

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 701**

51 Int. Cl.:
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08804483 .9**
96 Fecha de presentación: **19.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2203447**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.2010**

54 Título: **Inhibidores de la interacción entre MDM2 y p53**

30 Prioridad:
21.09.2007 EP 07116897
21.09.2007 US 974240 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.06.2012

73 Titular/es:
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:
STORCK, Pierre-Henri;
SCHOENTJES, Bruno;
PIETTRE, Arnaud Marcel Pierre;
ERMERT, Philipp;
PONCELET, Virginie Sophie y
CSOKA, Imre Christian Francis

74 Agente/Representante:
Linage González, Rafael

ES 2 382 701 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

Inhibidores de la interacción entre MDM2 y p53

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones que contienen compuestos que actúan como inhibidores de la interacción entre MDM2 y p53, en particular moduladores de la interacción MDM2-proteasoma. Además, la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de los inhibidores divulgados y composiciones y procedimientos de uso de los mismos, por ejemplo como medicamento.

p53 es una proteína supresora de tumores que desempeña una función fundamental en la regulación del equilibrio entre la proliferación celular y la detención del crecimiento celular/apoptosis. En condiciones normales, la semivida de p53 es muy corta y por consiguiente el nivel de p53 en las células es bajo. Sin embargo, en respuesta al deterioro del ADN celular o al estrés celular (por ejemplo, activación de oncogenes, erosión de telómeros, hipoxia), los niveles de p53 aumentan. Este aumento en los niveles de p53 conduce a la activación de la transcripción de cierto número de genes que lleva a las células a detener el crecimiento celular o a los procesos de apoptosis. Así pues, una función importante de p53 es prevenir la proliferación incontrolada de las células deterioradas y de este modo proteger al organismo contra el desarrollo del cáncer.

MDM2 es un regulador negativo clave de la función de p53. El mismo forma un bucle autorregulador negativo por fijación al dominio de transactivación amino-terminal de p53 y por consiguiente MDM2 inhibe a la vez la capacidad de p53 para activar la transcripción y dirige p53 a la degradación proteolítica. En condiciones normales, este bucle regulador es responsable del mantenimiento de los bajos niveles de p53. Sin embargo, en los tumores con p53 de tipo salvaje, la concentración de equilibrio de p53 activa puede aumentarse antagonizando la interacción entre MDM2 y p53. También se requieren otras actividades de MDM2 para la degradación de p53, como se pone de manifiesto por la acumulación de p53 ubiquitinada cuando se anula la fosforilación en el dominio central de HDM2 (Blattner et al., Hypophosphorylation of Mdm2 augments p53 stability. (2002) *Mol. Cell. Biol.*, 22, 6170-6182). La asociación de HDM2 con diferentes subunidades del proteasoma 26S tales como S4, S5a, S6a y S6b (3rd Mdm2 workshop, Sept. 2005 en Constanza, Alemania) pueden desempeñar una función clave en este proceso. Así, las concentraciones de p53 también pueden aumentar modulando la interacción MDM2-proteasoma. Esto dará como resultado el restablecimiento de los efectos proapoptóticos y antiproliferativos mediados por p53 en dichas células tumorales. Los antagonistas de MDM2 podrían incluso presentar efectos antiproliferativos en células tumorales que estén desprovistas de p53 funcional.

Esto coloca a la proteína HDM2 como una atractiva diana para el desarrollo de tratamientos contra el cáncer.

MDM2 es un proto-oncogén celular. La sobreexpresión de MDM2 ha sido observada en una serie de cánceres. MDM2 se sobreexpresa en una diversidad de tumores debido a la amplificación génica o a transcripción o traducción incrementadas. El mecanismo por el cual la amplificación de MDM2 promueve la tumorigénesis está relacionado al menos en parte con su interacción con p53. En las células que sobreexpresan MDM2, la función protectora de p53 está bloqueada y por consiguiente las células son incapaces de responder al deterioro del ADN o al estrés celular aumentando los niveles de p53, conduciendo a la detención del crecimiento celular y/o la apoptosis. Así pues, después del deterioro del ADN y/o el estrés celular, las células que sobreexpresan MDM2 son libres de continuar proliferando y asumen un fenotipo tumorigénico. En estas condiciones, la ruptura entre la interacción de p53 y MDM2 podría liberar la p53 y permitir así el funcionamiento de las señales normales de detención del crecimiento y/o de la apoptosis.

MDM2 puede tener también funciones separadas además de la inhibición de p53. El número de sustratos de MDM2 crece de forma rápida. Por ejemplo, se ha demostrado que MDM2 interacciona directamente con el factor de transcripción E2F1/DP1 regulado por pRb. Esta interacción podría ser crucial para las actividades oncogénicas de MDM2 independientes de p53. Un dominio de E2F1 muestra una semejanza notable con el dominio de p53 de fijación de MDM2. Dado que las interacciones de MDM2 con p53 y E2F1 están localizadas en el mismo sitio de fijación en MDM2, puede esperarse que los antagonistas de MDM2/p53 no sólo activen la p53 celular, sino que además modulen las actividades de E2F1, que están comúnmente sin regular en las células tumorales. Otros ejemplos clave de sustratos de MDM2 incluyen p63, p73, p21^{waf1.cip1}.

Asimismo, la eficacia terapéutica de los agentes que deterioran el ADN utilizados actualmente (quimioterapia y radioterapia), puede estar limitada por la regulación negativa de p53 por MDM2. Así, si se interrumpe la inhibición de p53 por retroalimentación de MDM2, un aumento en los niveles funcionales de p53 aumentará la eficacia terapéutica de dichos agentes restableciendo la función de p53 de tipo salvaje que conduce a apoptosis y/o inversión de la resistencia a los fármacos asociada con p53. Se demostró que la combinación de los tratamientos de inhibición de MDM2 y deterioro del ADN *in vivo* conduce a efectos antitumorales sinérgicos (Vousden K.H., *Cell*, vol. 103, 691-694, 2000).

Así pues, la ruptura de la interacción de MDM2 y p53 ofrece un enfoque para la intervención terapéutica en tumores

con p53 de tipo salvaje, podría presentar incluso efectos antiproliferativos en células tumorales que estén desprovistas de p53 funcional y por consiguiente puedan sensibilizar las células tumorígenas para la quimioterapia y la radioterapia.

5 **Antecedentes de la invención**

Los documentos WO 2006/032631, WO 2007/107545 y WO 2007/107543 divulgan inhibidores de la interacción entre MDM2 y p53, útiles *inter alia* en el tratamiento de tumores y en la potenciación de la eficacia de la quimioterapia y radioterapia.

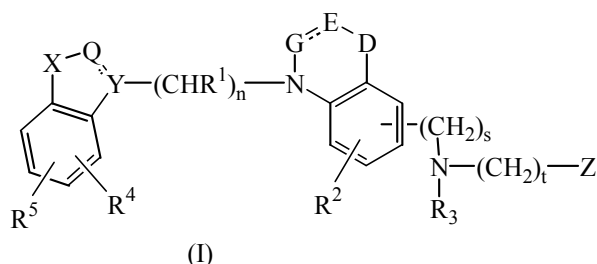
10 Los compuestos de la presente invención se diferencian estructuralmente de los compuestos de los documentos WO 2006/032631, WO 2007/107545 y WO 2007/107543 porque comprenden un anillo que contiene N condensado con un anillo fenilo central y en el que el N está unido a un biciclo.

15 De forma inesperada, esta modificación estructural sustancial proporciona nuevos compuestos que mantienen o incluso pueden mostrar una actividad inhibidora mejorada o propiedades útiles mejoradas. Por ello, la invención proporciona una serie útil adicional de pequeñas moléculas eficaces y potentes que inhiben las interacciones entre MDM2 y p53.

20 **Descripción de la invención**

La presente invención proporciona compuestos y composiciones para, y procedimientos para la inhibición de las interacciones entre MDM2 y p53 para el tratamiento de enfermedad proliferativa, incluyendo tumores y cáncer. Adicionalmente, los compuestos y composiciones de la invención son útiles en la potenciación de la eficacia de la quimioterapia y la radioterapia.

Por consiguiente, en un aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



30 incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isómera del mismo, en la que n es 2, y en la que:

35 R^1 en cada carbono del grupo $-(CHR^1)_n$ se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, mono- o di(alquilo C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} , arilalquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} y cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} ,

estando cualquiera de los citados mono- o di(alquilo C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} , arilalquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} o cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} sustituido de forma opcional e independiente con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo;

40 s es 0 y se sobreentiende entonces un enlace directo;

t es 0 y se sobreentiende entonces un enlace directo;

45 R^2 se selecciona de:

hidrógeno, halo, ciano, amino;

polihaloalquilo C_{1-6} ;

50 alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} , arilo, heteroarilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} , morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} -tio arililo, heteroarililo, alquilo C_{1-6} -carbonilo, cicloalquil C_{3-7} -carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquilo C_{1-6} -carbonilo, cicloalquiloxi C_{3-7} -carbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilo C_{1-6} -carboniloxi, cicloalquil C_{3-7} -carboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, mono- o di(alquilo C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} -carbonilamino, alquilo C_{1-6} -carbonilaminoalquilo C_{1-6} , mono- o di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilo y mono- o di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilalquilo C_{1-6} , estando cualquiera de los citados grupos sustituido de forma opcional e independiente con uno o más,

preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆-carbonilo;

- 5 R³ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; arilo; heteroarilo; cicloalquilo C₃₋₇; alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo; o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo;

X es NR⁶, S o O;

- 10 ---G---E--- es -CR⁷=CR⁸- y entonces la línea de puntos es un enlace, -CR⁷R⁹-CR⁸R¹⁰-, -C(=O)-CR⁸R¹⁰- o -CR⁷R⁹-C(=O)-, donde R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ se seleccionan cada uno de forma independiente de:

- 15 hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano;

polihaloalquilo C₁₋₆;

- 20 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇ alquilo C₁₋₆, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquiloxi C₃₋₇, ariloxi, heteroariloxi, alquil C₁₋₆-tio arililo, heteroarililo, alquil C₁₋₆-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo, cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquil C₁₋₆-carboniloxi, cicloalquil C₃₋₇-carboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-carbonilaminoalquilo C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo y mono- o di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilalquilo C₁₋₆, estando cualquiera de los citados grupos sustituido de forma opcional e independiente con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆-carbonilo;

- 30 o donde cualquiera de R⁷ y R⁹ juntos, o R⁸ y R¹⁰ juntos forman un radical bivalente seleccionado de -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂- y -(CH₂)₂-NR²¹-(CH₂)₂-, donde R²¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

o donde cualquiera de R⁷ y R⁹ juntos, o R⁸ y R¹⁰ juntos forman un radical bivalente -(CH₂)_m-, siendo m 2, 3, 4, 5 o 6;

- 35 -D- es -O-, -CH₂- o -NR²⁰-, donde R²⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

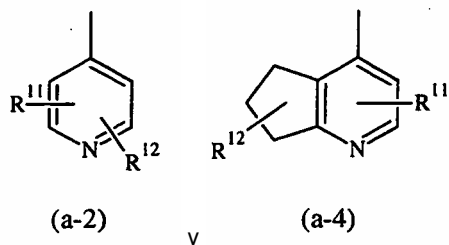
---Q---Y< es -CR¹⁹=C< y entonces la línea de puntos es un enlace, donde R¹⁹ es hidrógeno;

- 40 R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxilo, amino, alqueno C₂₋₆ o alquilo C₁₋₆, o

R⁴ y R⁵ juntos forman un radical bivalente seleccionado de metilendioxo o etilendioxo;

- 45 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo o alquilo C₁₋₆-carbonilo;

Z es un radical seleccionado de:



- 50 en los que:

R¹¹ o R¹² se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, hidroxilo, e hidroxialquilo C₁₋₆

arilo es fenilo o naftalenilo;

- 55 cada fenilo o naftalenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, amino, polihaloalquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆; y

cada fenilo o naftalenilo puede estar opcionalmente sustituido con un radical bivalente seleccionado de metilenodioxi y etilenodioxi;

- 5 heteroarilo es piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo o tetrahidrofuranilo;

10 cada piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, o tetrahidrofuranilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, amino, polihaloalquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; y

cada piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, o tetrahidrofuranilo puede estar opcionalmente sustituido con un radical bivalente seleccionado de metilenodioxi o etilenodioxi;

- 15 una forma *N*-óxido del mismo, una sal de adición del mismo o un solvato del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en sus formas tautómeras. Dichas formas, aunque no se indican explícitamente en la fórmula anterior, deben entenderse incluidas dentro del alcance de la presente invención.

20 A continuación se explican una serie de términos utilizados en las definiciones que anteceden y en lo sucesivo. Estos términos se pueden utilizar como tales o en términos de composiciones.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo; alquilo C₁₋₆ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo y similares; alquilo C₁₋₁₂ incluye alquilo C₁₋₆ y los homólogos superiores de los mismos de cadena lineal y ramificada que tienen 7 a 12 átomos de carbono tales como, por ejemplo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo y similares. Hidroxialquilo C₁₋₆ se refiere a alquilo C₁₋₆ como se define en el presente documento, en el que uno o más (por ejemplo, uno, dos tres o más) hidrógenos de dicho alquilo C₁₋₆ están reemplazados con un sustituyente hidroxilo. Polihaloalquilo C₁₋₆ se refiere a alquilo C₁₋₆ tal como se define en el presente documento, en el que uno o más hidrógenos de dicho alquilo C₁₋₆ están reemplazados con sustituyentes halógeno idénticos o diferentes; el término también incluye perhaloalquilos C₁₋₆, es decir, alquilo C₁₋₆ tal como se define en el presente documento, en el que todos los hidrógenos de dicho alquilo C₁₋₆ están reemplazados con sustituyentes halógeno idénticos o diferentes, por ejemplo trihalometilo define metilo que contiene tres sustituyentes halo idénticos o diferentes, tales como por ejemplo trifluorometilo; alqueno C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen uno o más enlaces dobles, preferentemente un enlace doble, y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, y similares; cicloalquilo C₃₋₇ incluye grupos hidrocarbonados saturados e insaturados alicíclicos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Preferentemente, cicloalquilo C₃₋₇ incluye grupos hidrocarbonados que tienen de 3 a 7 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

45 La expresión "sal de adición" comprende las sales que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I) con bases orgánicas o inorgánicas tales como aminas, bases de metales alcalinos y bases de metales alcalinotérreos, o bases de amonio cuaternario, o con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácidos minerales, ácidos sulfónicos, ácidos carboxílicos o ácidos que contienen fósforo.

50 La expresión "sal de adición" comprende adicionalmente sales farmacéuticamente aceptables, complejos metálicos y solvatos y las sales de los mismos, que pueden formar los compuestos de fórmula (I).

55 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos o de bases. Debe entenderse que las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos o de bases tales como las que se mencionan anteriormente en este documento, comprenden las formas terapéuticamente activas de sales no tóxicas de adición de ácidos y sales no tóxicas de adición de bases que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades básicas pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos tratando dicha forma de base con un ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, los ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares.

65 Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades ácidas se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables de adición de bases por tratamiento de dicha forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Formas apropiadas de sales con bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de

metal alcalino y alcalinotérreo, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina e hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

- 5 Preferentemente, la expresión sal de adición significa una sal farmacéuticamente aceptable de adición de ácidos o de bases

La expresión “complejos metálicos” se refiere a un complejo formado entre un compuesto de fórmula (I) y una o más sales metálicas orgánicas o inorgánicas. Ejemplos de dichas sales orgánicas o inorgánicas comprenden los halogenuros, nitratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, trifluoroacetatos, tricloroacetatos, propionatos, tartratos, sulfonatos, por ejemplo, metilsulfonatos, 4-metilfenilsulfonatos, salicilatos, benzoatos y similares de los metales del segundo grupo principal del sistema periódico, por ejemplo, las sales de magnesio o de calcio, del tercer o cuarto grupo principal, por ejemplo, aluminio, estaño, plomo, así como de los grupos de transición primero a octavo del sistema periódico tales como, por ejemplo, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc y similares.

15 La expresión “formas estereoquímicamente isómeras de compuestos de fórmula (I)”, tal como se utiliza en el presente documento, define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A no ser que se mencione o indique de otro modo, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras que puede poseer dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Debe considerarse que todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) tanto en forma pura como en mezcla mutua, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

25 Son de especial interés los compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y productos intermedios a los que se hace referencia en el presente documento se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoisoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o productos intermedios. En particular, la expresión “estereoquímicamente puro” se refiere a compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir un mínimo de 90% de un isómero y un máximo de 10% de los otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir 100% de un isómero y nada del otro), más preferentemente, los compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100% aún más preferentemente los que tienen un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100% y lo más preferentemente los que tienen un exceso estereoisomérico de 97% hasta 100%. Las expresiones “enantioméricamente pura” y “diastereoisoméricamente pura” deben ser entendidas de manera semejante, pero con respecto al exceso enantiomérico y al exceso diastereoisomérico de la mezcla en cuestión, respectivamente.

40 Debe entenderse que las formas de *N*-óxido de los compuestos de fórmula (I) comprenden aquellos compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados al denominado *N*-óxido, en particular los *N*-óxidos en los que uno o más de los nitrógenos de piperidina, piperazina o piridazinilo están oxidados en *N*.

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

55 Los compuestos de fórmula (I) pueden formar solvatos, por ejemplo, con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes por ejemplo alcoholes. Tal como se usa en el presente documento, el término “solvato” se refiere a una asociación física de los compuestos de fórmula (I) con una o más moléculas de disolvente, así como las sales de los mismos. La asociación física implica diversos grados de enlace iónico u otro tipo de enlaces incluyendo los enlaces de hidrógeno. En algunos casos el solvato tendrá capacidad de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas del solvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El término “solvato” pretende incluir tanto la fase solución como los solvatos aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos y similares.

65 Además, los compuestos de la presente invención pueden ser amorfos o pueden tener una o más formas polimorfas cristalinas, puesto que se pretende que estas formas estén incluidas en el alcance de la invención.

La invención incluye todos los isótopos de los átomos presentes en los compuestos de la invención. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio y los isótopos de carbón incluyen ^{13}C y ^{14}C .

- 5 Siempre que se utilice en lo sucesivo, debe entenderse que el término “compuestos de fórmula (I)” incluye también las formas de *N*-óxido, las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos o bases y todas las formas estereoisómeras de dichos compuestos de fórmula (I).

10 Un primer grupo de compuestos interesantes (definido en el presente documento como grupo “G1”) consiste en los compuestos de fórmula (I) en los que son de aplicación una cualquiera o más o todas de las restricciones adicionales siguientes:

a) R^1 en cada carbono del grupo $-(\text{CHR}^1)_n-$ se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} , aril-alquilo C_{1-6} y heteroarilalquilo C_{1-6} ,

15 estando cualquiera de los citados mono- o di(alquil C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} , aril-alquilo C_{1-6} o heteroaril-alquilo

C_{1-6} sustituido de forma opcional e independiente con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo;

20 b) cuando uno cualquiera o dos cualesquiera sustituyentes R^1 en el grupo $-(\text{CHR}^1)_n-$ son diferentes de hidrógeno, los restantes sustituyentes R^1 en el grupo $-(\text{CHR}^1)_n-$ son cada uno hidrógeno;

c) R^2 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} preferentemente perhaloalquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , arilalquiloxi C_{1-6} , heteroarilalquiloxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -tio ariltio preferentemente feniltio, alquil C_{1-6} -carbonilo, hidroxialquil C_{1-6} -carbonilo, alquiloxi C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -carboniloxi, alquil C_{1-6} -carbonilamino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y piperazinilo,

30 estando cualquiera de los citados mono- o di(alquil C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} preferentemente perhalo-alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , arilalquiloxi C_{1-6} , heteroarilalquiloxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -tio ariltio preferentemente feniltio, alquil C_{1-6} -carbonilo, hidroxialquil C_{1-6} -carbonilo, alquiloxi C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -carboniloxi, alquil C_{1-6} -carbonilamino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo sustituido de forma opcional e independiente con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo y alquiloxi C_{1-6} ;

d) R^3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-7} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo; o cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo;

e) preferentemente $-\text{D}$ - es $-\text{O}$ - o $-\text{NR}^{20}$;

f) R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , ciano, cianoalquilo C_{1-6} , hidroxilo, amino, alqueno C_{2-6} , o alquiloxi C_{1-6} ; más preferentemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , ciano, cianoalquilo C_{1-6} , hidroxilo, amino, o alquiloxi C_{1-6} ; incluso más preferentemente R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, amino o alquiloxi C_{1-6} ;

50 l) X es NR^6 .

Un segundo grupo de compuestos interesantes (definido en el presente documento como grupo “G2”) consiste en los compuestos de fórmula (I) en los que son de aplicación una cualquiera o más o todas de las restricciones adicionales siguientes:

55 a) R^1 en cada carbono del grupo $-(\text{CHR}^1)_n-$ se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} , aril-alquilo C_{1-6} y heteroarilalquilo C_{1-6} ,

b) cuando uno cualquiera de los sustituyentes R^1 en el grupo $-(\text{CHR}^1)_n-$ es diferente de hidrógeno, los restantes sustituyentes R^1 en el grupo $-(\text{CHR}^1)_n-$ son cada uno hidrógeno;

60 c) R^2 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} preferentemente perhaloalquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , arilalquiloxi C_{1-6} , heteroarilalquiloxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -tio ariltio preferentemente feniltio, alquil C_{1-6} -carbonilo, hidroxialquil C_{1-6} -carbonilo, alquiloxi C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -carboniloxi, alquil C_{1-6} -carbonilamino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y piperazinilo;

65

- d) R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- e) preferentemente -D- es -O- o -NR²⁰-;
- 5 f) R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o alquilo C₁₋₆;
- g) R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 10 q) X es NR⁶.
- Un tercer grupo de compuestos interesantes (definido en el presente documento como grupo "G3") consiste en los compuestos de fórmula (I) en los que son de aplicación una cualquiera o más o todas de las restricciones adicionales siguientes:
- 15 a) R¹ en cada carbono del grupo -(CHR¹)_n- se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, arilalquilo C₁₋₆, hidroxilo o heteroarilalquilo C₁₋₆;
- b) cuando uno cualquiera de los sustituyentes R¹ en el grupo -(CHR¹)_n- es diferente de hidrógeno, los restantes sustituyentes R¹ en el grupo -(CHR¹)_n- son cada uno hidrógeno;
- 20 c) R² se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆ preferentemente perhaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilamino y morfolinilo;
- d) R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, preferentemente hidrógeno;
- 25 e) -D- es -O-, -CH₂- o -NH-; preferentemente -D- es -O- o -NH-; más preferentemente -D- es -O-;
- f) $\text{---Q}^{\text{---}}\text{Y}^{\text{---}}\text{<}$ es -CH=C<;
- 30 g) R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;
- h) R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, preferentemente hidrógeno;
- i) arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo; y
- 35 j) heteroarilo es piridinilo o indolilo;
- k) X es NR⁶.
- 40 Un cuarto grupo de compuestos interesantes (definido en el presente documento como grupo "G4") consiste en los compuestos de fórmula (I) en los que son de aplicación una o más o todas de las restricciones adicionales siguientes:
- 45 a) n es 2;
- b) cada R¹ es hidrógeno;
- c) s es 0;
- 50 d) t es 0;
- e) R² se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆ preferentemente perhaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilamino y morfolinilo, más preferentemente R² se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆ preferentemente perhaloalquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆;
- 55 f) R³ es hidrógeno;
- g) -D- es -O-, -CH₂- o -NH-; -D- es -O- o -NH-; más preferentemente -D- es -O-;
- 60 h) $\text{---Q}^{\text{---}}\text{Y}^{\text{---}}\text{<}$ es -CH=C<;
- i) R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;
- 65 j) R⁶ es hidrógeno;

k) arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo; y

l) heteroarilo es piridinilo o indolilo;

5 Un quinto grupo de compuestos interesantes (definido en el presente documento como grupo "G5") consiste en los compuestos de fórmula (I) en los que son de aplicación una o más o todas de las restricciones adicionales siguientes:

a) n es 2;

10 b) cada R¹ es hidrógeno;

c) s es 0;

15 d) t es 0;

e) R² se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, hidroximetilo, trihalometilo preferentemente trifluorometilo, metiloxi, metilcarbonilamino y morfolinilo, más preferentemente R² se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo y metiloxi;

20 f) R³ es hidrógeno;

g) -D- es -O-, -CH₂- o -NH-; preferentemente -D- es -O- o -NH-, más preferentemente -D- es -O-;

25 h) $\text{---Q}^{\text{---}}\text{Y}^{\text{---}}\text{<}$ es -CH=C<;

i) R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o metiloxi;

j) R⁶ es hidrógeno;

30 l) R¹¹ o R¹² se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, hidroxil e hidroximetilo;

m) R¹³ es hidrógeno;

35 n) arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo; y

o) heteroarilo es piridinilo o indolilo;

40 p) X es NR⁶, S o O, preferentemente X es NR⁶.

Un sexto grupo de compuestos interesantes (definido en el presente documento como grupo "G6") consiste en los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, en los que, además de las definiciones anteriores:

45 R¹ en cada carbono del grupo -(CHR¹)_n se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, hidroxil, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, aril-alquilo C₁₋₆ y heteroarilalquilo C₁₋₆;

cuando uno cualquiera de los sustituyentes R¹ en el grupo -(CHR¹)_n es diferente de hidrógeno, los restantes sustituyentes R¹ en el grupo -(CHR¹)_n son cada uno hidrógeno;

50 R² se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆ preferentemente perhaloalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, arilalquiloxi C₁₋₆, heteroarilalquiloxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio ariltio preferentemente feniltio, alquil C₁₋₆-carbonilo, hidroxialquil C₁₋₆-carbonilo, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alquil C₁₋₆-carbonilamino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y piperazinilo;

55 R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxil, amino, o alquiloxi C₁₋₆;

60 arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo; y

heteroarilo es piridinilo, indolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo; y cada piridinilo, indolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₆, arilo y arilalquilo C₁₋₆.

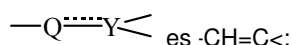
65

Un séptimo grupo de compuestos interesantes (definido en el presente documento como grupo "G7") consiste en los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, en los que, además de las definiciones anteriores:

5 cada R¹ es hidrógeno;

R² se selecciona de hidrógeno halo, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆ preferentemente perhaloalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilamino y morfolinilo; más preferentemente R² se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆ preferentemente perhaloalquilo C₁₋₆, y alquiloxi C₁₋₆;

10 R³ es hidrógeno;



15 R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆;

R⁶ es hidrógeno;

Z es un radical seleccionado de (a-2) y (a-4), y preferentemente Z (a-4); y

20 R¹¹ o R¹² se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, hidroxil e hidroxialquilo C₁₋₆;

X es NR⁶ o S; preferentemente X es NR⁶.

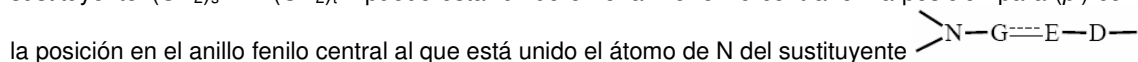
25 Otra realización de compuestos particularmente preferentes (en el presente documento denominado grupo "G8") consiste en los compuestos de fórmula (I) en los que t es 0; s es 0; n es 2; X es NR⁶, S o O, en particular O; R¹ es hidrógeno; R² es hidrógeno o halo, en particular hidrógeno o fluoro; R³ es hidrógeno; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆; R⁶ es hidrógeno; $\text{---Q}^{\text{---}}\text{Y} \text{ < es } \cdot\text{CR}^{19}=\text{C} \text{ < y entonces la línea de puntos es un enlace, donde R}^{19} \text{ es hidrógeno; D es } \cdot\text{O}, \cdot\text{CH}_2 \text{ o } \cdot\text{NR}^{20} \text{, donde R}^{20} \text{ es hidrógeno o alquilo C}_{1-6} \text{, en particular D es O; Z es un radical de fórmula (a-2) o (a-4); R}^{11} \text{ y R}^{12} \text{ se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, hidroxilo e hidroxialquilo C}_{1-6} \text{.}$

30 Otra realización de compuestos particularmente preferentes (en el presente documento denominado grupo "G9") consiste en los compuestos de fórmula (I) en los que X es NR⁶.

35 Otra realización de compuestos particularmente preferentes (en el presente documento denominado grupo "G10") consiste en los compuestos de fórmula (I) en los que D es O.

40 Otra realización de compuestos particularmente preferentes (en el presente documento denominado grupo "G11") consiste en los compuestos de fórmula (I) en los que $\text{---Q}^{\text{---}}\text{Y} \text{ < es } \cdot\text{CR}^{19}=\text{C} \text{ < y entonces la línea de puntos es un enlace, donde R}^{19} \text{ es hidrógeno.}$

45 Preferentemente, en compuestos de fórmula (I), y en particular en compuestos de uno cualquiera de los grupos anteriores "G1" a "G11" (la expresión "uno cualquiera de los grupos 'G1' a 'G11'" tal como se usa en la presente memoria descriptiva incluye una referencia específica a uno cualquiera o a cada uno de los grupos de compuestos "G1", "G2", "G3", "G4", "G5", "G6", "G7", "G8", "G9", "G10" o "G11" tal como se definen en el presente documento), el sustituyente $\cdot(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^3\cdot(\text{CH}_2)_t\text{-Z}$ puede estar unido en el anillo fenilo central en la posición para (p) con respecto a



50 En una realización preferente, en compuestos de fórmula (I), y en particular en compuestos de uno cualquiera de los anteriores grupos "G1" a "G11", $\text{---G}^{\text{---}}\text{E}$ es $\cdot\text{CR}^7=\text{CR}^8$, $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-CR}^8\text{R}^{10}$, $\cdot\text{C}(=\text{O})\text{-CR}^8\text{R}^{10}$ o $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-C}(=\text{O})$, más preferentemente $\text{---G}^{\text{---}}\text{E}$ es $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-CR}^8\text{R}^{10}$ o $\cdot\text{C}(=\text{O})\text{-CR}^8\text{R}^{10}$, donde R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ se seleccionan cada uno de forma independiente de:

55 hidrógeno, halo, hidroxil, ciano;

polihaloalquilo C₁₋₆ preferentemente perhaloalquilo C₁₋₆;

60 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquiloxi C₁₋₆, arilalquiloxi C₁₋₆, heteroarilalquiloxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, hidroxil-alquil C₁₋₆-carbonilo, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carboniloxi, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆-carbonilamino, mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y piperazinilo, cualquiera de los citados grupos opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de halo, hidroxil, ciano, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, arilo,

heteroarilo y alquiloxi C₁₋₆;

o donde cualquiera de R⁷ y R⁹ juntos, o R⁸ y R¹⁰ juntos forman un radical bivalente -(CH₂)_m, siendo m 2, 3, 4, 5 o 6;

5 En otra realización preferente, en compuestos de fórmula (I), y en particular en compuestos de uno cualquiera de los anteriores grupos "G1" a "G11", ---G---E--- es $\cdot\text{CR}^7=\text{CR}^8$, $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-CR}^8\text{R}^{10}$, $\cdot\text{C(=O)-CR}^8\text{R}^{10}$ o $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-C(=O)}$, más preferentemente ---G---E--- es $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-CR}^8\text{R}^{10}$ o $\cdot\text{C(=O)-CR}^8\text{R}^{10}$, donde R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ se seleccionan cada uno de forma independiente de:

10 hidrógeno, halo, hidroxilo;

perhaloalquilo C₁₋₆;

15 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, aril-alquiloxi C₁₋₆, heteroarilalquiloxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆-carbonilamino y morfolinilo, cualquiera de los citados grupos opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo y alquiloxi C₁₋₆;

o donde cualquiera de R⁷ y R⁹ juntos, o R⁸ y R¹⁰ juntos forman un radical bivalente -(CH₂)_m, siendo m 2, 3, 4, 5 o 6;

20 En una realización preferente adicional, en compuestos de fórmula (I), y en particular en compuestos de uno cualquiera de los anteriores grupos "G1" a "G11", ---G---E--- es $\cdot\text{CR}^7=\text{CR}^8$, $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-CR}^8\text{R}^{10}$, $\cdot\text{C(=O)-CR}^8\text{R}^{10}$ o $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-C(=O)}$, más preferentemente ---G---E--- es $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-CR}^8\text{R}^{10}$ o $\cdot\text{C(=O)-CR}^8\text{R}^{10}$, donde R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆-carbonilamino y morfolinilo, o donde cualquiera de R⁷ y R⁹ juntos, o R⁸ y R¹⁰ juntos forman un radical bivalente -(CH₂)_m donde m es 2, 3, 4, 5 o 6.

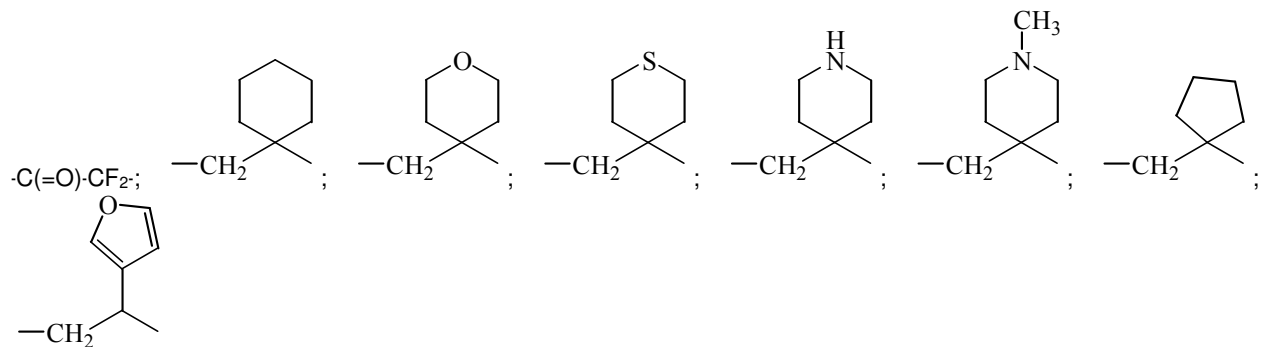
30 En una realización preferente adicional, en compuestos de fórmula (I), y en particular en compuestos de uno cualquiera de los anteriores grupos "G1" a "G11", ---G---E--- es $\cdot\text{CR}^7=\text{CR}^8$, $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-CR}^8\text{R}^{10}$, $\cdot\text{C(=O)-CR}^8\text{R}^{10}$ o $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-C(=O)}$, más preferentemente ---G---E--- es $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-CR}^8\text{R}^{10}$ o $\cdot\text{C(=O)-CR}^8\text{R}^{10}$, donde R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, o donde cualquiera de R⁷ y R⁹ juntos, o R⁸ y R¹⁰ juntos forman un radical bivalente -(CH₂)_m siendo m 2, 3, 4, 5 o 6;

35 En una realización preferente adicional, en compuestos de fórmula (I), y en particular en compuestos de uno cualquiera de los anteriores grupos "G1" a "G11", ---G---E--- es $\cdot\text{CR}^7=\text{CR}^8$, $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-CR}^8\text{R}^{10}$, $\cdot\text{C(=O)-CR}^8\text{R}^{10}$ o $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-C(=O)}$, más preferentemente ---G---E--- es $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-CR}^8\text{R}^{10}$ o $\cdot\text{C(=O)-CR}^8\text{R}^{10}$, donde R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ son cada uno hidrógeno.

40 En una realización preferente, en compuestos de fórmula (I), y en particular en compuestos de uno cualquiera de los anteriores grupos "G1" a "G11", ---G---E--- es $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-CR}^8\text{R}^{10}$, donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se han definido antes.

45 En otra realización preferente, en compuestos de fórmula (I), y en particular en compuestos de uno cualquiera de los anteriores grupos "G1" a "G11", ---G---E--- es $\cdot\text{C(=O)-CR}^8\text{R}^{10}$ o $\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\text{-C(=O)}$, más preferentemente ---G---E--- es $\cdot\text{C(=O)-CR}^8\text{R}^{10}$, donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se han definido antes.

50 En otra realización preferente, en compuestos de fórmula (I), y en particular en compuestos de uno cualquiera de los anteriores grupos "G1" a "G11", ---G---E--- es $\cdot\text{CH}_2\text{-CH}_2$; $\cdot\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3)$; $\cdot\text{CH}_2\text{-C(CH}_3)_2$; $\cdot\text{CH}_2\text{-CH(CH}_2\text{OH)}$; $\cdot\text{CH}_2\text{-C(CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$; $\cdot\text{C(=O)-CH}_2$; $\cdot\text{C(=O)-CH(CH}_3)$; $\cdot\text{C(=O)-C(CH}_3)_2$;



Además, en algunas realizaciones, cuando ---G---E--- es $\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$, preferentemente puede ser de aplicación cualquiera de las siguientes restricciones:

- 5 a) cuando uno cualquiera o ambos R^7 y R^9 es diferente de hidrógeno, entonces al menos uno y preferentemente ambos R^8 y R^{10} son hidrógeno; o
- b) cuando uno cualquiera o ambos R^8 y R^{10} es diferente de hidrógeno, entonces al menos uno y preferentemente ambos R^7 y R^9 son hidrógeno; o
- 10 c) cuando dos sustituyentes de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son diferentes de hidrógeno, entonces R^7 o R^9 es uno de los citados dos sustituyentes, y R^8 o R^{10} es el otro de los citados dos sustituyentes; o
- d) preferentemente, cuando uno o dos sustituyentes de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son diferentes de hidrógeno, entonces los citados uno o dos sustituyentes se seleccionan de R^8 y R^{10} .
- 15

Además, en algunas realizaciones, cuando ---G---E--- es $\text{-CR}^7\text{=CR}^8\text{-}$, preferentemente puede ser de aplicación cualquiera de las siguientes restricciones:

- 20 a) cuando R^7 es diferente de hidrógeno, entonces R^8 es hidrógeno; o
- b) cuando R^8 es diferente de hidrógeno, entonces R^7 es hidrógeno.

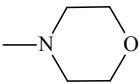
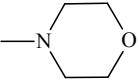
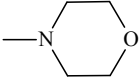
En otra realización, cuando ---G---E--- es $\text{-C(=O)-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$, al menos uno de R^8 y R^{10} es hidrógeno.

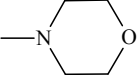
25

En otra realización, cuando ---G---E--- es $\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-C(=O)-}$, al menos uno de R^7 y R^9 es hidrógeno.

La tabla 1 enumera varios ejemplos no limitantes de grupos ---G---E--- adecuados en el presente documento:

Ej.	G	E	R^7	R^9	R^8	R^{10}
1	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-H	-H	-H	-H
2	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-H	-H	-CH_3	-H
3	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-H	-H	-CH_3	-CH_3
4	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-H	-H	$\text{-CH}_2\text{CH}_3$	-H
5	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-H	-H	$\text{-CH}_2\text{CH}_3$	-CH_3
6	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-H	-H	$\text{-CH}_2\text{CH}_3$	$\text{-CH}_2\text{CH}_3$
7	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-CH_3	-H	-H	-H
8	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	$\text{-CH}_2\text{CH}_3$	-H	-H	-H
9	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-H	-H	-CF_3	-H
10	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-H	-H	-CF_3	-CF_3
11	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-CF_3	-H	-H	-H
12	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-CF_3	-CF_3	-H	-H
13	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-H	-H	-F	-H
14	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-H	-H	-F	-F
15	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-H	-H	-Cl	-H
16	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-H	-H	-Cl	-Cl
17	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-F	-H	-H	-H
18	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-Cl	-H	-H	-H
19	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-H	-H	$\text{-CH}_2\text{OH}$	-H
20	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-H	-H	$\text{-CH}_2\text{OH}$	-CH_3
21	$\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-}$	$\text{-CR}^8\text{R}^{10}\text{-}$	-H	-H	$\text{-CH}_2\text{OH}$	$\text{-CH}_2\text{OH}$

22	$\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	$\cdot\text{CH}_2\text{OH}$	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{H}$
23	$\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{OCH}_3$	$\cdot\text{H}$
24	$\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{OCH}_3$	$\cdot\text{CH}_3$
25	$\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{OCH}_3$	$\cdot\text{OCH}_3$
26	$\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	$\cdot\text{OCH}_3$	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{H}$
27	$\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{H}$		$\cdot\text{H}$
28	$\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$		$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{H}$
29	$\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{H}$	R^8 y R^{10} forman juntos: $\cdot(\text{CH}_2)_m\cdot$, siendo m 2, 3, 4, 5 o 6	
30	$\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	R^7 y R^9 forman juntos: $\cdot(\text{CH}_2)_m\cdot$, siendo m 2, 3, 4, 5 o 6		$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{H}$
31	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{H}$
32	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{CH}_3$	$\cdot\text{H}$
33	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{CH}_3$	$\cdot\text{CH}_3$
34	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\cdot\text{H}$
35	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\cdot\text{CH}_3$
36	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\cdot\text{CH}_2\text{CH}_3$
37	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{CF}_3$	$\cdot\text{H}$
38	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{CF}_3$	$\cdot\text{CF}_3$
39	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{F}$	$\cdot\text{H}$
40	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{F}$	$\cdot\text{F}$
41	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{Cl}$	$\cdot\text{H}$
42	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{Cl}$	$\cdot\text{Cl}$
43	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{CH}_2\text{OH}$	$\cdot\text{H}$
44	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{CH}_2\text{OH}$	$\cdot\text{CH}_3$
45	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{CH}_2\text{OH}$	$\cdot\text{CH}_2\text{OH}$
46	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{OCH}_3$	$\cdot\text{H}$
47	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{OCH}_3$	$\cdot\text{CH}_3$
48	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		$\cdot\text{OCH}_3$	$\cdot\text{OCH}_3$
49	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/			$\cdot\text{H}$
50	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CR}^8\text{R}^{10}\cdot$	/		R^8 y R^{10} forman juntos: $\cdot(\text{CH}_2)_m\cdot$, siendo m 2, 3, 4, 5 o 6	
51	$\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\cdot$	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{H}$	/	
52	$\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\cdot$	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CH}_3$	$\cdot\text{H}$	/	
53	$\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\cdot$	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CH}_3$	$\cdot\text{CH}_3$	/	
54	$\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\cdot$	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\cdot\text{H}$	/	
55	$\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\cdot$	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\cdot\text{CH}_3$	/	
56	$\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\cdot$	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\cdot\text{CH}_2\text{CH}_3$	/	
57	$\cdot\text{CR}^7\text{R}^9\cdot$	$\cdot\text{C}(=\text{O})\cdot$	$\cdot\text{CF}_3$	$\cdot\text{H}$	/	

58	-CR ⁷ R ⁹ -	-C(=O)-	-CF ₃	-CF ₃		
59	-CR ⁷ R ⁹ -	-C(=O)-	-F	-H		
60	-CR ⁷ R ⁹ -	-C(=O)-	-F	-F		
61	-CR ⁷ R ⁹ -	-C(=O)-	-Cl	-H		
62	-CR ⁷ R ⁹ -	-C(=O)-	-Cl	-F		
63	-CR ⁷ R ⁹ -	-C(=O)-	-Cl	-Cl		
64	-CR ⁷ R ⁹ -	-C(=O)-	-CH ₂ OH	-H		
65	-CR ⁷ R ⁹ -	-C(=O)-	-CH ₂ OH	-CH ₃		
66	-CR ⁷ R ⁹ -	-C(=O)-	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH		
67	-CR ⁷ R ⁹ -	-C(=O)-	-OCH ₃	-H		
68	-CR ⁷ R ⁹ -	-C(=O)-	-OCH ₃	-CH ₃		
69	-CR ⁷ R ⁹ -	-C(=O)-	-OCH ₃	-OCH ₃		
70	-CR ⁷ R ⁹ -	-C(=O)-	-NC(=O)CH ₃	-H		
71	-CR ⁷ R ⁹ -	-C(=O)-	-NC(=O)CH ₃	-CH ₃		
72	-CR ⁷ R ⁹ -	-C(=O)-		-H		
73	-CR ⁷ R ⁹ -	-C(=O)-	R ⁷ y R ⁹ forman juntos: -(CH ₂) _m -, siendo m 2, 3, 4, 5 o 6			

5 Con una cualquiera de las opciones enumeradas en la tabla 1, -D- puede ser -O-, -CHR²⁰-, o -NR²⁰- donde R²⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo y alquilo C₁₋₆-carbonilo, preferentemente R²⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, más preferentemente R²⁰ es hidrógeno; e incluso más preferentemente -D- es -O-.

Así, grupos preferentes de compuestos a modo de ejemplo consisten en los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, en los que:

10 n es 2; cada R¹ es hidrógeno; s es 0; t es 0; R² se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆ preferentemente perhaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-carbonilamino y morfolinilo; R³ es hidrógeno; -D- es -O- o -NR²⁰- donde R²⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; $\text{---}Q\text{---}Y\text{---}$ es -CR¹⁹=C< donde R¹⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; R⁶ es hidrógeno; Z es un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) y (a-5); R¹¹ o R¹² se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, hidroxil y hidroxialquilo C₁₋₆; R¹³ es hidrógeno; y $\text{---}G\text{---}E\text{---}$ es -CR⁷=CR⁸-, -CR⁷R⁹-CR⁸R¹⁰-, -C(=O)-CR⁸R¹⁰- o -CR⁷R⁹-C(=O)-, más preferentemente $\text{---}G\text{---}E\text{---}$ es -CR⁷R⁹-CR⁸R¹⁰- o -C(=O)-CR⁸R¹⁰-,

donde R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ se seleccionan cada uno de forma independiente de:

20 hidrógeno, halo, hidroxil, ciano;

polihaloalquilo C₁₋₆ preferentemente perhaloalquilo C₁₋₆;

25 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, hidroxialquil C₁₋₆-carbonilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆-carbonilamino, mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y piperazinilo, cualquiera de los citados grupos opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de halo, hidroxil, ciano, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo y alquilo C₁₋₆;

o donde cualquiera de R⁷ y R⁹ juntos, o R⁸ y R¹⁰ juntos forman un radical bivalente -(CH₂)_m-, siendo m 2, 3, 4, 5 o 6;

35 más preferentemente donde R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ se seleccionan cada uno de forma independiente de:

hidrógeno, halo, hidroxilo;

perhaloalquilo C₁₋₆;

5 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, aril-alquiloxi C₁₋₆, heteroarilalquiloxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆-carbonilamino y morfolinilo, cualquiera de los citados grupos opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo y alquiloxi C₁₋₆;

10 o donde cualquiera de R⁷ y R⁹ juntos, o R⁸ y R¹⁰ juntos forman un radical bivalente -(CH₂)_m, donde m es 2, 3, 4, 5 o 6.

Otros grupos preferentes a modo de ejemplo de compuestos consisten en los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, en los que:

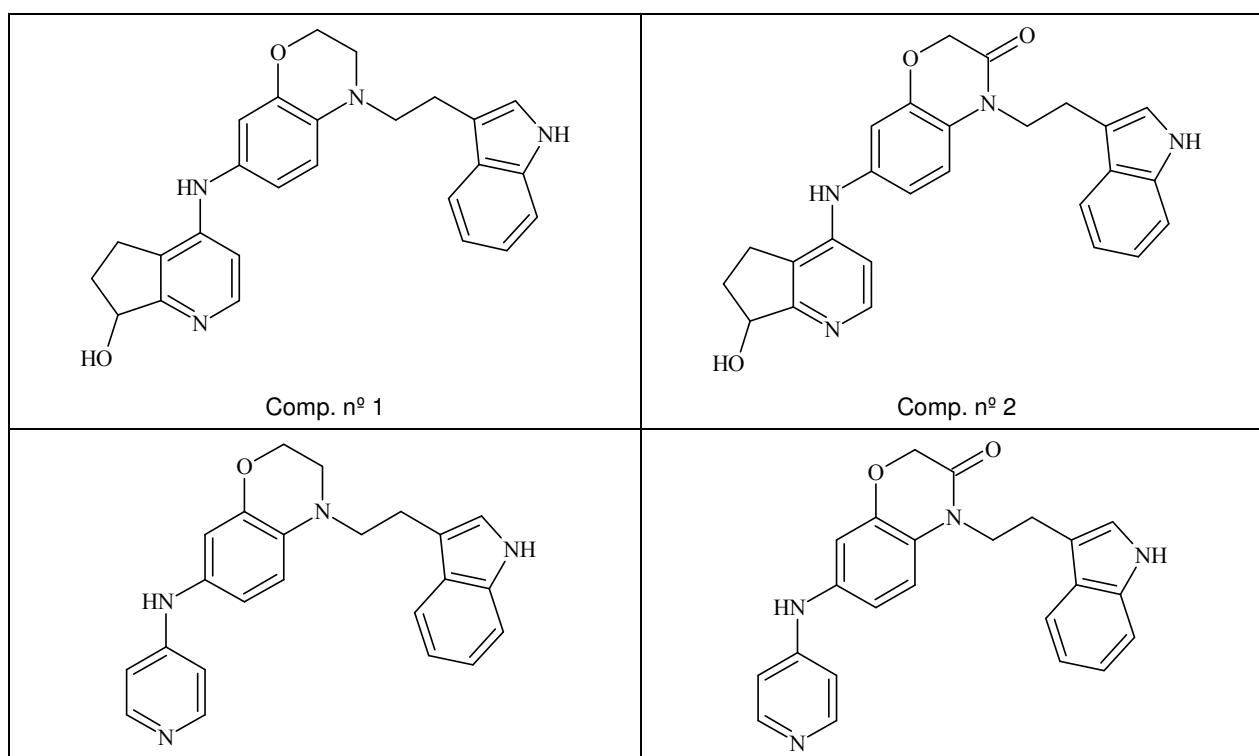
15 n es 2; cada R¹ es hidrógeno; s es 0; t es 0; R² se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆ preferentemente perhaloalquilo C₁₋₆, y alquiloxi C₁₋₆; R³ es hidrógeno; -D- es -O- o -NH-, preferentemente -D- es -O-; —Q⁻⁻⁻⁻⁻Y< es -CH=C<; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆; R⁶ es hidrógeno; Z es un radical seleccionado de (a-1), (a-2) y (a-4), preferentemente Z es (a-2) o (a-4), incluso más
20 preferentemente Z es (a-4); R¹¹ o R¹² se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, hidroxilo e hidroxialquilo C₁₋₆; y —G⁻⁻⁻⁻⁻E— es -CR⁷=CR⁸-, -CR⁷R⁹-CR⁸R¹⁰-, -C(=O)-CR⁸R¹⁰- o -CR⁷R⁹-C(=O)-, más preferentemente —G⁻⁻⁻⁻⁻E— es -CR⁷R⁹-CR⁸R¹⁰- o -C(=O)-CR⁸R¹⁰-, donde R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆,
25 hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆-carbonilamino y morfolinilo, o donde cualquiera de R⁷ y R⁹ juntos, o R⁸ y R¹⁰ juntos forman un radical bivalente -(CH₂)_m, siendo m 2, 3, 4, 5 o 6;

más preferentemente donde R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, o donde cualquiera de R⁷ y R⁹ juntos, o R⁸ y R¹⁰ juntos forman un radical bivalente -(CH₂)_m, siendo m 2, 3, 4, 5 o 6;

30 también preferentemente donde cada R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ es hidrógeno.

La tabla 2 enumera ejemplos preferentes aunque no limitantes de compuestos de fórmula (I) que se prepararon en la presente invención.

35 Tabla 2.



Comp. nº 3	Comp. nº 4
------------	------------

Se prefieren de forma particular los compuestos números 1 y 2, más preferentemente el compuesto nº 1, que puede conseguir efectos biológicos deseados especialmente notables.

- 5 Otros compuestos preferentes son los compuestos números 22, 13, 25, 34, 27, 5, 12, 11, que pueden conseguir efectos biológicos deseados especialmente notables. Así, compuestos preferentes se seleccionan de:

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isómera de los mismos;

10

una forma *N*-óxido de los mismos, una sal de adición de los mismos o un solvato de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos se pueden preparar de forma convencional. Los materiales de partida y algunos de los intermedios son compuestos conocidos y están disponibles de forma comercial o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales de reacción que son por lo general conocidos en la técnica.

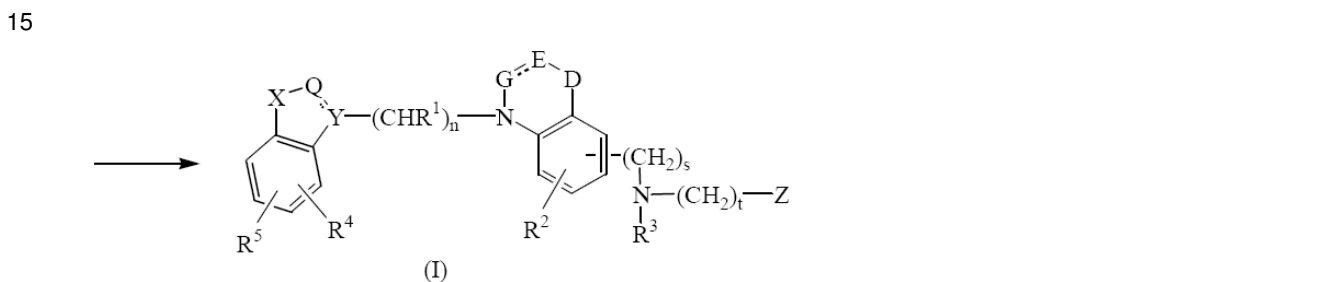
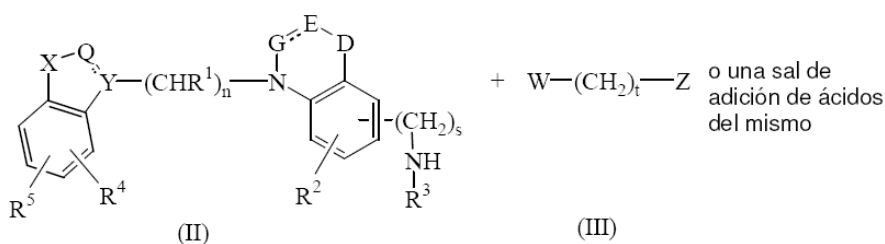
15

A continuación se describirán con más detalle una serie de tales procedimientos de preparación. Otros procedimientos para obtener compuestos finales de fórmula (I) se describen en los ejemplos.

20

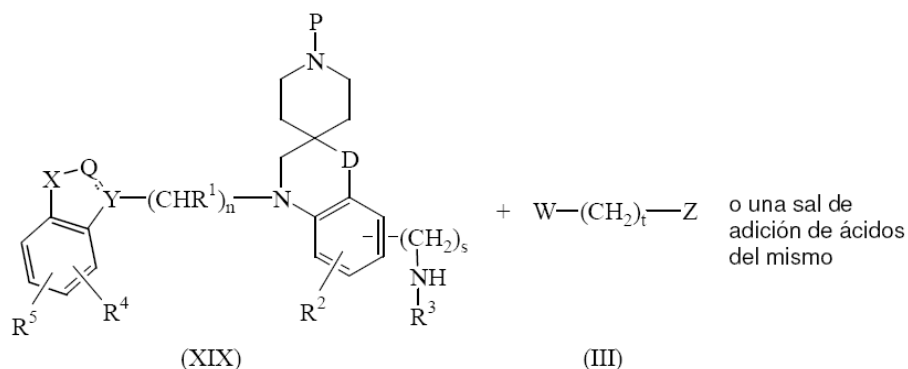
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un intermedio de fórmula (III) o una sal de adición de ácidos apropiada de los mismos, donde W es un grupo saliente

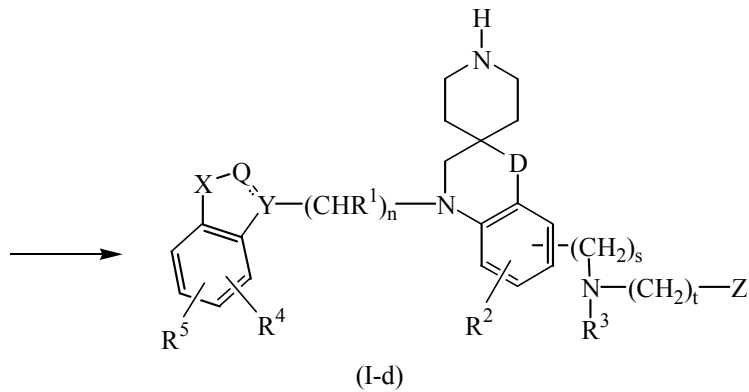
apropiado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo, o un radical a sulfonilo tal como metilsulfonilo, 4-metilfenilsulfonilo y similares. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, 2-metoxi-etanol, propanol, butanol y similares; un éter, por ejemplo, 1,4-dioxano opcionalmente mezclado con ácido clorhídrico, 1,1'-oxibispropano y similares; una cetona, por ejemplo, 4-metil-2-pentanona; o *N,N*-dimetilformamida, nitrobenzono, acetonitrilo, ácido acético y similares. La adición de una base apropiada tal como, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo o una base orgánica, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletanamina o carbonato sódico, se puede utilizar para neutralizar el ácido que se libera durante el curso de la reacción. Para promover la reacción se puede añadir una pequeña cantidad de un yoduro metálico apropiado, por ejemplo, yoduro sódico o potásico. La agitación puede mejorar la velocidad de reacción. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente a una temperatura que varía de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción y, si se desea, la reacción se puede llevar a cabo a una mayor temperatura.



La reacción anterior también se puede usar para preparar compuestos de fórmula (I) en la que ---G---E--- es

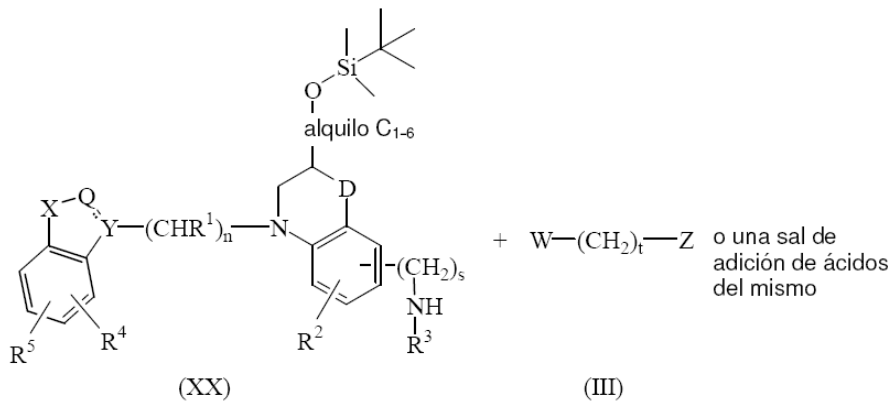
20 $\text{---CR}^7\text{R}^9\text{---CR}^8\text{R}^{10}\text{---}$, donde R^8 y R^{10} juntos forman un radical bivalente $\text{---(CH}_2\text{)}_2\text{NR}^{21}\text{---(CH}_2\text{)}_2\text{---}$, donde R^{21} representa hidrógeno y R^7 y R^9 representan hidrógeno, en el presente documento referidos como compuestos de fórmula (I-d), partiendo del correspondiente intermedio de fórmula (XIX) en el que P representa un grupo protector adecuado, por ejemplo, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo



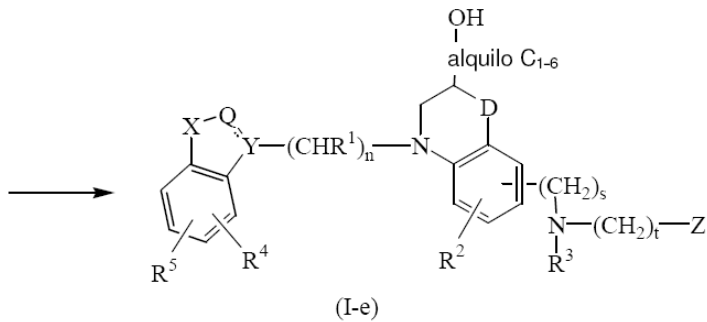


La reacción anterior también se puede usar para preparar compuestos de fórmula (I) en la que ---G---E--- es

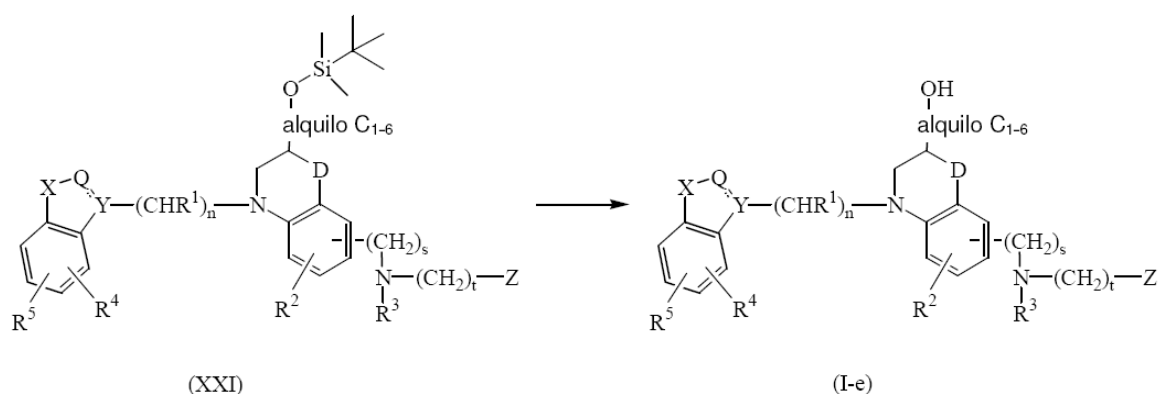
- 5 $\text{---CR}^7\text{R}^9\text{---CR}^8\text{R}^{10}\text{---}$, donde R^8 representa hidroxialquilo C_{1-6} y R^7 , R^9 y R^{10} representan hidrógeno, a los que se hace referencia en el presente documento como compuestos de fórmula (I-e), partiendo del correspondiente intermedio de fórmula (XX).



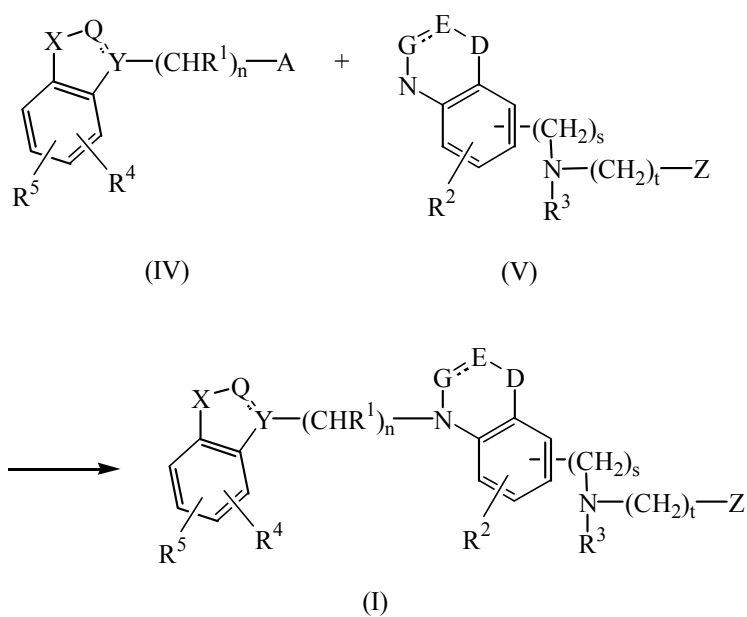
10



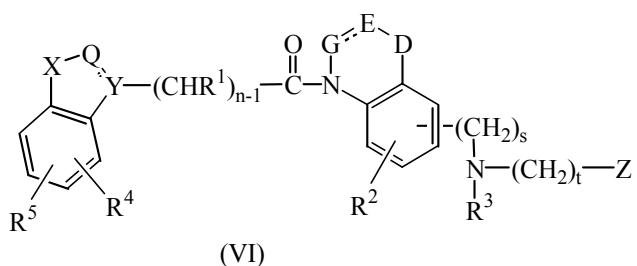
- 15 Los compuestos de fórmula (I-e) también se pueden preparar haciendo reaccionar el correspondiente intermedio de fórmula (XXI) con un agente de desprotección adecuado para el grupo funcional alcohol, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano.

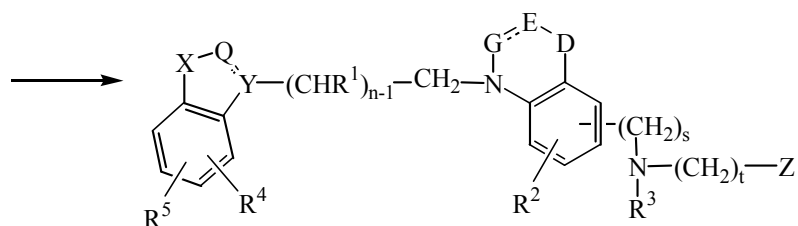


Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IV), en la que A es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo, o un radical sulfoniloxi tal como metilsulfoniloxi, 4-metilfenilsulfoniloxi y similares, con un intermedio de fórmula (V). La adición de una base apropiada tal como, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo o una base orgánica, por ejemplo, carbonato de cesio, se puede utilizar para neutralizar el ácido que se libera durante el curso de la reacción. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, y similares.



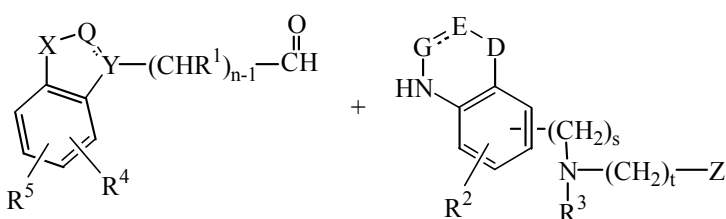
Los compuestos de fórmula (I), en la que $-(CHR^1)_n$ es $(CHR^1)_{n-1}CH_2$, a los que se hace referencia en el presente documento como compuestos de fórmula (I-a), se pueden preparar reduciendo un intermedio de fórmula (VI) con hidruro de litio y aluminio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.





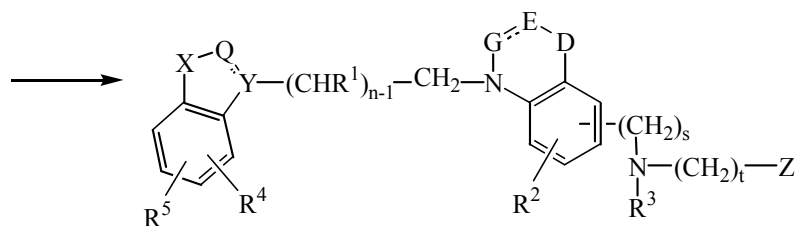
(I-a)

5 Los compuestos de fórmula (I-a) también se pueden preparar haciendo reaccionar un carboxaldehído apropiado de fórmula (VII), con un intermedio de fórmula (V), en presencia de un reactivo reductor apropiado, tal como borohidruro sódico, por ejemplo, tetrahidroborato sódico o cianotrihidroborato soportado en polímero, en un disolvente adecuado tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, y un ácido, por ejemplo, ácido acético.



(VII)

(V)



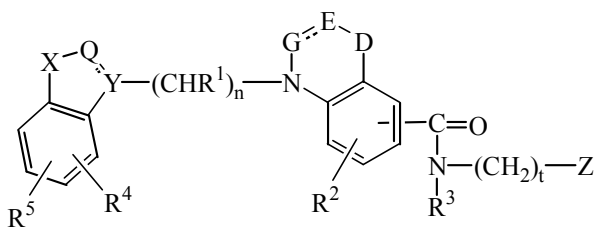
(I-a)

10

De idéntico modo, se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) en la que t es 1, a los que se hace referencia en el presente documento como compuestos de fórmula (I-b), haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un carboxaldehído apropiado de fórmula HC(=O)Z.

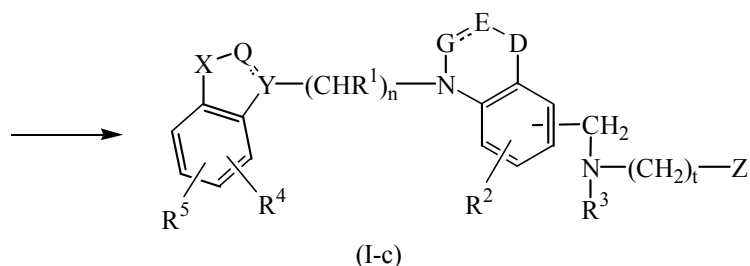
15

Los compuestos de fórmula (I), en la que s es 1, a los que se hace referencia en el presente documento como compuestos de fórmula (I-c), se pueden preparar reduciendo un intermedio de fórmula (VIII) con hidruro de litio y aluminio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

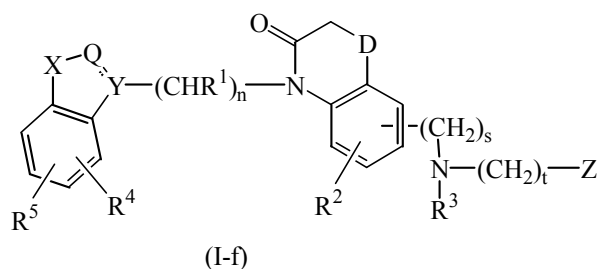


(VIII)

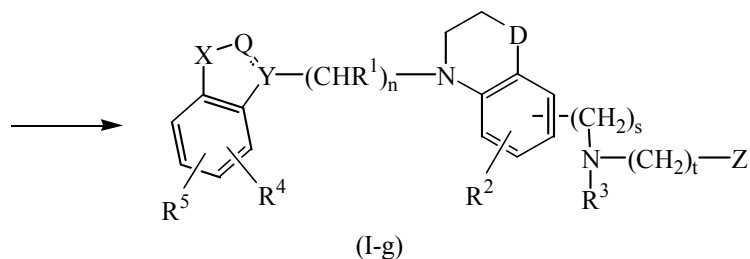
20



5 Los compuestos de fórmula (I) en la que ---G---E--- es $\text{-C(=O)-CR}^8\text{R}^{10}$, representando R^8 y R^{10} hidrógeno, a los que se hace referencia en el presente documento como compuestos de fórmula (I-f), se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que ---G---E--- es $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, a los que se hace referencia en el presente documento como compuestos de fórmula (I-g), por reacción con un agente reductor adecuado, por ejemplo, complejo de tetrahidrofurano-trihidrobórano.

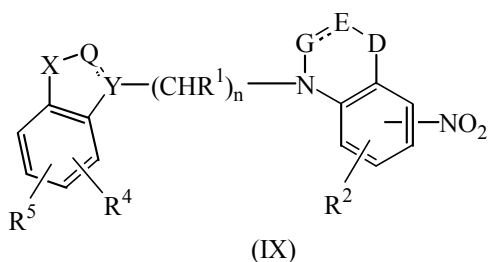


10

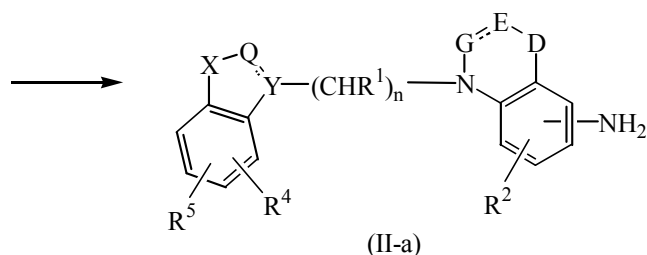


15 Los compuestos de fórmula (I) y sus intermedios se pueden interconvertir también entre sí mediante reacciones conocidas en la técnica o transformaciones de grupos funcionales. Ya se han descrito antes en el presente documento una serie de tales transformaciones. Otros ejemplos son hidrólisis de ésteres carboxílicos a los correspondientes ácidos carboxílicos o alcoholes; hidrólisis de amidas a los correspondientes ácidos carboxílicos o aminas; hidrólisis de nitrilos a las correspondientes amidas; se pueden reemplazar grupos amino o imidazol o fenilo por un hidrógeno por reacciones de diazotación y posterior reemplazo del grupo diazo por hidrógeno conocidas en la técnica; los alcoholes se pueden convertir en ésteres y éteres; las aminas primarias se pueden convertir en aminas secundarias o terciarias; los dobles enlaces se pueden hidrogenar al enlace sencillo correspondiente; se puede convertir un radical yodo o un grupo fenilo en un grupo éster por inserción de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio adecuado; etc.

25 Los Intermedios de fórmula (II), en la que s es 0 y R^3 es hidrógeno, a los que se hace referencia en el presente documento como intermedios de fórmula (II-a), se pueden preparar por una reducción nitro a amina partiendo de un intermedio de fórmula (IX), en presencia de un catalizador metálico tal como níquel Raney o paladio sobre carbón (Pd/C), y un reductor apropiado tal como hidrógeno, en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol o tetrahidrofurano.

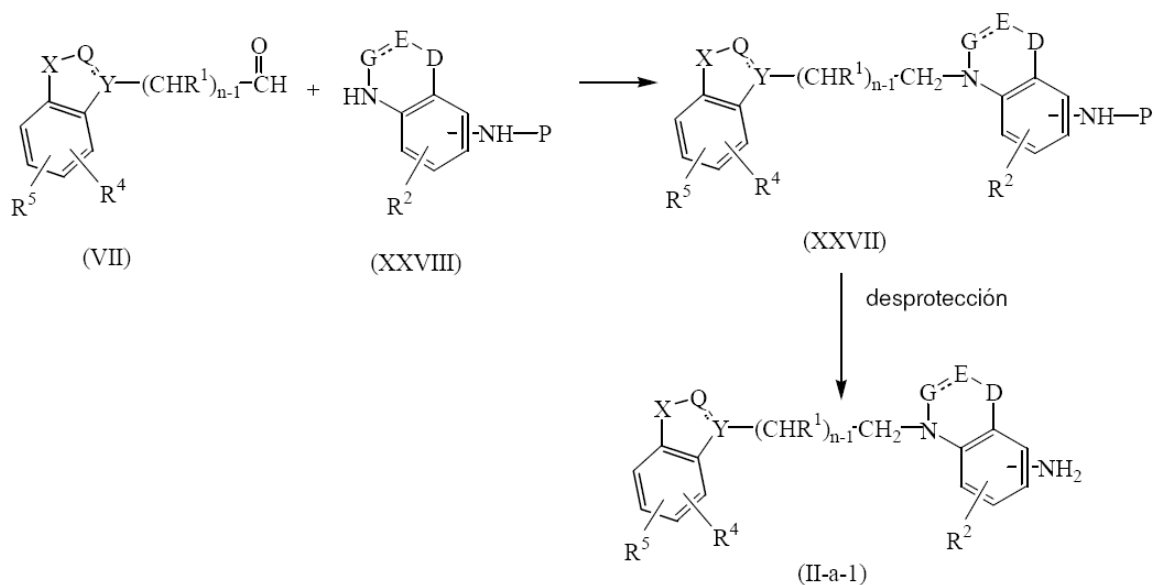


30



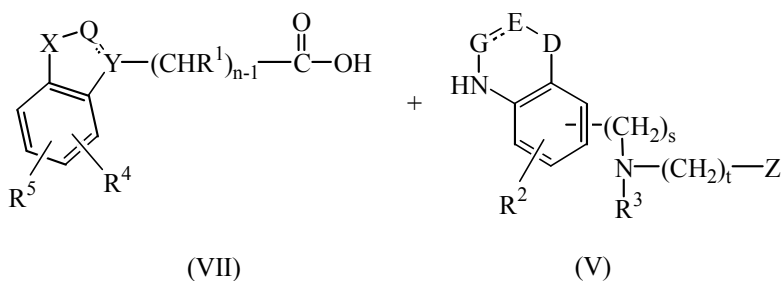
Los Intermedios de fórmula (II-a) en la que $-(CHR^1)_n$ es $(CHR^1)_{n-1}CH_2$, a los que se hace referencia en el presente documento como intermedios de fórmula (II-a-1), también se pueden preparar por desprotección de un intermedio de fórmula (XXVII) en la que P representa un grupo protector adecuado, por ejemplo, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico, y un disolvente adecuado, por ejemplo, dioxano. El intermedio de fórmula (XXVII) se puede preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VII) con un intermedio de fórmula (XXVIII) en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo, cianotrihidroborato sódico.

10

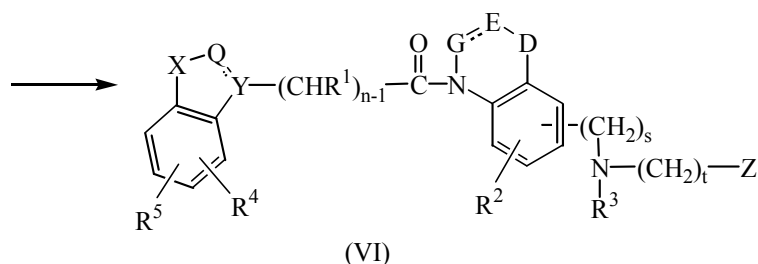


Los intermedios de fórmula (VI) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VII) con un intermedio de fórmula (V) en presencia de agentes deshidratantes apropiados tales como monohidrato de N'-(etilcarbonimidiloil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (EDC) y 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBT). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de diclorometano y tetrahidrofurano.

15

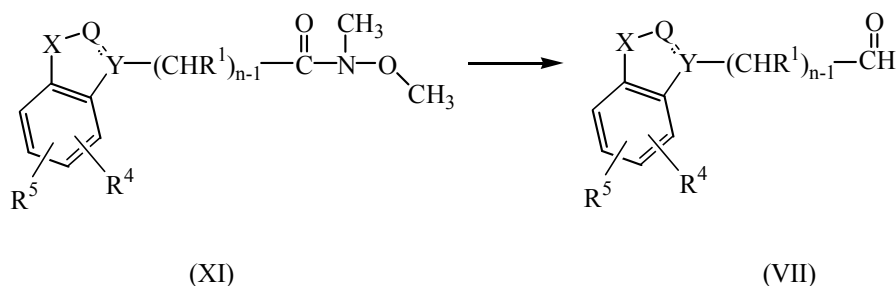


20



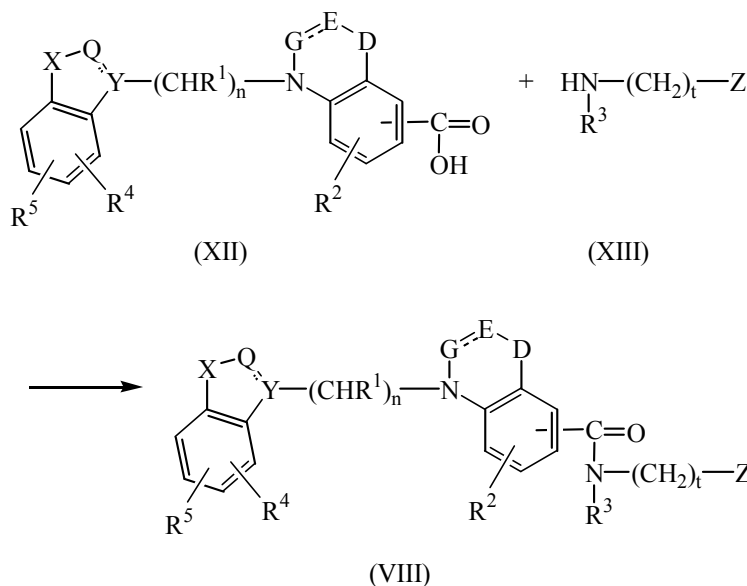
Los intermedios de fórmula (VII) se pueden preparar haciendo reaccionar intermedios de fórmula (XI) con hidruro de litio y aluminio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

5



Los intermedios de fórmula (VIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XII) con un intermedio de fórmula (XIII) en presencia de un agente deshidratante adecuado tal como yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y trietilamina en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo.

10

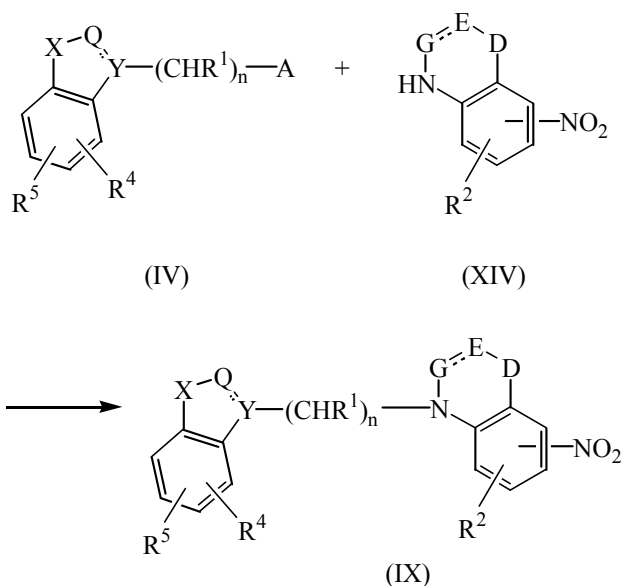


15

Los intermedios de fórmula (IX) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IV) en la que A es un grupo saliente apropiado como antes, con un intermedio de fórmula (XIV) en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, y similares, preferentemente en presencia de una base adecuada, por ejemplo, Cs₂CO₃.

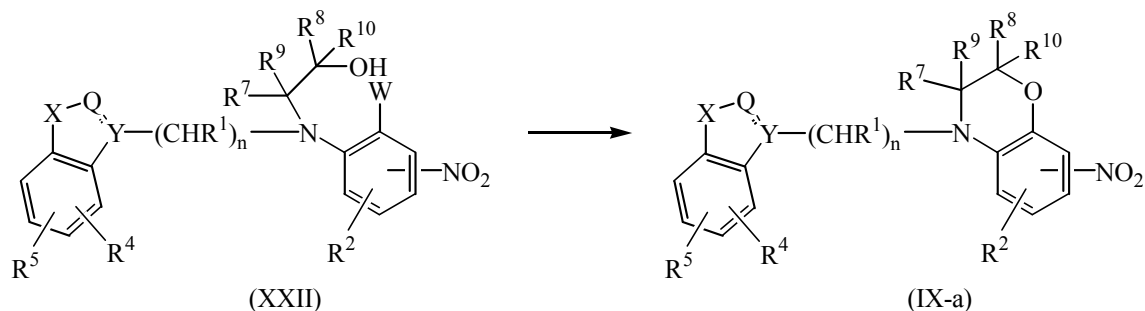
20

Los intermedios de fórmula (IX) en la que ---G---E--- es $\text{-C(=O)-CR}^8\text{R}^{10}$ o $\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-C(=O)-}$, se pueden convertir en un intermedio de fórmula (IX) en la que ---G---E--- es $\text{-CH}_2\text{-CR}^8\text{R}^{10}$ o $\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-CH}_2\text{-}$, por reacción con un agente reductor adecuado, por ejemplo, complejo de tetrahidrofurano-trihidrobórano.

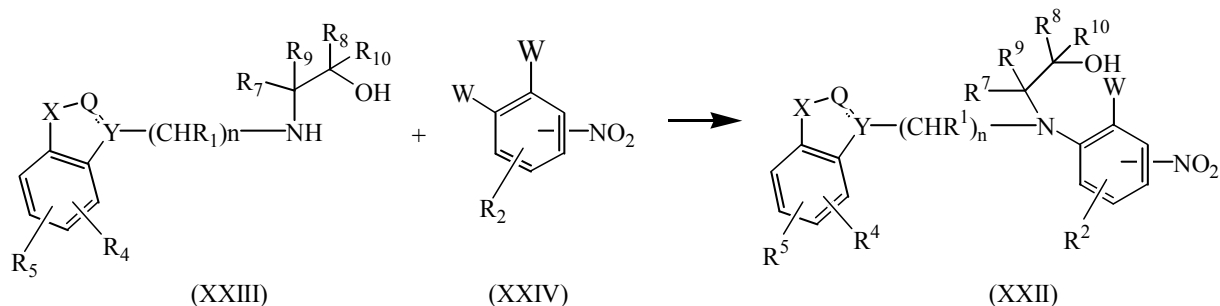


5 Los intermedios de fórmula (IX) en la que D es O y ---G---E--- es $\text{-CR}^7\text{R}^9\text{-CR}^8\text{R}^{10}$, a los que se hace referencia en el presente documento como intermedios de fórmula (IX-a), también se pueden preparar por ciclación de un intermedio de fórmula (XXII) en la que W es como se ha definido antes, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, hidruro sódico o hidróxido potásico, y un disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilsulfóxido.

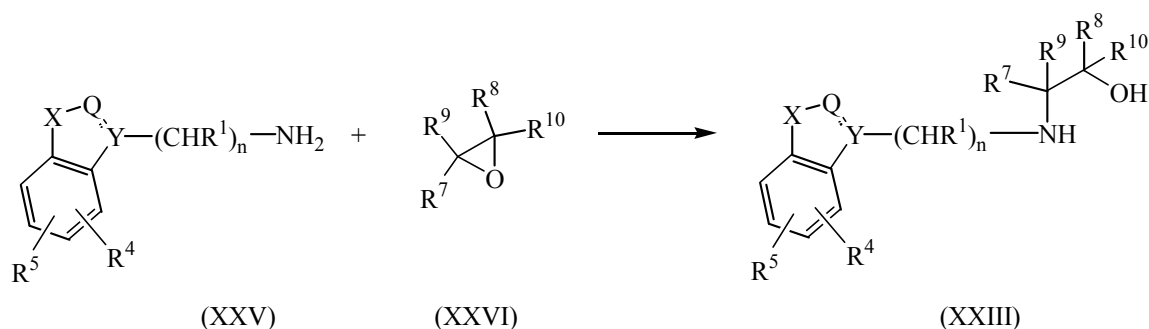
10



15 Los intermedios de fórmula (XXII) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XXIII) con un intermedio de fórmula (XXIV) siendo W como se ha definido antes, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, *N,N*-dimetilsulfóxido. La adición de una base adecuada, por ejemplo, bicarbonato sódico, se puede utilizar para neutralizar el ácido que se libera durante el curso de la reacción.

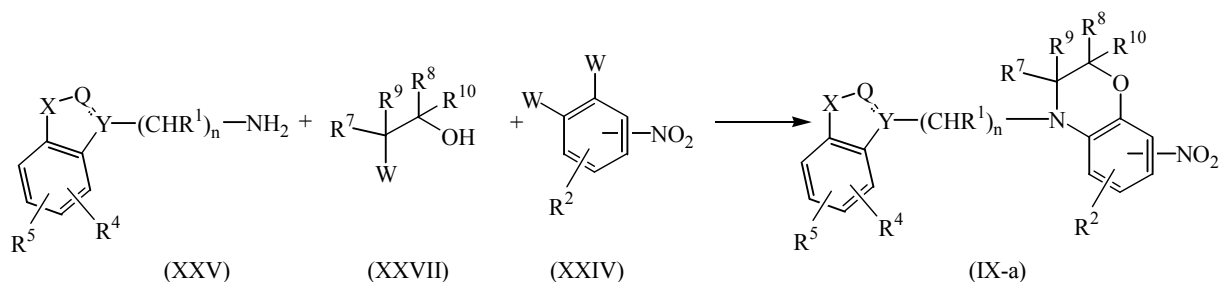


20 Los intermedios de fórmula (XXIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XXV) con un intermedio de fórmula (XXVI) en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.

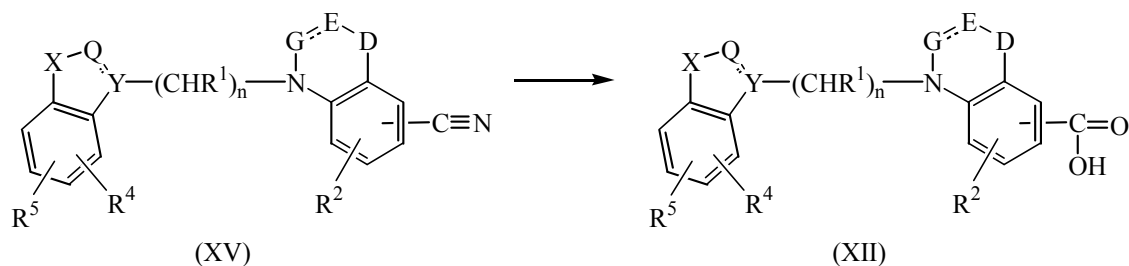


Los intermedios de fórmula (XXVI), en la que R⁷ y R⁹ son hidrógeno, se pueden preparar haciendo reaccionar R⁸ R¹⁰ con yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base adecuada, por ejemplo, hidróxido potásico o hidruro sódico, y un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilsulfóxido.

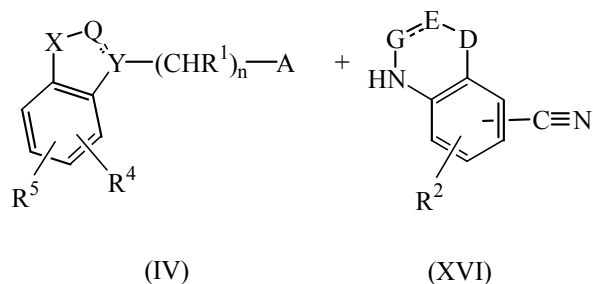
Los intermedios de fórmula (IX-a) también se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XVII) en la que W es como se ha definido antes, con un intermedio de fórmula (XXV) en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, *N,N*-dimetilsulfóxido, luego por adición de un intermedio de fórmula (XXIV) y una base adecuada, por ejemplo, bicarbonato sódico o hidróxido potásico.

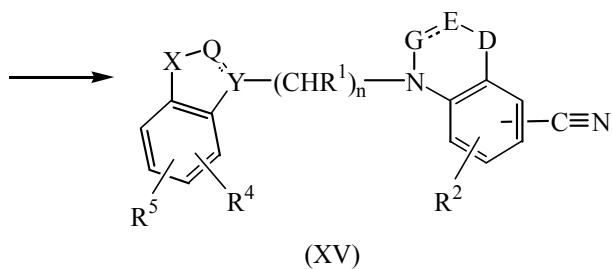


Los intermedios de fórmula (XII) se pueden preparar convirtiendo un intermedio de fórmula (XV) en presencia de hidróxido sódico y agua, en un disolvente adecuado, tal como etanol.



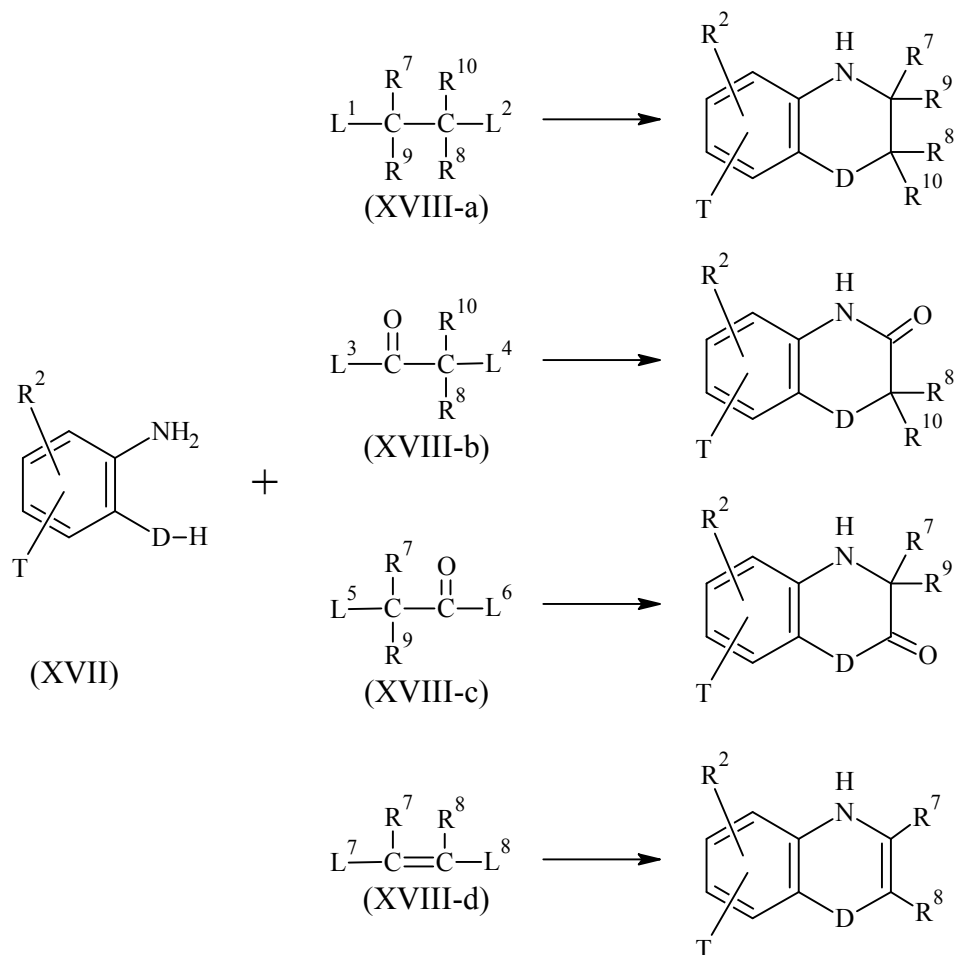
Los intermedios de fórmula (XV) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IV) en la que A es un grupo saliente apropiado como antes, con un intermedio de fórmula (XVI) en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, y similares.





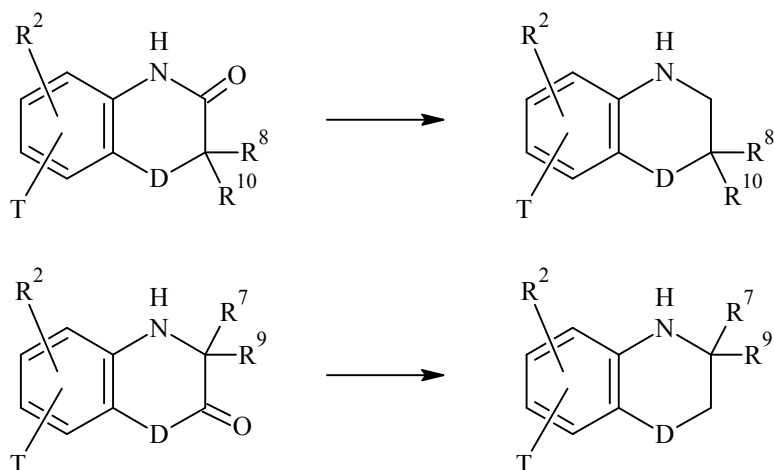
Los intermedios de cualquiera de las fórmulas (V), (XIV) o (XVI) se pueden preparar *inter alia* por ciclocondensación de un intermedio de fórmula (XVII) en la que T es cualquiera de $-(CH_2)_s-NR^3-(CH_2)_t-Z$, $-NO_2$ o $-CN$, respectivamente, y -DH es $-OH$ o $-NH_2$, con cualquier intermedio de fórmula (XVIII-a), (XVIII-b), (XVIII-c) o (XVIII-d) en la que L^1 a L^8 son cada uno independientemente un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo o alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metilo, más preferentemente cloro o bromo, preferentemente en presencia de una base, por ejemplo, K_2CO_3 , para neutralizar el ácido formado durante la reacción, en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida.

10



Los intermedios de cualquiera de las fórmulas (V), (XIV) o (XVI) en las que ---G---E--- es $-CH_2-CR^8R^{10}-$ o $-CR^7R^9-CH_2-$ se pueden preparar a partir de los correspondientes intermedios de cualquiera de las fórmulas (V), (XIV) o (XVI) en las que ---G---E--- es $-C(=O)-CR^8R^{10}-$ o $-CR^7R^9-C(=O)-$, respectivamente, en presencia de un reactivo reductor apropiado, tal como borohidruro, en un disolvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol.

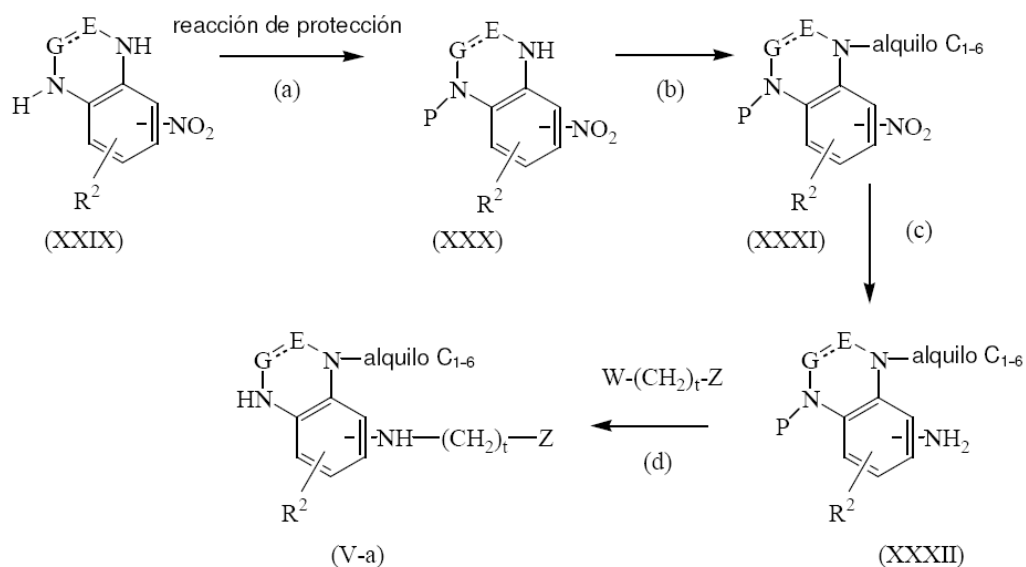
15



5 donde T es cualquiera de $-(CH_2)_s-NR^3-(CH_2)_t-Z$, $-NO_2$ o $-CN$.

Los intermedios de fórmula (V) en la que D es *N*-alquilo C_{1-6} y R^3 es hidrógeno y s es 0, a los que se hace referencia en el presente documento como intermedios de fórmula (V-a), también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción en el que, en la etapa (a) se protege un intermedio de fórmula (XXIX) con un grupo protector adecuado, por ejemplo, alquiloxi C_{1-6} -carbonilo, por reacción con, por ejemplo, dicarbonato de di-*tert*-butilo, en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, y una base adecuada, por ejemplo, trietilamina o 4-dimetilaminopiridina, dando lugar a un intermedio de fórmula (XXX) que se alquila en una etapa siguiente (b) a un intermedio de fórmula (XXXI) por reacción con un agente alquilante adecuado, por ejemplo, yoduro de alquilo C_{1-6} , en presencia de una base adecuada, por ejemplo, carbonato dipotásico, y un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo. En la etapa (c), se somete el intermedio de fórmula (XXXI) a hidrogenación a la correspondiente amina de fórmula (XXXII) en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, níquel Raney, y un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol. En la etapa (d), se hace reaccionar el intermedio de fórmula (XXXII) con un intermedio de fórmula (III) de acuerdo con el procedimiento de reacción descrito antes para compuestos de fórmula (II) partiendo de intermedios de fórmula (II) y (III) dando lugar a un intermedio de fórmula (V-a).

20



Los intermedios de fórmula (XXI) se pueden preparar de acuerdo con el protocolo de síntesis descrito antes para los compuestos de fórmula (I) pero partiendo del derivado de Si apropiado del intermedio (II). Este derivado de Si de fórmula (II) se puede preparar de acuerdo con los protocolos descritos antes para el intermedio (II).

25

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios pueden tener al menos un centro estereogénico en su estructura. Dicho centro estereogénico puede estar presente independientemente en una configuración R o S.

30

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios de la presente invención pueden

contener un átomo de carbono asimétrico. Tales compuestos preparados en los procedimientos descritos antes en el presente documento pueden ser generalmente mezclas racémicas de enantiómeros o diastereómeros, que se pueden separar unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereómeros se pueden separar por procedimientos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución en contracorriente, cromatografía de líquidos y procedimientos similares. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas convirtiendo primero dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; separando a continuación físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos, por ejemplo, por cristalización selectiva, cromatografía con fluidos supercríticos o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía de líquidos y procedimientos similares; y convirtiendo finalmente dichas sales o compuestos diastereoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. Las formas estereoquímicamente isómeras puras se pueden obtener también a partir de las formas estereoquímicamente isómeras puras de los intermedios y materiales de partida apropiados, con tal que las reacciones que tengan lugar se produzcan de forma estereoespecífica.

Los compuestos de fórmula (I), las sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, los *N*-óxidos y las formas estereoisómeras de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas en el sentido de que inhiben la interacción entre p53 y MDM2.

El término "MDM2" (Murine Double Minute2) se utiliza en este documento para hacer referencia a una proteína obtenida como resultado de la expresión del gen *mdm2*. Dentro del significado de este término, MDM2 abarca todas las proteínas codificadas por *mdm2*, mutantes de las mismas, secciones de proteínas alternativas de las mismas, y proteínas fosforiladas de las mismas. Adicionalmente, tal como se utiliza en este documento, el término "MDM2" incluye análogos de MDM2, por ejemplo, MDMx, conocido también como MDM4, y homólogos y análogos de MDM2 de otros animales, por ejemplo, el homólogo HMD2 humano o el análogo HDMX humano.

El término "inhibición de la interacción" o "inhibidor de la interacción" se utiliza en el presente documento para hacer referencia a la prevención o reducción de la asociación directa o indirecta de una o más moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores; o la prevención o reducción de la actividad normal de una o más moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores.

El término "inhibidor de la interacción de p53 con MDM2" o "inhibidor p53-MDM2" se utiliza en el presente documento para describir un agente que aumenta la expresión de p53 en el ensayo descrito en C.1. Este aumento puede estar causado por, pero sin carácter limitante, uno o más de los mecanismos de acción siguientes:

- inhibición de la interacción entre p53 y MDM2,

- asociación directa con el MDM2 o la proteína p53,

- interacciones con dianas situadas aguas arriba o aguas abajo, por ejemplo, quinasas, o actividades enzimáticas implicadas en la ubiquitinación o modificación SUMO,

- secuestro o transporte de MDM2 y p53 a compartimientos celulares diferentes,

- modulación de las proteínas que se asocian con MDM2, por ejemplo (pero sin carácter limitante), p63, p73, E2F-1, Rb, p21waf1, o cip1, HIF1 alfa, Foxo3A, p14ARF,

- regulación descendente o interferencia con la expresión de MDM2 y/o la actividad de MDM2, por ejemplo por (pero sin carácter limitante), impacto en su localización celular, modificación posterior a la traducción, exportación nuclear, actividad de ubiquitina-ligasa o interferencia con la unión de MDM2 con el proteasoma, modulación de la interacción MDM2-proteasoma,

- estabilización directa o indirecta de la proteína p53, por ejemplo, por mantenimiento de la misma en su forma estructural funcional, o previniendo el plegado defectuoso,

- aumento de la expresión de p53 o expresión de miembros de la familia p53, por ejemplo, p63 y p73,

- aumento de la actividad de p53, por ejemplo (pero sin carácter limitante) por mejora de su actividad de transcripción y/o

- aumento de la expresión de genes y proteínas de la vía de señalización de p53, por ejemplo (pero sin carácter limitante) p21waf1, cip1, MIC-1 (GDF-15), PIG-3, Bax, Puma, Noxa y ATF-3.

Por consiguiente, la presente invención divulga los compuestos de fórmula (I) para uso como medicamento, en particular para el tratamiento de cáncer o enfermedades relacionadas, para inhibir el crecimiento tumoral, para inhibir la interacción entre MDM2 y p53, para modular la interacción MDM2-proteasoma.

Adicionalmente, la invención también se refiere al uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por una interacción p53-MDM2, donde dicho compuesto es un compuesto de fórmula (I).

5 El término “tratar” o “tratamiento”, tal como se utiliza en el presente documento, abarca cualquier tratamiento de una enfermedad y/o afección en un animal, particularmente un humano, e incluye: (i) prevención de que se presente una enfermedad y/o afección en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad y/o afección pero no le ha sido diagnosticada todavía; (ii) inhibición de la enfermedad y/o afección, es decir, detención de su desarrollo; (iii) alivio de la enfermedad y/o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad y/o afección.

10 Con el término “un trastorno mediado por una interacción p53-MDM2” se da a entender cualquier afección no deseada o perjudicial que da como resultado o es en sí misma resultado de la inhibición de la interacción entre la proteína MDM2 y p53 u otras proteínas celulares que inducen apoptosis, inducen la muerte celular, o regulan el ciclo celular.

15 Esta invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno mediado por una interacción p53-MDM2 administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, a un individuo, por ejemplo, un mamífero (y más particularmente un ser humano) que precisa dicho tratamiento.

20 Los compuestos de la invención pueden tener efectos antiproliferativos en células tumorales, aun cuando dichas células estén desprovistas de p53 funcional. De modo más particular, los compuestos de la invención pueden tener efectos antiproliferativos en tumores con p53 de tipo salvaje o mutante y/o en tumores que sobreexpresan MDM2.

25 Así pues, esta invención proporciona también un procedimiento para inhibición del crecimiento de los tumores administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, a un individuo, por ejemplo, un mamífero (y más particularmente un ser humano) que precisa dicho tratamiento.

30 Ejemplos de tumores, incluyendo cánceres en adultos y pediátricos, que pueden ser inhibidos por los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin carácter limitante, cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón microcítico y amicrocítico (por ejemplo, adenocarcinoma), cánceres de páncreas, cánceres de colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), cáncer de esófago, carcinoma oral escamoso, carcinoma de lengua, carcinoma gástrico, cáncer de hígado, cáncer nasofaríngeo, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de Burkitt, linfoma no del tipo Hodgkin (por ejemplo linfoma de células del manto), enfermedad de Hodgkin, leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (AML) o leucemia mielógena crónica (CML)), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica (CLL), cáncer folicular de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), tumores de origen mesenquimático, sarcomas de los tejidos blandos, liposarcomas, sarcomas del estroma gastrointestinal, tumores malignos de la vaina de nervios periféricos (MPNST), sarcomas de Ewing, liomiosarcomas, crondrosarcomas mesenquimales, linfosarcomas, fibrosarcomas, rabdomiosarcomas, melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, tumores de cerebro, gliomas, tumor benigno de la piel (por ejemplo, queratoacantomas), carcinoma de mama (por ejemplo, cáncer de mama avanzado), carcinoma de riñón, carcinoma de ovario, carcinoma cervical, carcinoma endometrial, carcinoma de vejiga, cáncer de próstata incluyendo la enfermedad avanzada y cáncer de próstata refractario a tratamiento hormonal, cánceres testiculares, osteosarcoma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma epidérmico, mieloma múltiple (por ejemplo, mieloma múltiple refractario), mesotelioma. Cánceres particulares que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención son cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón amicrocítico y leucemia mielógena aguda (AML).

50 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también para el tratamiento y la prevención de afecciones inflamatorias.

55 Así pues, esta invención proporciona también un procedimiento para el tratamiento y la prevención de afecciones inflamatorias administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, a un individuo, por ejemplo, un mamífero (y más particularmente un ser humano) que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento.

60 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar también para el tratamiento de enfermedades y afecciones autoinmunes. Con el término “enfermedades autoinmunes” se entiende cualquier enfermedad en la cual el sistema inmunitario de un animal reacciona adversamente a un auto-antígeno. Con el término “auto-antígeno” se entiende cualquier antígeno que se encuentra normalmente en el cuerpo del animal. Enfermedades autoinmunes representativas incluyen, pero sin carácter limitante: tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, esclerosis múltiple, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, diabetes mellitus dependiente de insulina, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE o lupus), dermatomiositis, enfermedad de Crohn, granulomatosis de Wegener, Enfermedad Antiglomerular de la Membrana Basal, Síndrome Antifosfolípídico, Dermatitis Herpetiforme 25, Encefalomiелitis Alérgica, Glomerulonefritis, Glomerulonefritis membranosa, Síndrome de Goodpasture, Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton, Miastenia Gravis, Penfigoide Bulloso, Poliendocrinopatías, Enfermedad de Reiter, y Síndrome de Hombre Rígido.

Así pues, esta invención describe también un procedimiento para el tratamiento de enfermedades y afecciones autoinmunes administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, a un individuo, por ejemplo, un mamífero (y más particularmente un ser humano) que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento.

5 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles también para el tratamiento de enfermedades asociadas con proteínas estructurales inestables o defectuosamente plegadas.

10 Ejemplos de enfermedades asociadas con proteínas estructurales inestables o defectuosamente plegadas incluyen, pero sin carácter limitante: fibrosis quística (CFTR), síndrome de Marfan (fibrilina), esclerosis amiotrófica lateral (superóxido-dismutasa), escorbuto (colágeno), enfermedad de orina jarabe de arce (complejo alfa-cetoácido-deshidrogenasa), osteogénesis imperfecta (Procolágeno pro-alfa tipo I), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (prión), enfermedad de Alzheimer (beta-amiloide), amiloidosis familiar (lisozima), cataratas (cristalino), hipercolesterolemia familiar (receptor de LDL), deficiencia en α -antitripsina, enfermedad de Tay-Sachs (beta-hexosaminidasa), retinitis pigmentosa (rodopsina), y leprechaunismo (receptor de insulina).

15 Así pues, esta invención describe también un procedimiento para el tratamiento de enfermedades asociadas con proteínas estructurales inestables o defectuosamente plegadas administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, a un individuo, por ejemplo, un mamífero (y más particularmente un ser humano), que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento.

A la vista de sus útiles propiedades farmacológicas, los presentes compuestos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración.

25 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz de un compuesto particular, como el ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosis unitaria adecuada, preferiblemente para administración por vía oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, ligantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos.

35 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de dosificación unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo para favorecer la solubilidad. Se pueden preparar por ejemplo soluciones inyectables en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa, o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Se pueden preparar también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no causen un efecto perjudicial significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una formulación para aplicar por unción (pipetas) o como un ungüento. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosis unitaria, tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosis unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas o cucharadas y similares, y múltiples segregados de las mismas.

45 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosis unitaria, tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosis unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos granulados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas o cucharadas y similares, y múltiples segregados de las mismas.

60 El compuesto de la invención se administra en una cantidad suficiente para inhibir la interacción entre MDM2 y p53 u

otras proteínas celulares que inducen apoptosis, inducen la muerte celular, regulan el ciclo celular, regulan la migración de células tumorales o invasión o metástasis, en particular una cantidad suficiente para modular la interacción MDM2-proteasoma.

5 El potencial oncogénico de MDM2 no está determinado solamente por su capacidad para reprimir p53, sino también por su capacidad para regular otras proteínas supresoras de tumores, por ejemplo, la proteína pRb del retinoblastoma y el factor de transcripción E2F1 estrechamente asociado, p63, p73.

10 Así pues, el compuesto de la presente invención se administra en una cantidad suficiente para modular la interacción entre MDM2 y los factores de transcripción E2F.

15 Los expertos en la técnica podrían determinar fácilmente la cantidad eficaz a partir de los resultados de los ensayos presentados más adelante en el presente documento. Por regla general, se contempla que una cantidad terapéuticamente eficaz podría ser de 0,005 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, y en particular de 0,005 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como una única dosis, dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosis unitaria, por ejemplo, conteniendo de 0,5 a 500 mg, en particular de 1 mg a 500 mg, más en particular, de 10 mg a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosis unitaria.

20 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente de 0,05 a 99% en peso, más preferentemente de 0,1 a 70% en peso, incluso más preferentemente de 0,1 a 50% en peso de compuesto de la presente invención, y de 1 a 99,95% en peso, más preferentemente de 30 a 99,9% en peso, incluso más preferentemente de 50 a 99,9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

25 Como otro aspecto de la presente invención, se contempla una combinación de un inhibidor de p53-MDM2 con otro agente anticanceroso, especialmente para uso como medicamento, y más especialmente para el tratamiento del cáncer o enfermedades afines.

30 Para el tratamiento de las afecciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear ventajosamente en combinación con uno o más agentes medicinales distintos, más particularmente, con otros agentes contra el cáncer o coadyuvantes. Ejemplos de agentes contra el cáncer o coadyuvantes (agentes de apoyo en el tratamiento) incluyen, aunque sin limitación:

35 - compuestos de coordinación de platino, por ejemplo cisplatino, carboplatino u oxaliplatino;

- compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel, partículas unidas a la proteína de paclitaxel (Abraxane™) o docetaxel;

40 - inhibidores de la topoisomerasa I, tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo irinotecán, SN-38, topotecan o topotecán hcl;

- inhibidores la topoisomerasa II, tales como derivados antitumorales de epipodofilotoxinas podofilotoxina, por ejemplo etoposido, etoposido fosfato o teniposido;

45 - alcaloides antitumorales de la vinca, por ejemplo vinblastina, vincristina, y vinorelbina;

- derivados antitumorales nucleosídicos, por ejemplo 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina hcl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;

50 - agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas o nitrosourea, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, mefalan (melfalan), lomustina, altretamina, busulfan, dacarbazina, estramustina, ifosmamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobroman, procarbazona, estreptozaolina, telozolomida, uracilo;

55 - derivados antitumorales de antraciclina, por ejemplo daunorubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxil, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina hcl, valrubicina;

- moléculas que dirigen el receptor IGF-1 por ejemplo picropodofilina;

60 - derivados de tetracarcina por ejemplo tetrocarbina A;

- glucocorticoides por ejemplo prenisona;

65 - anticuerpos por ejemplo trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;

ES 2 382 701 T3

- antagonistas de los receptores de estrógenos o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos o inhibidores de la síntesis de estrógenos, por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- 5 - inhibidores de las aromatasas, tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA), por ejemplo accutano;
- 10 - inhibidores de la ADN-metiltransferasa, por ejemplo azacitidina o decitabina;
- antifolatos por ejemplo premetrexed disódico;
- 15 - antibióticos por ejemplo antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- antimetabolitos por ejemplo clofarabina, aminopterina, citosina arabinosido o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- 20 - agentes inductores de apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2 por ejemplo YC 137, BH 312, ABT 737, gossypol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- agentes que se unen a tubulina por ejemplo colchicinas o nocodazol;
- 25 - inhibidores de quinasa (por ejemplo, inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores de quinasa multidirigidos), inhibidores mTOR por ejemplo flavoperidol, imatinib mesilato, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosilato, sorafenib, sunitinib, sunitinib maleato, temsirolimus;
- 30 - inhibidores de farnesiltransferasa por ejemplo tipifarnib;
- inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) por ejemplo butirato sódico, suberoilánilida ácido hidroxámico (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricoestatina A, vorinostat;
- 35 - inhibidores de la vía de ubiquitina-proteasoma por ejemplo PS-341, MLN .41 o bortezomib;
- Yondelis;
- inhibidores de telomerasa por ejemplo telomestatina;
- 40 - inhibidores de metaloproteinasas de la matriz por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- interleuquinas recombinantes por ejemplo aldesleuquina, denileuquina difitox, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, peginterferon alfa 2b;
- 45 - inhibidores de MAPK;
- retinoides por ejemplo alitretinoína, bexaroteno, tretinoína;
- 50 - trióxido de arsénico;
- asparaginasa;
- esteroides por ejemplo propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona;
- 55 - agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina por ejemplo abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida;
- 60 - talidomida, lenalidomida;
- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa;
- miméticos de BH3 por ejemplo ABT-737;
- 65 - inhibidores de MEK por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040;

- análogos del factor estimulador de colonias por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de los mismos (por ejemplo, darbepoetin alfa); interleuquina 11; oprelvequina; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina.

5 Tal como se ha indicado antes, los compuestos de la presente invención también tienen aplicaciones terapéuticas en la sensibilización de células tumorales para radioterapia y quimioterapia.

10 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como “radiosensibilizador” y/o “quimiosensibilizador” o pueden administrarse en combinación con otro “radiosensibilizador” y/o “quimiosensibilizador”.

15 El término “radiosensibilizador”, tal como se utiliza en el presente documento, se define como una molécula, preferiblemente una molécula de peso molecular bajo, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o para favorecer el tratamiento de enfermedades que pueden ser tratadas con radiación ionizante.

20 El término “quimiosensibilizador”, tal como se utiliza en el presente documento, se define como una molécula, preferiblemente una molécula de peso molecular bajo, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o para favorecer el tratamiento de enfermedades que pueden ser tratadas con agentes quimioterapéuticos.

25 Se han sugerido en la bibliografía varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores, incluyendo los siguientes: radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol, y compuestos de benzotriazina-dióxido) que mimetizan el oxígeno o, de forma alternativa, se comportan como agentes biorreductores en condiciones de hipoxia; los radiosensibilizadores de células no hipóxicas (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y se incorporan preferentemente en el ADN de las células del cáncer y favorecen con ello la ruptura inducida por radiación de las moléculas de ADN y/o impiden los mecanismos de reparación del ADN normales; y se han supuesto varios otros mecanismos potenciales de acción para los radiosensibilizadores en el tratamiento de las enfermedades.

30 Muchos protocolos de tratamiento del cáncer emplean corrientemente radiosensibilizadores en asociación con la radiación de rayos X. Ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, pero sin carácter limitante, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimnidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicitidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxiaurea, cisplatino, y análogos y derivados de los mismos terapéuticamente eficaces.

40 La terapia fotodinámica (PDT) de los cánceres emplea luz visible como activador de la radiación del agente sensibilizador. Ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero sin carácter limitante: derivados de hematoporfirina, Photofrin, derivados de benzoporfirina, estaño-etioporfirina, feorbordina-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de cinc, y análogos y derivados de los mismos terapéuticamente eficaces.

45 Los radiosensibilizadores pueden administrarse en asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos adicionales, incluyendo, pero sin carácter limitante: compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores en las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes, y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para el tratamiento del cáncer u otras enfermedades.

50 Los quimiosensibilizadores se pueden administrar en asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, incluyendo, pero sin carácter limitante: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores en las células diana; compuestos que controlan el flujo de los agentes terapéuticos, nutrientes, y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente activos para tratar el cáncer u otra enfermedad. Se ha encontrado que son útiles antagonistas del calcio, por ejemplo, verapamilo, en combinación con agentes antineoplásicos para establecer quimiosensibilidad en células tumorales resistentes a agentes quimioterapéuticos aceptados y potenciar la eficacia de tales compuestos en cánceres sensibles a los fármacos.

60 Teniendo en cuenta sus útiles propiedades farmacológicas, los componentes de las combinaciones de acuerdo con la invención, es decir el otro agente medicinal y el inhibidor de p53-MDM de acuerdo con la presente invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Los componentes pueden formularse separadamente en composiciones farmacéuticas individuales o en una composición farmacéutica unitaria que contiene todos los componentes.

65 La presente invención se refiere también por tanto a una composición farmacéutica que comprende el otro agente

medicinal y el inhibidor de p53-MDM de acuerdo con la presente invención junto con un vehículo farmacéutico.

La presente invención se refiere adicionalmente al uso de una combinación de acuerdo con la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibición del crecimiento de las células tumorales.

La presente invención se refiere adicionalmente a un producto que contiene como primer ingrediente activo un inhibidor de p53-MDM2 de acuerdo con la invención y como segundo ingrediente activo un agente anticanceroso, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que sufren cáncer.

El otro agente medicinal y el inhibidor de p53-MDM2 pueden administrarse simultáneamente (por ejemplo, en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos compuestos se administrarán dentro de un periodo y en una cantidad y de una manera que sea suficiente para tener la seguridad de que se consigue un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el procedimiento y el orden de administración preferentes, así como las cantidades de dosificación y pautas de dosificación respectivos para cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y del inhibidor de p53-MDM2 que se administre, su vía de administración, el tumor particular a tratar y el hospedador particular que se esté tratando. El procedimiento y orden óptimos de administración, así como las cantidades y pautas de dosificación pueden ser determinados fácilmente por los expertos en la técnica utilizando procedimientos convencionales y teniendo en cuenta la información expuesta en el presente documento.

La relación en peso del compuesto de acuerdo con la presente invención y los otros agentes contra el cáncer cuando se administran como una combinación se puede determinar por el experto en la técnica. Dicha relación y la dosificación y frecuencia de administración exactas depende del compuesto particular de acuerdo con la invención y los otros agentes contra el cáncer usados, la afección particular que se esté tratando, la intensidad de la afección que se esté tratando, la edad, peso, sexo, dieta, momento de administración y estado físico general del paciente particular, el modo de administración, así como otras medicaciones que pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Por otro lado, es evidente que la cantidad diaria eficaz puede reducirse o incrementarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico encargado de la prescripción de los compuestos de la presente invención. Una relación en peso particular para el presente compuesto de fórmula (I) y los otros agentes contra el cáncer puede variar de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, incluso más en particular de 1/3 a 3/1.

El compuesto de coordinación de platino se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 50 a 400 mg/m^2 , particularmente para cisplatino en una dosis de aproximadamente 75 mg/m^2 y para carboplatino de aproximadamente 300 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El compuesto de taxano se administra ventajosamente en una dosis de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 75 a 250 mg/m^2 , particularmente para paclitaxel en una dosis de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para docetaxel de aproximadamente 75 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El compuesto de camptotecina se administra ventajosamente en una dosis de 0,1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 1 a 300 mg/m^2 , particularmente para irinotecán en una dosis de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para topotecán de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado antitumoral de podofilotoxina se administra ventajosamente en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 50 a 250 mg/m^2 , particularmente para etoposido en una dosis de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para teniposido de aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El alcaloide antitumoral de la vinca se administra ventajosamente en una dosis de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, particularmente para vinblastina en una dosis de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 , para vincristina en una dosis de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 y para vinorelbina en una dosis de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado antitumoral nucleosídico se administra ventajosamente en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 700 a 1500 mg/m^2 , particularmente para 5-FU en una dosis de 200 a 500 mg/m^2 , para gemcitabina en una dosis de aproximadamente 800 a 1200 mg/m^2 y para capecitabina de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por curso de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas o nitrosourea se administran ventajosamente en una dosis de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 120 a 200 mg/m^2 , particularmente para ciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2 , para clorambucilo en una dosis de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg/kg, para carmustina en una dosis de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2 , y para lomustina en una dosis de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado antitumoral de antraciclina se administra ventajosamente en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 15 a 60 mg/m^2 , particularmente para doxorubicina en una dosis de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 , para daunorubicina en una dosis de aproximadamente 25 a 45 mg/m^2 , y para idarubicina en una dosis de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por curso de tratamiento.

5 El agente antiestrógeno se administra ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg al día dependiendo del agente particular y la afección de que se trate. Tamoxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de 5 a 50 mg, preferiblemente 10 a 20 mg dos veces al día, continuando el tratamiento durante tiempo suficiente para alcanzar y mantener un efecto terapéutico. Toremifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando el tratamiento durante tiempo suficiente para alcanzar y mantener un efecto terapéutico. Anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 1 mg una vez al día. Droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. Raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día. Exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 25 mg una vez al día.

Los anticuerpos se administran ventajosamente en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, o como sea conocido en la técnica, si fuera diferente. Trastuzumab se administra ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (g/m^2) de superficie corporal, en particular de 2 a 4 mg/m^2 por curso de tratamiento. Estas dosis pueden administrarse por ejemplo una vez o dos o más veces por curso de tratamiento, que puede repetirse por ejemplo cada 7, 14, 21 ó 28 días.

Los compuestos de fórmula (I), las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisómeras de los mismos pueden tener propiedades diagnósticas valiosas en el sentido de que pueden utilizarse para detección o identificación de una interacción de p53-MDM2 en una muestra biológica que comprende la detección o medición de la formación de un complejo entre un compuesto marcado y/o p53 y/o MDM2 y/u otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores.

Los procedimientos de detección o identificación pueden utilizar compuestos que están marcados con agentes marcadores tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas y similares. Ejemplos de los radioisótopos incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^3H y ^{14}C . Las enzimas se hacen usualmente detectables por conjugación de un sustrato apropiado que, a su vez, cataliza una reacción detectable. Ejemplos de las mismas incluyen, por ejemplo, beta-galactosidasa, beta-glucosidasa, fosfatasa alcalina, peroxidasa y malato deshidrogenasa, preferiblemente peroxidasa de rábano picante. Las sustancias luminosas incluyen, por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, equorina y luciferasa.

Las muestras biológicas pueden definirse como tejido corporal o fluidos corporales. Ejemplos de fluidos corporales son líquido cefalorraquídeo, sangre, plasma, suero, orina, esputo, saliva y análogos.

40 Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención.

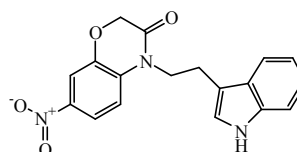
Parte experimental

En lo sucesivo, "DCM" se define como diclorometano, "DMF" se define como N,N-dimetilformamida, "DMSO" se define como dimetil sulfóxido, "DIEA" se define como diisopropiletilamina, "DIPE" se define como diisopropil-éter, "EtOAc" se define como acetato de etilo, "Et₂O" se define como dietil éter, "EtOH" se define como etanol, "MeOH" se define como metanol y "THF" se define como tetrahidrofurano.

A. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS

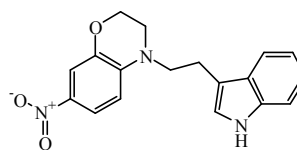
Ejemplo A1

a) Preparación del producto Intermedio 1



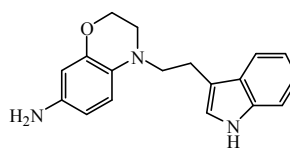
Se secó durante 40 minutos una mezcla de 7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,0051 mol), 3-(2-bromoetil)-1H-indol (0,0062 mol) y carbonato de cesio (0,0062 mol). Se añadieron DMF seco (16 ml) y THF seco (4 ml). La mezcla se agitó a 85 °C durante 2 horas y media, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada (160 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se separó por filtración, se lavó con éter (3 veces 80 ml). El residuo se recogió y se secó durante una noche, proporcionando 1,63 g (94%) de producto intermedio 1.

b) Preparación del producto Intermedio 2



Se añadió producto intermedio 1 (0,0037 mol) en varias porciones a borohidruro (1M en THF/ 0,018 mol) a 0 °C La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora y media, se enfrió hasta 0 °C, se añadió metanol seco (3,5 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió con NH₄OH (15%, 4 ml) y agua, se extrajo con cloroformo (4 veces 80 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se extrajeron, se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ciclohexano/EtOH 50/50/0,1 hasta 50/50/0,15). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 60/40 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,779 g (65%) de producto intermedio 2.

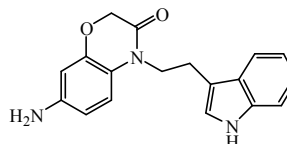
c) Preparación del producto Intermedio 3



Una solución de producto intermedio 2 (0,0022 mol) y Pd/C 10% (0,712g) en THF seco (25 ml) se sometió a hidrogenación durante 1 hora y media y se filtró sobre Celite. Se lavó el Celite con THF. Se evaporó el disolvente. El residuo (0,692 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 60/40 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,405 g (62%) de producto intermedio 3.

Ejemplo A2

Preparación del producto Intermedio 4



Se sometió a hidrogenación durante 2 horas y 40 minutos una solución de producto intermedio 1 (0,0032 mol) y Pd/C (1,04 g) en THF seco (20 ml) y metanol seco (10 ml), se filtró sobre Celite. Se lavó el Celite con metanol (250 ml de promedio). El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo (0,92 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/metanol 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,789 g (77%) de producto intermedio 4.

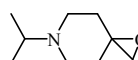
Ejemplo A3

a1) Preparación del producto Intermedio 5



Se añadió hidróxido potásico (124,889 mmol) a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (20,815 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y agua (5,204 mmol) a 40 °C La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 3-furaldehído (20,815 mmol) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 18 horas más. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó el material insoluble con Et₂O. El filtrado se evaporó hasta sequedad, proporcionando 4,5 g de (>100%) de producto intermedio 5.

a2) Preparación del producto Intermedio 37

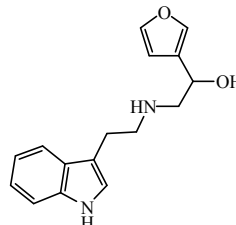


Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (24,432 mmol) en varias porciones a 5 °C bajo corriente de N₂ a una suspensión de hidruro sódico al 60% en aceite (23,369 mmol) en DMSO (30 ml). La mezcla de reacción se agitó

durante 30 minutos y se añadió una solución de 1-(1'-metiletil)-4-piperidiona en DMSO (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas más. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se decantó, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 2,5 g (76%) de producto intermedio 37.

5

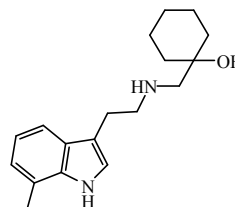
b1) Preparación del producto Intermedio 6



Se agitó a 60 °C durante 18 horas una mezcla de triptamina 98% (13,873 mmol) e intermedio 5 (20,81 mmol) en EtOH. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (MATREX 450 g de SiOH irregular 20-45 µm, fase móvil: NH₄OH al 0,5%; DCM al 92% MeOH al 8%), proporcionando 650 mg de producto intermedio 6.

10

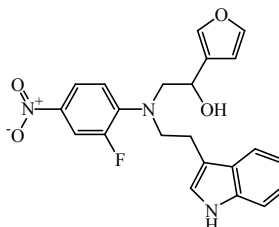
b2) Preparación del producto Intermedio 10



Una mezcla de 7-metilriptamina 98% (11,478 mmol) y 1-oxaspiro(2,5)octano (17,217 mmol) en EtOH (40 ml) se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC (H647 300 g de SiO₂ 15/40 µm - eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 2,7 g (82%) de producto intermedio 10.

15

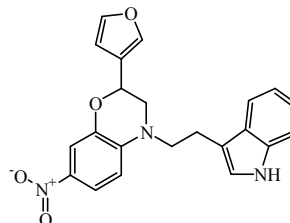
c) Preparación del producto Intermedio 7



Una mezcla de producto intermedio 6 (2,404 mmol), 3,4-difluoronitrobenzono (3,126 mmol) y NaHCO₃ (4,809 mmol) en DMSO (6 ml) se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC (30 g de SiO₂ 15/40 µm - eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 420 mg (42%) de producto intermedio 7.

25

d) Preparación del producto Intermedio 8

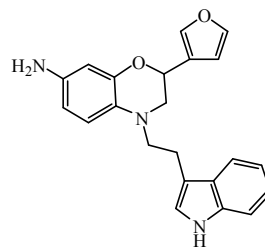


Una mezcla de producto intermedio 7 (1,026 mmol) e hidruro sódico 60% en aceite (3,59 mmol) en THF (10 ml) se llevó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El

30

residuo se purificó por HPLC (30 g de SiO₂ 15/40 μm - eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 130 mg (32%) de producto intermedio 8.

e) Preparación del producto Intermedio 9



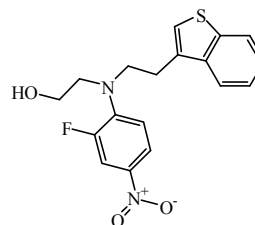
5 Una mezcla de producto intermedio 8 (0,334 mmol) y níquel Raney (0,2 g) en MeOH (20 ml) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente bajo presión atmosférica de H₂ durante 2 horas. El catalizador se separó por filtración sobre una almohadilla de Celite y el filtrado se evaporó hasta sequedad, proporcionando 100 mg (83%) de producto intermedio 9.

10 Los siguientes productos intermedios se preparan de acuerdo con A3.

<p>Producto intermedio 15</p>	<p>Producto intermedio 14</p>
<p>Producto intermedio 30</p>	<p>Producto intermedio 31</p>

Ejemplo A4

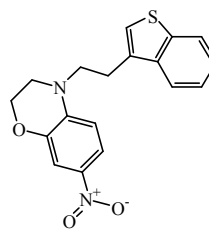
a) Preparación del producto Intermedio 11



15 Se calentó una mezcla de benzo[b]tiofeno-3-etanamina (0,0274 mol) y 2-cloroetanol (0,0274 mol) en DMSO (20 ml) a 80 °C durante la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron 3,4-difluoronitrobeneno (0,0411 mol) y NaHCO₃ (0,0411 mol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (12,5 g) se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (MATREX 450 g de SiOH irregular 20-45 μm, fase móvil; ciclohexano al 60% EtOAc al 40%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 2,95 g (30%) de producto intermedio 11.

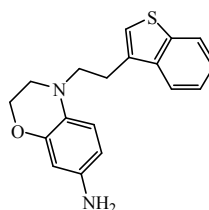
20

b) Preparación del producto Intermedio 12



Se añadió hidruro sódico (0,0286 mol) en varias porciones a intermedio 11 (0,00819 mol) en THF (30 ml). La mezcla se calentó a 65 °C durante la noche, se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo (3,06 g) se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (MERCK 5 300 g de SiOH irregular 15-40 μm, fase móvil; ciclohexano al 80% DCM al 20%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,1 g (39%) de producto intermedio 12.

c) Preparación del producto Intermedio 13

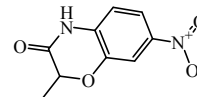


Una solución de producto intermedio 12 (0,00323 mol) en MeOH (50 ml) se sometió a hidrogenación durante una hora a temperatura ambiente con níquel Raney (0,9 g) como catalizador bajo una presión de 2×10^5 Pa. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad, proporcionando 0,9 g (90%) de producto intermedio 13. Este producto se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente.

Ejemplo A5

15

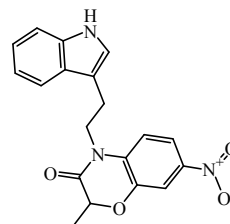
a) Preparación del producto Intermedio 16



Se añadió éster metílico del ácido 2-bromo-propanoico (0,03 mol) a una solución de fluoruro potásico (0,075 mol) en DMF (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 2-amino-5-nitro-fenol (0,03 mol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas, se vertió sobre agua helada (150 ml), se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando 7 g de producto intermedio 16.

20

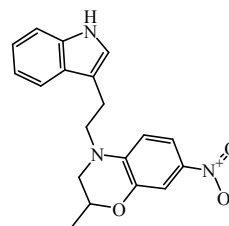
b) Preparación del producto Intermedio 17



Una mezcla de producto intermedio 16 (0,0144 mol), 3-(2-bromoetil)-1H-indol (0,0173 mol) y carbonato de cesio (0,0173 mol) se añadió a una solución de DMF (96 ml) en THF (24 ml). La mezcla se agitó a 85 °C durante 2 horas y media, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre hielo agua, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se separó por filtración, se lavó con éter (3 veces) y se secó, proporcionando 3,9 g (77%) de producto intermedio 17.

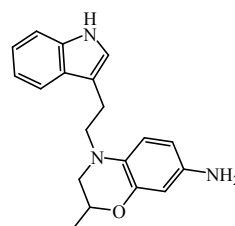
25

c) Preparación del producto Intermedio 18



- Se añadió Intermedio 17 (0,0043 mol) en varias porciones a una solución de tetrahidrofurano-borano (0,0205 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante una hora y media. Se añadió agua a 0 °C. La mezcla se filtró sobre Celite. La fase orgánica se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo (2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (90 g) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 70/30; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 1 g (70%) de producto intermedio 18.

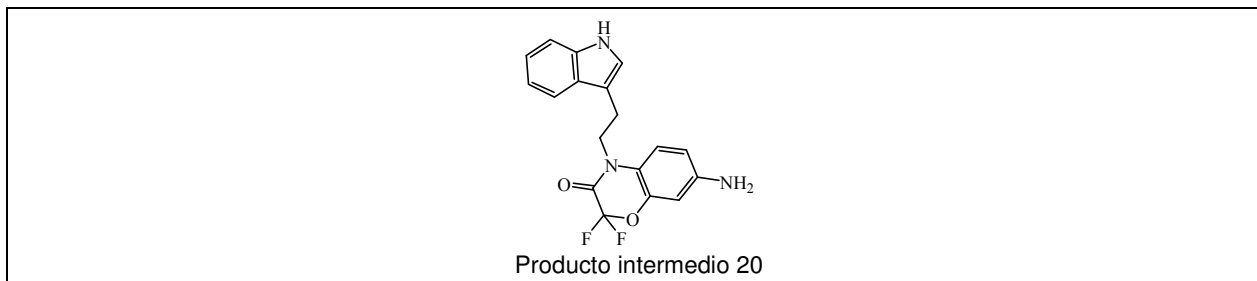
Preparación del producto Intermedio 19



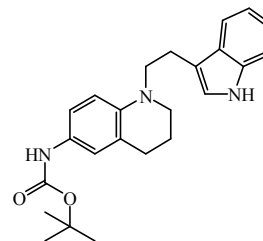
- Se añadió paladio (0) (0,1 g) en una solución de producto intermedio 18 (0,003 mol) en MeOH/THF (10/20) (50 ml) bajo corriente de nitrógeno. La mezcla se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente durante una noche bajo una presión de 1×10^5 Pa. La mezcla se filtró sobre Celite y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,8 g de producto intermedio 19.

El siguiente compuesto intermedio se prepara de acuerdo con A5.

15

Ejemplo A6

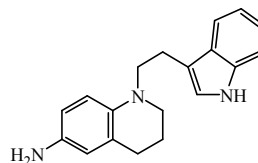
a) Preparación del producto Intermedio 21



- Una mezcla de *N*-(1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-carbámico, éster 1,1-dimetiletílico (2,819 mmol), 1*H*-indol-3-acetaldehído (5,638 mmol), cianotrihidrobórato sódico (3,805 mmol) y ácido acético (100 μl) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico y se extrajo con DCM. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC (30 g de SiO₂ 15/40 μm - eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 888 mg (80%) de producto intermedio 21.

25

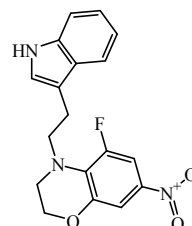
b) Preparación del producto Intermedio 22



- 5 Se calentó una mezcla de producto intermedio 21 (2,043 mmol) y HCl 3N (10 ml) en dioxano (10 ml) a 65 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en una solución al 10% de carbonato potásico y se extrajo con DCM. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 600 mg (100%) de producto intermedio 22.

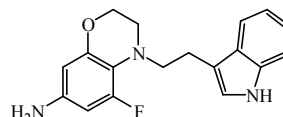
Ejemplo A7

a) Preparación del producto Intermedio 24



- 10 Una mezcla de triptamina (0,0125 mol) y 2-cloroetanol (0,00892 mol) en DMSO (15 ml) se calentó hasta 80 °C durante 18 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron 3,4-5-trifluoronitrobenzono (0,0125 mol) y NaHCO₃ (0,0125 mol). La mezcla se calentó a 60 °C durante la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución de hidróxido potásico (0,0267 mol) en agua (2 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC (H651 300 g de SiO₂ 15/40 μm - eluyente: DCM/ciclohexano 70/30). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 323 mg (10% en las 3 etapas) de producto intermedio 24.

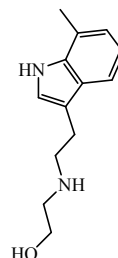
b) Preparación del producto Intermedio 25



- 20 Una mezcla de producto intermedio 24 y níquel Raney (280 mg) en MeOH/THF 90/10 (20 ml) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente bajo una presión atmosférica de H₂ durante 1,5 horas. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad, proporcionando 213 mg (83%) de producto intermedio 25.

25 Ejemplo A8

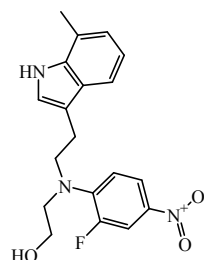
a) Preparación del producto Intermedio 26



- 30 Una mezcla de 7-metilriptamina (0,00574 mol) y 2-cloroetanol (0,00383 mol) en DMSO (6 ml) se calentó hasta 80 °C durante 5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 0,83 g (99%) de producto intermedio 26.

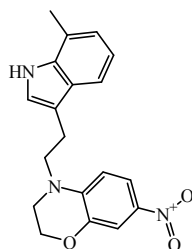
Este producto se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente.

b) Preparación del producto Intermedio 27



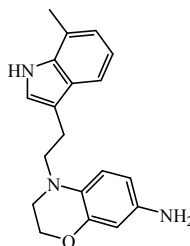
- 5 Se calentó una mezcla de 3,4-difluoronitrobenzenceno (0,0057 mol), NaHCO₃ (0,0057 mol) e intermedio 26 (0,0038 mol) en DMSO (7 ml) a 60 °C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 300 g de gel de sílice 15-40 μm (eluyente: DCM/MeOH: 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,418 g (31%) de producto intermedio 27.

c) Preparación del producto Intermedio 28



- 10 Al producto intermedio 27 (0,000227 mol) en DMSO (6 ml) se añadió hidróxido potásico (0,00068 mol) en agua (unas pocas gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 0,07 g (91%) de producto intermedio 28.

d) Preparación del producto Intermedio 29

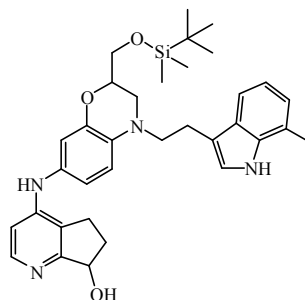


- 15 Una solución de producto intermedio 28 (0,000978 mol) en MeOH (10 ml) se sometió a hidrogenación durante una hora a temperatura ambiente con níquel Raney (0,3 g) como catalizador bajo una presión de 2 x 10⁵ Pa. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad, proporcionando 0,3 g (100%) de producto intermedio 29. Este producto se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente.

20

Ejemplo A9

Preparación del producto Intermedio 32

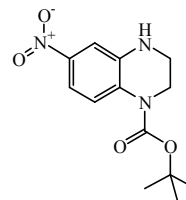


- 25 Se calentó una mezcla de producto intermedio 31 (véase el Ejemplo A3) (0,432 mmol), 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol (0,518 mmol) y HCl/dioxano 4N (0,0863 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y EtOH (16 ml) a 65 °C

5 durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico. La fase orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC (10 g de SiO_2 15/40 μm - eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 95/5/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 163 mg (64%) de producto intermedio 32.

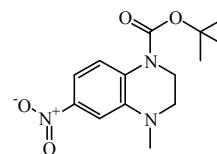
Ejemplo A10

a) Preparación del producto Intermedio 33



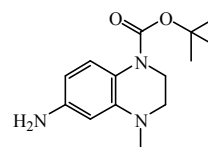
10 Una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidro-6-nitro-quinoxalina (22,324 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (22,324 mmol), trietilamina (44,648 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (4,465 mmol) en DCM (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (7,7 g) se purificó por HPLC (90 g de SiO_2 15/40 μm - eluyente: DCM 100 hasta DCM/MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó hasta
15 sequedad, proporcionando 3,55 g (57%) de producto intermedio 33.

b) Preparación del producto Intermedio 34



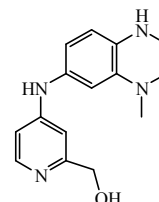
20 Se calentó una mezcla de producto intermedio 33 (10,383 mmol), yodometano (14,537 mmol) y K_2CO_3 (16,613 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 90 °C durante todo el fin de semana. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC (90 g de SiO_2 15/40 μm - eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 2,15 g (70%) de producto intermedio 34.

c) Preparación del producto Intermedio 35



25 Una mezcla de producto intermedio 34 (3,409 mmol), níquel Raney (1 g) en MeOH (10 ml) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 1 hora. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad, proporcionando 814 mg (90%) de producto intermedio 35.

d) Preparación del producto Intermedio 36

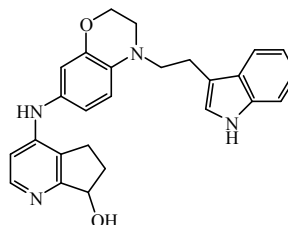


30 Se calentó una mezcla de producto intermedio 35 (1,029 mmol), 4-cloro-2-piridinametalol (1,235 mmol) y HCl/dioxano 4N (1,235 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y EtOH (2,4 ml) a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió HCl 3N (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 4 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico. La fase orgánica se decantó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por
35 HPLC (30 g de SiO_2 15/40 μm - eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 90/10/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 185 mg (66%) de producto intermedio 36.

B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS FINALES

Ejemplo B1

Preparación del compuesto 1



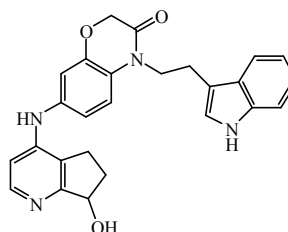
5

Se agitó una mezcla de producto intermedio 3 (0,0004 mol) y 4-cloro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-7-ol (0,0005 mol) a 150 °C durante 20 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se extrajo con NaHCO₃/DCM/metanol (unas pocas gotas) (4 veces 40 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo (0,218 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/metanol 95/5, 93/7 hasta 90/1). Se recogió la fracción pura y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,150 g (86%) de compuesto 1.

10

Ejemplo B2

Preparación del compuesto 2



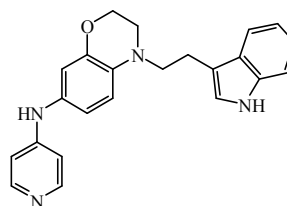
15

Una mezcla de producto intermedio 4 (0,0003 mol) y 4-cloro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-7-ol (0,0003 mol) se agitó a 150 °C durante 20 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se extrajo con NaHCO₃/DCM/metanol (unas pocas gotas). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo (0,174 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/metanol 95/5, 93/7 hasta 90/1). Se recogió la fracción pura y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,097 g (68%) de compuesto 2.

20

Ejemplo B3

Preparación del compuesto 3



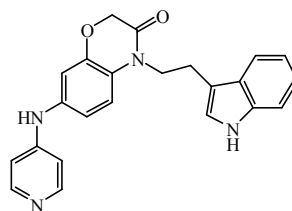
25

Una mezcla de producto intermedio 3 (0,0006 mol) y clorhidrato de 4-cloro-piridina (0,018 mol) se agitó a 150 °C durante 20 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se extrajo con NaHCO₃/DCM/metanol (unas pocas gotas) (4 veces 40 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo (0,276 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/metanol 95/5, 93/7 hasta 90/1). Se recogió la fracción pura y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,118 g (51%) de compuesto 3.

30

Ejemplo B4

Preparación del compuesto 4

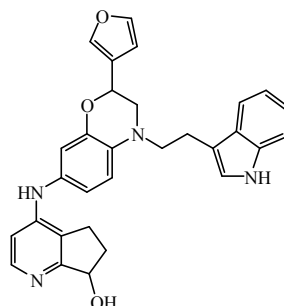


5 Una mezcla de producto intermedio 4 (0,0005 mol) y clorhidrato de 4-cloro-piridina (0,0015 mol) se agitó a 180 °C durante 15 minutos, se agitó a 120 °C durante 15 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente. El residuo se recogió con NaHCO₃ saturado, se extrajo con DCM/metanol (unas pocas gotas). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/metanol 95/5, 93/7 hasta 90/1). Se recogió la fracción pura y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,068 g (30%) de compuesto 4.

Ejemplo B5

10

Preparación del compuesto 5

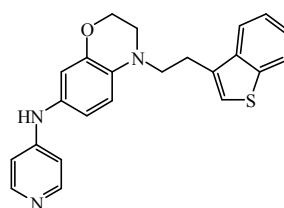


15 Una mezcla de producto intermedio 9 (0,139 mmol) y 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol (0,167 mmol) en HCl/dioxano 4N (0,0278 mmol) y acetonitrilo (1 ml) se calentó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (X-Terra-C18 10 μm 19x150 mm, fase móvil: NH₄HCO₃ al 0,5%; Gradiente desde 40% a 100 de acetonitrilo), proporcionando 24 mg (35%) de compuesto 5.

Ejemplo B6

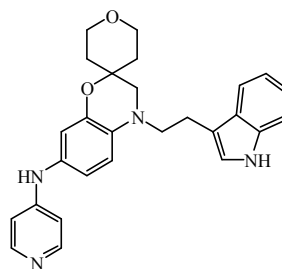
20

a) Preparación del compuesto 6



25 Una mezcla de producto intermedio 13 (0,000966 mol), clorhidrato de 4-bromopiridina (0,00116 mol) y DIEA (0,000773 mol) en acetonitrilo (3,3 ml) y EtOH (2,6 ml) se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico y se extrajo con DCM. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,36 g) se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (PharmPrep MERCK 60 g de SiOH esférica 10 μm, fase móvil: NH₄OH al 0,2%; DCM al 92% MeOH al 8%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,207 g) se cristalizó en Et₂O y se secó, proporcionando 0,161 g (43%) de compuesto 6.

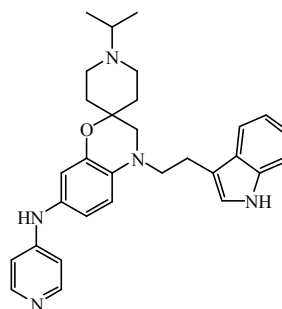
b) Preparación del compuesto 7



- 5 Una mezcla de producto intermedio 15 (véase el Ejemplo A3) (0,239 mmol), clorhidrato de 4-bromopiridina (0,287 mmol) y DIEA (0,191 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y EtOH (0,8 ml) se calentó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC (H663 - 30 g de SiO₂ 15/40 μm - eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5 luego XBridge C18 - eluyente: CH₃CN/NH₄CO₃ 40/60 hasta CH₃CN 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 40 mg (38%) de compuesto 7.

10 Ejemplo B7

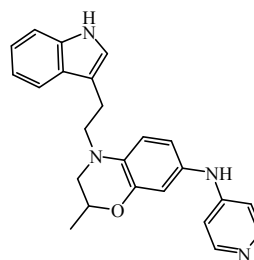
Preparación del compuesto 8



- 15 Una mezcla de producto intermedio 14 (véase el Ejemplo A3) (0,336 mmol) y clorhidrato de 4-bromopiridina (0,403 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y EtOH (1,6 ml) se calentó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico y se extrajo con DCM. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC (H693 - XTerra MS C18 10 μm - eluyente: CH₃CN/NH₄HCO₃ 0,5% 20/80 hasta CH₃CN 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 58 mg (36%) de compuesto 8.

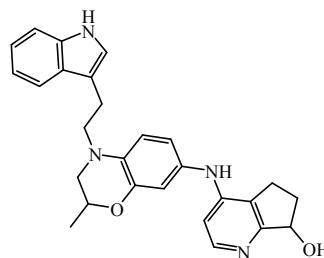
20 Ejemplo B8

a) Preparación del compuesto 9



- 25 Una mezcla de producto intermedio 19 (0,0006 mol), clorhidrato de 4-bromopiridina (1:1) (0,0007 mol) y DIEA (0,0005 mol) en acetonitrilo (20 ml) y EtOH (5 ml) se agitó a 65 °C durante la noche. Se añadió solución al 10% de carbonato potásico. La fase orgánica se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (300 g) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 92/8/1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,192 g (77%) de compuesto 9.

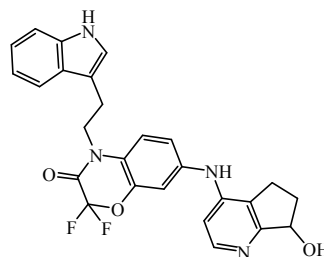
b) Preparación del compuesto 24



5 Una mezcla de producto intermedio 19 (0,00114 mol), 4-cloro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-7-ol (0,00137 mol) y HCl 4M en dioxano (0,000228 mol) en acetonitrilo (3,5 ml) y EtOH (2,8 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico y se extrajo con DCM. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,56 g) se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (PharmPrep MERK 60g de SiOH esférica 10 μm, fase móvil: NH₄OH al 0,5%; DCM al 95% MeOH al 5%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (200 mg) se cristalizó en Et₂O y se secó, proporcionando 0,164 g (33%) de compuesto 24.

10 Ejemplo B9

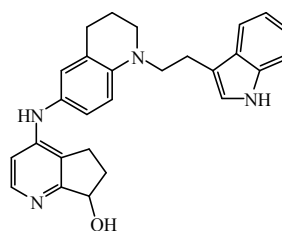
Preparación del compuesto 10



15 Una mezcla de producto intermedio 20 (0,0006 mol), 4-cloro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-7-ol (0,0006 mol) y HCl/dioxano 4M (0,0002 mol) en acetonitrilo/EtOH 4/1 (25 ml) se agitó a 65 °C durante la noche. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH desde 96/4/0,4 hasta 86/13/1,2; Sunfire 5 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,073 g de compuesto 10.

20 Ejemplo B10

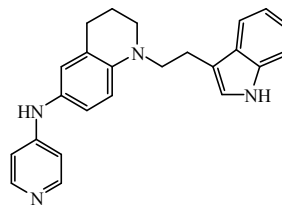
a) Preparación del compuesto 11



25 Una mezcla de producto intermedio 22 (0,68 mmol) 4-cloro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-7-ol (0,816 mmol) y HCl/dioxano 4N (34 μl) en acetonitrilo (3 ml) y EtOH (2,4 ml) se calentó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico y se extrajo con DCM. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (321 mg) se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (PharmPrep MERK 60 g de SiOH esférica 10 μm, fase móvil: NH₄OH al 0,5%; DCM al 94% MeOH al 6%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (124 mg) se cristalizó en CH₃CN/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 93 mg (32%) de compuesto 11.

30

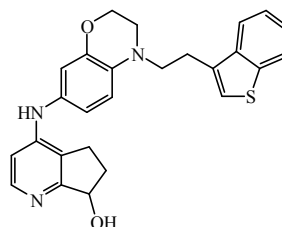
b) Preparación del compuesto 23



Una mezcla de producto intermedio 22 (0,68 mmol), clorhidrato de 4-bromopiridina (0,748 mmol) y DIEA (0,544 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y EtOH (2,4 ml) se calentó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico y se extrajo con DCM. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (250 mg) se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (PharmPrep MERK 60 g de SiOH esférica 10 μm, fase móvil: NH₄OH al 0,5%; DCM al 92% MeOH al 8%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (147 mg) se cristalizó en CH₃CN/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 103 mg (41%) de compuesto 23.

10 Ejemplo B11

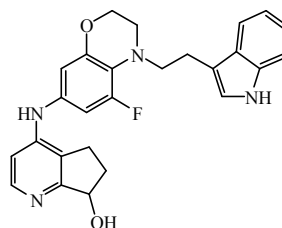
Preparación del compuesto 12



Una mezcla de producto intermedio 13 (0,000966 mol), 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol (0,00116 mol) y HC/dioxano 4M (0,000193 mol) en acetonitrilo (3,3 ml) y EtOH (2,6 ml) se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico y se extrajo con DCM. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,48 g) se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (PharmPrep MERK 60 g de SiOH esférica 10 μm, fase móvil: NH₄OH al 0,1%; DCM al 92% MeOH al 8%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,202 g) se cristalizó en Et₂O y se secó, proporcionando 0,139 g (32%) de compuesto 12.

20 Ejemplo B12

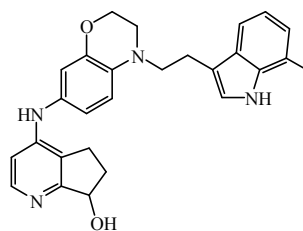
Preparación del compuesto 13



Una mezcla de producto intermedio 25 (0,228 mmol), 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol (0,274 mmol) y HCl/dioxano 4M (0,0456 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y EtOH (0,8 ml) se calentó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC (H660 - kromasil 3,5 μm - eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 99/1/0,1 hasta 93/7/0,7). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 77 mg (76%) de compuesto 13.

30 Ejemplo B13

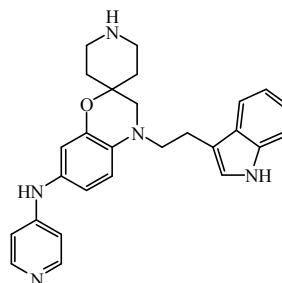
Preparación del compuesto 14



Una mezcla de 4-cloro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-7-ol (0,00039 mol), HCl/dioxano 4M (0,0000651 mol) y intermedio 29 (0,000325 mol) en acetonitrilo (1 ml) y EtOH (0,8 ml) se calentó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico y se extrajo con DCM. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución sobre XTerra (eluyente: CH₃CN/NaHCO₃ al 0,5% 30/70 hasta 100/0). Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad, proporcionando 0,013 g (8%) de compuesto 14.

Ejemplo B14

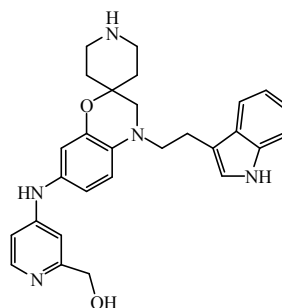
a) Preparación del compuesto 15



Una mezcla de producto intermedio 30 (0,236 mmol), clorhidrato de 4-bromopiridina (0,283 mmol) y DIEA (0,189 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y EtOH (0,8 ml) se calentó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió HCl 3N (0,5 ml) para completar la reacción a 65 °C durante 18 horas.

La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC (H677 - XTerra MSC18 - eluyente: CH₃CN/NH₄CO₃ al 0,5% 20/80 hasta CH₃CN 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 38 mg (37%) de compuesto 15.

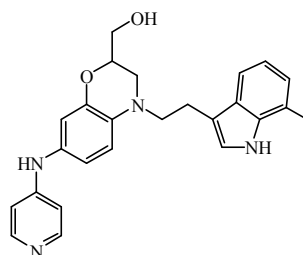
b) Preparación del compuesto 16



Una mezcla de producto intermedio 30 (0,236 mmol), 4-cloro-2-piridinametanol (0,283 mmol) y HCl/dioxano 4M (0,0471 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y EtOH (0,8 ml) se calentó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió HCl 3N (0,5 ml) para completar la reacción a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC (H679 - XTerra MSC18 - eluyente: CH₃CN/NH₄CO₃ al 0,5% 20/80 hasta CH₃CN 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 41 mg de (37%) de compuesto 16.

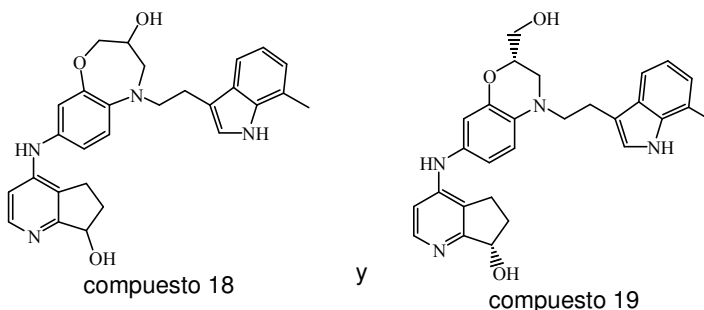
Ejemplo B15

a) Preparación del compuesto 17



Una mezcla de producto intermedio 31 (0,465 mmol), clorhidrato de 4-bromopiridina (0,511 mmol) y DIEA (0,372 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y EtOH (1,6 ml) se calentó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por fase normal en (Cartucho 15-40 μm 30 g, fase móvil: NH₄OH al 1%, DCM al 90%, MeOH al 10%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó hasta sequedad. El residuo (107 mg) se recogió con DIPE, se filtró y se secó, proporcionando 70 mg (36%) de compuesto 17.

b) Preparación de compuestos 18 y 19

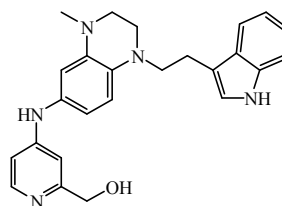


Una mezcla de producto intermedio 32 (0,274 mmol) y fluoruro de tetra-n-butilamonio 1M en THF (0,274 mmol) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por fase normal en (Cartucho 15-40 μm 30 g, fase móvil: NH₄OH al 1%, MeOH al 10%, DCM al 90%) seguido por fase normal en (Estabilidad 5 μm 150 30, fase móvil: NH₄OH al 0,3%, MeOH al 3%, DCM al 97% hasta 1,4/14/86)

Se recogieron las fracciones puras y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 24 mg (12%) de compuesto 19 y 75 mg (37%) de compuesto 18.

Ejemplo B16

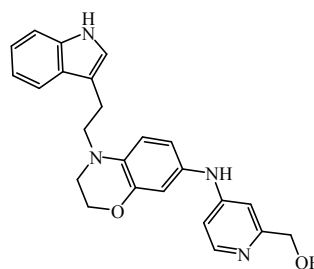
Preparación del compuesto 20



Una mezcla de producto intermedio 36 (0,692 mmol), 1H-indol-3-acetaldehído (1,383 mmol), cianotrihidroborato sódico (0,934 mmol) y ácido acético (20 μl) en MeOH (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución al 10% de carbonato potásico y se extrajo con DCM. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (400 mg) se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (X-Bridge-C18 5 μm 30*150 mm, fase móvil: NH₄HCO₃ al 0,5%; Gradiente desde 30% hasta 100% de CH₃CN). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 15 mg de compuesto 20.

Ejemplo B17

Preparación del compuesto 22

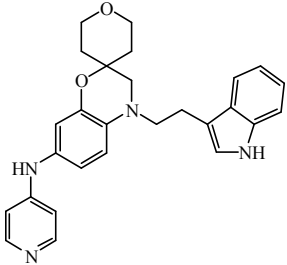
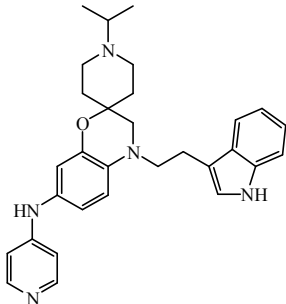
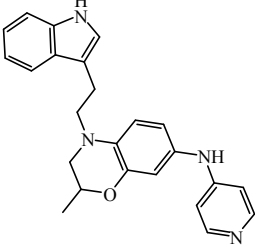
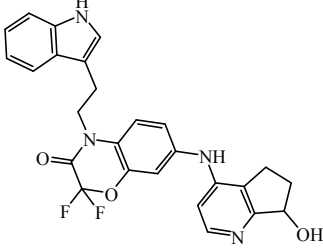
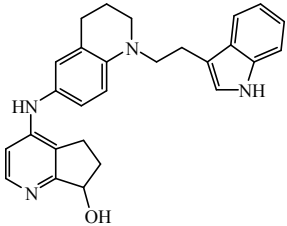
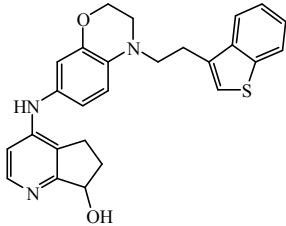
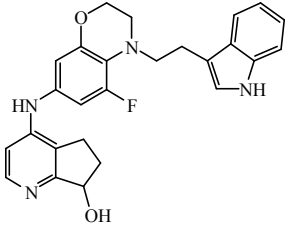
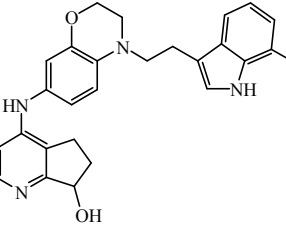
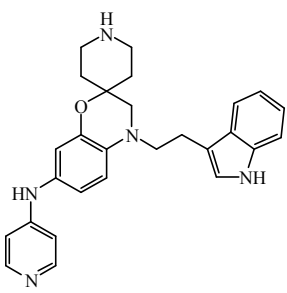
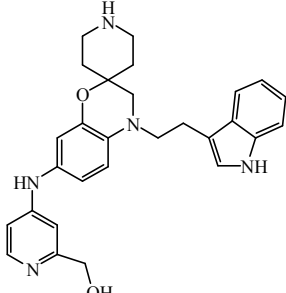


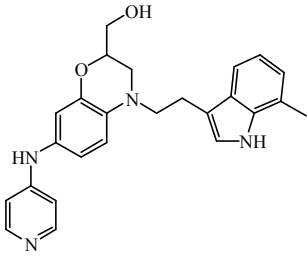
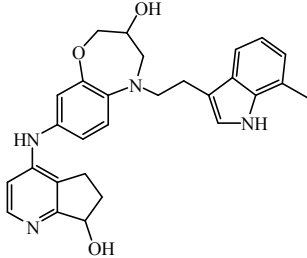
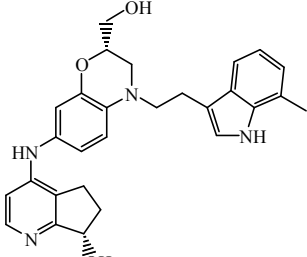
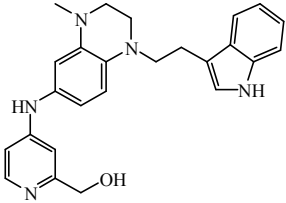
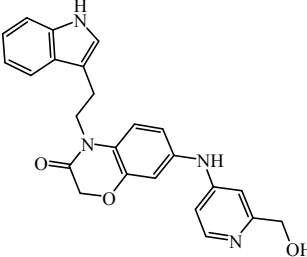
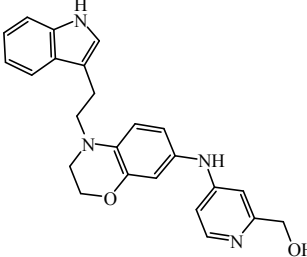
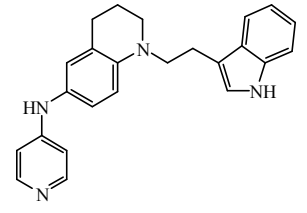
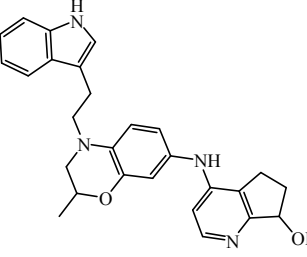
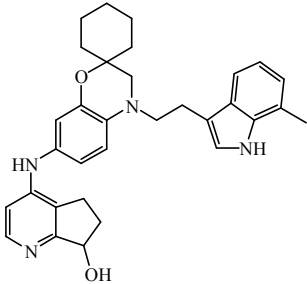
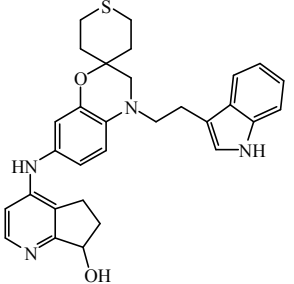
5 Se añadió Compuesto 21 (0,0013 mol) en varias porciones a 0 °C a trihidro(tetrahidrofurano)boro (0,0062 mol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una hora y 30 minutos, luego se vertió en agua a 0 °C y se filtró sobre Celite. La fase orgánica se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo (0,55 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH desde 98/2/0,2 hasta 88/11/1,1, Sunfire 5 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,205 g (40%) de compuesto 22.

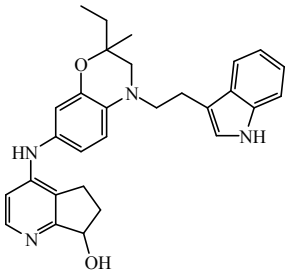
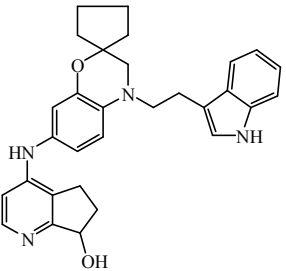
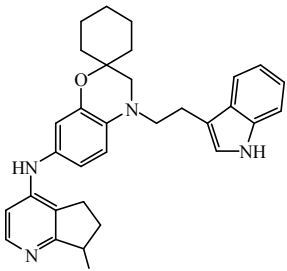
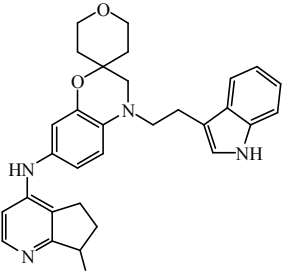
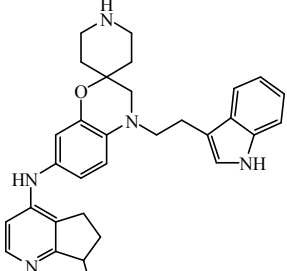
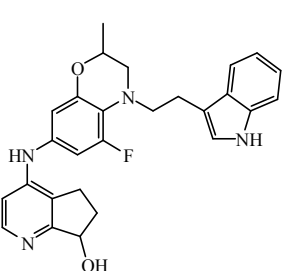
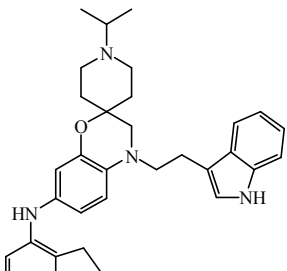
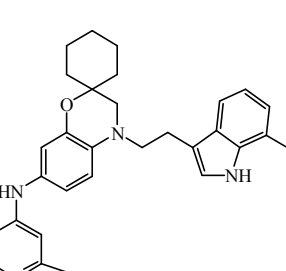
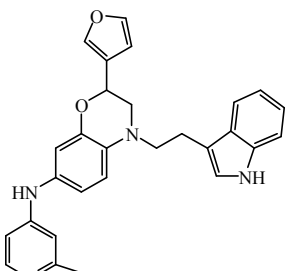
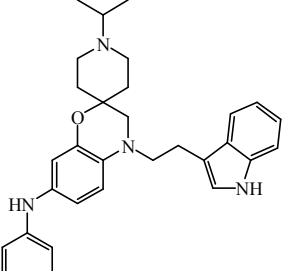
10 La tabla 3 enumera los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno de los Ejemplos anteriores (Ej.)

Tabla 3.

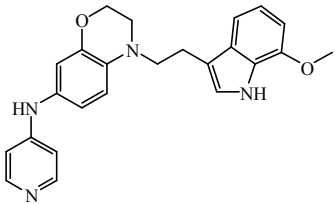
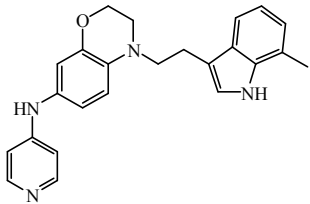
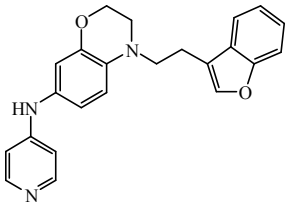
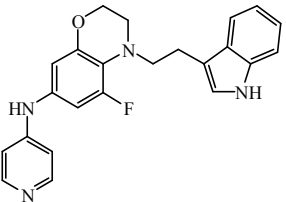
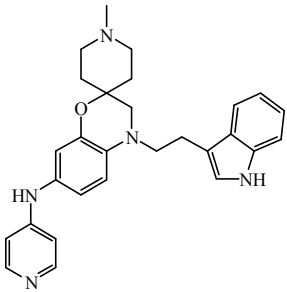
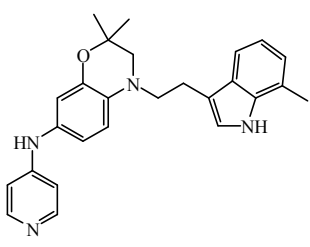
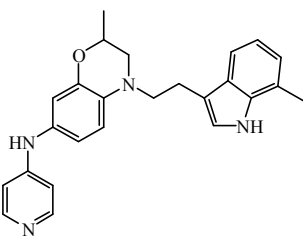
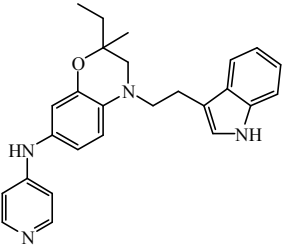
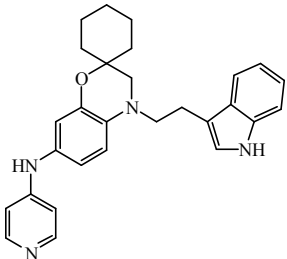
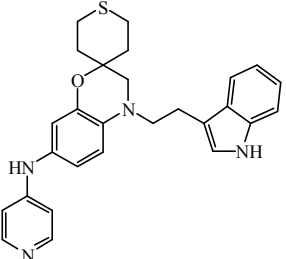
Comp. nº 1; Ej. [B1]	Comp. nº 2; Ej. [B2]
Comp. nº 3; Ej. [B3]	Comp. nº 4; Ej. [B4]
Comp. nº 5; Ej. [B5]	Comp. nº 6; Ej. [B6], p.f. 154 °C

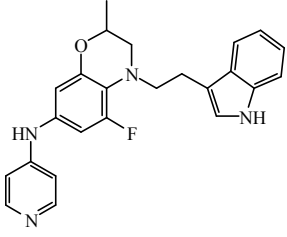
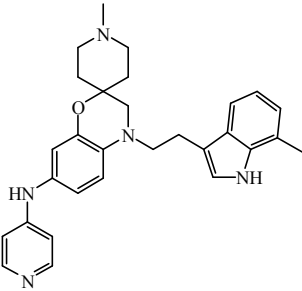
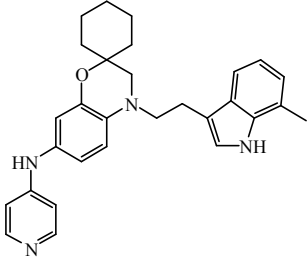
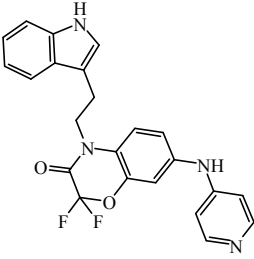
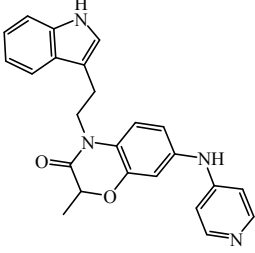
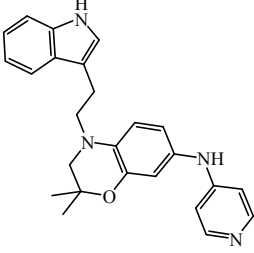
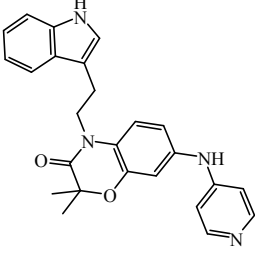
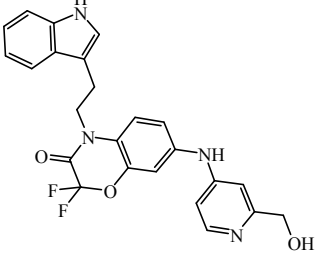
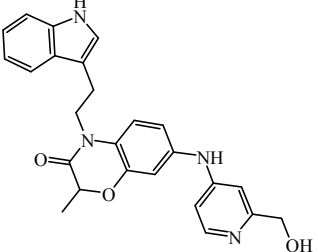
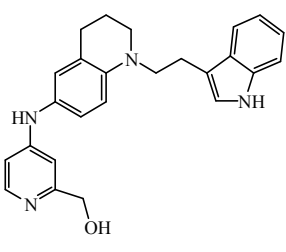
	
Comp. n° 7; Ej. [B6b]	Comp. n° 8; Ej. [B7]
	
Comp. n° 9; Ej. [B8a]	Comp. n° 10; Ej. [B9], p.f. 170°C
	
Comp. n° 11; Ej. [B10a]; p.f. 246°C	Comp. n° 12; Ej. [B11], p.f. 178°C
	
Comp. n° 13; Ej. [B12], p.f. 160°C	Comp. n° 14; [Ej. B13]
	
Comp. n° 15; Ej. [B14a]	Comp. n° 16; Ej. [B14b]

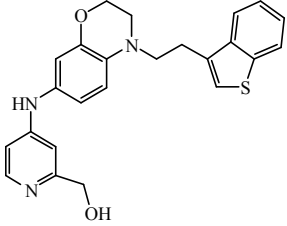
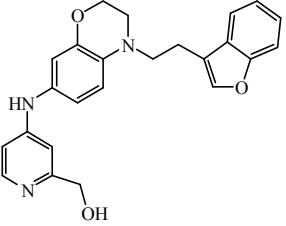
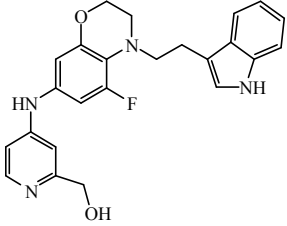
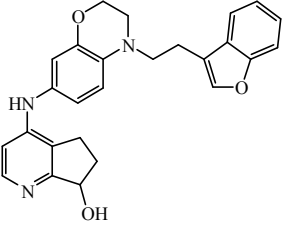
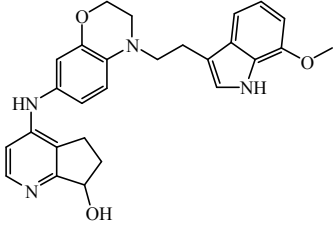
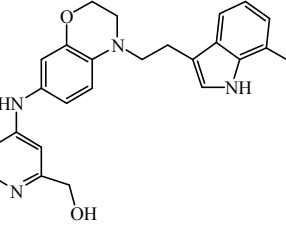
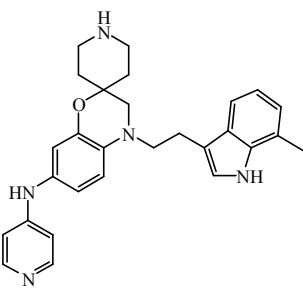
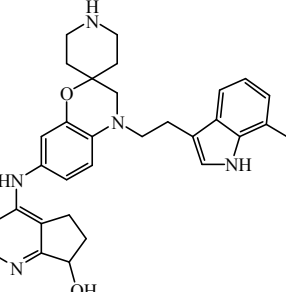
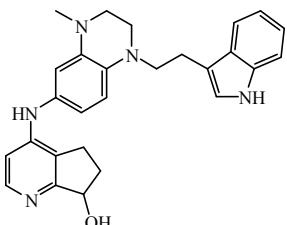
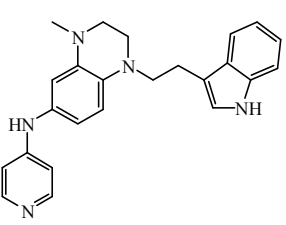
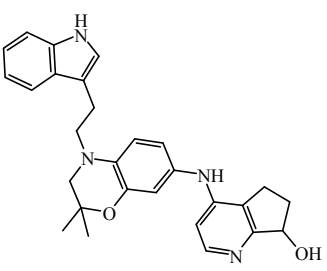
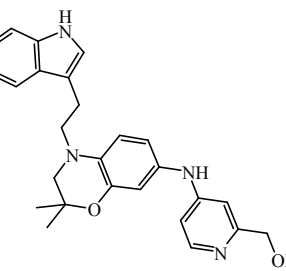
	
<p>Comp. n° 17; Ej. [B15a]; p.f. 100 °C (goma)</p>	<p>Comp. n° 18; Ej. [B15b]</p>
	
<p>Co. No. 19; Ej. [B15b]</p>	<p>Comp. n° 20; Ej. [B16]; p.f. 128 °C</p>
	
<p>Comp. n° 21; Ej. [B9]</p>	<p>Comp. n° 22; Ej. [B17]</p>
	
<p>Comp. n° 23; Ej. [B10b]; p.f. 224 °C</p>	<p>Comp. n° 24; Ej. [B8b] y [B17]</p>
	
<p>Comp. n° 25; Ej. [B5]; p.f. 250 °C</p>	<p>Comp. n° 26; Ej. [B5]; p.f. 215 °C</p>

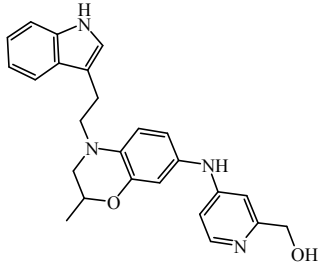
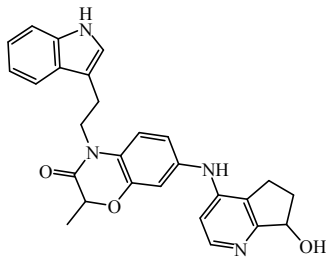
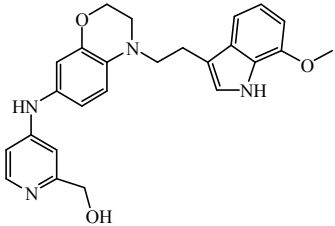
	
Comp. n° 27; Ej. [B5]; p.f. 190°C	Comp. n° 28; Ej. [B5]; p.f. 240°C
	
Comp. n° 29; Ej. [B5]	Comp. n° 30; Ej. [B5]; p.f. 140 °C (goma)
	
Comp. n° 31; Ej. [B5]	Comp. n° 32; Ej. [B5]; p.f. 140°C
	
Comp. n° 33; Ej. [B5]	Comp. n° 34; Ej. [B5]
	

Comp. n° 35; Ej. [B5]	Co. No,36 ; Ej. [B5]
Comp. n° 37; Ej. [B5]; p.f. 126 °C	Comp. n° 38; Ej. [B5]; p.f. 165 °C
Comp. n° 39; Ej. [B5]	Comp. n° 40; Ej. [B5]; p.f. 120 °C (goma)
Comp. n° 41; Ej. [B5]	Comp. n° 42; Ej. [B5]; p.f. 227 °C
Comp. n° 43; Ej. [B5]	Comp. n° 44; Ej. [B5]; p.f. 233 °C
Comp. n° 45; Ej. [B5]; p.f. 221 °C	Comp. n° 46; Ej. [B5]; p.f. 161 °C

	
Comp. n° 47; Ej. [B6a]; p.f. 95 °C (goma)	Comp. n° 48; [Ej. B6a]
	
Comp. n° 49; Ej. [B6a]	Comp. n° 50; Ej. [B6a], p.f. 209 °C
	
Comp. n° 51 ; Ej. [B6b]	Comp. n° 52 ; Ej. [B6b]; p.f. 165 °C
	
Comp. n° 53; Ej. [B6b]; p.f. 201 °C	Comp. n° 54; Ej. [B6b]; p.f. 170 °C
	
Comp. n° 55; Ej. [B6b]	Comp. n° 56; Ej. [B6b]

	
Comp. n° 57; Ej. [B6b]	Comp. n° 58; Ej. [B6b]
	
Comp. n° 59; Ej. [B6b]	Comp. n° 60; Ej. [B8a]
	
Comp. n° 61; [Ej. B8a]	Comp. n° 62; [Ej. B8a]
	
Comp. n° 63; [Ej. B8a]	Comp. n° 64; [Ej. B9]
	
Comp. n° 65; [Ej. B9]	Comp. n° 66; [Ej. B10a]; p.f. 158 °C

	
Comp. n° 67; [Ej. B11], p.f. 170 °C	Comp. n° 68; [Ej. B11]
	
Comp. n° 69; [Ej. B11]	Comp. n° 70; [Ej. B11]
	
Comp. n° 71; Ej. [B,12], p.f. 136 °C (goma)	Comp. n° 72; Ej. [B13]
	
Comp. n° 73; Ej. [B14a], p.f. 110 °C (goma)	Comp. n° 74; Ej. [B14b], p.f. 212 °C
	
Comp. n° 75; Ej. [B16], p.f. 144 °C (goma)	Comp. n° 76; Ej. [B16]
	

Co. No,77 ; Ej. [B17]	Comp. nº 78; Ej. [B17]
	
Comp. nº 79; Ej. [B17]	Comp. nº 80; Ej. [B9]
	
Comp. nº 81; Ej. [B11]	

C. EJEMPLO FARMACOLÓGICO

Las células A2780 son células de carcinoma de ovario humano con p53 tipo silvestre.

5

La capacidad de los compuestos para conservar p53 en las células A2780 se midió con un ensayo de enzoinmunoanálisis de adsorción p53-ELISA. El ensayo p53 es un enzoinmunoanálisis de adsorción tipo "sandwich" que emplea dos anticuerpos policlonales. Se inmovilizó un anticuerpo policlonal, específico para la proteína p53, sobre la superficie de pocillos de plástico. Toda la p53 presente en la muestra que se va a analizar se unirá al anticuerpo de captura. El anticuerpo policlonal detector biotinilado también reconoce la proteína p53, y se unirá a toda p53 que haya sido retenida por el anticuerpo de captura. El anticuerpo detector, a su vez, se une mediante estreptavidina conjugada a peroxidasa de rábano picante. La peroxidasa de rábano picante cataliza la conversión del sustrato cromogénico *o*-fenilenediamina, cuya intensidad es proporcional a la cantidad de proteína p53 unida a la placa. El producto de reacción coloreado se cuantifica usando un espectrofotómetro. La cuantificación se logra mediante la construcción de una curva patrón usando concentraciones conocidas de la proteína p53 marcada con HIS recombinante purificada (véase el ejemplo C.1).

10

15

La actividad celular de los compuestos de fórmula (I) se determinó en células tumorales A2780 usando un ensayo colorimétrico para toxicidad celular o supervivencia (véase el ejemplo C.2).

20

C.1 p53-ELISA

Se cultivaron células A2780 (ATCC) en medio RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal al 10% (FCS), L-glutamina 2 mM y gentamicina, a 37 °C en un incubador humidificado con 5% de CO₂.

25

Se sembraron células A2780 a una concentración de 20 000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos, se cultivaron durante 24 horas y se trataron con el compuesto durante 16 horas a 37 °C en un incubador humidificado. Después de la incubación, las células se lavaron una vez con solución salina tamponada con fosfato y se añadieron 30 µl, por pocillo, de tampón RIPA con bajo contenido de sal (tris 20 mM de pH 7, EDTA 0, 0,5 mM, 1% de Nonidet P40, 0,5% de DOC, 0,05% de SDS, PMSF 1 mM, 1 µg/ml de aprotinina y 0,5 µ/ml de leupeptina). Las placas se colocaron sobre hielo durante 30 minutos para completar la lisis. Se detectó la proteína p53 en los lisados usando el método de ELISA sandwich, que se describe a continuación.

30

Se recubrieron placas de poliestireno de 96 pocillos de alta afinidad EIA/RIA (Costar 9018) con el anticuerpo de captura pAb1801 (Abcam ab28-100) a una concentración de 1 µg/ml en el tampón de recubrimiento (NaHCO₃ 0,1 M pH 8,2), 50 µl por pocillo. Se dejó que el anticuerpo se adhiriera durante toda la noche a 4 °C. Las placas recubiertas se lavaron una vez con solución salina tamponada con fosfato (PBS)/Tween 20 al 0,05% y se añadieron 300 µl de tampón de bloqueo (PBS, 1% de albúmina de suero bovino (BSA)), durante un período de incubación de 2 horas a temperatura ambiente. Se prepararon diluciones de la proteína p53 marcada con HIS recombinante purificada en tampón de bloqueo, que variaron entre 3-200 ng/ml, y se usaron como patrones.

35

40

Las placas se lavaron 2 veces con PBS/Tween 20 al 0,05% y se añadieron 80 µl/pocillo de tampón de bloqueo o de los patrones. A los patrones, se les añadieron 20 µl de tampón de lisis. Las muestras se añadieron a los otros pocillos a razón de 20 µl de lisado/pocillo. Después de incubación durante toda la noche a 4 °C, las placas se lavaron 2 veces con PBS/Tween 20 al 0,05%. Se añadieron alícuotas de 100 µl de anticuerpo policlonal secundario p53(FL-393) (Tebubio, sc-6243) a una concentración de 1 µg/ml en tampón de bloqueo, a cada pocillo, y se dejaron adherir durante 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron tres veces con PBS/Tween 20 al 0,05%. Se añadió anticuerpo de detección anti-conejo HRP (sc-2004, Tebubio) a una concentración de 0,04 µg/ml en PBS/BSA al 1% y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 3 veces con PBS/Tween 20 al 0,05% y se añadieron 100 µl de tampón de sustrato (el tampón de sustrato se preparó poco antes añadiendo 1 comprimido de 10 mg de *o*-fenilendiamina (OPD) de Sigma y 125 µl de H₂O₂ al 3% a 25 ml de tampón OPD: ácido cítrico 35 mM, Na₂HPO₄ 66 mM, pH 5,6). Después de 5 a 10 minutos, se detuvo la reacción de color agregando 50 µl de tampón de detención (H₂SO₄ 1 M) por pocillo. Se midió la absorbancia a dos longitudes de onda de 490/655 nm usando un lector de microplacas Biorad y después se analizaron los resultados. Para cada experimento, se realizaron en paralelo controles (no contenían fármaco) y ensayo de incubación un blanco (no contenía células ni fármaco). El valor del ensayo en blanco se restó de todos los valores del control y de las muestras. Para cada muestra, el valor de p53 (en unidades de absorbancia) se expresó como el porcentaje del valor de p53 presente en el control. Se definió una conservación porcentual superior a 140% como significativa. En el presente documento los efectos de los compuestos de ensayo se expresan como la menor dosis que da al menos 140% del valor de p53 presente en el control (LAD) (véase la tabla 4 a continuación).

En algunos de los experimentos el ensayo se adaptó para usar placas de cultivo de 384 pocillos.

C.2 Ensayo de proliferación

Las células A2780 de cáncer de ovario humano fueron un regalo de Dr. T.C. Hamilton (Fox Chase Cancer Centre, Pennsylvania, EEUU). Las células se cultivaron en medio RPMI 1640 complementado con L-Glutamina 2 mM, gentamicina 50 µg/ml y 10% de suero bovino feral.

Reactivos usados en el ensayo de azul de Alamar

Se adquirió resazurina de Aldrich (Prod. n° 199303). Se adquirieron ferrocianuro de potasio, ferricianuro de potasio, KH₂PO₄ y K₂HPO₄ de Sigma (Prod. n° P9387, P8131, P5655 y P8281, respectivamente).

Se preparó tampón fosfato potásico 0,1 M (PPB) de la manera siguiente: se disolvieron 2,72 gramos de KH₂PO₄ y 13,86 gramos de K₂HPO₄ en 500 ml de H₂O milli-Q, se ajustó el pH a pH 7,4 y el volumen se llevó a 1 litro con H₂O milli-Q; el tampón se esterilizó por filtración y se almacenó a temperatura ambiente. La solución madre de resazurina (PPB-A) se preparó en el momento disolviendo 45 mg de resazurina en 15 ml de PBS. El ferricianuro potásico 30 mM (PPB-B) se preparó disolviendo 0,987 gramos de ferricianuro potásico en 100 ml de PPB. El ferrocianuro potásico 30 mM (PPB-C) se preparó disolviendo 1,266 gramos de ferrocianuro potásico en 100 ml de PPB.

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

Procedimiento del ensayo de azul de alamar

Para los experimentos en placas de 384 pocillos las células se sembraron a una densidad de 5×10^3 células/ml en placas de cultivo de 384 pocillos Falcon (Life Technologies, Merelbeke, Bélgica), negras con fondo transparente, en 45 µl de medio de cultivo. Se permitió que las células se adhirieran al plástico durante 24 h. El compuesto ensayado se diluyó previamente (1/50 en medio de cultivo) y se añadieron 5 µl del compuesto diluido previamente a los pocillos. Después de 4 días de incubación, se añadieron 10 µl de la solución de azul de Alamar a cada pocillo y las células se volvieron a incubar durante 5 h (A2780) a 37 °C. Se midió la intensidad de la fluorescencia para cada pocillo con un lector de fluorescencia para placas (Fluorskan, Labsystems, 540 nm de excitación y 590 nm de emisión).

La actividad antiproliferativa se calculó como un porcentaje de las células viables que quedaron en las condiciones de tratamiento frente a las condiciones del control (células sin tratar). Dentro del experimento, el resultado para cada condición experimental es la media de 3 pocillos repetidos. Cuando procedió, los experimentos se repitieron para establecer curvas de concentración-respuesta completas. Cuando procedió, se calcularon los valores de CI₅₀ (concentración del fármaco, necesaria para reducir el crecimiento celular al 50% el del control) usando análisis de datos por el método probit (unidades probabilísticas) (Finney, D.J., Probit Analyses, 2^a Ed. Capítulo 10, Graded Responses, Cambridge University Press, Cambridge 1962). En el presente documento los efectos de los compuestos de ensayo se expresan como pCI₅₀ (valor del logaritmo negativo del valor de CI₅₀) (véase la tabla 4).

ES 2 382 701 T3

Tabla 4. Resultados de los compuestos que se ensayaron en el protocolo de p53-ELISA (LAD) y en el ensayo de proliferación (pCl₅₀).

Comp. nº	p53-elisa LAD [microM]	pCl ₅₀	Comp. nº	p53-elisa LAD [microM]	pCl ₅₀
1	0,1	6,37	42	>10,0	5,32
2	1	~5,22	43	>10,0	~5,30
3	>10,0	<5,0	44	>10,0	5,3
4	>10,0	<5,0	45	>10,0	5,2
5	0,3	5,59	46	>10,0	5,16
6	>10,0	5,26	47	>10,0	~5,19
7	>10,0	5,07	48	>10,0	5,46
8	>10,0	5,9	49	>10,0	5,32
9	>10,0	~5,23	50	>10,0	5,09
10	0,3	-	51	>10,0	5,52
11	0,1	5,63	52	>10,0	5,51
12	0,3	5,43	53	>10,0	5,46
13	1	5,35	54	>10,0	5,44
14	3	5,54	55	>10,0	5,43
15	>10,0	5,08	56	>10,0	~5,32
16	>10,0	<5	57	>10,0	-
17	>10,0	-	58	>10,0	-
18	>10	-	59	>10,0	5,61
19	>10	-	60	>10,0	-
20	3	5,32	61	>10,0	<5
21	>10,0	<5	62	>10,0	5,27
22	1	5,64	63	>10,0	<5
23	>10,0	5,52	64	10	-
24	3	5,25	65	>10,0	<5
25	0,03	~5,25	66	3	5,85
26	0,03	~5,22	67	10	5,3
27	1	5,29	68	>10,0	5,28
28	3	5,31	69	10	<5
29	10	~5,29	70	10	5,19
30	>10,0	5,2	71	>10,0	5,28
31	>10,0	<5	72	>10,0	5,33
32	3	-	73	>10,0	-
33	>10,0	5,66	74	>10,0	-
34	0,3	5,36	75	>10,0	~5,28
35	3	~5,29	76	10	5,48
36	>10,0	5,47	77	3	5,66
37	>10,0	5,45	78	>10,0	5,21

38	>10,0	5,43
39	>10,0	~5,32
40	>10,0	~5,32
41	>10,0	~5,32

79	10	-
80	-	5,51
81	>10,0	5,38

~ : significa aproximado

D. DATOS ANALÍTICOS

5 Procedimiento general A

La determinación HPLC se llevó a cabo usando un sistema que comprende una bomba de gradiente cuaternaria Dionex P580LPG, un automuestreador TSP (Termoseparación) o Gilson ASPEC, un detector de Diode Array Dionex UVD340S (DAD) o un detector UV de longitudes de onda duales TSP y una columna como se especifica en los siguientes procedimientos siguientes. La temperatura de la columna fue temperatura ambiente. El sistema de datos de cromatografía fue Chromeleon Vs. 6.60 o superior.

La detección de masas se realizó mediante Análisis de Inyección de Flujo (FIA) (por ejemplo MeOH, ácido fórmico al 0,2%) en un espectrómetro de masas Thermo Finnigan AQA™ o Thermo Finnigan MSQ™ plus. La ionización fue APCI+ (ionización química a presión atmosférica). De forma típica, las medidas se realizaron a 3-4 voltajes de cono simultáneamente. El voltaje del cono se modificó durante la medida a cortos intervalos, por ejemplo, para el Thermo Finnigan AQA™ a 5, 15 y 30 V y, por ejemplo, para el Thermo Finnigan MSQ™ plus a 40, 50 y 70 V, alternando aproximadamente en 0,3 segundos. La temperatura de la sonda de APCI fue 350 °C. Los espectros de masa se obtuvieron barriendo desde 100 a 800 en 2,5 segundos. Como gas nebulizador se usó nitrógeno.

20 Procedimiento general B

La medición HPLC se llevó a cabo usando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de Diode Array y una columna como se especifica en los procedimientos respectivos más adelante, la columna se mantiene a una temperatura de 30°C. El caudal de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector de la MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. El voltaje de la aguja de capilaridad fue 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100 °C en el LCT (Tiempo del espectrómetro de masas Flight Zspray™ de Waters - para el Procedimiento 2 de LCMS), y 3,15 kV a 110 °C en el ZQ™ (espectrómetro de masas simple de cuatro polos Zspray™ de Waters - para el Procedimiento 5 de LCMS 5). Como gas nebulizador se usó nitrógeno. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

35 Procedimiento general C

La medición por LC se realizó usando un sistema de UPLC (cromatografía de líquidos de ultra resolución) Acquity (Waters) que tiene una bomba binaria con desgasificador, un muestreador automático, un detector de Diode Array (DAD) y una columna según se especifica en los métodos respectivos más adelante, la columna se mantiene a una temperatura de 40 °C. El caudal desde la columna se llevó a un detector de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130 °C en el Quattro (espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Waters). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La obtención de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx

45 Procedimiento 1 de LCMS

Además del Procedimiento general A: Se llevó a cabo una HPLC de fase inversa en una columna Develosil RPAq (4,6 x 50 mm) con un caudal de 1,5 ml/minuto, detección UV a 220 nm y 254 nm. Se empleó un establecimiento con gradiente lineal desde acetonitrilo al 10% y agua al 90% (TFA al 0,1%) hasta acetonitrilo al 100% en 5 minutos y mantenido durante 1 minuto.

50 Procedimiento 2 de LCMS

Además del Procedimiento general B: Se llevó a cabo una HPLC de fase inversa en una columna Xterra-MS C18 (5 µm, 4,6 x 150 mm) con un caudal de 1,0 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: acetato amónico 7 mM al 100%; fase móvil B: acetonitrilo al 100%; para establecer una condición de gradiente desde 85% de A, 15% de B (mantenido durante 3 minutos) hasta 20% de A, 80% de B en 5 minutos, mantenido a 20% de A y 80% de B durante 6 minutos y reequilibrado con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 20 µl. El voltaje del cono fue de 20 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo. Los espectros de masas se obtuvieron barriendo desde 100 a 900 en 0,8 segundos usando un intervalo

entre barridos de 0,08 segundos.

Procedimiento 3 de LCMS

- 5 Además del procedimiento general C anterior: Se llevó a cabo una UPLC de fase inversa en una columna Waters Acquity BEH (etilsiloxano puenteado/híbrido de sílice) columna C18 (1,7 μm , 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,35 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: acetato de amonio 7 mM al 95%/acetonitrilo al 5%; fase móvil B: acetonitrilo al 100%) para establecer una condición de gradiente entre 90% de A y 10% de B (mantenida durante 0,5 minutos) hasta 8% de A y 92% de B en 3,5 minutos, mantenida durante 2 min y luego se retornó a las condiciones iniciales en 0,5 min, mantenidas durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 μl . El voltaje del cono fue de 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se obtuvieron barriendo desde 100 a 1000 en 0,2 segundos usando un intervalo entre barridos de 0,1 segundos.

Procedimiento 4 de LCMS

- 15 Además del Procedimiento general C: Se llevó a cabo una UPLC de fase inversa en una columna Waters HSS (Sílice de Alta Resistencia) C18 (1,8 μm , 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,40 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: acetato de amonio 7 mM al 95%/acetonitrilo al 5%; fase móvil B: acetonitrilo al 100%) para establecer una condición de gradiente entre 72% de A y 28% de B (mantenida durante 0,5 minutos) hasta 8% de A y 92% de B en 3,5 minutos, mantenida durante 2 min y luego se retornó a las condiciones iniciales en 0,5 min, mantenidas durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 μl . Los voltajes del cono fueron de 20, 30, 45, 60 V para el modo de ionización positivo. Los espectros de masas se obtuvieron barriendo desde 100 a 1000 en 0,2 segundos usando un intervalo entre barridos de 0,1 segundos.

Procedimiento 5 de LCMS

- 25 Además del Procedimiento general B: Se llevó a cabo una HPLC de fase inversa en una columna Xterra-MS C18 (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: acetato de amonio 7 mM al 100%; fase móvil B: acetonitrilo al 100%) para establecer una condición de gradiente entre 80% de A y 20% de B (mantenida durante 0,5 minutos) hasta 10% de A y 90% de B en 4,5 minutos, mantenida a 10% de A y 90% de B durante 4 min y reequilibrado con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μl . El voltaje del cono fue de 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se obtuvieron barriendo desde 100 a 1000 en 0,4 segundos usando un intervalo entre barridos de 0,3 segundos.

- 35 Tabla 5: Datos analíticos de LCMS: R_t es el tiempo de retención en minutos; $[\text{MH}]^+$ significa la masa protonada del compuesto.

Compuesto nº	R_t	$[\text{MH}]^+$	Procedimiento
1	3,66	427	1
2	3,39	441	1
3	3,67	371	1
4	3,39	385	1
5	9,24	493	2
7	8,78	441	2
8	7,67	242	2
9	3,44	385	3
14	9,01	441	2
15	7,28	440	2
16	7,20	470	2
18	3,03	471	3
19	3,01	471	3
21	2,81	415	3
22	3,17	401	3
24	3,51	441	3

ES 2 382 701 T3

29	10,21	495	2
31	4,55	496	5
33	7,78	538	2
34	10,12	483	2
35	8,98	467	2
36	7,54	512	2
39	9,27	487	2
41	9,78	469	2
43	7,34	484	2
48	8,98	385	2
49	3,48	372	3
51	7,58	454	2
55	10,27	439	2
56	3,08	457	4
57	3,53	403	3
58	2,86	468	3
59	10,64	453	2
60	3,43	421	3
61	3,11	399	3
62	3,64	399	3
63	3,33	413	3
64	3,25	451	3
65	2,96	429	3
68	3,36	402	3
69	5,55	419	5
70	3,52	428	3
72	8,71	415	2
76	3,24	384	3
77	3,64	455	3
78	3,58	429	3
79	3,37	415	3
80	3,11	455	3
81	3,33	431	3

E. EJEMPLO DE COMPOSICIÓN: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE PELÍCULA

Preparación del núcleo del comprimido

- 5 Se homogeneiza bien una mezcla de 100 g de un compuesto de fórmula (I), 570 g de lactosa y 200 g de almidón y seguidamente se humidifica con una solución de 5 g de dodecilsulfato sódico y 10 g de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmeda se tamiza, se seca y se tamiza de nuevo. A
- 10 continuación se añaden 100 mg de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla todo bien y se comprime en comprimidos, dando 10 000 comprimidos, que comprenden cada uno 10 mg de un compuesto de fórmula (I).

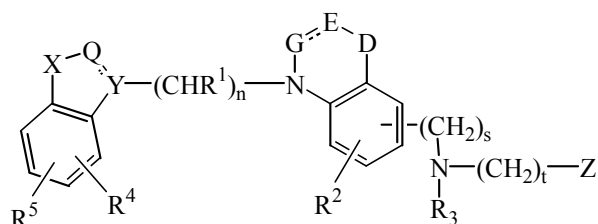
Recubrimiento

ES 2 382 701 T3

5 A una solución de 10 g de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se añadió una solución de 5 g de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. A continuación se añadieron 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se fundieron 10 g de polietilenglicol y se disolvieron en 75 ml de diclorometano. La última solución se añadió a la anterior y después se añadieron 2,5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión de color concentrada y se homogeneizó todo. Los núcleos de los comprimidos se recubrieron con la mezcla obtenida de este modo en un aparato de recubrimiento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isómera del mismo, en la que n es 2, y en la que:

R¹ en cada carbono del grupo -(CHR¹)_n se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆ y cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,

estando cualquiera de los citados mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ sustituido de forma opcional e independiente con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo;

s es 0 y se sobreentiende entonces un enlace directo;

t es 0 y se sobreentiende entonces un enlace directo;

R² se selecciona de:

hidrógeno, halo, ciano, amino;

polihaloalquilo C₁₋₆;

alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, alquilo C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, alquil C₁₋₆-tio arililo, heteroarililo, alquil C₁₋₆-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo, cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquil C₁₋₆-carboniloxi, cicloalquil C₃₋₇-carboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-carbonilaminoalquilo C₁₋₆, mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo y mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilalquilo C₁₋₆, estando cualquiera de los citados grupos sustituido de forma opcional e independiente con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆-carboniloxi;

R³ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; arilo; heteroarilo; cicloalquilo C₃₋₇; alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo; o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo;

X es NR⁶, S o O;

—G—E— es -CR⁷=CR⁸- y entonces la línea de puntos es un enlace, -CR⁷R⁹-CR⁸R¹⁰-, -C(=O)-CR⁸R¹⁰- o

-CR⁷R⁹-C(=O)-, donde R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ se seleccionan cada uno de forma independiente de:

hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano;

polihaloalquilo C₁₋₆;

alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquiloxi C₃₋₇, ariloxi, heteroariloxi, alquil C₁₋₆-tio arililo, heteroarililo, alquil C₁₋₆-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo, cicloalquiloxi C₃₋₇-carbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquil C₁₋₆-carboniloxi, cicloalquil C₃₋₇-carboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-carbonilaminoalquilo C₁₋₆, mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo y mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilalquilo

C₁₋₆, estando cualquiera de los citados grupos sustituido de forma opcional e independiente con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, alquiloxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆-carboniloxi;

5 o donde cualquiera de R⁷ y R⁹ juntos, o R⁸ y R¹⁰ juntos forman un radical bivalente seleccionado de -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂- y -(CH₂)₂-NR²¹-(CH₂)₂-, donde R²¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi-alquilo C₁₋₆;

10 o donde cualquiera de R⁷ y R⁹ juntos, o R⁸ y R¹⁰ juntos forman un radical bivalente -(CH₂)_m-, siendo m 2, 3, 4, 5 o 6; -D- es -O-, -CH₂- o -NR²⁰-, donde R²⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

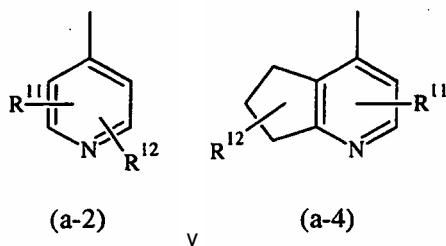
—Q^{.....}Y< es -CR¹⁹=C< y entonces la línea de puntos es un enlace, donde R¹⁹ es hidrógeno;

15 R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxilo, amino, alquenilo C₂₋₆ o alquiloxi C₁₋₆, o

R⁴ y R⁵ juntos forman un radical bivalente seleccionado de metilenodioxi o etilenodioxi;

20 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo o alquiloxi C₁₋₆-carbonilo;

Z es un radical seleccionado de:



25 en los que:

R¹¹ o R¹² se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, hidroxilo, e hidroxialquilo C₁₋₆

30 arilo es fenilo o naftalenilo;

cada fenilo o naftalenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, amino, polihaloalquilo C₁₋₆ y alquiloxi C₁₋₆; y

35 cada fenilo o naftalenilo puede estar opcionalmente sustituido con un radical bivalente seleccionado de metilenodioxi y etilenodioxi;

heteroarilo es piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo o tetrahydrofuranilo;

40 cada piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo o tetrahydrofuranilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, amino, polihaloalquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆; y

45 cada piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, o tetrahydrofuranilo puede estar opcionalmente sustituido con un radical bivalente seleccionado de metilenodioxi o etilenodioxi;

una forma N-óxido del mismo, una sal de adición del mismo o un solvato del mismo.

50 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R¹ en cada carbono del grupo -(CHR¹)_n- se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, y cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,

55 estando cualquiera de los citados mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇, arilalquilo C₁₋₆, heteroaril-alquilo C₁₋₆ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ sustituido de forma opcional e independiente con uno o más,

preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo;

R² se selecciona de:

5 hidrógeno, halo, ciano, amino;

polihaloalquilo C₁₋₆;

10 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-tio ariltio, heteroariltio, alquilo C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇-carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇-carbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇-carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆-carbonilamino, alquilo C₁₋₆-carbonilaminoalquilo C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo y mono- o di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilalquilo C₁₋₆, estando cualquiera de los citados grupos sustituido de forma opcional e independiente con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-carbonilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo y alquilo C₁₋₆-carbonilo;

20 X es NR⁶;

—G—E— es -CR⁷=CR⁸- y entonces la línea de puntos es un enlace, -CR⁷R⁹-CR⁸R¹⁰-, -C(=O)-CR⁸R¹⁰- o

-CR⁷R⁹-C(=O)-, donde R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ se seleccionan cada uno de forma independiente de:

25

hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano;

polihaloalquilo C₁₋₆;

30 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆-tio ariltio, heteroariltio, alquilo C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇-carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇-carbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇-carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆-carbonilamino, alquilo C₁₋₆-carbonilaminoalquilo C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo y mono- o di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilalquilo C₁₋₆, estando cualquiera de los citados grupos sustituido de forma opcional e independiente con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-carbonilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo y alquilo C₁₋₆-carbonilo;

40

o donde cualquiera de R⁷ y R⁹ juntos, o R⁸ y R¹⁰ juntos forman un radical bivalente seleccionado de -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- y -(CH₂)₂-NR²¹-(CH₂)₂, donde R²¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

45

o donde cualquiera de R⁷ y R⁹ juntos, o R⁸ y R¹⁰ juntos forman un radical bivalente seleccionado de -(CH₂)_m-, siendo m 2, 3, 4, 5 o 6;

-D- es -O- o -NR²⁰-, donde R²⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

50

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxilo, amino, o alquilo C₁₋₆, o R⁴ y R⁵ juntos forman un radical bivalente seleccionado de metilenodioxo o etilenodioxo;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-carbonilo o alquilo C₁₋₆-carbonilo.

55

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que:

R¹ en cada carbono del grupo -(CHR¹)_n- se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, hidroxilo, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆ y heteroarilalquilo C₁₋₆;

60

cuando uno cualquiera de los sustituyentes R¹ en el grupo -(CHR¹)_n- es diferente de hidrógeno, el resto de sustituyentes R¹ en el grupo -(CHR¹)_n- son cada uno hidrógeno;

s es 0;

65

t es 0 o 1;

R² se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, arilalquiloxi C₁₋₆, heteroarilalquiloxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio ariltio, alquil C₁₋₆-carbonilo, hidroxialquil C₁₋₆-carbonilo, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alquil C₁₋₆-carbonilamino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y piperazinilo;

5

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

-D- es -O- o -NR²⁰-, donde R²⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

10

$\text{---}\overset{\cdot\cdot\cdot\cdot}{\text{Q}}\text{---}\text{Y}\text{<}$ es -CR¹⁹=C< donde R¹⁹ es hidrógeno;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxi, amino, o alquiloxi C₁₋₆;

15

arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo; y

heteroarilo es piridinilo, indolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo; y cada piridinilo, indolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₆, arilo y arilalquilo C₁₋₆.

20

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

n es 2;

cada R¹ es hidrógeno;

25

s es 0;

t es 0;

30

R² se selecciona de hidrógeno halo, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilamino y morfolinilo;

R³ es hidrógeno;

35

-D- es -O-;

$\text{---}\overset{\cdot\cdot\cdot\cdot}{\text{Q}}\text{---}\text{Y}\text{<}$ es -CH=C<;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆;

40

R⁶ es hidrógeno.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es NR⁶.

45

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que t es 0; s es 0; n es 2; X es NR⁶, S o O; R¹ es hidrógeno; R² es hidrógeno o halo; R³ es hidrógeno; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆; R⁶ es hidrógeno; $\text{---}\overset{\cdot\cdot\cdot\cdot}{\text{Q}}\text{---}\text{Y}\text{<}$ es -CR¹⁹=C< y entonces la línea de puntos es un enlace, donde R¹⁹ es hidrógeno; D es -O-, -CH₂- o -NR²⁰- donde R²⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; Z es un radical de fórmula (a-2) o (a-4); R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, hidroxilo e hidroxialquilo C₁₋₆.

50

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que D es -O-.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:

55

$\text{---}\overset{\cdot\cdot\cdot\cdot}{\text{G}}\text{---}\text{E}\text{---}$ es -CR⁷=CR⁸-, -CR⁷R⁹-CR⁸R¹⁰-, -C(=O)-CR⁸R¹⁰- o -CR⁷R⁹-C(=O)-, y R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ se seleccionan cada uno de forma independiente de:

hidrógeno, halo, hidroxi;

60

perhaloalquilo C₁₋₆;

alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, aril-alquiloxi C₁₋₆, heteroarilalquiloxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆-carbonilamino y morfolinilo, cualquiera de los citados grupos opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de halo,

hidroxi, amino, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo y alquilo C₁₋₆;

o donde cualquiera de R⁷ y R⁹ juntos, o R⁸ y R¹⁰ juntos forman un radical bivalente -(CH₂)_m, donde m es 2, 3, 4, 5 o 6.

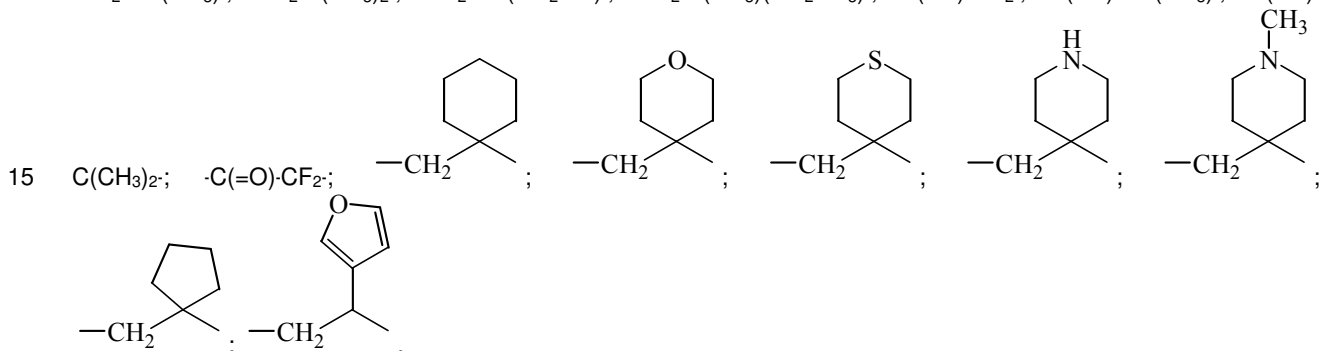
5

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que:

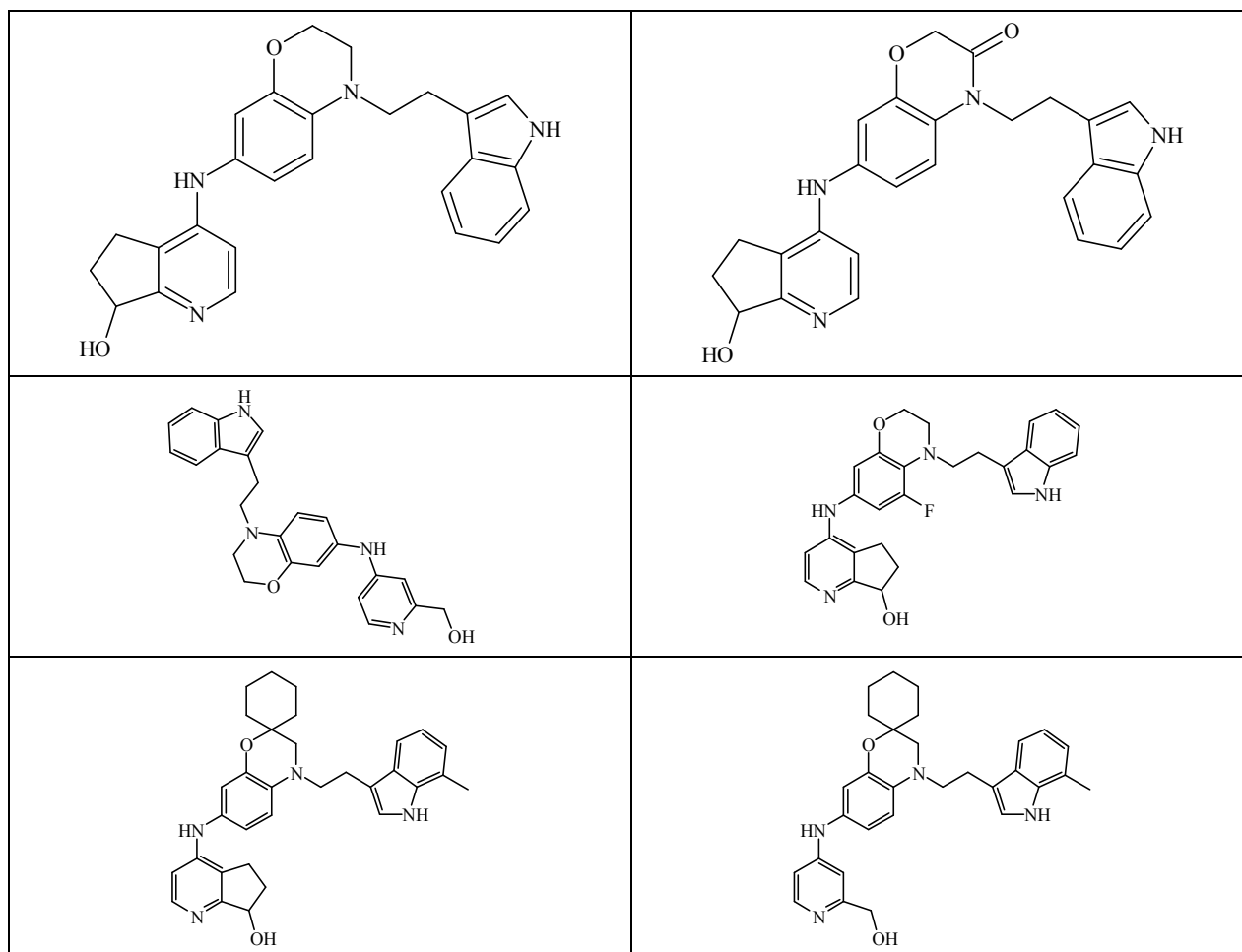
—G—E— es -CR⁷=CR⁸-, -CR⁷R⁹-CR⁸R¹⁰-, -C(=O)-CR⁸R¹⁰- o -CR⁷R⁹-C(=O)-, y

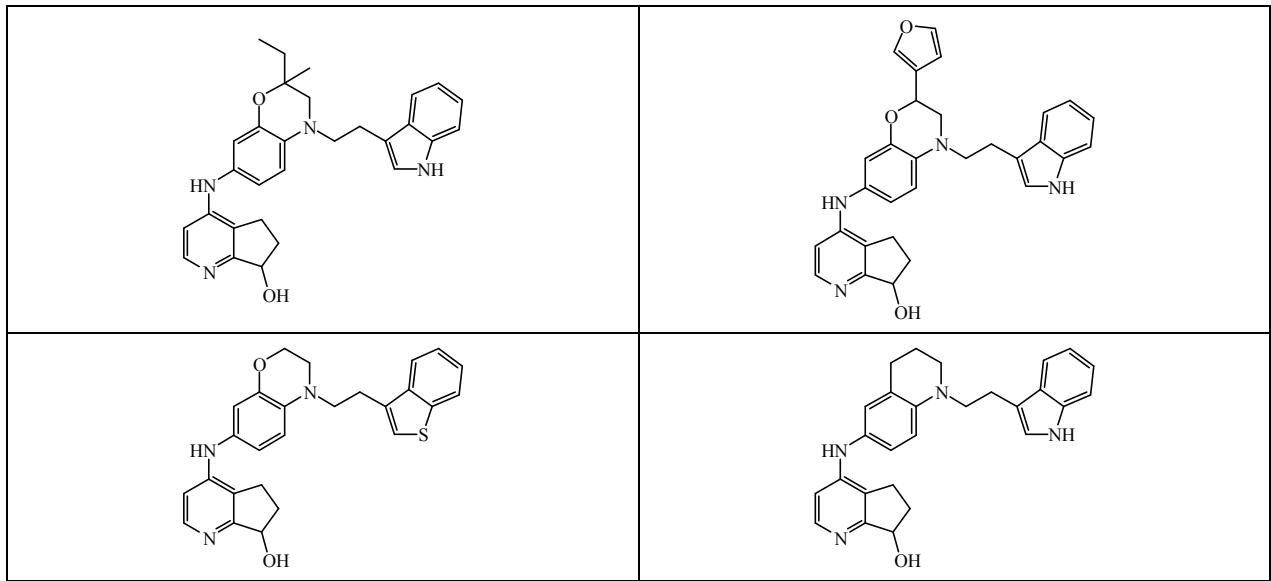
10 R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, o donde cualquiera de R⁷ y R⁹ juntos, o R⁸ y R¹⁰ juntos forman un radical bivalente -(CH₂)_m donde m es 2, 3, 4, 5 o 6.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 8, en el que —G—E— es -CH₂-CH₂-; -CH₂-CH(CH₃)-; -CH₂-C(CH₃)₂-; -CH₂-CH(CH₂OH)-; -CH₂-C(CH₃)(CH₂CH₃)-; -C(=O)-CH₂-; -C(=O)-CH(CH₃)-; -C(=O)-



11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:





incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isómera de los mismos;

una forma *N*-óxido de los mismos, una sal de adición de los mismos o un solvato de los mismos.

- 5
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso como medicamento.
13. Una composición farmacéutica que comprende vehículos farmacéuticamente aceptables y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 a 11.
- 10
14. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.
- 15
15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el cáncer es cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón amicrocítico o leucemia mielógena aguda.
16. Una combinación de un agente anticanceroso y un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.