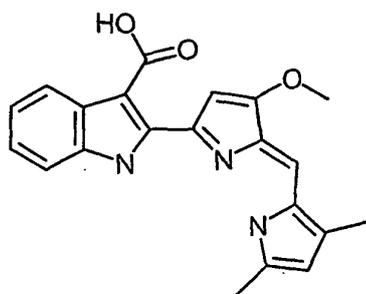
Compuesto 15

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5-metoxi-1H-indol;



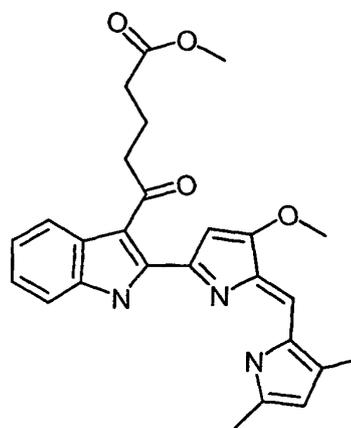
Compuesto 18

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(2-pirrolidin-2-il-etil)-1H-indol;



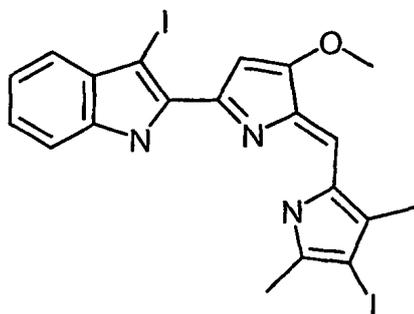
Compuesto 16

Ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-carboxílico;



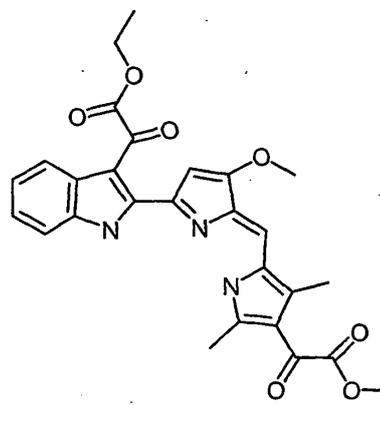
Compuesto 19

Éster metílico del ácido 5-{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-5-oxo-pentanoico;



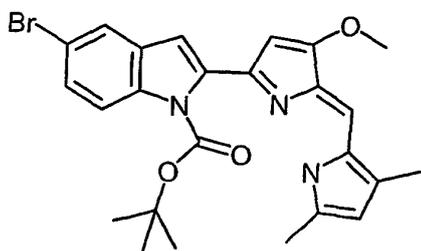
Compuesto 17

3-yodo-2-[5-(4-yodo-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;



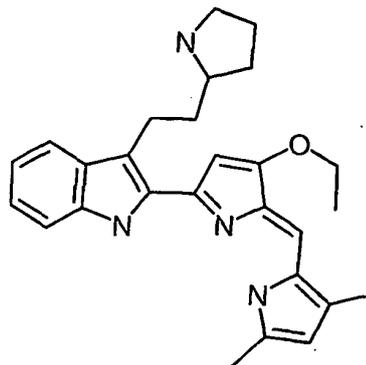
Compuesto 20

Éster etílico del ácido {2-[5-(4-etoxioxalil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;



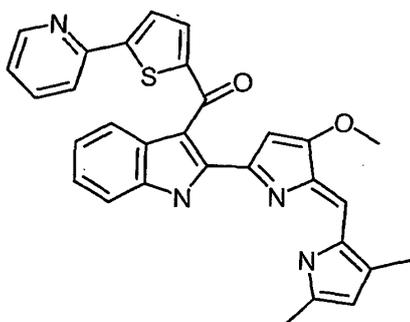
Compuesto 21

Éster butílico del ácido 5-bromo-2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico;



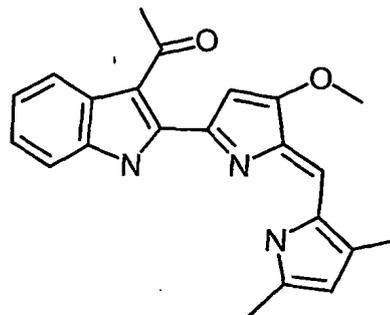
Compuesto 24

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-etoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(2-pirrolidin-2-il-etil)-1H-indol;



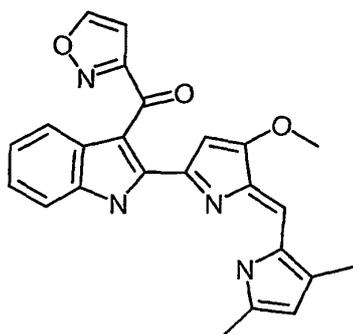
Compuesto 22

{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-metanona;



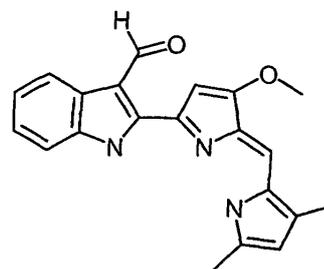
Compuesto 25

1-{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-etanova;



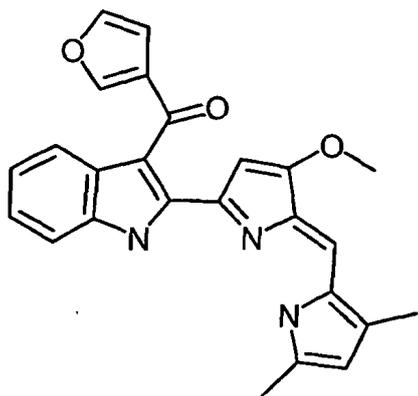
Compuesto 23

{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-isoxazol-3-il-metanona;



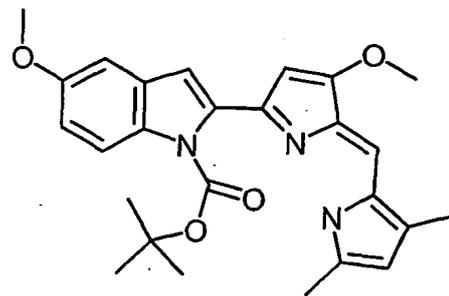
Compuesto 26

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-carbaldehido;



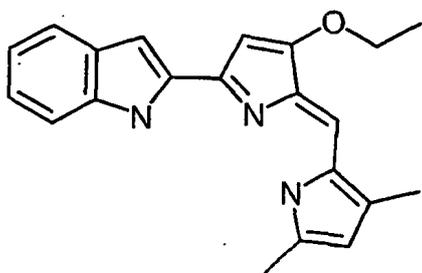
Compuesto 27

{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-furan-3-il-metanona;



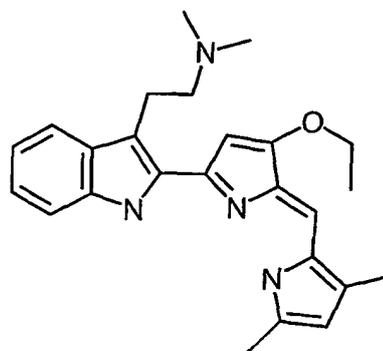
Compuesto 30

Éster terc-butílico del ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5-metoxi-indol-1-carboxílico;



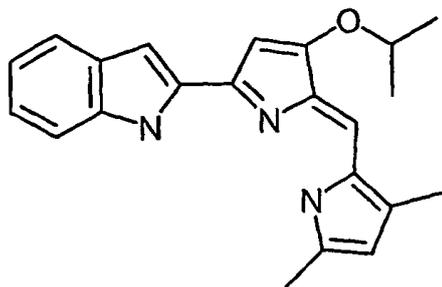
Compuesto 28

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-etoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il-etil-dimetil-amina;



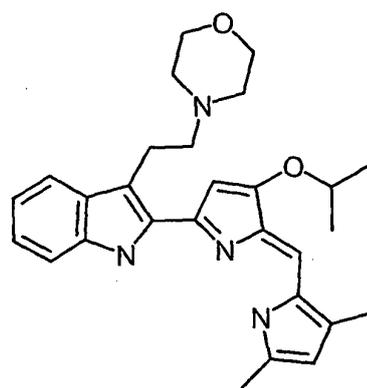
Compuesto 31

(2-[2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-etoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il]-etil)-dimetil-amina;



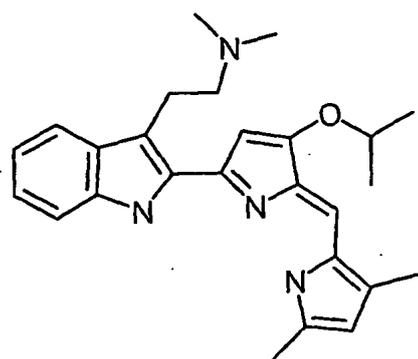
Compuesto 29

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il-isopropil-dimetil-amina;



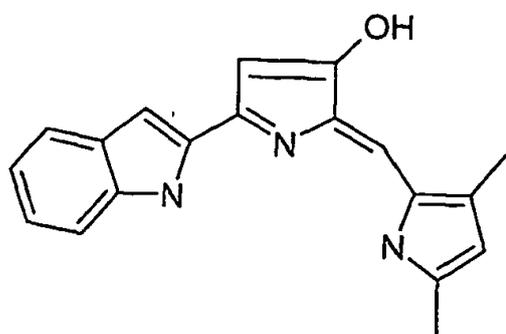
Compuesto 32

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-1-il-dimetil-amina;



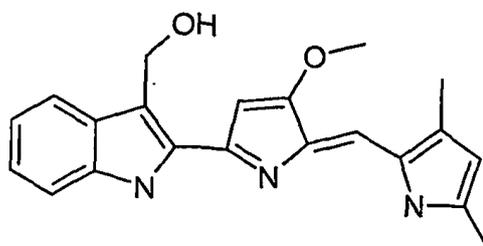
Compuesto 33

(2-{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-etil)-dimetil-amina



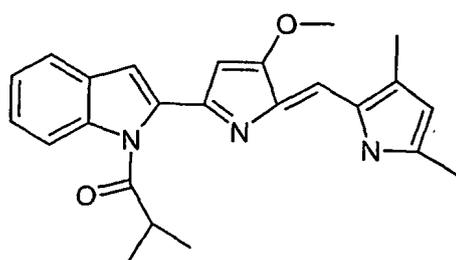
Compuesto 34

(2-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5-(1H-indol-2-il)-2H-pirrol-3-ol



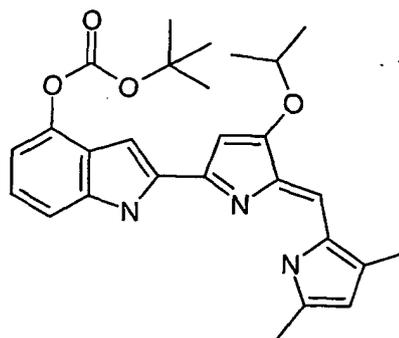
Compuesto 37

{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-metanol



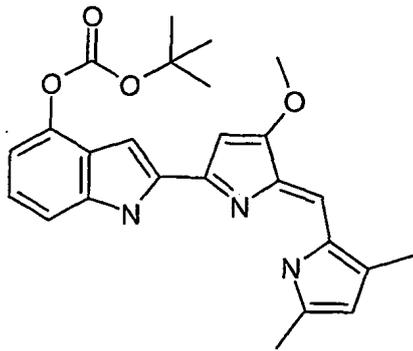
Compuesto 35

1-{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-2-metil-propan-1-ona



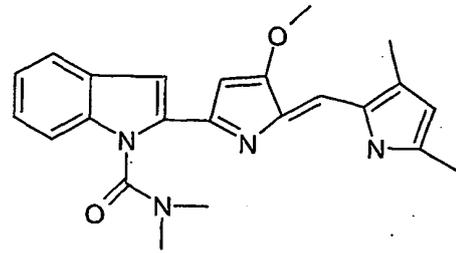
Compuesto 38

Éster terc-butílico y éster 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-4-ílico del ácido carbónico



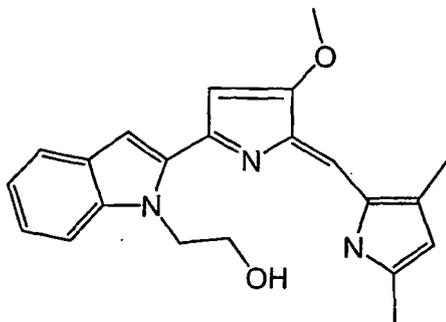
Compuesto 36

Éster terc-butílico y éster 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-4-ílico del ácido carbónico



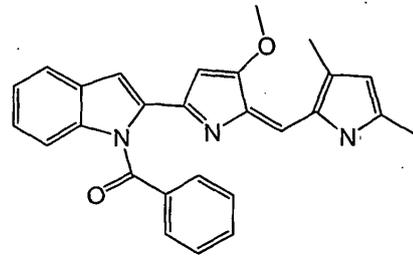
Compuesto 39

Dimetilamida del ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico



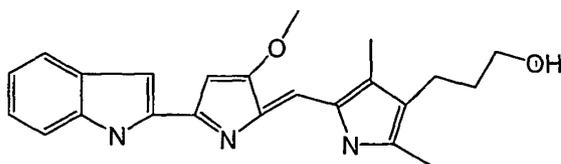
Compuesto 40

2-{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-etanol



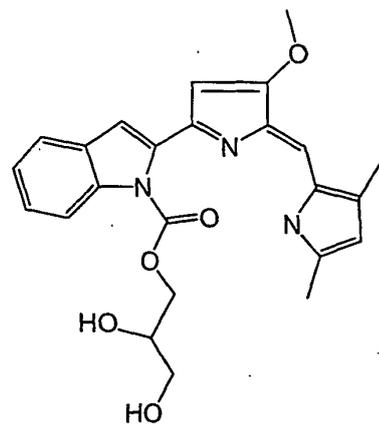
Compuesto 43

{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-fenil-metanona



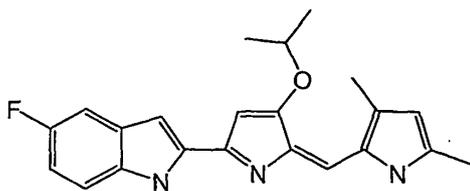
Compuesto 41

3-[5-[5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-pirrol-2-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il]-propan-1-ol



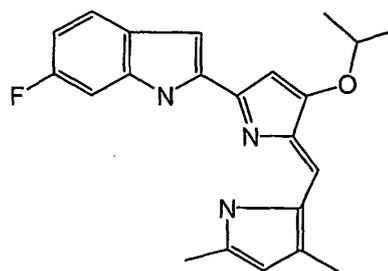
Compuesto 44

Éster 2,3-dihidroxipropílico del ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico



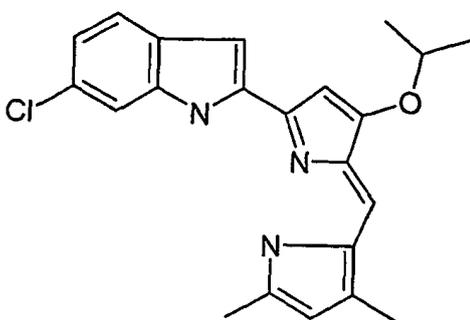
Compuesto 42

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-5-fluoro-1H-indol



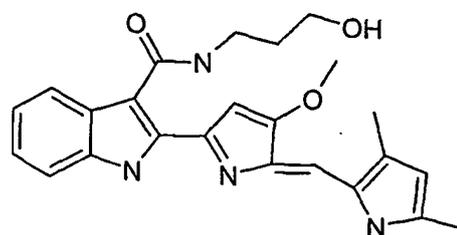
Compuesto 45

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-6-fluoro-1H-indol



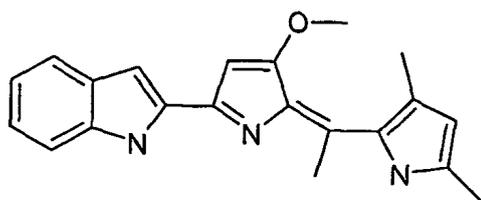
Compuesto 46

6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol



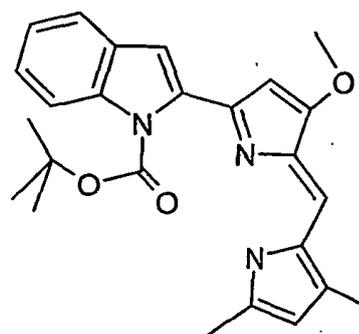
Compuesto 48

(3-hidroxi-propil)-amida del ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-carboxílico



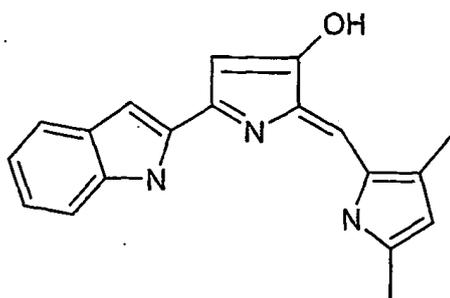
Compuesto 47

2-[5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-etilideno]-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol



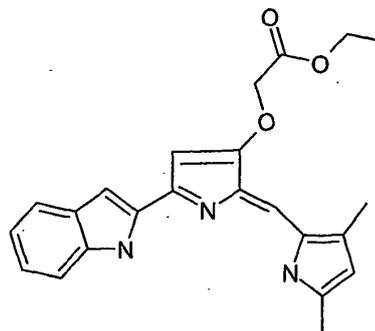
Compuesto 49

Éster terc-butílico del ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico



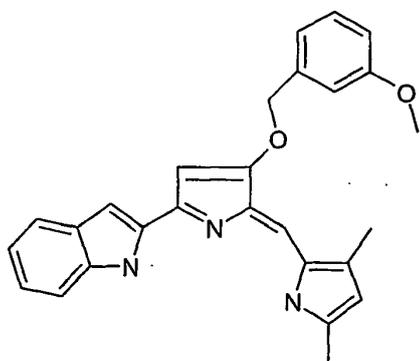
Compuesto 50

2-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5-(1H-indol-2-il)-2H-pirrol-3-ol



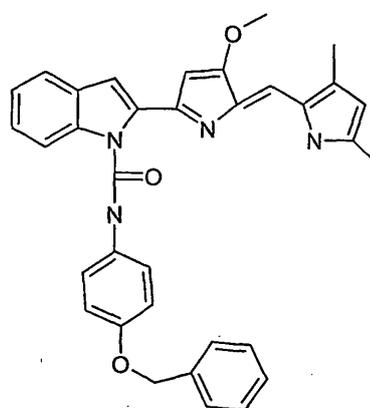
Compuesto 53

Éster etílico del ácido [2-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5-(1H-indol-2-il)-2H-pirrol-3-iloxi]-acético



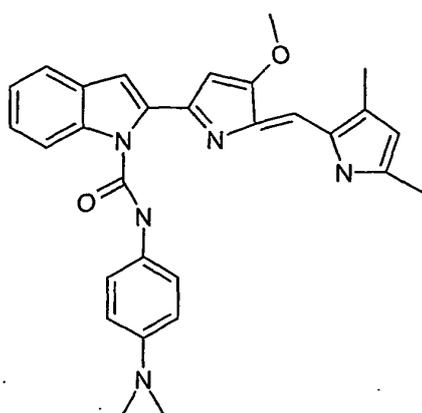
Compuesto 51

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-(3-metoxibenciloxi)-5H-pirrol-2-il]-1H-indol



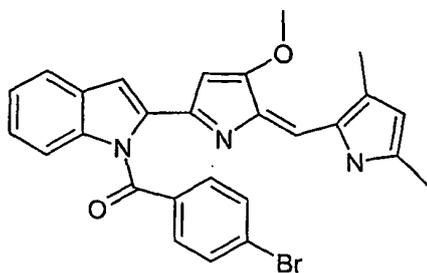
Compuesto 54

(4-benciloxifenil)-amida del ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico



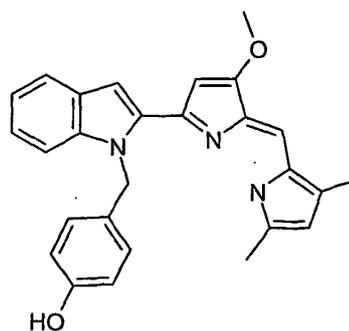
Compuesto 52

(4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico



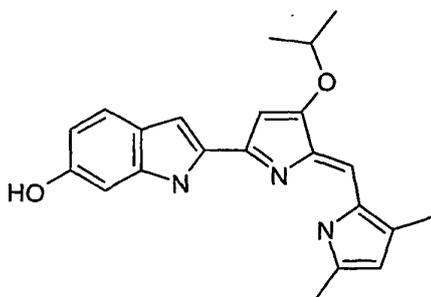
Compuesto 55

(4-bromo-fenil)-{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-metanona



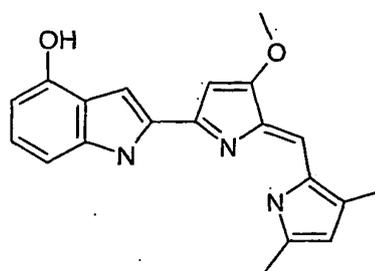
Compuesto 58

4-{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-ilmetil}-fenol



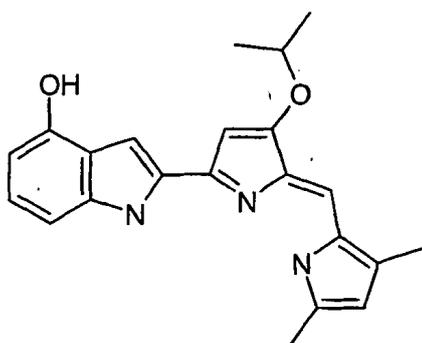
Compuesto 56

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-6-ol



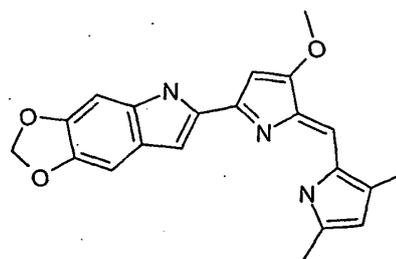
Compuesto 59

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-4-ol



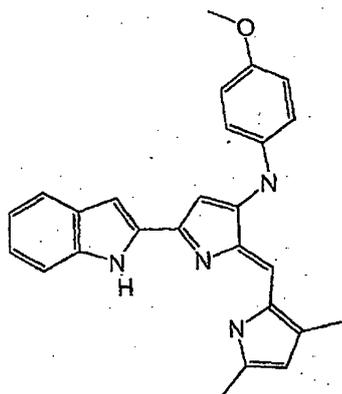
Compuesto 57

2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-4-ol



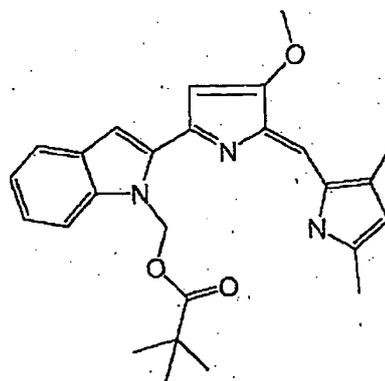
Compuesto 60

6-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol



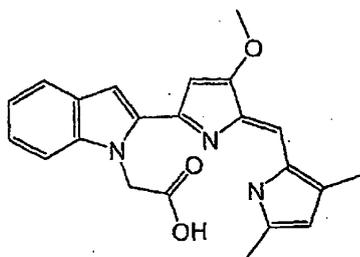
Compuesto 61

[2-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5-(1H-indol-2-il)-2H-pirrol-3-il]-(4-metoxi-fenil)-amina



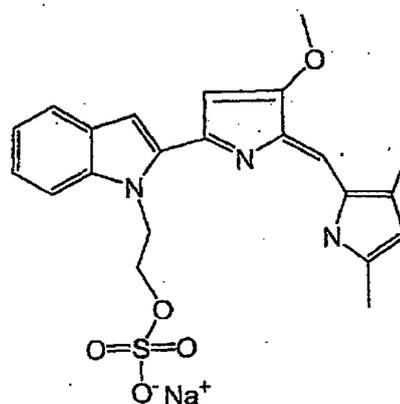
Compuesto 64

Éster 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-ilmetílico del ácido 2,2-dimetilpropiónico



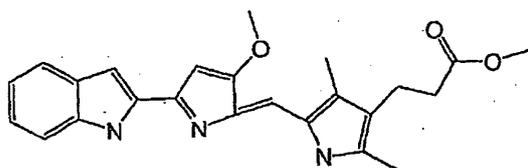
Compuesto 62

Ácido {2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-acético



Compuesto 65

Sal sódica del monoéster (2-{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-etilico del ácido sulfúrico



Compuesto 63

Éster metílico del ácido 3-{5-[5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-pirrol-2-ilidimetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il}-propiónico

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

#### 5.4 MÉTODOS PARA OBTENER LOS COMPUESTOS TRIHETEROCÍCLICOS

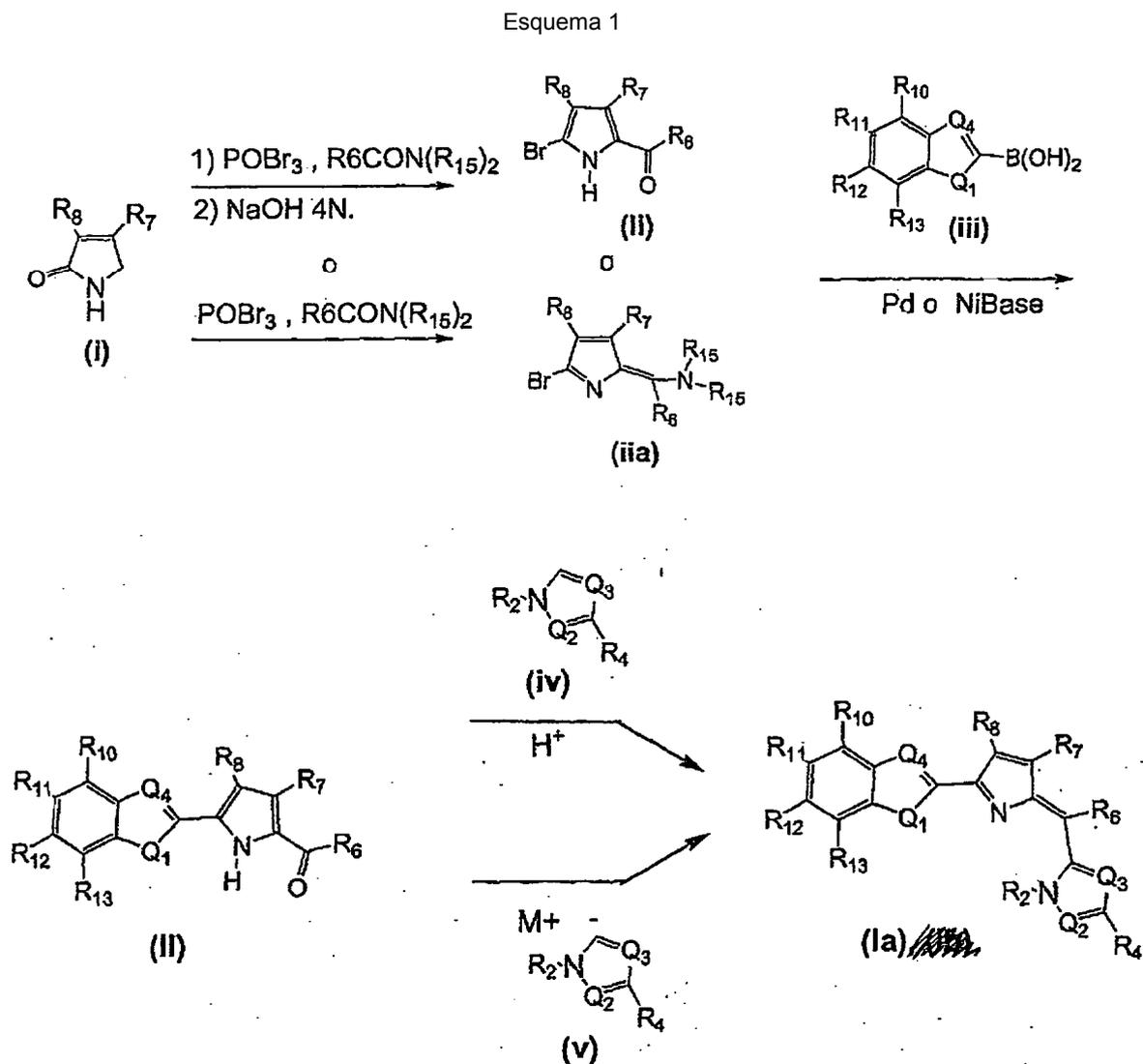
La invención proporciona métodos útiles para obtener compuestos triheterocíclicos.

- 5 Los compuestos de la invención se pueden obtener vía una metodología sintética bien conocida, estándar; véase, por ejemplo, March, *J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4<sup>a</sup> ed., 1992. A continuación se describen los métodos ilustrativos. Los materiales de partida útiles para preparar los compuestos de la invención, y por tanto intermedios, están comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir de materiales

comercialmente disponibles usando métodos sintéticos y reactivos conocidos.

Un ejemplo de una ruta sintética útil para obtener los compuestos triheterocíclicos es como se expone a continuación y se generaliza en el Esquema 1.

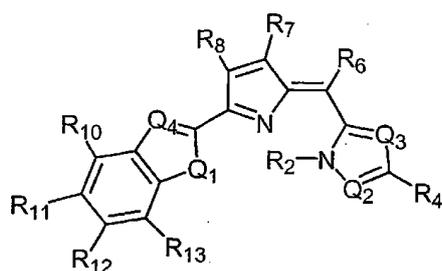
- 5 Los compuestos heterocíclicos se pueden obtener vía síntesis orgánica convencional, *por ejemplo*, como se describe más abajo. El Esquema 1 indica un método general por el que se pueden obtener los compuestos triheterocíclicos, en el que Q<sub>1</sub>-Q<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>-R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub>-R<sub>13</sub> se definen anteriormente.



- 10 Por ejemplo, una pirrolidinona comercialmente disponible o sintéticamente preparada de Fórmula (i) se somete a una formilación de Vilsmeier en presencia de bromuro de fosforilo y alquilformamida para proporcionar un pirrolilaldehído bromado de Fórmula (ii) o pirrolilenoamina bromada (ii). El compuesto de Fórmula (ii) o (ii) se somete entonces a una reacción de acoplamiento cruzado catalizada con paladio o níquel con un ácido borónico de Fórmula (iii), para proporcionar un compuesto diheterocíclico de Fórmula (II). El compuesto de Fórmula (II) se acopla entonces en condiciones ácidas con un pirrol de Fórmula (iv) para proporcionar un Compuesto de Fórmula (Ia). En una realización alternativa, el Compuesto de Fórmula (II) se condensa con un Compuesto de Fórmula (v) (un anión de un Compuesto de Fórmula (iv)) para proporcionar un Compuesto de Fórmula (Ia).
- 15

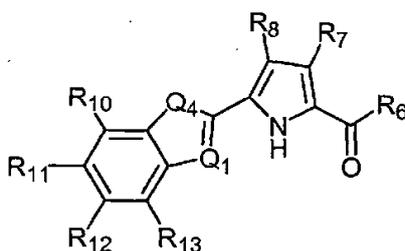
#### 5.4.1 OBTENCIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA (Ia) A PARTIR DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA (II) VÍA ACOPLAMIENTO MEDIADO POR ÁCIDO

- 20 En una realización particular, la invención proporciona métodos para obtener Compuestos Triheterocíclicos de Fórmula (Ia)



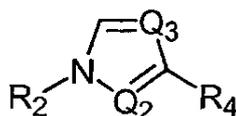
(Ia)

que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (II)



(II)

con un compuesto de Fórmula (iv)



(iv)

5

en presencia de un disolvente orgánico y un ácido prótico, durante un tiempo y a una temperatura suficientes para obtener el compuesto de Fórmula (Ia)

en las que, Q<sub>1</sub>-Q<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>-R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub>-R<sub>13</sub> se definen anteriormente para los Compuestos Triheterocíclicos de Fórmula (Ia).

10 La formación de un Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (Ia) se puede monitorizar usando técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitarse a, cromatografía de capa fina ("TLC"), cromatografía de líquidos de altas prestaciones ("HPLC"), cromatografía de gases ("GC"), y espectroscopía de resonancia magnética nuclear ("RMN"), tal como RMN <sup>1</sup>H o <sup>13</sup>C.

15 La concentración del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II) en la mezcla de reacción oscila típicamente desde alrededor de 0,01 moles hasta alrededor de 3 moles por litro de la mezcla de reacción. En una realización, la concentración del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II) en la mezcla de reacción oscila desde alrededor de 0,05 moles hasta alrededor de 1 mol por litro de la mezcla de reacción. En otra realización, la concentración del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II) en la mezcla de reacción oscila desde alrededor de 0,1 moles hasta alrededor de 0,5 moles por litro de la mezcla de reacción.

20 La cantidad de Compuesto de Fórmula (iv) en la mezcla de reacción está típicamente presente en al menos alrededor de un exceso molar de 1,5 veces a alrededor de un exceso molar de 10 veces con relación a la cantidad del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En una realización, la cantidad de Compuesto de Fórmula (iv) en la mezcla de reacción es al menos alrededor de un exceso molar de 2 veces a alrededor de un exceso molar de 10 veces con relación a la cantidad del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En otra realización, la cantidad de Compuesto de Fórmula (iv) en la mezcla de reacción es al menos alrededor de un exceso molar de 3 veces a alrededor de un exceso molar de 10 veces con relación a la cantidad del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II).

25

La cantidad de ácido prótico en la mezcla de reacción oscila típicamente desde alrededor de 0,0001 hasta alrededor

de 5 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En otra realización, la cantidad de ácido prótico en la mezcla de reacción oscila desde alrededor de 0,001 hasta alrededor de 3 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En otra realización, la cantidad de ácido prótico en la mezcla de reacción oscila desde alrededor de 0,01 hasta alrededor de 1 equivalente molare por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II).

Los ácidos próticos adecuados para uso en los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido *p*-bromobencenosulfónico, ácido *p*-nitrobencenosulfónico, ácido *p*-trifluorometilbencenosulfónico, sus mezclas y sus mezclas acuosas. En una realización, el ácido prótico es ácido clorhídrico acuoso o ácido bromhídrico acuoso.

La mezcla de reacción comprende además un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol y terc-butanol; y éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, THF y dioxano. En una realización, el disolvente es metanol o etanol.

En una realización, la mezcla de reacción es sustancialmente anhidra.

La cantidad de disolvente orgánico en la mezcla de reacción está presente típicamente en una cantidad de al menos alrededor de 10 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En una realización, el disolvente orgánico está presente en la mezcla de reacción en una cantidad que es al menos alrededor de 20 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En otra realización, el disolvente orgánico está presente en la mezcla de reacción en una cantidad que es al menos alrededor de 30 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En otra realización, el disolvente orgánico está presente en la mezcla de reacción en una cantidad que es al menos alrededor de 40 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En una realización, el disolvente orgánico está presente en la mezcla de reacción en una cantidad que oscila desde alrededor de 10 equivalentes molares hasta alrededor de 1.000 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En otra realización, el disolvente orgánico está presente en la mezcla de reacción en una cantidad que oscila desde alrededor de 20 equivalentes molares hasta alrededor de 1.000 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En otra realización, el disolvente orgánico está presente en la mezcla de reacción en una cantidad que oscila desde alrededor de 30 equivalentes molares hasta alrededor de 1.000 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En otra realización, el disolvente orgánico está presente en la mezcla de reacción en una cantidad que oscila desde alrededor de 40 equivalentes molares hasta alrededor de 1.000 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II).

Típicamente, la reacción transcurre durante un tiempo que oscila desde alrededor de 5 minutos hasta alrededor de 20 horas. En una realización, la reacción transcurre durante un tiempo que oscila desde alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 10 horas. En otra realización, la reacción transcurre desde un tiempo que oscila desde alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 2 horas.

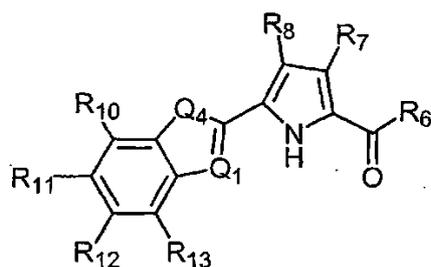
Típicamente, la temperatura de reacción oscila desde alrededor de 25°C hasta alrededor de 100°C. En una realización, la temperatura de reacción oscila desde alrededor de 25°C hasta alrededor de 40°C. En otra realización, la temperatura de reacción es alrededor de la temperatura ambiente.

Típicamente, el rendimiento global del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (Ia) aislado y purificado es mayor que alrededor de 70 por ciento basado en la cantidad del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II) o en la cantidad del Compuesto de Fórmula (iv). En una realización, el rendimiento global del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (Ia) aislado y purificado es mayor que alrededor de 75 por ciento basado en la cantidad del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II) o en la cantidad del Compuesto de Fórmula (iv). En otra realización, el rendimiento global del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (Ia) aislado y purificado es mayor que alrededor de 80 por ciento basado en la cantidad del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II) o en la cantidad del Compuesto de Fórmula (iv).

#### 5.4.2 MÉTODO PARA OBTENER LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA (Ia) A PARTIR DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA (II) VÍA UNA REACCIÓN DE CONDENSACIÓN

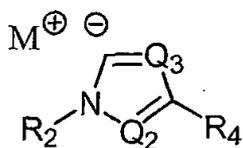
En otra realización, la invención proporciona métodos para obtener un Compuesto de Fórmula (Ia), que comprende las etapas:

(a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (II)



(II)

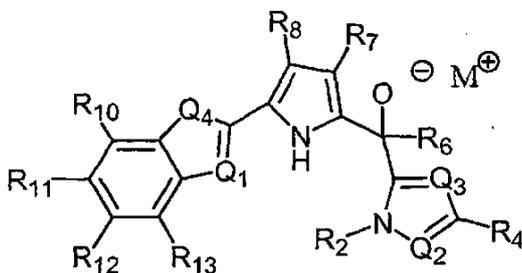
con un compuesto de Fórmula (v)



(v)

en la que M es Li, Na, K, Rb o Cs,

- 5 en presencia de un disolvente orgánico aprótico, sustancialmente anhidro, durante un tiempo y una temperatura suficientes para obtener un compuesto de Fórmula (vi),



(vi)

en la que M es como se define anteriormente; y

- 10 (b) protonar el compuesto de Fórmula (vi) con un dador de H<sup>+</sup> durante un tiempo y una temperatura suficientes para obtener el compuesto de Fórmula (Ia),

en la que Q<sub>1</sub>-Q<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>-R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub>-R<sub>13</sub> son como se definen anteriormente para los Compuestos Triheterocíclicos de Fórmula (Ia).

La formación de un Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (Ia) se puede monitorizar usando técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitarse a, TLC, HPLC, GC, y RMN, tal como RMN <sup>1</sup>H o <sup>13</sup>C.

- 15 La concentración del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II) en la mezcla de reacción oscila típicamente desde alrededor de 0,01 moles hasta alrededor de 3 moles por litro de la mezcla de reacción. En una realización, la concentración del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II) en la mezcla de reacción oscila desde alrededor de 0,05 moles hasta alrededor de 1 mol por litro de la mezcla de reacción. En otra realización, la concentración del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II) en la mezcla de reacción oscila desde alrededor de 0,1 moles hasta
- 20 alrededor de 0,5 moles por litro de la mezcla de reacción.

La cantidad de Compuesto de Fórmula (v) en la mezcla de reacción está típicamente entre alrededor de una cantidad equimolar y alrededor de un exceso molar de 2 veces con relación a un equivalente molar del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En una realización, la cantidad de Compuesto de Fórmula (v) en la mezcla de

reacción es alrededor de equimolar con respecto a la cantidad del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II).

En una realización, la mezcla de reacción es sustancialmente anhidra.

5 Un Compuesto de Fórmula (v) se puede preparar desprotonando un Compuesto de Fórmula (iv) con una base, tal como N-butil-litio, usando métodos que son bien conocidos para aquellos de pericia en la técnica de síntesis orgánica. Para ejemplos de métodos útiles para preparar un Compuesto de Fórmula (v) a partir de un Compuesto de Fórmula (iv) usando una base, véanse Martínez et al., *J. Org. Chem.*, 46, 3760 (1981) y Minato et al., *Tetrahedron Lett.*, 22:5319 (1981).

10 La mezcla de reacción también comprende un disolvente orgánico aprótico, sustancialmente anhidro. Los disolventes apróticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, THF, DMF, DMSO, N-metilpirrolidina, y éter dietílico. Tales disolventes apróticos se pueden hacer sustancialmente anhidros almacenándolos sobre un agente secante, almacenándolos sobre tamices moleculares, o mediante destilación.

En una realización, el disolvente aprótico es THF sustancialmente anhidro, que se ha destilado a partir de cetal de benzofenona sódico.

15 La cantidad de disolvente orgánico en la mezcla de reacción es típicamente al menos alrededor de 10 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En una realización, el disolvente orgánico está presente en la mezcla de reacción en una cantidad que es al menos alrededor de 20 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En otra realización, el disolvente orgánico está presente en la mezcla de reacción en una cantidad que es al menos alrededor de 30 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En otra realización, el disolvente orgánico está presente en la mezcla de reacción en una cantidad que es al menos alrededor de 40 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En una realización, el disolvente orgánico está presente en la mezcla de reacción en una cantidad que oscila desde alrededor de 10 equivalentes molares hasta alrededor de 1.000 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En otra realización, el disolvente orgánico está presente en la mezcla de reacción en una cantidad que oscila desde alrededor de 20 equivalentes molares hasta alrededor de 1.000 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En otra realización, el disolvente orgánico está presente en la mezcla de reacción en una cantidad que oscila desde alrededor de 30 equivalentes molares hasta alrededor de 1.000 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II). En otra realización, el disolvente orgánico está presente en la mezcla de reacción en una cantidad que oscila desde alrededor de 40 equivalentes molares hasta alrededor de 1.000 equivalentes molares por equivalente del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II).

35 Típicamente, la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura entre alrededor de -78°C y alrededor de 100°C. En una realización, la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura entre alrededor de -25°C y alrededor de 75°C. En otra realización, la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura entre alrededor de -10°C y alrededor de 30°C. Típicamente, la etapa (a) se lleva a cabo durante una cantidad de tiempo suficiente para hacer que una mezcla de reacción tenga una cantidad del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II) que ha disminuido en al menos alrededor de 85 por ciento de su cantidad original. En una realización, la cantidad de tiempo es suficiente para hacer que una mezcla de reacción tenga una cantidad del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II) que ha disminuido en al menos alrededor de 90 por ciento de su cantidad original. En otra realización, la cantidad de tiempo es suficiente para hacer que una mezcla de reacción tenga una cantidad del Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II) que ha disminuido en al menos alrededor de 93 por ciento de su cantidad original. El progreso de la reacción se puede monitorizar usando técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellas descritas anteriormente.

45 Típicamente, la etapa (a) se lleva a cabo durante un período de tiempo que oscila desde alrededor de 0,5 horas hasta alrededor de 48 horas. En una realización, la etapa (a) se lleva a cabo durante un período de tiempo que oscila desde alrededor de 2 horas hasta alrededor de 24 horas. En otra realización, la etapa (a) se lleva a cabo durante un período de tiempo que oscila desde alrededor de 4 horas hasta 12 horas.

El método también comprende la etapa de protonar el Compuesto de Fórmula (vi) con un dador de H<sup>+</sup>.

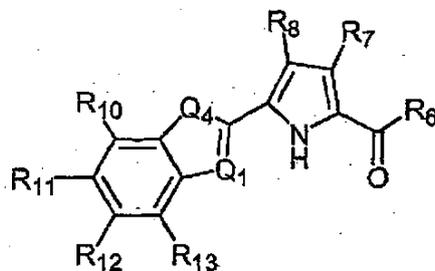
50 Los dadores de H<sup>+</sup> adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua y un ácido prótico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido *p*-bromobencenosulfónico, ácido *p*-nitrobencenosulfónico, ácido *p*-trifluorometilbencenosulfónico, y sus mezclas. En una realización, el ácido es ácido clorhídrico o ácido bromhídrico. En otra realización, el ácido es ácido clorhídrico acuoso o ácido bromhídrico acuoso.

55 Típicamente, la etapa (b) se lleva a cabo durante un período de tiempo que oscila desde alrededor de 10 segundos hasta alrededor de 1 hora. En una realización, la etapa (b) se lleva a cabo durante un período de tiempo que oscila desde alrededor de 30 segundos hasta alrededor de 0,5 horas. En otra realización, la etapa (b) se lleva a cabo durante un período de tiempo que oscila desde alrededor de 1 minuto hasta alrededor de 10 minutos.

El Compuesto de Fórmula (Ia) se puede aislar y purificar como se describe anteriormente.

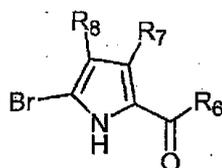
#### 5.4.5 MÉTODO PARA OBTENER LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA (II) USANDO UN ÁCIDO BORÓNICO

Los métodos para obtener un compuesto de Fórmula (II)

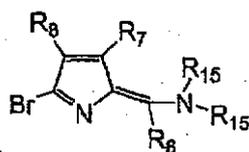


(II)

- 5 incluyen un método que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (ii) o un compuesto de Fórmula (iia)

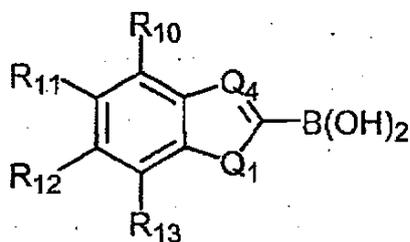


(ii)



(iia)

con un compuesto de Fórmula (iii)



(iii)

en presencia de un disolvente orgánico, una base, y un catalizador de Ni o Pd, durante un tiempo y a una temperatura suficientes para formar un compuesto de Fórmula (II),

- 15 en las que Q<sub>1</sub>, Q<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>-R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub>-R<sub>13</sub> se definen anteriormente, y en las que R<sub>15</sub> es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, cicloalquilo o fenilo.

La formación de un Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (II) se puede monitorizar usando técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitarse a, TLC, HPLC, GC, y RMN, tal como RMN <sup>1</sup>H o <sup>13</sup>C.

La concentración del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia) oscila típicamente desde alrededor de 0,01 moles hasta

alrededor de 3 moles por litro del disolvente. En una realización, la concentración del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia) oscila típicamente desde alrededor de 0,05 moles hasta alrededor de 1 mol por litro del disolvente. En otra realización, la concentración del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia) oscila típicamente desde alrededor de 0,1 moles hasta alrededor de 0,5 moles por litro del disolvente.

5 La cantidad de Compuesto de Fórmula (iii) oscila típicamente desde alrededor un equivalente molar hasta alrededor de un exceso molar de 3 veces por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia). En una realización, la cantidad de Compuesto de Fórmula (iii) oscila desde alrededor un equivalente molar hasta alrededor de un exceso molar de 2 veces por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia). En otra realización, la cantidad de Compuesto de Fórmula (iii) es alrededor de un exceso molar de 1,5 veces por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia).

10 Las bases adecuadas para uso en el método incluyen, pero no se limitan a, carbonatos de metales alcalinos, tales como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; hidróxidos de metales alcalinos y alcalino-térreos, tales como  $\text{LiOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{RbOH}$ ,  $\text{CsOH}$ ,  $\text{FrOH}$ ,  $\text{Be}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Sr}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , y  $\text{Ra}(\text{OH})_2$ ; alcóxidos de metales alcalinos y alcalino-térreos, tales como  $\text{LiOR}$ ,  $\text{NaOR}$ ,  $\text{KOR}$ ,  $\text{RbOR}$ ,  $\text{CsOR}$ ,  $\text{FrOR}$ ,  $\text{Be}(\text{OR})_2$ ,  $\text{Mg}(\text{OR})_2$ ,  $\text{Ca}(\text{OR})_2$ ,  $\text{Sr}(\text{OR})_2$ ,  $\text{Ba}(\text{OR})_2$ , y  $\text{Ra}(\text{OR})_2$ , en los que R es un grupo alquilo tal como, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-butilo, t-butilo, o isopropilo.

15 Las bases adicionales adecuadas para uso en el método incluyen acetato de sodio, acetato de potasio,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{TlOH}$ , y aminas impedidas tales como trietilamina y diisopropiletilamina. En una realización, la base es  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ .

La cantidad de base oscila típicamente desde alrededor de un equivalente molar hasta alrededor de un exceso molar de 3 veces por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia). En una realización, la cantidad de base es desde alrededor de un equivalente molar hasta alrededor de un exceso molar de 2 veces por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia). En otra realización, la cantidad de base es alrededor de un exceso molar de 1,5 veces por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia). En una realización alternativa, la cantidad de base y la cantidad del Compuesto de Fórmula (iii) son equimolares.

20

Los catalizadores de Ni y Pd adecuados incluyen, pero no se limitan a,  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{OMe})_3$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{t-butil})_3$ ,  $\text{NiCl}_2[\text{P}(\text{OMe})_3]_2$ ,  $\text{Ni}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Ni}(\text{NET}_2)_2\text{Cl}_2$  y  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ . En una realización, el catalizador es  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ .

25

La cantidad de catalizador de Ni o Pd oscila típicamente desde alrededor de 0,001 equivalentes molares hasta alrededor de una cantidad equimolar por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia). En una realización, la cantidad de catalizador oscila típicamente desde alrededor de 0,01 equivalentes molares hasta alrededor de 0,5 equivalentes molares por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia). En otra realización, la cantidad de catalizador típicamente oscila desde alrededor de 0,05 equivalentes molares hasta alrededor de 0,2 equivalentes molares por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia).

30

La cantidad de disolvente orgánico es típicamente al menos alrededor de 10 equivalentes molares por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia). En una realización, el disolvente orgánico está presente en una cantidad que es al menos alrededor de 20 equivalentes molares por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia). En otra realización, el disolvente orgánico está presente en una cantidad que es al menos alrededor de 30 equivalentes molares por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia). En otra realización, el disolvente orgánico está presente en una cantidad que es al menos alrededor de 40 equivalentes molares por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia). En una realización, el disolvente orgánico está presente en una cantidad que oscila desde alrededor de 10 equivalentes molares hasta alrededor de 1.000 equivalentes molares por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia). En otra realización, el disolvente orgánico está presente en una cantidad que oscila desde alrededor de 20 equivalentes molares hasta alrededor de 1.000 equivalentes molares por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia). En otra realización, el disolvente orgánico está presente en una cantidad que oscila desde alrededor de 30 equivalentes molares hasta alrededor de 1.000 equivalentes molares por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia). En otra realización, el disolvente orgánico está presente en una cantidad que oscila desde alrededor de 40 equivalentes molares hasta alrededor de 1.000 equivalentes molares por equivalente del Compuesto de Fórmula (ii) o (iia).

35

40

45

Típicamente, el período de tiempo oscila desde alrededor de 1 hora hasta alrededor de 20 horas. En una realización, el período de tiempo oscila desde alrededor de 1 hora hasta alrededor de 10 horas. En otra realización, el período de tiempo oscila desde alrededor de 2 horas hasta 6 horas.

50 Típicamente, la temperatura oscila desde alrededor de 25°C hasta alrededor de 150°C. En otra realización, la temperatura oscila desde alrededor de 40°C hasta alrededor de 120°C. En otra realización, la temperatura oscila desde alrededor de 50°C hasta alrededor de 100°C.

Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, éteres, tal como éter dietílico y éter diisopropílico; THF, dioxano, DMF, DMF/agua, DMSO, benceno y tolueno.

55 En una realización, el disolvente es una mezcla de DMF/agua.

En una realización específica, el disolvente es una mezcla 4:1 de DMF/agua.

El Compuesto de Fórmula (II) se puede aislar y purificar como se describe anteriormente para el Compuesto Triheterocíclico de Fórmula (Ia).

## 5.5 ADMINISTRACIÓN TERAPÉUTICA/PROFILÁCTICA Y COMPOSICIONES

5 Debido a su actividad, los Compuestos Triheterocíclicos son ventajosamente útiles en medicina veterinaria y humana. Por ejemplo, los Compuestos Triheterocíclicos son útiles para el tratamiento o prevención de cáncer o enfermedad neoplásica, o para inhibir el crecimiento de una célula cancerosa o célula neoplásica.

10 La compuestos de la invención se pueden usar en métodos de tratamiento y profilaxis por administración a un paciente de una cantidad eficaz de un Compuesto Triheterocíclico. El paciente es un animal, incluyendo, aunque sin limitación, un ser humano, un mamífero, o un animal no humano, tal como una vaca, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, cobaya, y es más preferiblemente un mamífero, y muy preferiblemente un ser humano.

15 Las presentes composiciones, que comprenden una cantidad eficaz de un Compuesto Triheterocíclico, se pueden administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo por infusión o inyección de bolo, por absorción a través de los revestimientos epitelial o mucocutáneo (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.), y se pueden administrar junto con otro agente biológicamente activo. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diversos sistemas de suministro, por ejemplo encapsulamiento en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc., y se pueden usar para administrar un Compuesto Triheterocíclico. En ciertas realizaciones, se administra más de un Compuesto Triheterocíclico a un paciente. Los métodos de administración incluyen, aunque sin limitación, intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural, oral, 20 sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmico, rectal, por inhalación, o tópico a las orejas, nariz, ojos, o piel. El modo preferido de administración se deja a la discreción del médico, y dependerá en parte del sitio de la afección médica (tal como el sitio del cáncer).

25 En realizaciones específicas, puede ser deseable administrar uno o más Compuestos Triheterocíclicos de forma local al área que necesita tratamiento. Esto se puede lograr, por ejemplo, y sin ser a modo de limitación, por infusión local durante la cirugía, aplicación tópica, por ejemplo junto con un vendaje para las heridas después de la cirugía, por inyección, mediante un catéter, mediante un supositorio, o mediante un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas silásticas, o fibras. En una realización, la administración puede ser por inyección directa en el sitio (o sitio primitivo) de un cáncer, tumor o tejido neoplásico o pre-neoplásico.

30 En ciertas realizaciones, puede ser deseable introducir uno o más Compuestos Triheterocíclicos en el sistema nervioso central por cualquier vía adecuada, incluyendo inyección intraventricular e intratecal. La inyección intraventricular puede estar facilitada por un catéter intraventricular, por ejemplo unido a un depósito, tal como un depósito Ommaya.

35 También se puede emplear la administración pulmonar, por ejemplo mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y formulando con un agente de aerosol, o por perfusión en un fluorocarbono o tensioactivo pulmonar sintético. En ciertas realizaciones, los Compuestos Triheterocíclicos se pueden formular como un supositorio, con aglutinantes tradicionales y vehículos tales como triglicéridos.

40 En otra realización, los Compuestos Triheterocíclicos se pueden suministrar en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Treat et al., en *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, New York, pág. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pág. 317-327; véase en líneas generales *ibid.*).

45 En otra realización más, los Compuestos Triheterocíclicos se pueden suministrar en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede usar una bomba (véase Langer, más arriba; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos (véanse *Medical Applications of Controlled Release*, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen y Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger y Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61 (1983); véanse también Levy et al., *Science* 228:190 (1985); During et al., *Ann. Neurol.* 25:351 (1989); Howard et al., *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). En otra realización más, un sistema de liberación controlada se puede 50 colocar en la proximidad de la diana de los Compuestos Triheterocíclicos, por ejemplo el cerebro, requiriendo de este modo solamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en *Medical Applications of Controlled Release*, más arriba, vol. 2, pág. 115-138 (1984)). Se pueden usar otros sistemas de liberación controlada analizados en la revisión de Langer (*Science* 249:1527-1533 (1990)).

55 Las presentes composiciones comprenden una cantidad eficaz de un Compuesto Triheterocíclico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o enumerado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente

reconocida para uso en animales, y más particularmente en seres humanos. El término “vehículo” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o medio con el que se administra un Compuesto Triheterocíclico. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de haba de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los vehículos farmacéuticos pueden ser disolución salina, goma arábica, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Cuando se administran a un paciente, los Compuestos Triheterocíclicos y los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser estériles. En una realización, el agua es un vehículo cuando el Compuesto Triheterocíclico se administra por vía intravenosa. También se pueden emplear como vehículos líquidos disoluciones salinas y disoluciones de dextrosa y glicerol acuosas, particularmente para disoluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol 300, agua, etanol, polisorbato 20, y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades minoritarias de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponantes del pH.

Las presentes composiciones pueden tomar la forma de disoluciones, suspensiones, emulsión, comprimidos, píldoras, peletes, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para uso. En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos nº 5.698.155). Otros ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” por E.W. Martin.

La expresión “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)”, como se usa en este documento, incluye, pero sin limitación, sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en compuestos usados en las presentes composiciones. Los Compuestos Triheterocíclicos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo, aunque sin limitación, sales de ácido sulfúrico, cítrico, maleico, acético, oxálico, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, mesilato, hidroxietilsulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los Compuestos Triheterocíclicos incluidos en las presentes composiciones que incluyen un resto amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos, incluidos en las presentes composiciones, que son de naturaleza ácida, son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológica o cosméticamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o alcalino-térreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio, y hierro.

En otra realización, los Compuestos Triheterocíclicos se formulan de acuerdo con procedimientos habituales en forma de una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa para seres humanos. Típicamente, los Compuestos Triheterocíclicos para administración intravenosa son disoluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Las composiciones para administración intravenosa pueden incluir opcionalmente un anestésico local, tal como lignocaina, para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran por separado o mezclados juntos en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en forma de un polvo liofilizado seco o concentrado sin agua en un recipiente herméticamente cerrado, tal como una ampolla o sobre que indique la cantidad de agente activo. Cuando el Compuesto Triheterocíclico se tiene que administrar por infusión, se puede distribuir, por ejemplo, con un frasco de infusión que contiene agua o disolución salina de calidad farmacéutica estéril. Cuando el Compuesto Triheterocíclico se administra por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección, o disolución salina, de modo que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

Las composiciones para suministro oral pueden estar en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes, o elixires, por ejemplo. Las composiciones administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo agentes edulcorantes, tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes, tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente apetecible. Además, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones pueden estar recubiertas para una disgregación y absorción retardadas en el tubo digestivo, proporcionando de ese modo una acción sostenida durante un periodo prolongado de tiempo. También son adecuadas para Compuestos Triheterocíclicos administrados por vía oral las membranas selectivamente permeables que rodean a un compuesto conductor osmóticamente activo. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea a la cápsula está embebido por el compuesto conductor, que se hincha para desplazar el agente o composición de agente a través de una abertura. Estas plataformas de suministro pueden proporcionar un perfil de suministro de orden esencialmente cero en oposición a los perfiles con picos de

formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo en el tiempo, tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio. Tales vehículos pueden ser de calidad farmacéutica.

5 La cantidad del Compuesto Triheterocíclico que será eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, y se puede determinar por técnicas clínicas convencionales. Además, se pueden emplear opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo*, para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa a emplear en las composiciones también dependerá de la vía de administración, y la gravedad de la enfermedad o trastorno, y se debe decidir de acuerdo con el criterio del médico y las circunstancias de cada paciente. Sin embargo, los intervalos de dosificación efectivos adecuados para administración intravenosa generalmente son de alrededor de 0,1 a alrededor de 5 mg, preferiblemente alrededor de 0,5 a alrededor de 3 mg de Compuesto Triheterocíclico por kilogramo de peso corporal. En realizaciones específicas, la dosis *i.v.* es alrededor de 0,1 a alrededor de 0,5 mg/kg, alrededor de 0,3 a alrededor de 0,8 mg/kg, alrededor de 0,8 a alrededor de 1,2 mg/kg, alrededor de 1,2 a alrededor de 2,0 mg/kg, o alrededor de 2,0 a alrededor de 3,0 mg/kg (o las dosis equivalentes expresadas por metro cuadrado de área superficial del cuerpo). Como alternativa, un intervalo de dosis adecuado para administración *i.v.* se puede obtener usando dosis de alrededor de 8 a alrededor de 500 mg, sin ajuste del peso corporal del paciente o el área superficial del cuerpo. Los intervalos de dosificación adecuados para administración intranasal son generalmente de alrededor de 0,01 pg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal. Los supositorios generalmente contienen 0,5% a 10% en peso de uno o más Compuestos Triheterocíclicos solo o en combinación con otro agente terapéutico. Las composiciones orales pueden contener alrededor de 10% a alrededor de 95% en peso de uno o más Compuestos Triheterocíclicos solo o en combinación con otro agente terapéutico. En realizaciones específicas de la invención, los intervalos de dosis adecuados para administración oral generalmente son de alrededor de 0,1 a alrededor de 20 mg, preferentemente alrededor de 0,5 a alrededor de 10mg, y más preferiblemente de alrededor de 1 a alrededor de 5 mg de Compuesto Triheterocíclico por kilogramo de peso corporal o sus dosis equivalentes expresadas por metro cuadrado de área superficial del cuerpo. En realizaciones específicas, la dosis oral es alrededor de 1 a alrededor de 7,5 mg/kg, alrededor de 7,5 a alrededor de 10 mg/kg, alrededor de 10 a alrededor de 12,5 mg/kg, alrededor de 12,5 a alrededor de 15 mg/kg, o alrededor de 15 a alrededor de 20 mg/kg (o las dosis equivalentes expresadas por metro cuadrado de área superficial del cuerpo). En otra realización, un intervalo de dosis adecuado para administración oral, de alrededor de 20 a alrededor de 2000 mg, sin ajuste del peso corporal del paciente o el área superficial del cuerpo. Otras dosis eficaces se pueden extrapolar a partir de curvas de respuesta frente a la dosis obtenidas de sistemas de ensayo *in vitro* o modelos animales. Tales modelos de animales y sistemas son bien conocidos en la técnica.

La invención también proporciona envases o kits farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes que contienen uno o más Compuestos Triheterocíclicos. Opcionalmente asociado con dicho(s) recipiente(s) puede haber un aviso en el impreso prescrito por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, reflejando dicho aviso la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta para administración humana. En ciertas realizaciones, por ejemplo cuando se administra para el tratamiento o prevención del cáncer, el kit también puede contener uno o más agentes quimioterapéuticos útiles para tratar cáncer o una enfermedad neoplásica a administrar en combinación con un Compuesto Triheterocíclico.

Los Compuestos Triheterocíclicos se ensayan preferiblemente *in vitro*, y después *in vivo*, para la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes de su uso en seres humanos. Por ejemplo, se pueden usar ensayos *in vitro* para determinar si se prefiere la administración de un Compuesto Triheterocíclico específico o una combinación de Compuestos Triheterocíclicos.

En una realización, una muestra tisular de un paciente se hace crecer en cultivo, y se pone en contacto o se le administra de otro modo un Compuesto Triheterocíclico, y se observa el efecto de dicho Compuesto Triheterocíclico sobre la muestra tisular, y se compara con un tejido que no se ha puesto en contacto. En otras realizaciones, se usa un modelo de cultivo celular en el que las células del cultivo celular se ponen en contacto o se les administra de otro modo un Compuesto Triheterocíclico, y se observa el efecto de dicho Compuesto Triheterocíclico sobre la muestra tisular y se compara con un cultivo celular que no se ha puesto en contacto. Generalmente, un nivel inferior de proliferación o supervivencia de las células que están en contacto, en comparación con las células que no se han puesto en contacto, indica que el Compuesto Triheterocíclico es eficaz para tratar al paciente. Tales Compuestos Triheterocíclicos también pueden demostrar ser eficaces y seguros usando sistemas de modelos de animales.

Los especialistas en la técnica conocerán otros métodos, y están dentro del alcance de la invención.

## 5.6 INHIBICIÓN DE CÁNCER Y ENFERMEDAD NEOPLÁSICA

Se puede demostrar que los Compuestos Triheterocíclicos inhiben la proliferación de células tumorales, la transformación celular y la tumorigénesis *in vitro* e *in vivo* usando una variedad de ensayos conocidos en la técnica, o descritos aquí. Tales ensayos pueden usar células de una estirpe de células cancerosas, o células de un paciente. Se pueden usar muchos ensayos bien conocidos en la técnica para evaluar tal supervivencia y/o crecimiento; por ejemplo, se puede ensayar la proliferación celular midiendo la incorporación de (<sup>3</sup>H)-timidina, mediante recuento celular directo, detectando cambios en la transcripción, traducción o actividad de genes conocidos, tales como proto-

oncogenes (por ejemplo, *fos*, *myc*), o marcadores del ciclo celular (Rb, *cdc2*, ciclina A, D1, D2, D3, E, etc.). Los niveles de tal proteína y ARNm y la actividad se pueden determinar por cualquier método bien conocido en la técnica. Por ejemplo, la proteína se puede cuantificar por métodos de inmunodiagnóstico conocidos, tales como transferencia Western o inmunoprecipitación, usando anticuerpos comercialmente disponibles (por ejemplo, muchos anticuerpos contra marcadores del ciclo celular son de Santa Cruz Inc.). El ARNm se puede cuantificar por métodos que son bien conocidos y habituales en la técnica, por ejemplo mediante análisis Northern, protección contra ARNasa, la reacción en cadena de la polimerasa junto con la transcripción inversa, etc. La viabilidad celular se puede evaluar usando tinción con azul de tripano u otros marcadores de muerte o viabilidad celular conocidos en la técnica. La diferenciación se puede evaluar de forma visual en base a cambios en la morfología, etc.

5

10 La presente invención proporciona un análisis del ciclo celular y de la proliferación celular por una variedad de técnicas conocidas en la técnica, incluyendo, aunque sin limitación, las siguientes:

Como un ejemplo, se puede usar la incorporación de bromodesoxiuridina (BRDU) como un ensayo para identificar células proliferantes. El ensayo de BRDU identifica una población celular que está experimentando síntesis de ADN mediante la incorporación de BRDU en el ADN recién sintetizado. El ADN recién sintetizado se puede detectar después usando un anticuerpo anti-BRDU (véanse Hoshino et al., 1986, Int. J. Cancer 38, 369; Campana et al., 1988, J. Immunol. Meth. 107, 79).

15

La proliferación celular también se puede examinar usando la incorporación de (<sup>3</sup>H)-timidina (véanse, por ejemplo, Chen, J., 1996, Oncogene 13:1395-403; Jeoung, J., 1995, J. Biol. Chem. 270:18367-73). Este ensayo permite la caracterización cuantitativa de la síntesis de ADN en fase S. En este ensayo, las células que sintetizan ADN incorporarán (<sup>3</sup>H)-timidina en el ADN recién sintetizado. La incorporación se puede medir después por técnicas estándar en la técnica, tales como mediante el recuento de radioisótopos en un contador de centelleo (por ejemplo, Beckman LS 3800 Liquid Scintillation Counter).

20

También se puede usar la detección del antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA) para medir la proliferación celular. El PCNA es una proteína de 36 kilodaltons cuya expresión es elevada en células en proliferación, particularmente en las fases G1 temprana y S del ciclo celular, y por lo tanto puede servir como un marcador para células en proliferación. Las células positivas se identifican por inmunotinción usando un anticuerpo anti-PCNA (véanse Li et al., 1996, Curr. Biol. 6:189-199; Vassilev et al., 1995, J. Cell Sci. 108:1205-15).

25

La proliferación celular se puede medir contando muestras de una población celular en el tiempo (por ejemplo, recuentos celulares diarios). Las células se pueden contar usando un hemocitómetro y microscopía visible (por ejemplo, hemocitómetro HyLite, Hausser Scientific). El número de células se puede representar gráficamente frente al tiempo para obtener una curva de crecimiento para la población de interés. En una realización específica, las células contadas por este método se mezclan primero con el colorante azul de tripano (Sigma), de modo que las células vivas excluyan el colorante, y se cuenten como miembros viables de la población.

30

El contenido de ADN y/o el índice mitótico de las células se puede medir, por ejemplo, en base al valor de ploidía del ADN de la célula. Por ejemplo, las células en la fase G1 del ciclo celular contienen generalmente un valor de ploidía de ADN 2N. Las células en las que se ha replicado el ADN pero no han progresado a través de la mitosis (por ejemplo, células en fase S) mostrarán un valor de ploidía mayor de 2N y hasta 4N en el contenido de ADN. El valor de ploidía y la cinética del ciclo celular se puede medir adicionalmente usando un ensayo con yoduro de propidio (véase, por ejemplo, Turner, T., et al., 1998, Prostate 34:175-81). Como alternativa, la ploidía del ADN se puede determinar mediante cuantificación de la tinción de Feulgen del ADN (que se une a ADN de manera estequiométrica) en un sistema de tinción microdensitométrica informatizado (véase, por ejemplo, Bacus, S., 1989, Am. J. Pathol. 135:783-92). En otra realización, el contenido de ADN se puede analizar preparando una distribución cromosómica (Zabalou, S., 1994, Hereditas. 120:127-40; Pardue, 1994, Meth. Cell Biol. 44:333-351).

35

40

45 La expresión de proteínas del ciclo celular (por ejemplo, CycA, CycB, CycE, CycD, *cdc2*, Cdk4/6, Rb, p21, p27, etc.) proporciona información crucial con relación al estado proliferativo de una célula o población de células. Por ejemplo, la identificación en una ruta de señalización anti-proliferación puede estar indicada por la inducción de p21<sup>cip1</sup>. Niveles aumentados de la expresión de p21 en células dan como resultado la entrada retardada en G1 del ciclo celular (Harper et al, 1993, Cell 75:805-816; Li et al., 1996, Curr. Biol. 6: 189-199). La inducción de p21 se puede identificar por inmunotinción usando un anticuerpo anti-p21 específico comercialmente disponible (por ejemplo, Santa Cruz). De forma similar, las proteínas del ciclo celular se pueden examinar mediante análisis de transferencia Western usando anticuerpos comercialmente disponibles. En otra realización, las poblaciones celulares se sincronizan antes de la detección de una proteína del ciclo celular. Las proteínas del ciclo celular también se pueden detectar mediante análisis FACS (clasificación celular activada por fluorescencia) usando anticuerpos contra la proteína de interés.

50

55 La detección de cambios en la duración del ciclo celular o velocidad del ciclo celular también se puede usar para medir la inhibición de la proliferación celular por los Compuestos Triheterocíclicos de la invención. En una realización, la duración del ciclo celular se determina por el tiempo de duplicación de una población de células (por ejemplo, usando células en contacto o no con uno o más Compuestos Triheterocíclicos). En otra realización, se usa el análisis FACS para analizar la fase de la progresión del ciclo celular, o purificar fracciones G1, S, y G2/M (véase,

por ejemplo, Delia, D. et al, 1997, Oncogene 14:2137-47).

El fallo del(de los) punto(s) de control del ciclo celular, y/o la inducción del(de los) punto(s) de control del ciclo celular, se puede examinar por los métodos descritos en este documento, o por cualquier método conocido en la técnica. Sin limitación, un punto de control del ciclo celular es un mecanismo que asegura que suceden ciertos acontecimientos celulares en un orden particular. Los genes de punto de control se definen por mutaciones que permiten que sucedan acontecimientos posteriores sin completarse anteriormente un acontecimiento previo (Weinert, T., y Hartwell, L., 1993, Genetics, 134:63-80). La inducción o inhibición de los genes de punto de control del ciclo celular se puede ensayar, por ejemplo, mediante análisis de transferencia Western, o mediante inmunotinción, etc. El fallo de los puntos de control del ciclo celular se puede evaluar adicionalmente mediante la progresión de una célula a través del punto de control sin la existencia previa de acontecimientos específicos (por ejemplo, el progreso en la mitosis sin la replicación completa del ADN genómico).

Además de los efectos de la expresión de una proteína particular del ciclo celular, la actividad y las modificaciones post-traduccionales de proteínas implicadas en el ciclo celular pueden desempeñar un papel integral en la regulación y estado proliferativo de una célula. La invención proporciona ensayos implicados en la detección de modificaciones post-traduccionales (por ejemplo, fosforilación) por cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, están disponibles en el mercado anticuerpos que detectan restos de tirosina fosforilados, y se pueden usar en análisis de transferencia Western para detectar proteínas con tales modificaciones. En otro ejemplo, se pueden detectar modificaciones, tales como miristilación, en cromatografía de capa fina o h.p.l.c. de fase inversa (véanse, por ejemplo, Glover, C, 1988, Biochem. J. 250:485-91; Paige, L, 1988, Biochem J.; 250:485-91).

La actividad de proteínas y/o complejos proteicos de señalización y del ciclo celular a menudo está mediada por una actividad de cinasa. La presente invención proporciona el análisis de la actividad de cinasa mediante ensayos tales como el ensayo de histona H1 (véase, por ejemplo, Delia, D. et al., 1997, Oncogene 14:2137-47).

También se puede demostrar que los Compuestos Triheterocíclicos alteran la proliferación celular en células cultivadas *in vitro* usando métodos que son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos específicos de modelos de cultivo celular incluyen, aunque sin limitarse a, para cáncer pulmonar, células tumorales de pulmón de rata primarias (Swafford et al., 1997, Mol. Cell. Biol., 17:1366-1374) y estirpes celulares de cáncer indiferenciado macrocítico (Mabry et al., 1991, Cancer Cells, 3:53-58); estirpes de células colorrectales para cáncer de colon (Park y Gazdar, 1996, J. Cell Biochem. Supl. 24:131-141); múltiples estirpes celulares establecidas para cáncer de mama (Hambly et al., 1997, Breast Cancer Res. Treat. 43:247-258; Gierthy et al., 1997, Chemosphere 34:1495-1505; Prasad y Church, 1997, Biochem. Biophys. Res. Commun. 232: 14-19); varios modelos celulares bien caracterizados para cáncer de próstata (Webber et al., 1996, Prostate, Parte 1, 29:386-394; Parte 2, 30:58-64; y Parte 3, 30:136-142; Boulikas, 1997, Anticancer Res. 17: 1471-1505); para cánceres genitourinarios, estirpes celulares de cáncer de vejiga humano continuas (Ribeiro et al., 1997, Int. J. Radiat. Biol. 72:11-20); cultivos orgánicos de carcinomas de células transitorias (Booth et al., 1997 Lab Invest. 76:843-857) y modelos de progresión de rata (Vet et al., 1997, Biochim. Biophys Acta 1360:39-44); y estirpes celulares establecidas para leucemias y linfomas (Drexler, 1994, Leuk. Res. 18:919-927, Tohyama, 1997, Int. J. Hematol. 65:309-317).

También se puede demostrar que los Compuestos Triheterocíclicos inhiben la transformación celular (o progresión a fenotipo maligno) *in vitro*. En esta realización, las células con un fenotipo celular transformado se ponen en contacto con uno o más Compuestos Triheterocíclicos, y se examinan para determinar el cambio en las características asociadas con un fenotipo transformado (un conjunto de características *in vitro* asociadas con una capacidad tumorigénica *in vivo*), por ejemplo, aunque sin limitarse a, formación de colonias en agar blando, una morfología celular más redondeada, unión más débil al sustrato, pérdida de inhibición por contacto, pérdida de dependencia de anclaje, liberación de proteasas tales como activador de plasminógenos, transporte aumentado de azúcar, necesidad disminuida de suero, o expresión de antígenos fetales, etc. (véase, Luria et al., 1978, General Virology, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, pág. 436-446).

En una realización, los Compuestos Triheterocíclicos son citotóxicos.

En otra realización, los Compuestos Triheterocíclicos demuestran un mayor nivel de citotoxicidad en células cancerosas que en células no cancerosas.

La pérdida de capacidad de invasión o adhesión disminuida también se puede usar para demostrar los efectos anticancerosos de los Compuestos Triheterocíclicos. Por ejemplo, un aspecto crítico de la formación de un cáncer metastásico es la capacidad de una célula precancerosa o cancerosa para desprenderse del sitio primario de enfermedad y establecer una nueva colonia de crecimiento en un sitio secundario. La capacidad de una célula de invadir sitios periféricos refleja un potencial de estado canceroso. La pérdida de capacidad de invasión se puede medir mediante una variedad de técnicas conocidas en la técnica, incluyendo, por ejemplo, inducción de la adhesión célula-célula mediada por cadherina E. Dicha adhesión mediada por cadherina E puede dar como resultado la inversión fenotípica y la pérdida de capacidad de invasión (Hordijk et al, 1997, Science 278:1464-66).

La pérdida de la capacidad de invasión se puede examinar adicionalmente por la inhibición de la migración celular. Hay en el mercado una variedad de matrices celulares bi-dimensionales y tri-dimensionales (Calbiochem-

Novabiochem Corp. San Diego, CA). La migración celular a través de o dentro de una matriz se puede examinar mediante microscopía, fotografía o videografía en el tiempo, o por cualquier método de la técnica que permita medir la migración celular. En una realización relacionada, la pérdida de capacidad de invasión se examina mediante la respuesta al factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). La dispersión celular inducida por HGF está correlacionada con la capacidad de invasión de células tales como células de riñón canino de Madin-Darby (MDCK). Este ensayo identifica una población celular que ha perdido la actividad de dispersión celular en respuesta a HGF (Hordijk et al., 1997, Science 278:1464-66).

Como alternativa, la pérdida de capacidad de invasión se puede medir mediante la migración celular a través de una cámara de quimiotaxia (Neuroprobe/Precision Biochemicals Inc. Vancouver, BC). En tal ensayo, se incuba un agente quimioatrayente en un lado de la cámara (*por ejemplo*, la cámara inferior), y las células se siembran sobre un filtro que separa el lado opuesto (*por ejemplo*, la cámara superior). Para que las células pasen desde la cámara superior hasta la cámara inferior, las células deben migrar de forma activa a través de pequeños poros en el filtro. Después, el análisis de "tablero de ajedrez" del número de células que han migrado se puede correlacionar con la capacidad de invasión (*véase, por ejemplo*, Ohnishi, T., 1993, Biochem. Biophys. Res. Commun. 193: 518-25).

También se puede demostrar que los Compuestos Triheterocíclicos inhiben la formación de tumores *in vivo*. Se conoce en la técnica una inmensa cantidad de modelos de animales de trastornos hiperproliferativos, incluyendo tumorigénesis y propagación metastásica (*véanse* la Tabla 317-1, Capítulo 317, "Principals of Neoplasia", en Harrison's Principals of Internal Medicine, 13a Edición, Isselbacher et al., eds., McGraw-Hill, New York, pág. 1814, y Lovejoy et al., 1997, J. Pathol. 181:130-135). Los ejemplos específicos incluyen, para cáncer pulmonar, trasplante de nódulos tumorales en ratas (Wang et al., 1997, Ann. Thorac. Surg. 64:216-219) o el establecimiento de metástasis de cáncer pulmonar en ratones SCID desprovistos de células NK (Yono y Sone, 1997, Gan To Kagaku Ryoho 24:489-494); para cáncer de colon, el trasplante de cáncer de colon de células cancerosas de colon humano en ratones atímicos (Gutman y Fidler, 1995, World J. Surg. 19:226-234), el modelo de tamarino de cabeza algodonosa de colitis ulcerosa humana (Warren, 1996, Aliment. Pharmacol. Ther. 10 Sup. 12:45-47) y modelos de ratón con mutaciones del supresor tumoral de poliposis adenomatosa (Polakis, 1997, Biochim. Biophys. Acta 1332:F127-F147); para cáncer de mama, modelos transgénicos de cáncer de mama (Dankort y Muller, 1996, Cancer Treat. Res. 83:71-88; Amundadittir et al., 1996, Breast Cancer Res. Treat. 39:119-135) e inducción química de tumores en ratas (Russo y Russo, 1996, Breast Cancer Res. Treat. 39:7-20); para cáncer de próstata, modelos de roedores inducidos químicamente y transgénicos, y modelos de xenoinjerto humano (Royai et al., 1996, Semin. Oncol. 23:35-40); para cánceres genitourinarios, neoplasma de vejiga inducido en ratas y ratones (Oyasu, 1995, Food Chem. Toxicol 33:747-755) y xenoinjertos de carcinomas de células transitorias humanas en ratas atímicas (Jarrett et al., 1995, J. Endourol. 9:1-7); y para cánceres hematopoyéticos, médula alogénica transplantada en animales (Appelbaum, 1997, Leukemia 11 (Supl. 4):S15-S17). Además, se han descrito modelos de animales generales aplicables a muchos tipos de cáncer, incluyendo, aunque sin restringirse a, el modelo de ratón deficiente en p53 (Donehower, 1996, Semin. Cancer Biol. 7:269-278), el ratón Min (Shoemaker et al., 1997, Biochem. Biophys. Acta, 1332:F25-F48), y respuestas inmunes a tumores en rata (Frey, 1997, Methods, 12:173-188).

Por ejemplo, un Compuesto Triheterocíclico se puede administrar a un animal de ensayo, preferiblemente un animal de ensayo predispuesto a desarrollar un tipo de tumor, y posteriormente el animal de ensayo se puede examinar en busca de una incidencia disminuida de formación de tumores en comparación con controles a los que no se ha administrado el Compuesto Triheterocíclico. Como alternativa, un Compuesto Triheterocíclico se puede administrar a animales de ensayo que tienen tumores (*por ejemplo*, animales en los que los tumores se han inducido por introducción de células tumorales, neoplásicas, o transformadas, o por administración de un carcinógeno) y posteriormente se pueden examinar los tumores en los animales de ensayo en busca de la regresión tumoral en comparación con controles a los que no se ha administrado el Compuesto Triheterocíclico.

## 5.7 TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE CÁNCER O UNA ENFERMEDAD NEOPLÁSICA QUE COMPRENDE ADEMÁS ADMINISTRAR QUIMIOTERAPIA O RADIOTERAPIA

El cáncer o la enfermedad neoplásica, incluyendo, aunque sin limitarse a, neoplasmas, tumores, metástasis, o cualquier enfermedad o trastorno caracterizado por crecimiento celular incontrolado, se puede tratar o prevenir mediante la administración de una cantidad eficaz de un Compuesto Triheterocíclico.

En ciertas realizaciones, los compuestos para uso en el tratamiento o prevención de cáncer o enfermedad neoplásica se administrarán con un agente contra el cáncer, quimioterapéutico, incluyendo, aunque sin limitarse a, metotrexato, taxol, mercaptopurina, tioguanina, hidroxurea, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, mitomicina, dacarbazina, procarbina, etopósidos, camptotecinas, bleomicina, doxorubicina, idarubicina, daunorubicina, dactinomina, plicamicina, mitoxantrona, asparaginasa, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, y docetaxel. En otra realización, los agentes contra el cáncer son uno o más de los presentados en la Tabla 1.

Tabla 1

|   |  |
|---|--|
| <u>Radiación:</u>                       | radiación $\gamma$   |
| <u>Agentes alquilantes</u>              |  |
| Mostazas de nitrógeno:                  | ciclofosfamida<br>ifosfamida<br>trofosfamida<br>clorambucilo                                   |
| Nitrosoureas:                           | carmustina (BCNU)<br>lomustina (CCNU)  |
| Alquilsulfonatos                        | busulfán<br>treosulfán   |
| Triazenos:                              | dacarbazina  |
| Compuestos que contienen platino:       | cisplatino<br>carboplatino   |
| Alcaloides vegetales                    |  |
| Alcaloides de la vinca:                 | vincristina<br>vinblastina<br>vindesina<br>vinorelbina   |
| Taxoides:                               | paclitaxel<br>docetaxol  |
| <u>Inhibidores de ADN topoisomerasa</u> |  |
| Epipodofilinas:                         | etopósido<br>tenipósido<br>topotecán<br>9-aminocamptotecina<br>campto irinotecano<br>crisnatol |
| <u>Mitomycinas:</u>                     |  |
| mitomicina C                            | mitomicina C   |
| <u>Anti-metabolitos</u>                 |  |
| <u>Anti-folatos:</u>                    |  |
| Inhibidores de DHFR:                    | metotrexato<br>trimetrexato  |
| Inhibidores de IMP deshidrogenasa:      | ácido micofenólico<br>tiazofurina  |

|  |                            |
|--|----------------------------|
|  | ribavirina                 |
|  | EICAR                      |
| Inhibidores de ribonucleótido reductasa: | hidroxiurea                |
|  | deferoxamina               |
| <u>Análogos de pirimidina:</u>           |                            |
| Análogos de uracilo 5-fluorouracilo      | floxuridina                |
|  | doxifluridina              |
|  | ratitrexed                 |
| Análogos de citosina                     | citarabina (ara C)         |
|  | arabinósido de citosina    |
|  | fludarabina                |
| <u>Análogos de purina:</u>               | mercaptopurina             |
|  | tioguanina                 |
| <u>Terapias hormonales:</u>              |                            |
| Antagonistas de receptores:              |                            |
| Anti-estrógenos                          | tamoxifeno                 |
|  | raloxifeno                 |
|  | megestrol                  |
| Agonistas de LHRH:                       | goserelina                 |
|  | acetato de leuprolida      |
| Anti-andrógenos:                         | flutamida                  |
|  | bicalutamida               |
| <u>Retinoides/Deltoides</u>              |                            |
| Análogos de vitamina D3                  | EB 1089                    |
|  | CB 1093                    |
|  | KH 1060                    |
| <u>Terapias fotodinámicas:</u>           | vertoporfina (BPD-MA)      |
|  | ftalocianina               |
|  | fotosensibilizador Pc4     |
|  | desmetoxi-hipocrelina A    |
|  | (2BA-2-DMHA)               |
| <u>Citocinas:</u>                        | interferón- $\alpha$       |
|  | interferón- $\gamma$       |
|  | factor de necrosis tumoral |
| <u>Otros:</u>                            |                            |

|   |   |
|---|---|
| Inhibidores de la isoprenilación:       | lovastatina   |
| Neurotoxinas dopaminérgicas:            | ión 1-metil-4-fenilpiridinio  |
| Inhibidores de cinasas:                 | Estaurosporina<br>Mesilato de imatinib  |
| Actinomicinas:                          | actinomicina D<br>Dactinomicina   |
| Bleomicinas:                            | bleomicina A2<br>bleomicina B2<br>peplomicina   |
| Antraciclinas:                          | daunorrubicina<br>doxorrubicina (adriamicina)<br>idarrubicina<br>epirubicina<br>pirarrubicina<br>zorubicina<br>mitoxantrona |
| Inhibidores de MDR:                     | Verapamilo  |
| Inhibidores de Ca <sup>2+</sup> ATPasa: | Thapsigargina   |

5 En otras realizaciones, los compuestos para tratar o prevenir cáncer o enfermedad neoplásica se administrarán con terapia de radiación y/o con uno o más agentes quimioterapéuticos, en una realización en la que no se ha descubierto que el cáncer sea refractario. El Compuesto Triheterocíclico se puede administrar a un paciente que también ha experimentado cirugía como tratamiento para el cáncer.

En otra realización específica, la invención proporciona compuestos para uso para tratar o prevenir un cáncer que ha demostrado ser refractario al tratamiento con una quimioterapia y/o terapia de radiación.

10 En una realización específica, una cantidad eficaz de un Compuesto Triheterocíclico se administra concurrentemente con quimioterapia o terapia de radiación. En otra realización específica, se administra quimioterapia o terapia de radiación antes o después de la administración de un Compuesto Triheterocíclico, tal como al menos una hora, cinco horas, 12 horas, un día, o una semana después o antes de la administración de un Compuesto Triheterocíclico.

15 Si el Compuesto Triheterocíclico se administra antes de administrar quimioterapia o terapia de radiación, la quimioterapia o terapia de radiación se administra mientras que el Compuesto Triheterocíclico está ejerciendo su efecto terapéutico o profiláctico. Si la quimioterapia o terapia de radiación se administra antes de administrar un Compuesto Triheterocíclico, el Compuesto Triheterocíclico se administra mientras que la quimioterapia o terapia de radiación está ejerciendo su efecto terapéutico o profiláctico.

20 Los agentes quimioterapéuticos se pueden administrar en una serie de sesiones, se puede administrar uno cualquiera o una combinación de los agentes quimioterapéuticos enumerados anteriormente. Con respecto a la terapia de radiación, se puede usar cualquier protocolo de terapia de radiación, dependiendo del tipo de cáncer a tratar. Por ejemplo, aunque sin limitación, se puede administrar radiación de rayos X; en particular, se puede usar megavoltaje de alta energía (radiación de más de 1 MeV de energía) para tumores profundos, y se pueden usar haz de electrones y radiación de rayos X de ortovoltaje para cánceres cutáneos. También se pueden administrar radioisótopos que emiten rayos gamma, tales como isótopos radiactivos de radio, cobalto y otros elementos, para  
25 exponer los tejidos a radiación.

Además, la invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de cáncer o enfermedad neoplásica con un Compuesto Triheterocíclico como una alternativa a la quimioterapia o terapia de radiación, en la que la quimioterapia o la terapia de radiación ha demostrado o puede demostrar demasiada toxicidad, *por ejemplo* da como

resultado efectos secundarios inaceptables o insostenibles, para el paciente que se está tratando. El paciente que se está tratando con las presentes composiciones puede, opcionalmente, tratarse con otros tratamientos contra el cáncer, tales como cirugía, terapia de radiación o quimioterapia, dependiendo del tratamiento que se encuentre que sea aceptable o sostenible.

## 5 5.8 CÁNCER Y ENFERMEDAD NEOPLÁSICA TRATABLE O PREVENIBLE

Los cánceres o enfermedades neoplásicas y trastornos relacionados que se pueden tratar o prevenir mediante la administración de un Compuesto Triheterocíclico incluyen, aunque no se limitan a, los enumerados en la Tabla 2 (para un repaso de tales trastornos, véase Fishman et al., 1985, Medicine, 2<sup>a</sup> Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia):

TABLA 2

### 10 CÁNCERES Y TRASTORNOS NEOPLÁSICOS

- Leucemia
  - leucemia aguda
    - leucemia linfocítica aguda
    - leucemia mielocítica aguda
      - mieloblástica
      - promielocítica
      - mielomonocítica
      - monocítica
  - eritroleucemia
  - leucemia crónica
    - leucemia mielocítica (granulocítica) crónica
    - leucemia linfocítica crónica
- Policitemia vera
- Linfoma
  - enfermedad de Hodgkin
  - enfermedad no de Hodgkin
- Mieloma múltiple
- Macroglobulinemia de Waldenstrom
- Enfermedad de la cadena pesada
- Tumores sólidos
  - sarcomas y carcinomas
    - fibrosarcoma
    - mixosarcoma
    - liposarcoma
    - condrosarcoma
    - sarcoma osteogénico
    - cordoma
    - angiosarcoma

endoteliosarcoma  
linfangiosarcoma  
linfangioendoteliosarcoma  
sinovioma  
mesotelioma  
tumor de Ewing  
leiomiosarcoma  
rabdomyosarcoma  
carcinoma de colon  
cáncer pancreático  
cáncer de mama  
cáncer de ovario  
cáncer de próstata  
carcinoma de células escamosas  
carcinoma de células basales  
adenocarcinoma  
carcinoma de glándulas sudoríparas  
carcinoma de glándulas sebáceas  
carcinoma papilar  
adenocarcinomas papilares  
cistadenocarcinoma  
carcinoma medular  
carcinoma broncogénico  
carcinoma de células renales  
hepatoma  
carcinoma del conducto biliar  
coriocarcinoma  
seminoma  
carcinoma embrionario  
tumor de Wilms  
cáncer de cuello uterino  
cáncer uterino  
tumor testicular  
carcinoma pulmonar  
carcinoma pulmonar microcítico  
carcinoma de vejiga

carcinoma epitelial  
glioma  
astrocitoma  
meduloblastoma  
craneofaringioma  
ependimoma  
pinealoma  
hemangioblastoma  
neuroma acústico  
oligodendroglioma  
meningioma  
melanoma  
neuroblastoma  
retinoblastoma

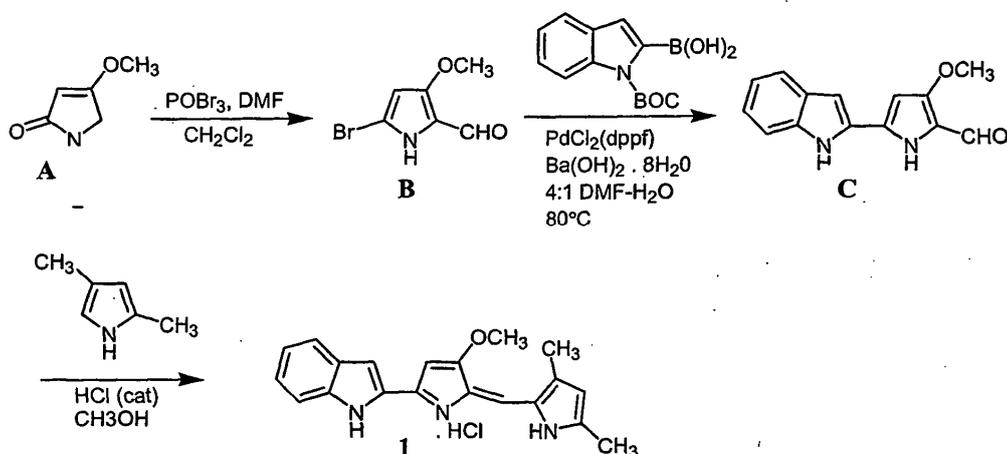
En realizaciones específicas, el cáncer, los cambios malignos o proliferativos anormales (tales como metaplasias y displasias), o los trastornos hiperproliferativos, se tratan o previenen en el ovario, mama, colon, pulmón, piel, páncreas, próstata, vejiga, o útero. En otras realizaciones específicas, se trata o previene el sarcoma, melanoma, o leucemia.

- 5 En otra realización, los Compuestos Triheterocíclicos se usan para tratar o prevenir cánceres que incluyen de próstata (más preferiblemente insensible a hormonas), neuroblastoma, linfoma (preferiblemente folicular o de células B grandes difusas), mama (preferiblemente positivo al receptor de estrógenos), colorrectal, endometrial, de ovario, linfoma (preferiblemente no de Hodgkin), de pulmón (preferiblemente microcítico), o testicular (preferiblemente de células germinales).
- 10 En otra realización, los Compuestos Triheterocíclicos se usan para inhibir el crecimiento de una célula derivada de un cáncer o neoplasma, tal como de próstata (más preferiblemente insensible a hormonas), neuroblastoma, linfoma (preferiblemente folicular o de células B grandes difusas), de mama (preferiblemente positivo al receptor de estrógenos), colorrectal, endometrial, de ovario, linfoma (preferiblemente no de Hodgkin), de pulmón (preferiblemente microcítico), o testicular (preferiblemente de células germinales).
- 15 En realizaciones específicas de la invención, los Compuestos Triheterocíclicos se usan para inhibir el crecimiento de una célula, obteniéndose dicha célula de un cáncer o neoplasma de la Tabla 2 o de este documento.

## 6. EJEMPLOS

### 6.1 EJEMPLO 1

El hidrocioruro del Compuesto 1 se preparó como se muestra en el Esquema 2a a continuación.

Esquema 2<sup>a</sup>

## Preparación de 5-bromo-3-metoxipirrol-2-carboxaldehído B

5 A una disolución de bromuro de fosforilo (220% en moles, 5,58 g) en diclorometano seco (20 ml) se añadió DMF (220% en moles, 1,4 ml) gota a gota durante 2 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min., y se concentró a vacío para proporcionar el complejo de Vilsmeier como un sólido blanco. Después de secar a vacío durante 1 h, el sólido blanco se suspendió en diclorometano seco (20 ml), y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de 4-metoxi-3-pirrolin-2-ona (A) (1 g, 8,84 mmoles) en diclorometano (10 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 min., y después a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se vertió sobre hielo (75 ml), se trató con NaOH 4N acuoso (50 ml), se diluyó con EtOAc (100 ml), y se agitó durante 15 min. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para producir un residuo bruto que se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, con un gradiente de elución de EtOAc al 0-20%/hexanos, para proporcionar el Compuesto B como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3,95 (s, 3H); 5,90 (s, 1H); 9,30 (s, 1H), 9,92-10,34 (bs, 1H). m/z: 205,1 [M+1]

## Preparación de 5-indolil-3-metoxipirrol-2-carboxaldehído C

20 A una mezcla de Compuesto B (120 mg, 0,60 mmoles), ácido *N*-Boc-indolborónico (150% en moles, 230 mg), hidróxido de bario octahidratado (150% en moles, 278 mg) y dicloro(difenilfosfinoferroceno)paladio(II) (10% en moles, 48 mg), se añadió una mezcla desgasificada de DMF/agua 4:1 (15 ml, 0,04 M). La mezcla se agitó durante 3 h a 80°C, y después se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua. La disolución resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc al 0-75%/hexanos para proporcionar el Compuesto C como un sólido verde. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 3,95 (s, 3H); 6,40 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,15 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,54 (d, 1H); 9,33 (s, 1H). m/z: 241,17 [M+1]

## Preparación del hidrocloreuro del Compuesto 1

30 A una disolución del Compuesto C (2 mg, 8 μmoles) y 2,4-dimetilpirrol (100% en moles, 0,8 mg) en metanol (0,4 ml) se añadió 1 gota de HCl metanólico saturado. La disolución roja oscura resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo resultante se secó a vacío para proporcionar el hidrocloreuro del Compuesto 1. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,33 (s, 3H); 2,63 (s, 3H); 4,04 (s, 3H); 6,10 (s, 1H); 6,30 (s, 1H); 7,07-7,16 (m, 3H); 7,30 (t, 1H); 7,60 (d, 2H); 12,22-12,38 (bs, 1H); 12,90-13,10 (bs, 1H). m/z: 319,17 [M+1].

## Preparación del Tartrato del Compuesto 1

35 Alrededor de un gramo de hidrocloreuro del Compuesto 1 se disolvió en 100 ml de acetato de etilo, y se lavó con una disolución al 5% de NaOH (2 x 20 ml) (hasta que la capa acuosa tuvo un pH de entre 9 y 10). Después, la capa orgánica resultante se separó, se secó y se evaporó para obtener el Compuesto 1 (base libre).

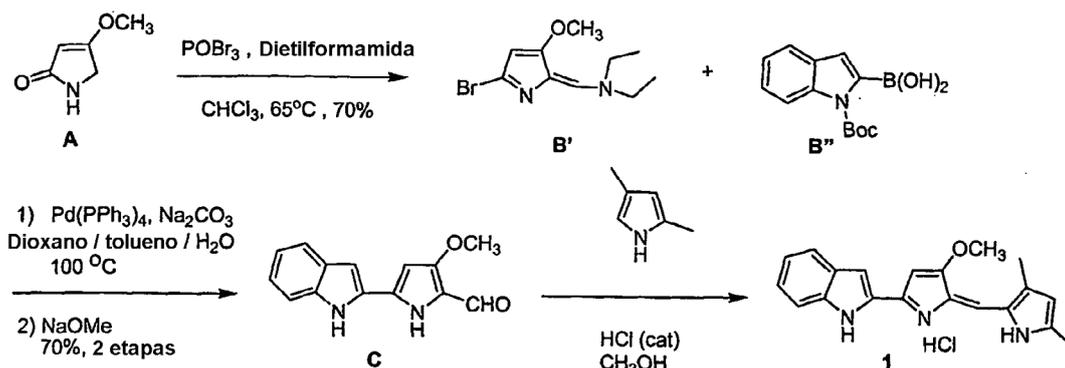
40 Alrededor de cinco gramos de Compuesto 1 se transfirieron a un matraz secado por congelación, y se añadieron 100 ml de acetonitrilo. La suspensión naranja resultante se agitó durante un minuto. Después, se añadieron 50 ml de agua destilada y 2,36 g de ácido *L*-tartárico. La mezcla roja a violeta resultante se agitó durante 5 minutos. Se

añadieron otros 50 ml de agua destilada, y la suspensión espesa marrón se agitó durante 5 minutos. El matraz secado por congelación que contiene la suspensión se enfrió inmediatamente hasta una temperatura de entre -53 a -78°C para congelar la suspensión. El matraz se colocó entonces en un liofilizador, y se aplicó vacío. El matraz se mantuvo bajo una presión de menos de 50 mTorr (0,07 mbares), hasta que el material estuvo seco, proporcionando el Tartrato del Compuesto 1 como un polvo amorfo rojo a marrón.

5

El hidrocloreto del Compuesto 1 se preparó también como se muestra en el Esquema 2b a continuación.

Esquema 2b



#### Síntesis de 5-bromo-3-metoxipirrometeno (B')

10 A una mezcla de dietilformamida (3 eq., 5,8 ml) y cloroformo (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución de oxibromuro de fósforo (2,5 eq., 12,6 g) en cloroformo (15 ml). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 30 min., y el disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria para obtener el complejo de Vilsmeier como un sólido blanco. Después de secar a vacío durante 20 min., el sólido se trató con cloroformo (10 ml), y se enfrió hasta 0°C.

15 Se añadió gota a gota una disolución de 4-metoxi-3-pirrolin-2-ona (A, 2 g, 17,7 mmoles) en cloroformo (20 ml), y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, y después se calentó a 60°C durante 5 h. La mezcla se vertió sobre hielo (75 ml), y el pH de la disolución acuosa se ajustó hasta pH 7-8 mediante tratamiento con NaOH 2N. Se añadió EtOAc (40 ml) al precipitado resultante, y la mezcla se filtró sobre Celite® para retirar el sólido negro que contiene sales de fósforo.

20 Las dos capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria para proporcionar el intermedio enamínico bruto B'.

El residuo se filtró sobre una almohadilla de gel de sílice (50 ml) usando EtOAc al 10%/hexanos como eluyente para obtener la enamina como un aceite, que al secar a vacío condujo a un sólido beige.

Rendimiento: 3,20 g, 70%.

25 M/Z: 260,1 [M+1]

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1,24-1,37 (m, 6H); 3,31-3,46 (q, 2H); 3,76 (s, 3H), 4,03-4,18 (q, 2H); 5,58 (s, 3H); 6,98 (s, 3H).

#### Síntesis 5-indolil-3-metoxipirrol-2-carboxaldehído (C)

30 A una disolución desgasificada de tolueno (1,5 ml) se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,1 eq., 86 mg) y PPh<sub>3</sub> (0,45 eq., 456 mg). La mezcla se volvió amarilla brillante inmediatamente, y se agitó a 70°C durante 20 min. en N<sub>2</sub>.

Una disolución de 5-bromo-3-metoxipirrometeno (B', 1,17 g, 4,51 mmoles) y ácido N-Boc-indolborónico (B'', 1,1 eq., 1,29 g) en 10% de agua/dioxano (15 ml) se desgasificó y se purgó con N<sub>2</sub>. La disolución se transfirió a la suspensión de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en tolueno, seguido de la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 eq., 1,23 g). La mezcla se agitó durante 3 h a 100°C, y después se trató con NaOMe (1,0 eq., 244 mg). La mezcla se agitó durante 15 min. a 100°C, después se trató con otra porción de NaOMe (1,0 eq., 244 mg), y se agitó a 100°C durante 10 min.

35

La mezcla se vertió en agua (100 ml), el pH de la disolución se redujo hasta pH 7 con HCl 2N, y la mezcla se agitó durante 10 min. El precipitado marrón se recuperó mediante filtración sobre un embudo de disco fritado, y se lavó con agua (2 x 50 ml). El precipitado se disolvió en acetona, y el disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria. El sólido resultante se trató con 5 ml de CHCl<sub>3</sub> y Et<sub>2</sub>O (10 ml), y la disolución se dejó reposar durante 5 min. hasta

que se obtuvo un sólido amarillo, que se filtró sobre un embudo de disco fritado. El sólido amarillo se lavó con 10 ml de  $\text{CHCl}_3$  y después 2 x 10 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$ .

De este modo se obtuvo el 5-indolil-3-metoxipirrol-2-carboxaldehído deseado (C) como un sólido amarillo, y se usó sin purificación adicional.

5 Rendimiento: 807 mg, 75%.

M/Z: 241,17 [M+H<sup>+</sup>1]

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) 3,95 (s, 3H); 6,40 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,15 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,54 (d, 1H); 9,33 (s, 1H).

Condensación de 5-indolil-3-metoxipirrol-2-carboxaldehído (C) con 2,4-dimetilpirrol

10 A una suspensión de 5-indolil-3-metoxipirrol-2-carboxaldehído (C, 200 mg, 0,83 mmoles) y 2,4-dimetilpirrol (1,1 eq., 94  $\mu\text{l}$ ) en metanol (8,3 ml), se añadió una disolución de HCl metanólico (200  $\mu\text{l}$ ). Inmediatamente, la disolución se puso de color rosa oscuro, y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria, y el sólido se disolvió en EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (sat., 2 x 60 ml), con salmuera (2 x 60 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro, se filtró y se evaporó.

15 El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de EtOAc al 0-30%/hexanos como eluyente.

Rendimiento: 237 mg, 90%.

M/Z: 319,17 [M+1]

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 2,13 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 5,81 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 6,88-7,22 (m, 5H); 8,02 (d, 1H).

## 6.2 EJEMPLO 2

Efectos del Tartrato del Compuesto 1 sobre la viabilidad de células cancerosas *in vitro*

25 Para demostrar el efecto del Tartrato del Compuesto 1 sobre la viabilidad celular, se midieron los niveles de ATP celular antes y después de tratar estirpes celulares seleccionadas con Tartrato del Compuesto 1. Las estirpes celulares seleccionadas incluyeron células de carcinoma de cuello uterino C33A, fibroblastos pulmonares normales Mrc-5, estirpe celular de carcinoma prostático humano PC-3, estirpe celular de carcinoma ovárico humano OVCAR-3, estirpe celular de cáncer pulmonar de células no microcíticas H460, estirpe celular de carcinoma pulmonar humano A549, células de cáncer de pulmón de células no microcíticas humanas H1299, estirpe celular de cáncer de mama humano MCF-7, estirpe celular de adenoma humano SW-480, estirpe celular de melanoma de ratón B16-F1 (American Type Culture Collection, Manassas, VA USA), células epiteliales mamarias normales HMEC (Clonetics San Diego, CA, USA) y estirpe celular de cáncer de mama humano ADR-RES (NCI, MD, USA), que se cultivaron en los medios recomendados por la American Type Culture Collection. Las estirpes celulares se cultivaron en placas de microtitulación de 96 pocillos (PerkinElmer Life Sciences Inc, Boston, MA, USA) a una confluencia que les permitió alcanzar la confluencia después de 4 días de crecimiento. Un día después de la colocación en placas, las células se trataron con diversas concentraciones de Tartrato del Compuesto 1. Se prepararon disoluciones madre del Tartrato del Compuesto 1 en dimetilsulfóxido (Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, Missouri, USA), se diluyeron en los medios recomendados, y después se añadieron a las células. El dimetilsulfóxido total en las células fue 1%. Después de 3 días de incubación, los niveles de ATP en las células se cuantificaron usando un sistema de detección ViaLight luminiscente (Bio-Whittaker, MD, USA). Los resultados se representaron gráficamente con relación a células de control no tratadas, a las que se les dio un valor de 100.

45 Como se ilustra en la gráfica de barras de la Figura 1, el Tartrato del Compuesto 1 tiene un efecto significativamente mayor sobre los niveles de ATP en células cancerosas que en células normales. Las medidas de los niveles de ATP 72 horas después del tratamiento con 0,5  $\mu\text{M}$  de Tartrato del Compuesto 1 indican que el Tartrato del Compuesto 1 fue significativamente más efectivo reduciendo los niveles de ATP en las estirpes de células cancerosas H1299 y C33A en comparación con los niveles de ATP en estirpes de células normales HMEC y MRC-5. Estos resultados demuestran que el Tartrato del Compuesto 1 es selectivamente citotóxico para las células cancerosas, y es útil para tratar o prevenir cáncer, particularmente cáncer pulmonar o de cuello uterino.

50 Para demostrar adicionalmente la eficacia del Tartrato de Compuesto 1 como agente contra el cáncer, se evaluó el efecto de diversas concentraciones de Tartrato de Compuesto 1 sobre los niveles de ATP celulares en diez estirpes de células cancerosas diferentes. Como se representa en la Tabla 1, el Tartrato del Compuesto 1 mostró una mayor eficacia disminuyendo los niveles de ATP celulares en las estirpes de células cancerosas que en la estirpe de células epiteliales mamarias normales HMEC. Estos resultados demuestran que el Tartrato del Compuesto 1 es un agente contra el cáncer selectivo.

Tabla 1. Efectos antioncogénicos de Tartrato del Compuesto 1

| Estirpe celular | Tejido                  | IC <sub>50</sub> del Tartrato del Compuesto 1 (μM) |
|-----------------|-------------------------|--|
| C-33A           | Cuello uterino          | 0,2  |
| PC-3            | Próstata                | 0,2  |
| OVCAR-3         | Ovario                  | 0,2  |
| H460            | NSCLC                   | 0,3  |
| A549            | NSCLC                   | 0,4  |
| HI1299          | NSCLC                   | 0,5  |
| NCI/ADR-RES     | Mama (multirresistente) | 0,4  |
| MCF-7           | Mama                    | 0,6  |
| SW-480          | Colorrectal             | 0,2  |
| B16-F1          | Melanoma murino         | 0,06   |
| HMEC            | Mama normal             | 4,00   |

\* La concentración inhibidora 50 (IC<sub>50</sub>) se basa en medidas de niveles de ATP tomadas 72 h después del tratamiento, en comparación con células no tratadas

### 6.3 EJEMPLO 3

#### 5 Efecto de Tartrato del Compuesto 1 sobre el crecimiento de células tumorales de cuello uterino *in vivo*

Para demostrar la actividad antitumoral del Tartrato del Compuesto 1 *in vivo*, se llevaron a cabo experimentos en ratones CB17 SCID/SCID (Charles River, MA, USA), en los que se inyectaron células de cáncer de cuello uterino humano C33A. Los ratones resultantes son un modelo para un ser humano que tiene cáncer de cuello uterino.

10 Las células de cáncer de cuello uterino humano C33A se mantuvieron en RPMI (Hyclone, UT, USA) suplementado con 10% de suero fetal bovino inactivado (Bio-Whittaker, MD, USA) y 1% de penicilina-estreptomicina-L-Glutamina (Gibco, NY, USA), a 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C, y se hicieron pasar dos veces a la semana. Las células se hicieron crecer a una confluencia menor que 70%, y entonces se recogieron con tripsina (Bio-Whittaker, MD, USA). Las células se centrifugaron entonces y se lavaron dos veces usando disolución salina tamponada con fosfato (PBS) y se resuspendieron en PBS a 2 X 10<sup>6</sup> células por 100 μl. La viabilidad se examinó tiñendo con azul de tripán (Gibco, NY, USA), y sólo se usaron para estudios *in vivo* los matraces con una viabilidad celular mayor que 95%.

15 Se inyectaron subcutáneamente células C33A en el flanco de ratones hembra CB17 SCID/SCID. Cada ratón se inoculó con una suspensión de 2 X 10<sup>6</sup> células tumorales por 150 μl en el día cero. Había tres grupos de tratamiento de diez ratones cada uno: (a) un grupo de control negativo, (b) un grupo de control positivo, y (c) un grupo tratado con Tartrato del Compuesto 1.

20 Los tratamientos comenzaron en el día catorce después del trasplante de las células C33A. El tartrato del Compuesto 1 se administró IV una vez al día durante cinco días consecutivos, a una dosis de 4,5 mg/kg. El Tartrato del Compuesto 1 se preparó reciente diariamente en una disolución de vehículo de 5% de dextrosa (Abbot Laboratories, QC, Canadá) y 2% polisorbato 20 (Sigma, St. Louis, Missouri, USA). El grupo de control negativo se trató con vehículo solo. El volumen de inyección tanto para el grupo de Tartrato del Compuesto 1 como para el grupo de control negativo fue 150 μl. El grupo de control positivo se trató una vez cada 3 días durante cinco veces con cisplatino (Sigma, St. Louis, Missouri, USA), a una dosis de 4 mg/kg. El cisplatino se formuló en PBS en cada día de la inyección, y se administró IP en un volumen de inyección de 80 μl.

25 Los ratones se pesaron, y los tumores se midieron en el día 13 y cada 2 días después de que comenzó el tratamiento. La observación continuó durante 40 días después del implante inicial del tumor. Se representaron gráficamente los cambios en el peso corporal y en el volumen tumoral calculado.

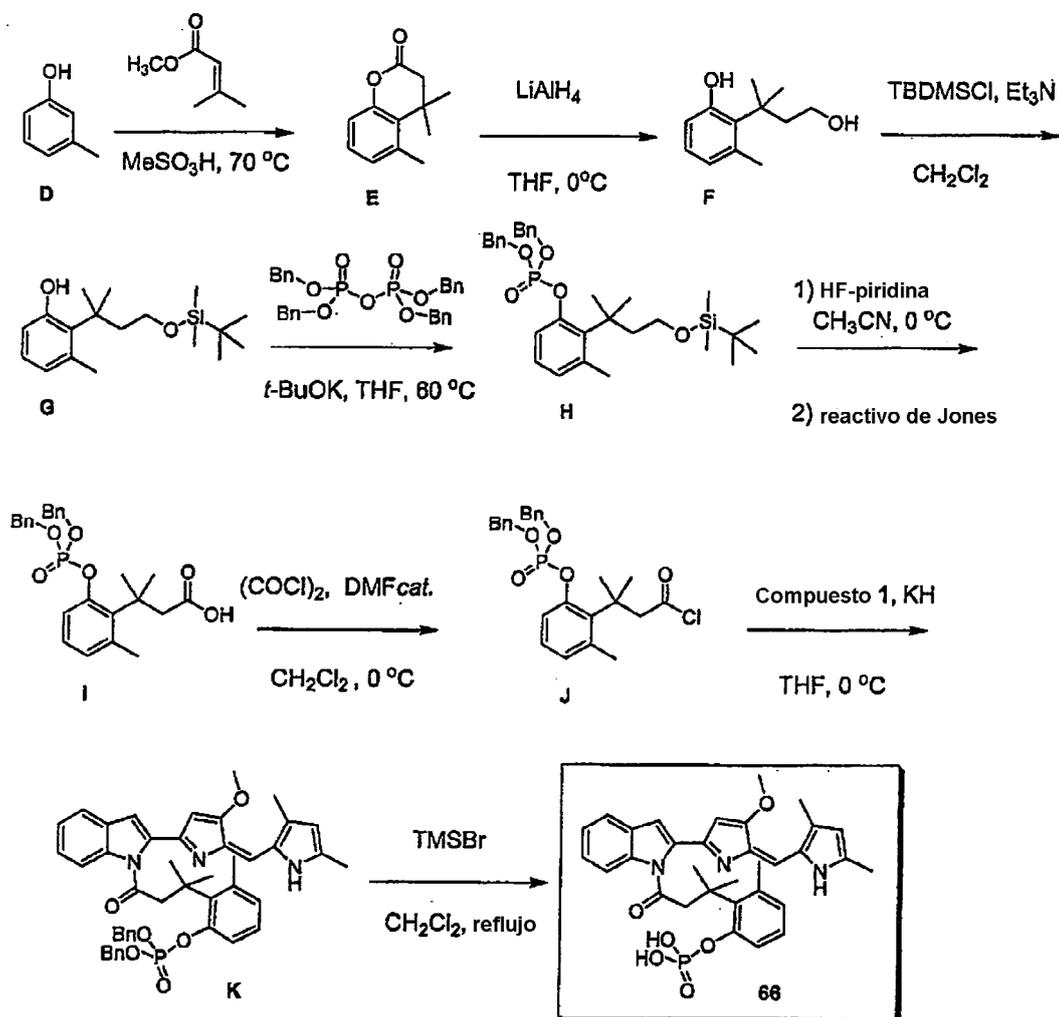
30 Como se muestra en la Figura 2, los ratones tratados con el Tartrato del Compuesto 1 experimentaron una pérdida de peso no significativa, mientras que el grupo de control positivo tratado con cisplatino tuvo una pérdida de peso de 28% en el día 29. Dos ratones murieron en el grupo de cisplatino en los días 29 y 32 después de perder 2,2 g y 7 g de peso corporal, respectivamente.

Como se muestra en la Figura 3, el tratamiento con tartrato del Compuesto 1, a una dosis de 4,5 mg/kg una vez al día durante cinco días, dio como resultado una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) en el crecimiento del tumor en comparación con ratones tratados con vehículo solamente. En los días 36 y 39, los animales tratados con 4,5 mg/kg de tartrato del Compuesto 1 tuvieron tumores significativamente ( $p < 0,001$ ) menores de media que los animales tratados con vehículo solamente. Los valores T/C en los días 36 y 39 fueron 14% y 22%, respectivamente. De media, no se observaron cambios significativos en el peso corporal.

Como se indica en la Figura 3, el Tartrato del Compuesto 1 reduce significativamente los tumores de cuello uterino humanos implantados en ratones SCID, un modelo aceptado en la técnica para el cáncer de cuello uterino humano. En consecuencia, el tartrato del Compuesto 1 es útil para inhibir el crecimiento de cáncer de cuello uterino y para tratar o prevenir cáncer de cuello uterino en un paciente, particularmente un paciente humano.

#### 6.4 EJEMPLO 4: SÍNTESIS DE COMPUESTO 66 y COMPUESTO 67 (Sólo como referencia)

Esquema 3



Haciendo referencia al Esquema 3, el Intermedio H se sintetizó según el procedimiento descrito por Nicolaou, M. G. *et al J. Org. Chem.* 1996, 61, 8636-8641.

Haciendo referencia al Esquema 3, el Intermedio H (1 g, 1,76 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (18 ml), se enfrió hasta 0°C, y se trató con una disolución de fluoruro de hidrógeno-piridina (1,76 ml) durante 5 min. para eliminar el grupo sililo. El alcohol primario libre se oxidó al ácido carboxílico con reactivo de Jones (6 ml, añadidos durante un período de 30 min.), y la reacción se mantuvo a 0°C bajo agitación vigorosa durante 1 h. Se añadió 2-propanol (4 ml) para paralizar el reactivo de Jones residual, y la mezcla se agitó durante 10 min. adicionales. Se añadieron una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 ml) y EtOAc (30 ml), y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (2 x 40 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se filtró sobre un embudo de filtro de vidrio sinterizado. El disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria para producir un aceite amarillo verdoso, que se

purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc al 0-50%/hexano como eluyente. El ácido carboxílico I se aisló como un aceite incoloro.

Rendimiento: 570 mg, 70%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1,45 (s, 6H); 2,19 (s, 3 H); 2,78 (s, 1H); 5,07-5,16 (m, 4 H); 6,87 (m., 1H); 7,09-7,22 (m, 2H); 7,31 (s, 9H).

5 El ácido carboxílico I (570 mg, 1,22 mmoles) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml) y se enfrió hasta 0°C. La disolución se trató con cloruro de oxalilo (138 μl, 1,58 mmoles), DMF (50 μl), y se agitó durante 1 h a la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria, y el cloruro de ácido residual J se secó a vacío durante 2 h para producir un sólido blanco.

10 Una disolución de Compuesto 1 (309 mg, 0,98 mmoles) en THF (5 ml) se enfrió hasta 0°C, y se trató con hidruro de potasio sólido (155 mg, 2,94 mmoles, dispersión en aceite al 70%). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. El Intermedio J se disolvió en THF (5 ml), y se añadió gota a gota al anión del Compuesto 1. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. adicionales, y después se paralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (30 ml). Se añadió EtOAc (15 ml), y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró sobre un embudo de filtro de vidrio sinterizado, y el disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc al 0-20%/hexano como eluyente para producir el profármaco de fosfato de dibencilo K como un sólido naranja.

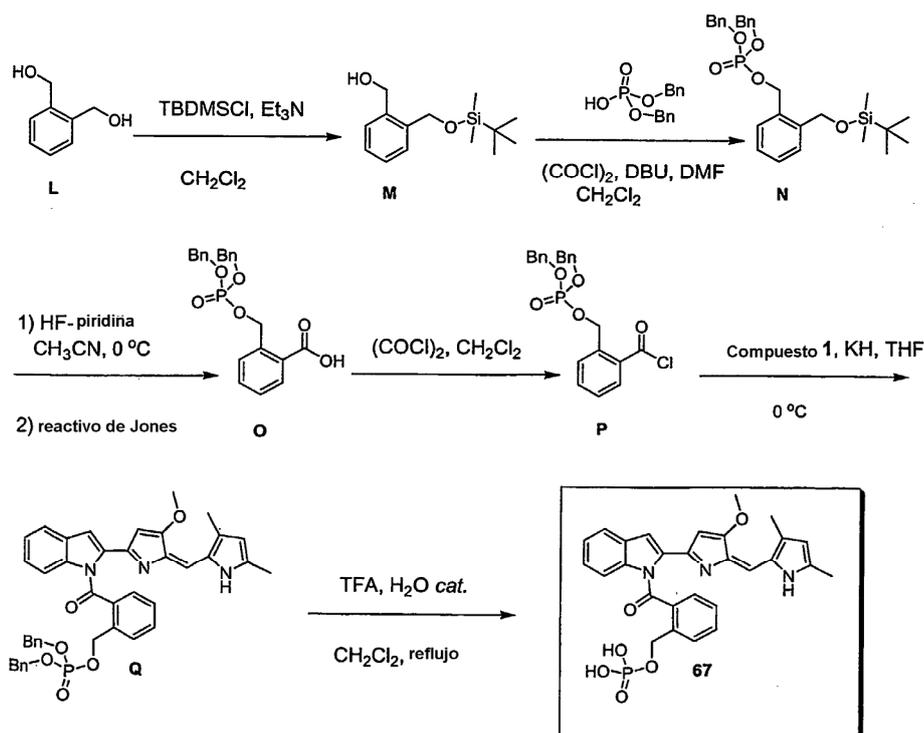
15 Rendimiento: 320 mg, 42%. M/Z: 768,35 [M+1]. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1,38 (s, 6H); 2,09 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 5,84 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,87-4,99 (m, 4H); 5,84 (s, 1H); 6,01 (s, 1H); 6,46-6,56 (1,2H); 6,79 (s, 1H); 6,83-6,94 (m, 3H); 7,05-7,13 (m, 2H); 7,15-7,23 (m, 4H); 7,27-7,35 (m, 5H); 7,36-7,45 (m, 2H); 9,93-10,31 (bs, 1H).

25 El profármaco de fosfato de dibencilo K (130 mg, 0,17 mmoles) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml), se trató con TMSBr (132 μl, 1 mmol), y se agitó a reflujo durante 45 min. El disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria, y el residuo se secó durante la noche a vacío. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se lavó con salmuera (3 x 40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró sobre un embudo de filtro de vidrio sinterizado, y el disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria para producir el profármaco de fosfato desprotegido 66 como un sólido naranja rojizo.

Rendimiento: 100 mg, 100%. M/Z: 588,28 [M+1]. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 1,43 (s, 6H); 1,84 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 3,55-3,71 (bs, 2H); 4,05 (s, 3H); 6,34-6,55 (m, 3H); 6,92-7,06 (m, 2H); 7,17 (s, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,26-7,47 (m, 2H); 7,58-7,73 (d, 1H); 7,75-7,90 (d, 1H).

30

#### Esquema 4



5 Haciendo referencia al Esquema 4, se disolvieron 1,2-bencenodimetanol (L, 3 g, 21,7 mmoles) y TBDMSCI (2,94 g, 19,5 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (28 ml), se enfriaron hasta 0°C, y después se trataron con una disolución de trietilamina (12,1 ml, 86,8 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h, y el disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria. El residuo se disolvió en EtOAc (30 ml), y se lavó con salmuera (3 x 60 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se filtró sobre un embudo de filtro de vidrio sinterizado. El disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria para producir el alcohol bencílico sililado M como un aceite incoloro. Rendimiento: 4,5 g, 91%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0,06 (s, 6H); 0,80 (s, 9H); 2,99-3,19 (bs, 1H); 4,56 (s, 2H); 4,70 (s, 2H); 7,14-7,32 (m, 4H).

10 Una disolución de fosfato de dibencilo (3,76 g, 13,5 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (1,17, 13,5 mmoles) y DMF (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria y el residuo se secó a vacío durante 2 h para producir clorofosfato de dibencilo como un sólido amarillento. El residuo se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), se enfrió hasta 0°C, se trató con una disolución de alcohol bencílico M (1,7 g, 6,7 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y después con DBU (2,02 ml, 13,5 mmoles, añadido gota a gota). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h 30, y el disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc al 0-10%/hexano como eluyente.

Rendimiento: 1,3 g, 40%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -0,01 (s, 6H); 0,83 (s, 9H); 4,65 (s, 2H); 4,87-4,96 (d, 4H); 4,96-5,06 (d, 2H); 7,07-7,41 (m, 14H).

20 El fosfato de dibencilo N (1,3 g, 2,53 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (25 ml), se enfrió hasta 0°C, y se trató con una disolución de fluoruro de hidrógeno-piridina (2,5 ml) durante 5 min. para eliminar el grupo sililo. El alcohol primario libre se oxidó al ácido carboxílico con reactivo de Jones (5 ml, añadido durante un período de 30 min.), y la reacción se mantuvo a 0°C bajo agitación vigorosa durante 1 h. Se añadió 2-propanol (6 ml) para paralizar el reactivo de Jones residual, y la mezcla se agitó durante 10 min. adicionales. Se añadieron una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (40 ml) y EtOAc (30 ml), y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (2 x 40 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se filtró sobre un embudo de filtro de vidrio sinterizado. El disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria para producir un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

25 Rendimiento: 1,0 g, 98%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5,04-5,17 (d, 4H); 5,56-5,5,67 (d, 2H); 7,27-7,41 (m, 11H); 7,48-7,58 (m, 2H); 7,80-8,12 (m, 1H).

30 El ácido benzoico O (1,0 g, 2,42 mmoles) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 ml), y se enfrió hasta 0°C. La disolución se trató con cloruro de oxalilo (420 μl, 4,84 mmoles), DMF (50 μl), y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria, y el cloruro de benzoílo residual P se secó a vacío durante 2 h para producir un sólido blanco.

35 Una disolución de Compuesto 1 (384 mg, 1,21 mmoles) en THF (12 ml) se enfrió hasta 0°C, y se trató con hidruro de potasio sólido (192 mg, 3,64 mmoles, dispersión en aceite al 70%). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. El Intermedio P se disolvió en THF (5 ml), y se añadió gota a gota al anión del Compuesto 1. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. adicionales, y después se paralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (30 ml). Se añadió EtOAc (15 ml), y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró sobre un embudo de filtro de vidrio sinterizado, y el disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc al 0-20%/hexano como eluyente para producir el profármaco de fosfato de dibencilo Q como un sólido naranja.

40 Rendimiento: 422 mg, 50%. M/Z: 712,24 [M+1]. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1,91 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 4,85-4,96 (d, 4H); 5,33-5,44 (d, 2H); 5,71 (s, 1H); 5,79 (s, 1H); 6,79 (s, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,11-7,35 (m, 15H); 7,41-7,68 (m, 4H).

45 El profármaco de fosfato de dibencilo Q (100 mg, 0,14 mmoles) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> húmedo (2 ml), y se trató con TFA (2 ml) La mezcla se agitó a reflujo durante 3 h, y el disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria. El profármaco de fosfato 67 se purificó mediante RP-HPLC en una columna C<sub>18</sub> usando un gradiente de H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN como fase móvil (pH 9).

50 M/Z: 532,17 [M+1]. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,30 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 4,65-4,81 (d, 2H); 6,24 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,48-6,60 (d, 2H); 7,05-7,18 (m, 2H); 7,19-7,3 (m, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,39-7,46 (d, 2H); 7,46-7,54 (m, 1H); 7,54-7,64 (m, 1H); 7,64-7,75 (m, 1H)..

#### 6.5 EJEMPLO 5 SOLUBILIDAD DEL TARTRATO DEL COMPUESTO 1, SAL DE MESILATO DEL COMPUESTO 1 y COMPUESTO 66

55 Para determinar si un compuesto es soluble en una disolución, la disolución se filtró en filtros de politetrafluoroetileno de 0,2 μm (Whatman Inc. Clifton, New Jersey, USA), y la concentración del compuesto en el filtrado se midió

mediante LC/MS y se comparó con la concentración esperada. Si la concentración del compuesto en el filtrado fue igual +/- 15% a la concentración esperada, el compuesto es considerado como soluble en la disolución.

La detección del Tartrato del Compuesto 1, Sal de Mesilato del Compuesto 1, o Compuesto 66 mediante LC/MS se llevó a cabo usando el sistema de HPLC que consistió en una bomba de HPLC de gradiente cuaternario de Waters Alliance (Waters, Milford, MA, USA) y un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo ZQ2000 (Waters, Milford, MA, USA). La columna usada fue una columna XTerra MS C18: 50 x 2,1 mm, 3,5 mm a 20°C. Las muestras se inyectaron y se separaron en las siguientes condiciones: la fase móvil "A" consistió en 5 mM de formiato de amonio, 0,1% de ácido fórmico en agua, y la fase móvil "B" consistió en 5 mM de formiato de amonio, 0,1% de ácido fórmico en metanol. Se aplicó un gradiente lineal como sigue: 0 a 1 min., 94% de "A" y 6% de "B"; 1 a 4 min., 6% a 100% de "B"; 4 a 8 min., 100% de "B"; 8 a 9 min., 100% de "B" a 6% de "B"; 9 a 12 min., 94% de "A" y 6% de "B". El sistema de espectrometría de masas consistió en un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo de Waters ZQ2000 (Waters, Milford, MA, USA), equipado con una fuente de ionización por electropulverización (ES). El detector de masas se hizo funcionar en modo de ion positivo (ES+) y en modo de registro de ion seleccionado (SIR). Los compuestos se detectaron a m/z igual a su peso molecular respectivo más 1.

El Compuesto 1 es poco soluble en agua. La solubilidad de la sal del Tartrato del Compuesto 1 es igual a 0,1 mg/ml. La sal del Mesilato del Compuesto 1 es la sal preferida, puesto que su solubilidad es cuatro veces mayor (0,4 mg/ml). Este incremento en la solubilidad tiene un impacto positivo sobre la estabilidad del Compuesto 1 formulado durante el almacenamiento. Una formulación que contiene 0,6 mg/ml de Sal de Tartrato del Compuesto 1, 9,6% de polietilenglicol 300, 0,4% de polisorbato 20 y 5% de dextrosa tiende a precipitar una hora después de su preparación, ya que se retiene el 40% a 50% del Tartrato del Compuesto 1 por un filtro de 0,2 µm. Por el contrario, una formulación que contiene 0,6 mg/ml de Sal de Mesilato del Compuesto 1, 9,6% de polietilenglicol 300, 0,4% de polisorbato 20 y 5% de dextrosa no muestra signos de precipitación 72 horas después de su preparación. Por tanto, la Sal del Mesilato del Compuesto 1 representa una mejora significativa debido a que aumenta suficientemente la estabilidad de la formulación para ser usada en la clínica.

La adición de fosfato incrementa la solubilidad de un compuesto poco soluble. El fosfato evita que el compuesto entre en las células, pero se puede eliminar gradualmente mediante fosfatasa alcalina en el plasma. Por tanto, el compuesto al que se añade un fosfato es un profármaco. Por ejemplo, el Compuesto 66 es el profármaco fosfatado del Compuesto 1, y la solubilidad del Compuesto 66 en agua es igual a 10 mg/ml: 100 veces mayor que el Tartrato del Compuesto 1. *In vivo*, debido a que el fosfato no es eliminado instantáneamente por la fosfatasa alcalina, el profármaco tiene el tiempo para dispersarse él mismo en el volumen sanguíneo total. A medida que se elimina el grupo fosfato, el fármaco liberado tiene tiempo para distribuirse él mismo en el tejido. Por tanto, el fármaco menos soluble no precipita en la sangre. La ventaja de un profármaco es que se puede inyectar en un menor velocidad, debido a que se puede formular a concentración elevada en disolución acuosa.

#### 6.6 EJEMPLO 6 LA CONVERSIÓN DEL PROFÁRMACO FOSFATADO DEL COMPUESTO 66 EN SU CONTRAPARTE BIOLÓGICAMENTE ACTIVA MEDIANTE FOSFATASA ALCALINA IN VITRO

La conversión en fármaco biológicamente activo de profármacos fosfatados por fosfatasa alcalina intestinal de ternero y fosfatasa alcalina placentaria humana se midió *in vitro* usando enzimas purificadas. Se añadió fosfatasa alcalina intestinal de ternero purificada (Roche Diagnostic Inc. Laval, Quebec, Canadá) o fosfatasa alcalina placentaria humana purificada (Sigma-Aldrich Canada Ltd. Oakville, Ontario, Canadá), a una concentración de 0,02 U/100 µl, a una disolución de 15 µM de Compuesto 66, 20 mM de Tris-HCl, pH 7,4 y 0,9% de NaCl. Las disoluciones se incubaron durante 30, 60 ó 120 minutos. Como referencia (tiempo = 0 minutos) se usó una disolución que contiene 15 µM de Compuesto 66, 20 mM de Tris-HCl, pH 7,4, y 0,9% de NaCl. A cada disolución se añadió un volumen igual (100 µl) de acetonitrilo enfriado en hielo, y después la mezcla se sometió a vórtice y se transfirió a viales de vidrio. Se preparó una curva de concentración patrón del profármaco y el fármaco en 10 mM de Tris-HCl, pH 7,4, 0,45% de NaCl y 50% de acetonitrilo. Todas las muestras se analizaron inmediatamente mediante LC/MS.

Como se muestra en las Figuras 4 y 5, tanto la fosfatasa alcalina intestinal de ternero como la fosfatasa alcalina placentaria humana pueden convertir una fracción del profármaco del Compuesto 66 presente en la disolución en el fármaco del Compuesto 1 en dos horas.

#### 6.7 EJEMPLO 7 EFECTO DE LA SAL DE MESILATO DEL COMPUESTO 1 y COMPUESTO 66, RESPECTIVAMENTE, SOBRE EL CRECIMIENTO DE CÉLULAS TUMORALES DE PRÓSTATA *IN VIVO*

Las células PC3 de cáncer de adenocarcinoma prostático humano se adquirieron de la American Type Culture Collection (ATCC). Se confirmó que estas células estaban libres de infección microplasmática. Las células se mantuvieron en el Roswell Park Memorial Institute (RPMI), suplementado con 10% de suero fetal bovino inactivado y 1% de penicilina-estreptomicina-L-glutamina, en 5% de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) a 37°C. Para la inducción del tumor prostático, las células se hicieron crecer a una confluencia menor que 70% en medio completo, y después se recogieron con tripsina (Bio Whittaker, Rockland, ME, USA). Las células se centrifugaron entonces y se lavaron 2 veces en disolución de tampón de fosfato (PBS) y se resuspendieron en PBS a 1,5 X 10<sup>6</sup> células/0,1 ml. Las células PC3 se transplantaron entonces subcutáneamente al flanco de ratones SCID (Charles River Laboratories, Wilmington, MA, USA), como una suspensión de células tumorales (1,5 x 10<sup>6</sup> células en 100 µl de PBS), en una

campana de flujo de aire laminar. Once (11) días después, se midió el tamaño de cada tumor. Diez días después del trasplante, los ratones se distribuyeron al azar en grupos de 10 ratones cada uno basándose en el tamaño tumoral, de manera que el tamaño medio tumoral en cada grupo fue comparable. El tamaño y el volumen tumoral relativo se calculó según lo siguiente: longitud (cm) x [anchura (cm)]<sup>2</sup>/2. Los ratones recibieron entonces 5 inyecciones intravenosas consecutivas (vena de la cola) de 200 µl de 9,6% de polietilenglicol 300, 0,4% de polisorbato 20 y 5% de dextrosa (vehículo solamente), 4,84 µmoles/kg de la Sal de Mesilato del Compuesto 1 formulada en 9,6% de polietilenglicol 300, 0,4% de polisorbato 20 y 5% de dextrosa, 4,84 µmoles/kg de Compuesto 66 (profármaco) formulado en 5% de dextrosa, o 14,51 µmoles/kg de Compuesto 66 (profármaco) formulado en 5% de dextrosa. Como se muestra en la Figura 6, tanto la Sal del Mesilato del Compuesto 1 como el Compuesto 66 (profármaco) redujeron significativamente el crecimiento de tumores prostáticos en ratones.

#### 6.8 EJEMPLO 8 EFECTOS DE COMPUESTOS SOBRE LA VIABILIDAD DE CÉLULAS CANCEROSAS IN VITRO

Para demostrar adicionalmente el efecto antioncogénico de los Compuestos Triheterocíclicos de la invención, se sintetizaron varios compuestos y se demostró su efecto sobre la viabilidad de células cancerosas midiendo los niveles de ATP celulares en estirpes de células cancerosas H1299 y C33A como se describe en el Ejemplo 2 de esta solicitud. Como se representa en la Tabla 4, estos compuestos fueron eficientes a la hora de disminuir los niveles celulares de ATP en las estirpes de células cancerosas H1299 y C33A. No obstante, se cree que estos compuestos tienen utilidad en los métodos *in vivo* de la invención, es decir, tratamiento y prevención de cáncer e infecciones víricas, respectivamente. Se debería observar que, aunque se cree que este ensayo a base de células es indicativo de una actividad antioncogénica *in vivo*, no es el único ensayo útil para evaluar la actividad antioncogénica de los Compuestos Triheterocíclicos de la invención. Además, la actividad antivírica y otra actividad biológica de los compuestos de la invención se pueden determinar y evaluar en otros sistemas de ensayo conocidos por el experto.

También se debe observar que para usos médicos *in vivo*, la potencia no es el único factor a considerar para estimar la idoneidad de un compuesto como agente farmacéutica. Otros factores, tales como toxicidad y biodisponibilidad, también determinan la idoneidad de un compuesto como agente farmacéutico. La toxicidad y biodisponibilidad también se pueden evaluar en cualquier sistema de ensayo conocido por el experto.

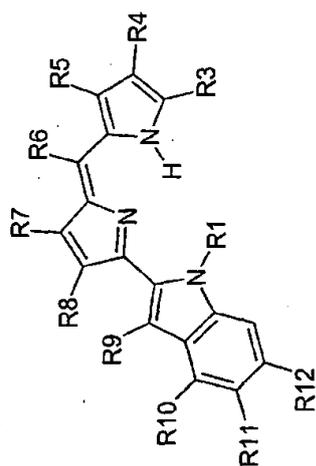
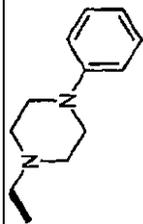
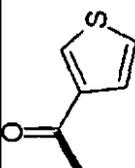
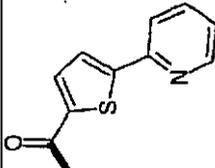
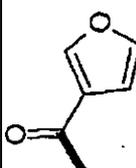
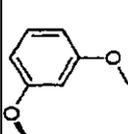
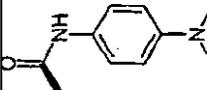


Tabla 4. IC50s de Compuestos en  $\mu\text{M}$  para su Efecto sobre la Viabilidad de las Células Cancerosas

| Compuesto | R1                                    | R3              | R4 | R5                 | R6 | R7               | R8                 | R9   | R10 | R11              | R12              | IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) |       |
|-----------|---------------------------------------|-----------------|----|--------------------|----|------------------|--------------------|--|-----|------------------|------------------|------------------------------------|-------|
|           |                                       |                 |    |                    |    |                  |                    |  |     |                  |                  | H1299                              | C33A  |
| 2         | H                                     | CH <sub>3</sub> | I  | CH <sub>3</sub>    | H  | OCH <sub>3</sub> | H                  | H  | H   | H                | H                | 0,530                              | 0,650 |
| 3         | H                                     | H               | H  | OCCCH <sub>3</sub> | H  | OCH <sub>3</sub> | H                  | H  | H   | H                | H                | 0,300                              | 0,520 |
| 4         | H                                     | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub>    | H  | OCH <sub>3</sub> | H                  | H  | H   | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | 0,215                              | 0,250 |
| 5         | C(O)OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub>    | H  | OCH <sub>3</sub> | H                  | H  | H   | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | 2,260                              | 2,240 |
| 6         | H                                     | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub>    | H  | OCH <sub>3</sub> | H                  |   | H   | H                | H                | 0,267                              | 0,190 |
| 7         | H                                     | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub>    | H  | OCH <sub>3</sub> | H                  | Morfolin-4-ilmetilo  | H   | BR               | H                | 1,730                              | 2,230 |
| 8         | H                                     | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub>    | H  | OCH <sub>3</sub> | H                  |  | H   | H                | H                | 1,880                              | 1,760 |
| 9         | H                                     | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub>    | H  | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH | 4-fenil-piperazin-1-ilmetilo   | H   | H                | H                | 4,427                              | 2,210 |

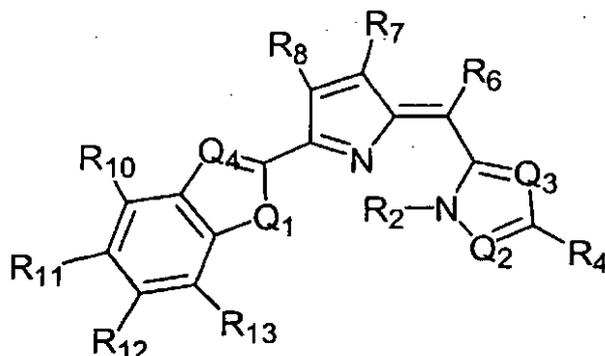
|    |                                       |                 |  |                 |   |                  |                    |   |   |                  |   |       |       |
|----|---------------------------------------|-----------------|--|-----------------|---|------------------|--------------------|---|---|------------------|---|-------|-------|
| 10 | H                                     | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | H | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>   | H | H                | H | 0,493 | 0,250 |
| 11 | H                                     | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | H | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | H | H                | H | 0,983 | 0,307 |
| 12 | H                                     | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | H | OCH <sub>3</sub> | H                  | <br>Tiofen-3-il-metanona                | H | H                | H | 2,95  | 3,600 |
| 13 | H                                     | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | H | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>   | H | H                | H | 0,717 | 0,440 |
| 15 | H                                     | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | H | OCH <sub>3</sub> | H                  | H   | H | OCH <sub>3</sub> | H | 0,935 | 1,440 |
| 17 | H                                     | CH <sub>3</sub> | I  | CH <sub>3</sub> | H | OCH <sub>3</sub> | H                  | I   | H | H                | H | 5,370 | 5,690 |
| 20 | H                                     | CH <sub>3</sub> | C(O)C(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H | OCH <sub>3</sub> | H                  | C(O)C(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | H | H                | H | 7,983 | 7,227 |
| 22 | H                                     | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | H | OCH <sub>3</sub> | H                  | <br>5-piridin-2-il-tiofen-2-il-metanona | H | H                | H | 7,193 | 6,457 |
| 27 | H                                     | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | H | OCH <sub>3</sub> | H                  | <br>Furan-3-il-metanona               | H | H                | H | 15,34 | 10,00 |
| 30 | C(O)OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | H | OCH <sub>3</sub> | H                  | H   | H | OCH <sub>3</sub> | H | 50,00 | 50,00 |
| 35 | C(O)CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | H | OCH <sub>3</sub> | H                  | H   | H | H                | H | 0,197 | 0,167 |
| 36 | H                                     | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | H | OCH <sub>3</sub> | H                  | OC(O)OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | H | H                | H | 0,494 | 0,583 |
| 37 | H                                     | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | H | OCH <sub>3</sub> | H                  | CH <sub>2</sub> OH  | H | H                | H | 1,355 | 1,288 |

|    |   |                 |  |                 |                 |                 |   |   |  |   |   |   |    |       |       |
|----|---|-----------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|---|---|--|---|---|---|----|-------|-------|
| 38 | H   | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | H | H  | H | OC(O)OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                | H | H  | 0,342 | 0,226 |
| 39 | C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>3</sub>  | H | H  | H | H   | H | H  | 5,667 | 2,950 |
| 40 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH  | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>3</sub>  | H | H  | H | H   | H | H  | 8,462 | 7,168 |
| 41 | H   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>3</sub>  | H | H  | H | H   | H | H  | 3,347 | 1,788 |
| 42 | H   | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | H | H  | H | H   | F | H  | 0,458 | 0,358 |
| 43 | C(O)Ph  | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>3</sub>  | H | H  | H | H   | H | H  | 0,298 | 0,196 |
| 44 | C(O)OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> O  | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>3</sub>  | H | H  | H | H   | H | H  | 1,277 | 1,257 |
| 45 | H   | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | H | H  | H | H   | H | F  | 0,887 | 0,716 |
| 46 | H   | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | H | H  | H | H   | H | Cl | 0,245 | 0,261 |
| 47 | H   | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> ,  | H | H  | H | H   | H | H  | 9,650 | 8,278 |
| 48 | H   | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>3</sub>  | H | C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | H | H   | H | H  | 50    | 11,08 |
| 49 | C(O)OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>3</sub>  | H | H  | H | H   | H | H  | 3,000 | 2,000 |
| 50 | H   | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>3</sub>  | H | H  | H | OCH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H | H  | 1,206 | 0,509 |
| 51 | H   | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               |  | H | H  | H | H   | H | H  | 0,202 | 0,165 |
| 52 |  | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OCH <sub>3</sub>  | H | H  | H | H   | H | H  | 1,044 | 1,106 |



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en la que:

Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)-;

Q<sub>2</sub> es -C(R<sub>3</sub>)-;

Q<sub>3</sub> es -C(R<sub>5</sub>)-;

Q<sub>4</sub> es -C(R<sub>9</sub>)-;

10 R<sub>1</sub> es -Y<sub>m</sub>(R<sub>a</sub>), en el que -R<sub>a</sub> es -H, -OH, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -fenilo, -naftilo, -heterociclo de 3 a 9 miembros, -OR<sub>14</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>14</sub>, -C(O)R<sub>14</sub>, -O-C(O)R<sub>14</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>14</sub>, -O-C(O)OR<sub>14</sub>, -O-C(O)NHR<sub>14</sub>, -O-C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NHR<sub>14</sub>, -S-R<sub>14</sub>, -SOR<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -NHC(O)R<sub>14</sub>, -NHSR<sub>14</sub>, -NHSOR<sub>14</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, O-C(S)R<sub>14</sub>, O-C(S)OR<sub>14</sub>, O-C(S)NHR<sub>14</sub>, O-C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(S)OR<sub>14</sub>, -C(S)NHR<sub>14</sub>, -C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(S)R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)R<sub>14</sub>, -NHC(S)NHR<sub>14</sub>, -NHC(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)NHR<sub>14</sub> o -NR<sub>14</sub>C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>;

15

R<sub>2</sub> es -H, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o -OH;

20 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente -Y<sub>m</sub>(R<sub>b</sub>), en el que -R<sub>b</sub> es -H, halógeno, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SH, -N<sub>3</sub>, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -O-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -fenilo, -naftilo, -heterociclo de 3 a 9 miembros, -OR<sub>14</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>14</sub>, -C(O)R<sub>14</sub>, -O-C(O)R<sub>14</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>14</sub>, -O-C(O)OR<sub>14</sub>, -O-C(O)NHR<sub>14</sub>, -O-C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NHR<sub>14</sub>, -S-R<sub>14</sub>, -SOR<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -NHC(O)R<sub>14</sub>, -NHSR<sub>14</sub>, -NHSOR<sub>14</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, O-C(S)R<sub>14</sub>, O-C(S)OR<sub>14</sub>, O-C(S)NHR<sub>14</sub>, O-C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(S)OR<sub>14</sub>, -C(S)NHR<sub>14</sub>, -C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(S)R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)R<sub>14</sub>, -NHC(S)NHR<sub>14</sub>, -NHC(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)NHR<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 5 a 9 miembros;

20

R<sub>5</sub> es -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o -O-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

25 R<sub>6</sub> es -H, halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ó -O-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

30 R<sub>7</sub> es -Y<sub>m</sub>(R<sub>c</sub>), en el que -R<sub>c</sub> es -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -O-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -O-bencilo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -N(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH(fenilo), -N(fenilo)<sub>2</sub>, -NH(naftilo), -N(naftilo)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -OR<sub>14</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>14</sub>, -C(O)R<sub>14</sub>, -O-C(O)R<sub>14</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>14</sub>, -O-C(O)OR<sub>14</sub>, -O-C(O)NHR<sub>14</sub>, -O-C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NHR<sub>14</sub>, -S-R<sub>14</sub>, -SOR<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -NHC(O)R<sub>14</sub>, -NHSR<sub>14</sub>, -NHSOR<sub>14</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, O-C(S)R<sub>14</sub>, O-C(S)OR<sub>14</sub>, O-C(S)NHR<sub>14</sub>, O-C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(S)OR<sub>14</sub>, -C(S)NHR<sub>14</sub>, -C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(S)R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)R<sub>14</sub>, -NHC(S)NHR<sub>14</sub>, -NHC(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)NHR<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>;

30

35 R<sub>8</sub> es -Y<sub>m</sub>(R<sub>d</sub>), en el que -R<sub>d</sub> es -H, -OH, halógeno, amino, -NH(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -N(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH(fenilo), -N(fenilo)<sub>2</sub>, -NH(naftilo), -N(naftilo)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-OH, -O-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -fenilo, -naftilo, -heterociclo de 3 a 9 miembros, -OR<sub>14</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>14</sub>, -C(O)R<sub>14</sub>, -O-C(O)R<sub>14</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>14</sub>, -O-C(O)OR<sub>14</sub>, -O-C(O)NHR<sub>14</sub>, -O-C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NHR<sub>14</sub>, -S-R<sub>14</sub>, -SOR<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -NHC(O)R<sub>14</sub>, -NHSR<sub>14</sub>, -NHSOR<sub>14</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>,

35

O-C(S)R<sub>14</sub>, O-C(S)OR<sub>14</sub>, O-C(S)NHR<sub>14</sub>, O-C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(S)OR<sub>14</sub>, -C(S)NHR<sub>14</sub>, -C(S)<sub>n</sub>(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(S)R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)R<sub>14</sub>, -NHC(S)NHR<sub>14</sub>, -NHC(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)NHR<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>;

5 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son, independientemente, -Y<sub>m</sub>(R<sub>c</sub>), en el que -R<sub>c</sub> es H, halógeno, -NH<sub>2</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -N(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NH(fenilo), -N(fenilo)<sub>2</sub>, -NH(naftilo), -N(naftilo)<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -C(O)N(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -NHC(O)(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -NHC(=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>)NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -heterociclo de 3 a 9 miembros, -OR<sub>14</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>14</sub>, -C(O)R<sub>14</sub>, -O-C(O)R<sub>14</sub>, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>14</sub>, -O-C(O)OR<sub>14</sub>, -O-C(O)NHR<sub>14</sub>, -O-C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NHR<sub>14</sub>, -S-R<sub>14</sub>, -SOR<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -NHC(O)R<sub>14</sub>, -NH<sub>2</sub>SR<sub>14</sub>, -NHSOR<sub>14</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, O-C(S)R<sub>14</sub>, O-C(S)OR<sub>14</sub>, O-C(S)NHR<sub>14</sub>, O-C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -C(S)OR<sub>14</sub>, -C(S)NHR<sub>14</sub>, -C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(S)R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)R<sub>14</sub>, -NHC(S)NHR<sub>14</sub>, -NHC(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)NHR<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(S)N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>, o R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 9 miembros;

10 cada R<sub>14</sub> es independientemente -H, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -fenilo, -naftilo, -heterociclo de 3 a 9 miembros, -alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o -alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>;

cada Y es independientemente -alqueno de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o -alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>;

cada m es independientemente 0 ó 1; y

15 cada n es independientemente un número entero que oscila de 0 a 6;

en los que:

cada uno de dicho grupo -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está no sustituido o está sustituido con uno o más grupos -halógeno, -NH<sub>2</sub>, -OH, -O(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fenilo o naftilo;

20 cada uno de dicho -alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y -alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está no sustituido o está sustituido con un grupo fenilo o naftilo; y

25 cada uno de dicho -O-bencilo y -fenilo está no sustituido o sustituido con: halógeno seleccionado de cloro, yodo, bromo y flúor; alquilo de C<sub>1-6</sub>; alqueno de C<sub>2-6</sub>; alquino de C<sub>2-6</sub>; hidroxilo; alcoxilo de C<sub>1-6</sub>; amino; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; oxígeno (=O); haloalquilo tal como trifluorometilo; cicloalquilo carbocíclico, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, o un heterocicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado, tal como pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiazinilo; arilo carbocíclico o heterocíclico, monocíclico o policíclico condensado o no condensado, tal como fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, o benzofuranilo; benciloxi; amino primario, secundario, o terciario; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; O-alquilo inferior; O-arilo; arilo; aril-alquilo inferior; CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; metoxi; CONH<sub>2</sub>; OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; OCHF<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>; y OCF<sub>3</sub>; sustituyentes los cuales están opcionalmente sustituidos con una estructura de anillo condensado o un puente tal como -OCH<sub>2</sub>O-.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Q<sub>1</sub> es -NH.

35 3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que

Q<sub>4</sub> es -CH-; y

R<sub>2</sub> y R<sub>6</sub> son -H.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que R<sub>4</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub> a R<sub>13</sub> son -H.

5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que

40 Q<sub>2</sub> es -C(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-;

Q<sub>3</sub> es -C(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-; y

R<sub>7</sub> es -O-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>5</sub> es metilo o -O-metilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>6</sub> es -H.

45 8. Un compuesto según la reivindicación 1, compuesto el cual se selecciona de:

2-[5-(4-Yodo-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;

2-[4-Metoxi-5-(3-metoxi-1H-pirrol-2-ilmetileno)-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;

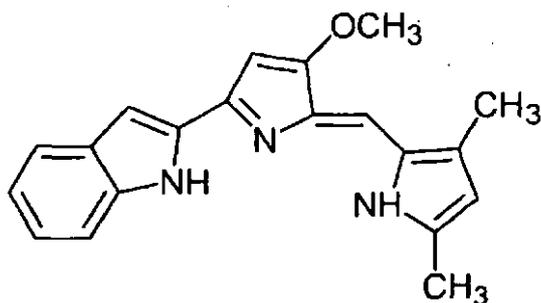
- 2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-indol;  
5-Bromo-2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;  
Éster terc-butílico del ácido 2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5,6-dimetoxi-indol-1-carboxílico;
- 5 2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol;  
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol;  
2-({2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-3-hidroximetil-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-ilmetil}-amino)-etanol;  
[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-2-(3-metilaminometil-1H-indol-2-il)-5H-pirrol-3-il]-metanol;  
[2-(3-Alilaminometil-1H-indol-2-il)-5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-3-il]-metanol;
- 10 {5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-[3-(isopropilamino-metil)-1H-indol-2-il]-4-metoxi-5H-pirrol-3-il}-metanol;  
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;  
{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-tiofen-3-il-metanona;  
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-etoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol;  
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5-metoxi-1H-indol;
- 15 2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(2-pirrolinidin-2-il-etil)-1H-indol;  
Ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-carboxílico;  
Éster metílico del ácido 5-{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-5-oxo-pentanoico;  
3-Yodo-2-[5-(4-yodo-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;
- 20 Éster etílico del ácido {2-[5-(4-etoxioxalil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;  
Éster terc-butílico del ácido 5-bromo-2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico;  
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-etoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(2-pirrolidin-2-il-etil)-1H-indol;
- 25 {2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-metanona;  
1-{2-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il}-1H-indol-3-il}-etanona;  
{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-isoxazol-3-il-metanona;  
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-carbaldehído;  
{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-furan-3-il-metanona;
- 30 Éster terc-butílico del ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5-metoxi-indol-1-carboxílico;  
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-etoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;  
(2-{2-[3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-etoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-etil)-dimetil-amina;  
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;
- 35 2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol;  
2-{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-etil)-dimetil-amina;  
2-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5-(1H-indol-2-il)-2H-pirrol-3-ol;  
{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-il}-metanol;  
1-{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-2-metil-propan-1-ona;

Éster terc-butílico y éster 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-4-ílico del ácido carbónico;

Éster terc-butílico y éster 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-4-ílico del ácido carbónico;

- 5 Dimetilamida del ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico;  
2-[2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il]-etanol;  
{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-fenil-metanona;  
3-[5-[5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-pirrol-2-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il]-propan-1-ol;
- 10 Éster 2,3-dihidroxi-propílico del ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico;  
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-5-fluoro-1H-indol;  
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-6-fluoro-1H-indol;  
6-Cloro-2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxy-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;
- 15 (3-Hidroxi-propil)-amida del ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-3-carboxílico;  
2-[5-[1-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-il)-etilideno]-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;  
Éster terc-butílico del ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico;  
2-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-5-(1H-indol-2-il)-2H-pirrol-3-ol;
- 20 Éster etílico del ácido [2-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-5-(1H-indol-2-il)-2H-pirrol-3-iloxi]-acético;  
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-(3-metoxi-benciloxi)-5H-pirrol-2-il]-1H-indol;  
(4-Benciloxi-fenil)-amida del ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico;  
(4-Dimetilamino-fenil)-amida del ácido 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-carboxílico;
- 25 (4-Bromo-fenil)-{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-metanona;  
4-{2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-ilmetil}-fenol;  
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-6-ol;  
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-4-ol;  
2-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-isopropoxi-5H-pirrol-2-il]-1H-indol-4-ol;
- 30 6-[5-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol;  
[2-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-5-(1H-indol-2-il)-2H-pirrol-3-il]-(4-metoxi-fenil)-amina;  
Éster 2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- 35 Ácido {2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-acético;  
Sal sódica del monoéster (2-{2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-4-metoxi-5H-pirrol-2-il]-indol-1-il}-etilico) del ácido sulfúrico; y  
Éster metílico del ácido 3-[5-[5-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-pirrol-2-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il]-propiónico;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de tartrato o la sal de mesilato.

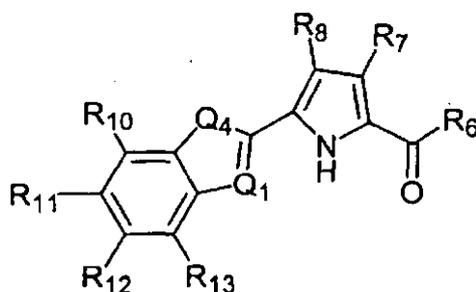
5 11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento del cáncer.

10 14. Un compuesto para uso según la reivindicación 13, en el que dicho compuesto se va a usar con otro agente quimioterapéutico.

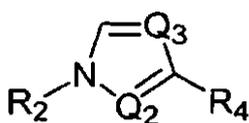
15. Método para obtener un compuesto de la fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II



(II)

15 en la que Q<sub>1</sub>, Q<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> a R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub> a R<sub>13</sub> tienen el significado dado en la reivindicación 1;

a) con un compuesto de fórmula (iv)



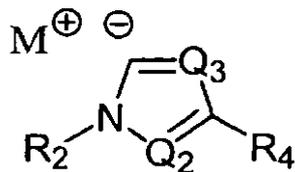
(iv)

en la que Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado dado en la reivindicación 1;

20 en presencia de un disolvente orgánico y un ácido prótico, durante un tiempo y a una temperatura suficientes para obtener el compuesto de Fórmula (Ia),

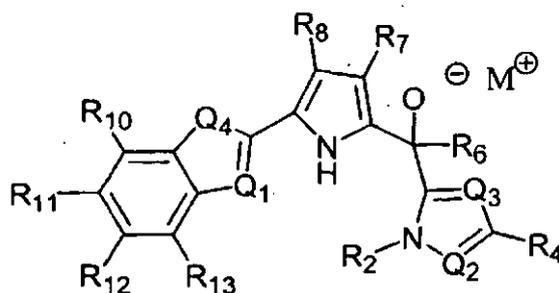
o (b)

(i) con un compuesto de Fórmula (v)



(v)

en la que M es Li, Na, K, Rb, o Cs, y Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado dado en la reivindicación 1; en presencia de un disolvente orgánico aprótico, sustancialmente anhidro, durante un tiempo y a una temperatura suficientes para preparar un compuesto de Fórmula (vi):



(vi)

5

en la que M, Q<sub>1</sub> a Q<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> a R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub> a R<sub>13</sub> tienen el significado dado antes, y

ii) protonar el compuesto de Fórmula (vi) con un dador de H<sup>+</sup> durante un tiempo y a una temperatura suficientes para preparar un compuesto de Fórmula (Ia).

16. Método según la reivindicación 15, en el que en el proceso a) el disolvente orgánico es un alcohol.

10

17. Un método según la reivindicación 16, en el que el alcohol es metanol o etanol.

18. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que en el proceso a) el ácido es ácido clorhídrico acuoso o ácido bromhídrico acuoso.

19. Un método según la reivindicación 15, en el que en el proceso b) el disolvente prótico es tetrahidrofurano o éter dietílico.

15

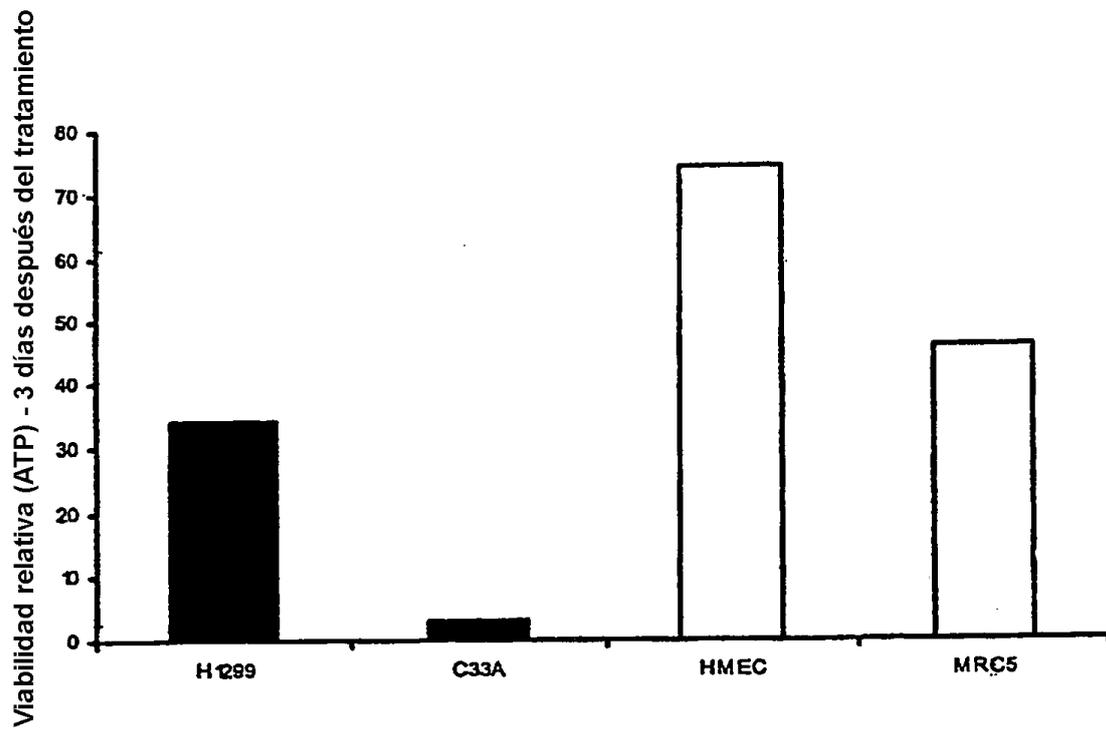


Figura 1

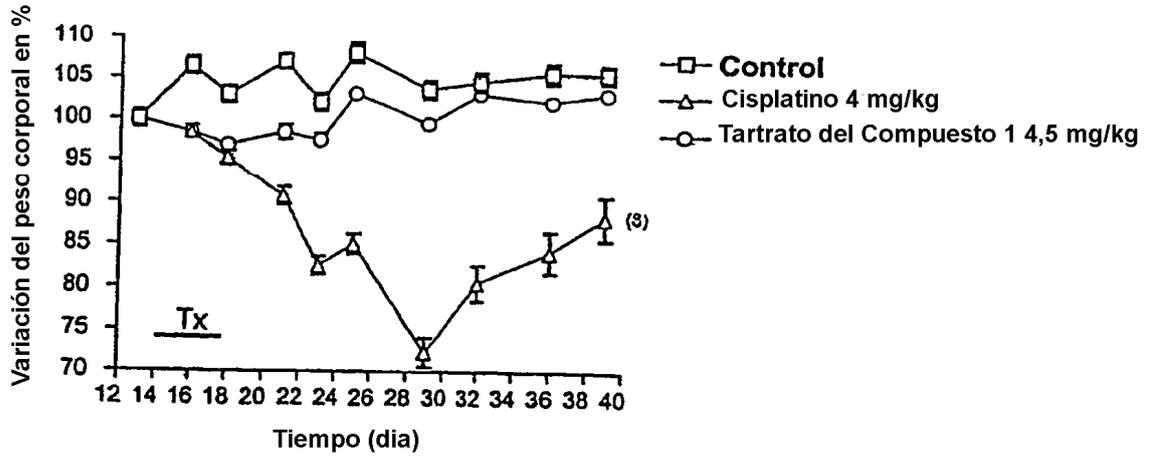


Figura 2

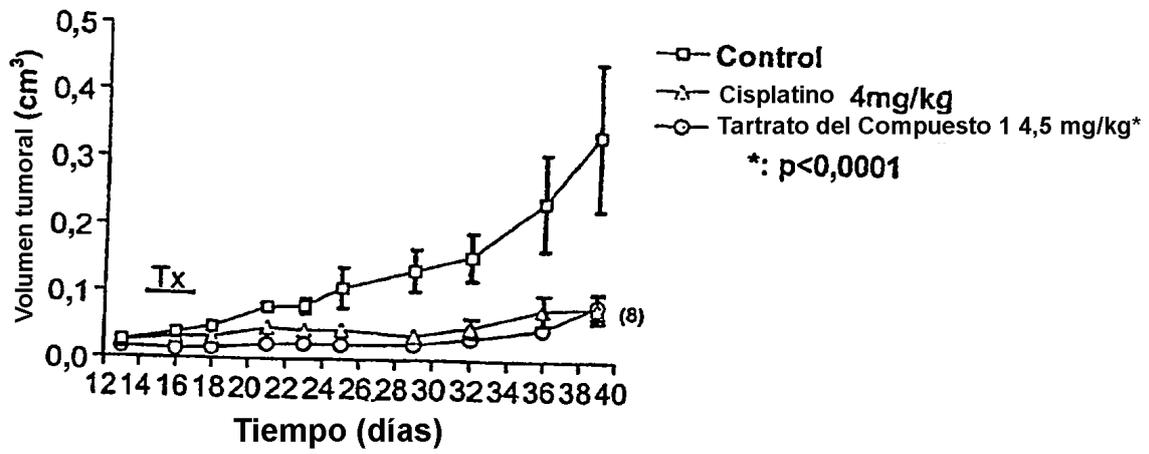


Figura 3

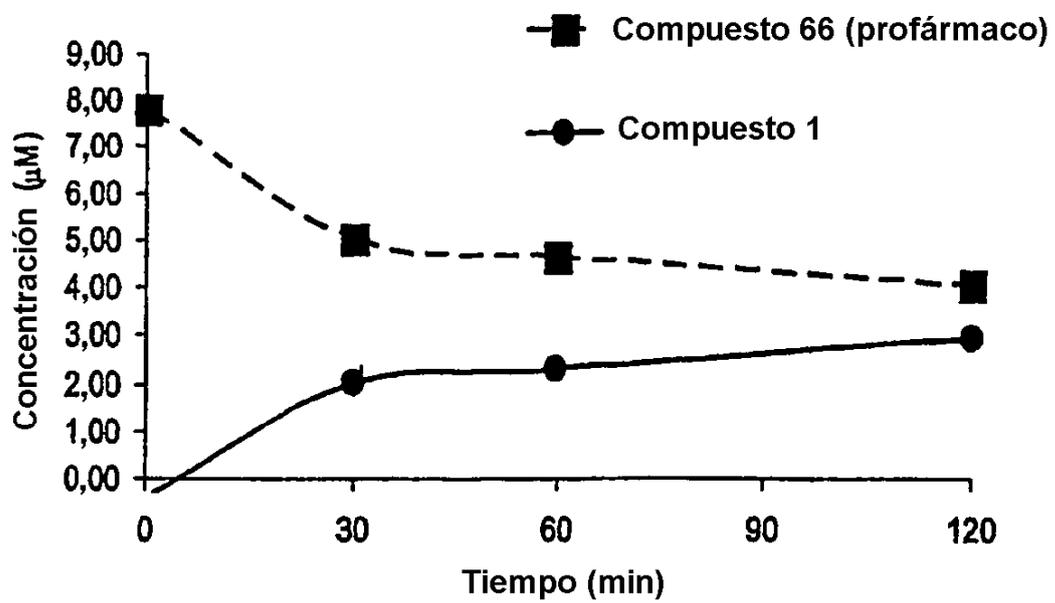


Figura 4

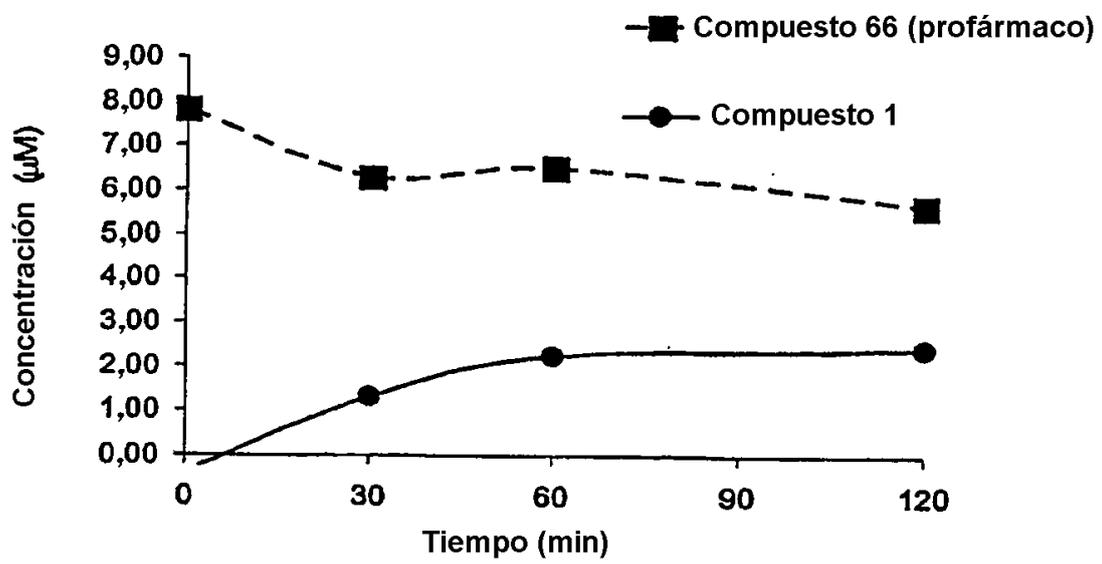


Figura 5

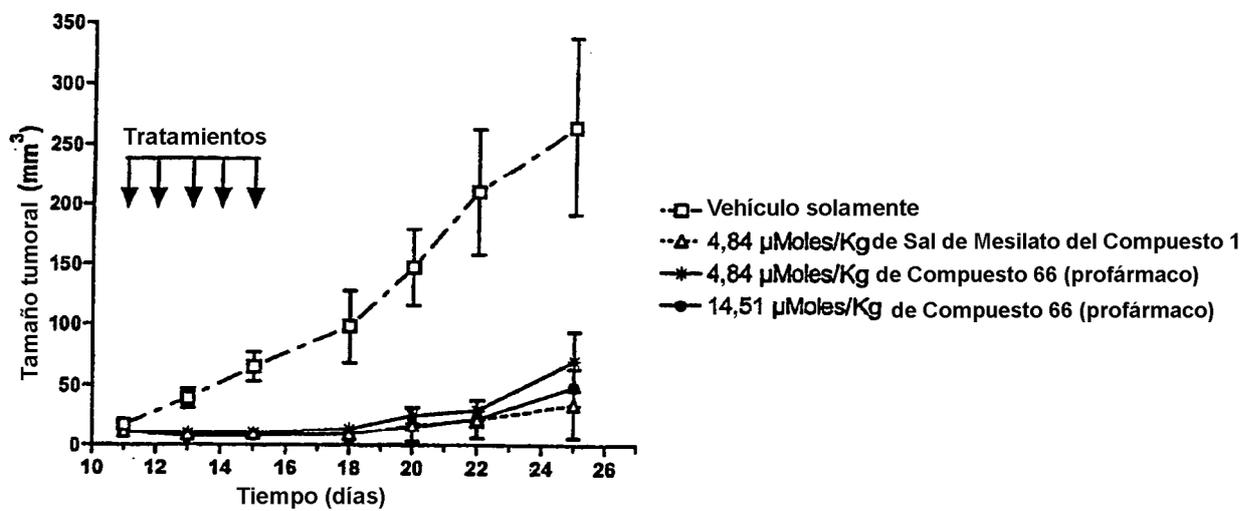


Figura 6