

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 361**

51 Int. Cl.:

C07D 217/22 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07840063 .7**

96 Fecha de presentación: **16.11.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2099765**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.2009**

54 Título: **Derivados de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 como agentes antitumorales.**

30 Prioridad:

17.11.2006 US 866269 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

10.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

10.12.2012

73 Titular/es:

**REXAHN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
15245 Shady Grove Road, Suite 455
Rockville, MD 20850, US**

72 Inventor/es:

**LEE, YOUNG BOK;
AHN, CHANG-HO y
CHO, WON-JEA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 361 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 como agentes antitumorales

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de 3-aril-isoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7, sus sales farmacológicamente aceptables, y a composiciones que contienen dichos compuestos y sus procedimientos terapéuticos para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, incluyendo cánceres, mediante la administración de compuestos de 3-aril-isoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7.

Antecedentes de la invención

- 10 Los agentes quimioterapéuticos destruyen las células tumorales mediante la interferencia con diversas etapas del proceso de división celular. Hay una serie de clases de agentes quimioterapéuticos, incluyendo agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, carmustina, cisplatino), antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, 5-FU, gemcitabina), antibióticos citotóxicos (por ejemplo, doxorubicina, mitomicina) y derivados de plantas (por ejemplo, paclitaxel, vincristina, etopósido). La quimioterapia se usa como un tratamiento primario para leucemias, otros cánceres sanguíneos y cánceres sólidos metastásicos o inoperables.
- 15 Los agentes quimioterapéuticos actuales adolecen de varios problemas, incluyendo eficacia limitada, efectos secundarios adversos debilitantes y desarrollo de resistencia a múltiples fármacos.

Resumen de la invención

- 20 Una serie de compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 se sintetizaron y analizaron para actividades terapéuticas, incluyendo actividades anticancerosas. Se ha demostrado que los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, incluyendo tumores, tales como tumores de próstata, tumores de colon, tumores pancreáticos y tumores ováricos.

- 25 La presente invención está dirigida a nuevos compuestos y derivados de 3-aril-isoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7. La presente invención está dirigida también al uso de derivados de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 como agente antitumoral.

Descripción detallada de la invención

- 30 Las expresiones "3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7", "compuesto de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7" y "derivado de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7" se usan de manera intercambiable en la presente solicitud para hacer referencia a compuestos de fórmula D, tal como se define a continuación. Todos los términos científicos y técnicos usados en la presente solicitud tienen los significados usados comúnmente en la técnica a menos que se especifique lo contrario. Tal como se usa en la presente solicitud, las siguientes palabras o frases tienen los significados especificados.

- 35 Tal como se usa en la presente memoria, "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa cualquier material sólido o líquido que, cuando se combina con un compuesto de la invención, permite que el compuesto retenga la actividad biológica, tal como la capacidad de potenciar la actividad antibacteriana de los mastocitos y los macrófagos. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, cualquiera de los vehículos farmacéuticos estándar, tales como una solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones tales como emulsiones de aceite/agua, y diversos tipos de agentes humectantes. Las composiciones que comprenden dichos vehículos se formulan mediante procedimientos convencionales bien conocidos (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Capítulo 43, 14a Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA).
- 40

El término "conjugado" significa un compuesto formado como una composición entre dos o más moléculas. Más específicamente, en la presente invención, el derivado de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 puede estar unido, por ejemplo, unido covalentemente, a fracciones de direccionamiento específico a células que forman un compuesto conjugado para un suministro eficiente y específico del agente a una célula de interés.

- 45 La frase "fracción de direccionamiento" hace referencia a una molécula que sirve para suministrar el compuesto de la invención a un sitio específico para la actividad deseada. Las fracciones de direccionamiento incluyen, por ejemplo, moléculas que se unen específicamente a moléculas sobre una superficie celular específica. Dichas fracciones de direccionamiento útiles en la invención incluyen anticuerpos contra antígenos de superficie celular. Las citoquinas, incluyendo interleucinas y factores tales como factor estimulante de granulocitos/macrófagos (GM-CSF) son también fracciones de direccionamiento específico, que se sabe que se unen a células específicas que expresan niveles altos de sus receptores.
- 50

El término "fracción de profármaco" es un grupo sustituyente que facilita el uso de un compuesto de la invención, por ejemplo, facilitando la entrada del fármaco en las células o la administración del compuesto. La fracción de profármaco puede escindirse del compuesto, por ejemplo, mediante enzimas de escisión in vivo. Los ejemplos de fracciones de profármaco incluyen grupos fosfato, enlazadores peptídicos y azúcares, cuyas fracciones pueden ser hidrolizadas in vivo.

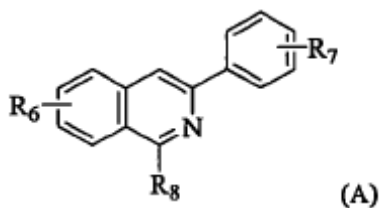
El término "trastorno hiperproliferativo" se refiere a trastornos caracterizados por una proliferación anormal o patológica de células, por ejemplo, tumores, cánceres, tejido neoplásico y otros trastornos hiperproliferativos premalignos y no neoplásicos o no malignos.

Los ejemplos de tumores, cánceres y tejido neoplásico que pueden ser tratados mediante la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastornos malignos tales como cánceres de mama; osteosarcomas; angiosarcomas; fibrosarcomas y otros sarcomas; leucemias; linfomas, tumores de seno; cánceres de ovario, de uretra, de vejiga, de próstata y otros cánceres genitourinarios; cánceres de colon, esófago y estómago y otros cánceres gastrointestinales, cánceres de pulmón; mielomas, cánceres pancreáticos, cánceres de hígado, cánceres de riñón, cánceres endocrinos; cánceres de piel, tumores del cerebro y del sistema nervioso central y periférico (CNS), malignos o benignos, incluyendo gliomas y neuroblastomas.

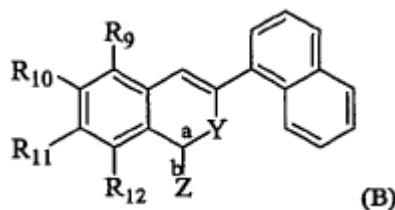
Los ejemplos de trastornos hiperproliferativos premalignos y no neoplásicos o no malignos incluyen, pero no se limitan a, trastornos mielodisplásicos; carcinoma cervical in situ; poliposis intestinal familiar, tal como el síndrome de Gardner; leucoplasias orales; histiocitosis; queloides; hemangiomas; estenosis arterial hiperproliferativa, artritis inflamatoria, hiperqueratosis y erupciones papuloescamosas, incluyendo artritis. También se incluyen las enfermedades hiperproliferativas inducidas por virus, tales como enfermedad inducida por verrugas y por EBV (es decir, mononucleosis infecciosa), formación de cicatrices y similares. Los procedimientos de tratamiento divulgados en la presente memoria pueden emplearse con cualquier sujeto conocido o sospechoso de portar o en riesgo de desarrollar un trastorno hiperproliferativo tal como se define en la presente memoria.

Tal como se usa en la presente memoria, "tratamiento" de un trastorno hiperproliferativo se refiere a procedimientos de eliminación, de inhibición o de ralentización del crecimiento o aumento de tamaño de un cuerpo o población de células hiperproliferativas o el crecimiento tumoral o canceroso, reduciendo el número de células hiperproliferativas, o previniendo la propagación a otros sitios anatómicos, así como la reducción del tamaño de un crecimiento hiperproliferativo o del número de células hiperproliferativas. Tal como se usa en la presente memoria, "tratamiento" no pretende implicar necesariamente la curación o la abolición total de los crecimientos hiperproliferativos. Tal como se usa en la presente memoria, una cantidad eficaz para el tratamiento es una cantidad eficaz para resultar en la eliminación, la ralentización de la tasa de crecimiento de las células hiperproliferativas, la disminución del tamaño de un cuerpo de células hiperproliferativas y/o la reducción del número de células hiperproliferativas. El agente potenciador (o agentes potenciadores) se incluye en una cantidad suficiente para mejorar la actividad del primer compuesto, de manera que los dos (o más) compuestos juntos tienen una mayor eficacia terapéutica que los compuestos individuales administrados por separado (por ejemplo, debido a una interacción sinérgica; menor toxicidad combinada, etc.)

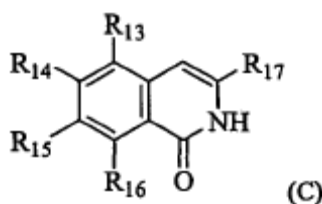
Los nuevos compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 pueden proporcionar nuevas moléculas terapéuticas potentes para el tratamiento de trastornos, tales como tumores. En asociación con el nuevo desarrollo de un agente anti-tumoral, la patente Coreana N° 0412319 divulga los compuestos de 3-arilisoquinolinamina que tienen la fórmula (A), en la que R₆ es hidrógeno o 6-metilo, R₇ es hidrógeno, mono, 2- ó 3- ó 4- metilo, y R₈ es amina o bencilamina o 4-metoxibencilamina o piperidina o trimetiletanodiamina o morfolina o 4-metilpiperazina o 4-metilhomopiperazina. Entre los compuestos divulgados en la patente Coreana N° 0412319, 6-metil-3-(2-metilfenil)-1-isoquinolinamine se reivindicó como un agente anticancerígeno que tenía actividad terapéutica significativa contra el carcinoma de pulmón humano A549, adenocarcinoma de colon humano HCT-15, adenocarcinoma de ovario humano SK-OV-3 y melanoma humano SK-MEL-2.



La patente U.S. N° 4.942.163 expedida a Carl H. Behrens et al., el 17 de julio de 1990, describe 3-(1-naftalenil)-1-(2H) isoquinolinonas y 3-(1-naftalenil)-1-isoquinolinoaminas de la fórmula (B) como agentes quimioterapéuticos útiles contra el cáncer.



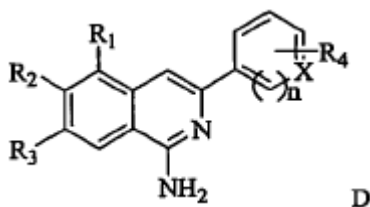
Además, en las solicitudes internacionales PCT N° WO 2005/075431 y N° WO 2005/075432, se presenta la preparación de derivados de 1-(2H)-isoquinolona que tienen la fórmula (C).



La presente invención está dirigida a derivados de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 con actividades antitumorales prominentes, toxicidades muy bajas y buena solubilidad en agua, y presenta nuevos derivados de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 que no reivindican en la patente Coreana N° 0412319 ni en la patente U.S. N° 4.942.163 y el procedimiento de preparación y las fuertes actividades antitumorales de estos nuevos compuestos.

Más particularmente, la presente invención está dirigida a compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 y a su uso en el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección hiperproliferativa en un sujeto (por ejemplo, un paciente humano u otro sujeto animal). Los procedimientos según la invención comprenden la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 según la invención. Por ejemplo, dicho un tratamiento puede prevenir, mejorar y/o inhibir los síntomas de la afección hiperproliferativa, y/o puede prevenir o inhibir la proliferación o el crecimiento celular, por ejemplo en un tumor, tal como un neoplasma maligno. Una estrategia de tratamiento de la invención reduciría la carga tumoral, al menos a un nivel mensurable, y mejoraría la supervivencia de los pacientes que sufren la afección hiperproliferativa. Entre las enfermedades, trastornos y afecciones susceptibles de tratamiento mediante los agentes de la invención se encuentran las neoplasias y, más específicamente, tumores de diversos orígenes (pulmón, colon, estómago, músculo liso, esófago, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no microcíticas, etc.).

Los compuestos útiles en los procedimientos de la invención incluyen 3-arilisoquinolinaminas sustituidas en la posición 5, 6 ó 7s que tienen la fórmula D:



en la que

n es 1;

X es C;

R₁, R₂ y R₃ son independientemente H, NH₂, NHR₅ o N(R₅)₂;

R₄ es uno o dos sustituyentes seleccionados de entre H, 3,4-metilendióxido, halógeno, -O-R₅ o R₅ opcionalmente sustituido con -O-R₅; y

R₅ es alquilo C₁-C₆. Cuando el compuesto incluye más de un grupo R₅, cada uno de los grupos R₅ puede ser igual o diferente.

En las definiciones anteriores, la expresión "halógeno" representa F, Cl, Br o I.

- 5 Tal como se usa en la presente memoria, alquilo C₁-C₆ representa grupos alquilo lineales, ramificados y cíclicos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo y ciclohexilo.

Están específicamente excluidos del alcance de la presente invención los compuestos que tienen R₁= R₂= R₃=H.

- 10 La presente invención incluye también las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (D) son ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, farmacéuticamente aceptables, metales alcalinos y amonio; por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromico, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato de sodio, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido carbónico; sales con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido lactobiónico, ácido salicílico, ácido acetil salicílico (aspirina); sales con aminoácidos tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, cisteína, cistina, ácido asparagínico, ácido glutámico, lisina, arginina, 15 tirosina, prolina; sales con ácidos sulfónicos tales como ácido metano sulfónico, ácido etano sulfónico, ácido benceno sulfónico, ácido tolueno sulfónico; una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o de potasio; una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio; una sal de amonio; una sal con una base orgánica que proporciona, por ejemplo, una sal fisiológicamente aceptable con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, 20 morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina o similares.

- 25 Los compuestos de la presente invención pueden ser muy activos contra una amplia gama de enfermedades hiperproliferativas, incluyendo tumores, y se usan como un agente anti tumoral. Por ejemplo, los compuestos según la invención pueden ser activos contra tumores del ovario, tumores de la próstata, tumores de mama, tumores de riñón, tumores de colon, tumores pancreáticos, tumores cerebrales y melanoma. La expresión muy activo, hace referencia a que un compuesto puede tener un valor IC₅₀ de 5,0 µM o menos, 2,0 µM o menos, 1,0 µM o menos, 0,5 µM o menos, 0,2 µM o menos o 0,1 µM o menos con respecto a al menos una línea celular para un tumor particular.

- 30 Los nuevos compuestos de la fórmula general (D) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico tal como un vehículo, adyuvante y/o excipiente y a continuación la mezcla se puede administrar oral o parenteralmente en forma de comprimidos, cápsulas, trociscos, soluciones, suspensiones para prevenir o tratar diversos tipos de tumores de seres humanos o mamíferos.

- 35 Los vehículos que se pueden usar en la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la fórmula general (D) como ingrediente activo pueden incluir un agente edulcorante, un agente aglutinante, un agente disolvente, ayudas para la disolución, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente isotónico, un adsorbente, un agente degradante, un antioxidante, un antiséptico, un agente lubricante, una carga, un perfume o similares; tal como lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicina, sílice, talco, ácido esteárico, estearina, estearato de magnesio, estearato de calcio, silicato de aluminio y magnesio, almidón, gelatina, goma tragacanto, glicina, sílice, ácido alginico, alginato de sodio, metil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, agar, agua, etanol, polietilenglicol, polivinil pirrolidona, cloruro de sodio, cloruro de potasio, esencia de naranja, esencia de fresa, aroma de vainilla o similares.

- 40 Los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 de la invención pueden ser formulados como composiciones farmacéuticas y pueden administrarse a un sujeto en necesidad de tratamiento, por ejemplo un mamífero, tal como un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, por ejemplo, oral o parenteralmente, por vía intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea, o inyección directa en el tejido o las células hiperproliferativas.

- 45 De esta manera, los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 de la invención pueden administrarse sistémicamente, por ejemplo, oralmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable, o mediante inhalación o insuflación. Se pueden incluir en cápsulas de gelatina dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos, o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta del paciente. Para una administración terapéutica oral, los compuestos de 3-arilisoquinolinamina 50 sustituida en la posición 5, 6 ó 7 pueden combinarse con uno o más excipientes y pueden usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 pueden combinarse con un vehículo inerte en polvo fino y pueden ser inhalados o insuflados por el sujeto. Dichas composiciones y preparaciones deberían contener al menos el 0,1% de compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7. Por supuesto, el 55 porcentaje de las composiciones y las preparaciones puede ser variado y puede estar convenientemente entre

aproximadamente el 2% y aproximadamente el 60% del peso de una forma de dosificación unitaria determinada. La cantidad de compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación efectivo.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares pueden contener también los siguientes: aglutinantes tales como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico, un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y puede añadirse un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente aromatizante tal como menta, aceite de gaulteria o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Varios materiales diferentes pueden estar presentes como recubrimientos o sino para modificar la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden estar recubiertos con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, un colorante y saborizante tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 pueden incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

Los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 se pueden administrar también intravenosa o intraperitonealmente mediante infusión o inyección. Las soluciones de los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7s se pueden preparar en agua, opcionalmente mezclada con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones pueden prepararse también en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y sus mezclas y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 que están adaptados para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debería ser estéril, fluida y estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un disolvente o un medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y sus mezclas adecuadas. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede obtenerse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferente incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede obtenerse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de una esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación preferentes son técnicas de secado en vacío y liofilización, que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado presente en las soluciones esterilizadas-filtradas previamente.

Para una administración tópica, los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 pueden aplicarse en forma pura. Sin embargo, será deseable, en general, administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

Los vehículos sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Otros vehículos sólidos incluyen nanopartículas o micropartículas poliméricas no tóxicas. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua/alcohol/glicol, en las que los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 pueden disolverse o dispersarse a niveles efectivos, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Pueden añadirse adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso determinado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse desde almohadillas absorbentes, pueden usarse para impregnar vendajes y otros apósitos, o pueden pulverizarse sobre la zona afectada usando pulverizadores de tipo bomba o de aerosol.

Pueden emplearse también espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con vehículos líquidos para formar pastas untables, geles, ungüentos, jabones y similares, para su aplicación directamente a la piel del usuario.

Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que pueden ser usadas para suministrar los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 a la piel son conocidos en la técnica, por ejemplo, véase Jacquet et al. patente U.S. Nº 4.608.392), Geria (patente U.S. Nº 4.992.478), Smith et al. (patente U.S. Nº 4.559.157) y Wortzman (patente U.S. Nº 4.820.508).

5 Las dosificaciones útiles de compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 pueden determinarse comparando su actividad in vitro, y la actividad in vivo en modelos animales. Los procedimientos para la extrapolación de las dosificaciones efectivas en ratones, y otros animales, a humanos son conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la patente U.S. Nº 4.938.949.

10 Generalmente, la concentración de los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 en una composición líquida, tal como una loción, será de aproximadamente el 0,1-25% en peso, o de aproximadamente el 0,5-10% en peso. La concentración en una composición semisólida o sólida tal como un gel o un polvo puede ser de aproximadamente el 0,1-5% en peso, o aproximadamente del 0,5-2,5% en peso.

15 La cantidad de los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 requerida para su uso en el tratamiento variará dependiendo de la sal particular seleccionada, y con la ruta de administración, la naturaleza de la afección bajo tratamiento y la edad y el estado del paciente, y finalmente estará a la discreción del médico o clínico de atención.

20 Las dosis efectivas y las rutas de administración de los agentes de la invención son convencionales. La cantidad exacta (dosis efectiva) del compuesto de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 variará de un sujeto a otro, dependiendo, por ejemplo, de la especie, edad, peso y estado general o clínico del sujeto, la gravedad o el mecanismo de cualquier trastorno bajo tratamiento, el agente particular o vehículo usado, el procedimiento y el programa de administración y similares. Una dosis terapéuticamente efectiva puede determinarse empíricamente, mediante procedimientos convencionales conocidos por las personas con conocimientos en la materia. Véase, por ejemplo, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman and Gilman, eds., Macmillan Publishing Co., Nueva York. Por ejemplo, una dosis efectiva puede estimarse inicialmente en ensayos de cultivos celulares o en modelos animales adecuados. El modelo animal puede ser usado también para determinar los intervalos de concentración y las rutas de administración apropiados. A continuación, dicha información puede usarse para determinar las dosis y las rutas de administración útiles en seres humanos. Una dosis terapéutica puede ser seleccionada también por analogía con dosificaciones para agentes terapéuticos comparables.

30 El modo de administración y el régimen de dosificación particulares serán seleccionados por el médico de atención, teniendo en cuenta las particularidades del caso (por ejemplo, el sujeto, la enfermedad, el estado de enfermedad implicado y si el tratamiento es profiláctico). El tratamiento puede implicar dosis diarias o multi-diarias de compuesto(s) en un período de unos pocos días a meses, o incluso años.

35 En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal por día, tal como de 3 a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, de 6 a 90 mg/kg/día, o en el intervalo de 15 a 60 mg/kg/día. Por ejemplo, las dosis adecuadas pueden ser de 0,5, 5, 10, 25, 50, 100, 250 o 500 mg/kg de peso corporal por día.

40 Los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 se administran convenientemente en forma de dosificación unitaria que contiene, por ejemplo, de 5 a 1.000 mg, de 10 a 750 mg, o de 50 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

45 Los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 pueden administrarse para obtener concentraciones de pico en plasma de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 75 μ M, de aproximadamente 1 a 50 μ M, o, de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 μ M. Las concentraciones plasmáticas ejemplares deseables incluyen al menos o no más de 0,25, 0,5, 1, 5, 10, 25, 50, 75, 100 ó 200 μ M. Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante inyección intravenosa de una solución del 0,05 al 5% de los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7, opcionalmente en solución salina, o administrada oralmente como un bolo que contiene aproximadamente 1-100 mg de los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7. Los niveles en sangre deseables pueden mantenerse mediante infusión continua para proporcionar de aproximadamente 0,01-5,0 mg/kg/hora, por ejemplo al menos o no más de 0,005, 0,01, 0,1, 2,5, 5,0 o 10,0 mg/kg/hr. Como alternativa, dichos niveles pueden obtenerse mediante infusiones intermitentes que contienen aproximadamente 0,4-15 mg/kg, por ejemplo al menos o no más de 0,25, 0,5, 1,0, 5,0, 10,0, 15,0 ó 25,0 mg/kg de los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7.

55 Los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 pueden presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día. La propia subdosis se puede dividir adicionalmente, por ejemplo, en un número de

administraciones discretas libremente espaciadas; tales como múltiples inhalaciones desde un insuflador o la aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

Direccionamiento de las 3-arilisoquinolinaminas sustituidas en la posición 5, 6 ó 7 a las células

En una realización ejemplar, el compuesto de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 es direccionado a las células en las que se desea el tratamiento, por ejemplo, a células cancerosas humanas. El compuesto es direccionado a la célula deseada mediante conjugación a una fracción de direccionamiento que se une específicamente a la célula deseada, direccionando, de esta manera, la administración de una molécula conjugada. Las fracciones de direccionamiento útiles son ligandos que se unen específicamente a antígenos de células o ligandos de la superficie celular, por ejemplo, los anticuerpos contra el antígeno de células B, CD19 (tales como B43) y similares.

Para formar los conjugados de la invención, las fracciones de direccionamiento se unen covalentemente a sitios en el compuesto de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7. La fracción de direccionamiento, que es frecuentemente una molécula polipeptídica, se une a los compuestos de la invención en sitios reactivos, incluyendo NH_2 , SH , CHO , COOH y similares. Los agentes de unión específicos se usan para unir los compuestos. Los agentes de unión se eligen según el sitio reactivo al cual debe unirse la fracción de direccionamiento.

Los procedimientos para seleccionar un agente de unión apropiado y el sitio reactivo para la unión de la fracción de direccionamiento al compuesto de la invención son conocidos, y se describen, por ejemplo, en Hermanson, et al, Bioconjugate Techniques, Academic Press, 1996; Hermanson, et al, Immobilized Affinity Ligand Techniques, Academic Press, 1992; y Pierce Catalog and Handbook, 1996, pp. T155-T201.

Ejemplos

La invención puede explicarse adicionalmente con referencia a los ejemplos siguientes, que sirven para ejemplificar algunas de las realizaciones preferentes, y no para limitar en modo alguno la invención.

Ejemplos 1-3. Síntesis de derivados de isoquinolinamina

Todos los productos químicos eran de grado reactivo y se adquirieron de Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wis.) o de Sigma Chemical Company (St. Louis, MO.) o de Trans World Chemicals (Rockville, MD). Los disolventes se destilaron rutinariamente antes de su uso. Se destiló THF anhidro a partir de sodio/benzofenona antes de su uso.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión Electrothermal IA9200 y no han sido corregidos. Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron en un espectrómetro Varian 300, usando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno a cero ppm; los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) se proporcionan en hertzios y las abreviaturas s, d, t, q y m se refieren a singlete, doblete, triplete, cuarteto y multiplete, respectivamente.

Los espectros de IR se registraron en un espectrómetro Perkin-Elmer 783 y un instrumento Nicolet usando pastillas de KBr. Se realizaron análisis elementales en un analizador elemental Cahn Erba. Se realizó una cromatografía en columna sobre gel de sílice Merck 60 (malla 70-230). Se llevó a cabo una TLC usando placas recubiertas con gel de sílice 60F254 adquiridas de Merck Co.

Ejemplo 1. Procedimiento general de síntesis para el Compuesto 1 al Compuesto 12

Los Compuestos 1 a 12 fueron sintetizados y caracterizados tal como se describe en el Esquema 1. Las estructuras y los datos físicos se muestran a continuación:

Esquema 1

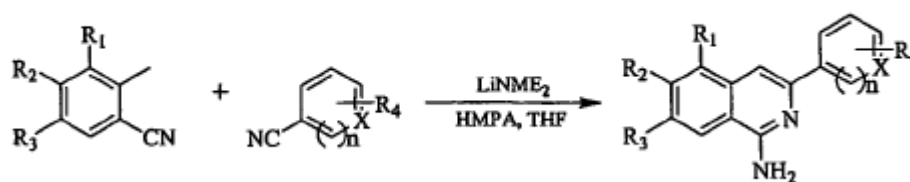
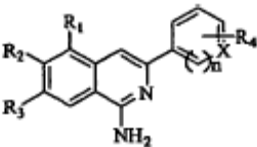


Tabla 1

						
Nº Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	n	X	R ₄
1	H	H	H	1	C	2-cloro
2	H	H	H	1	C	3-cloro
3	H	H	H	1	C	4-cloro
4	H	H	H	1	C	3-metoxi
5	H	H	H	1	C	3,4-dimetoxi
6	H	H	H	1	C	3,4-metilenodioxido
10	H	H	Cl	1	C	5-cloro-2-metilo
11	H	-OCH ₃	H	1	C	H
12	H	-OCH ₃	H	1	C	3,4-dimetoxi

Preparación de 3-(2-clorofenil)isoquinolin-1-amina (compuesto 1) - Para secar THF (20 ml) se añadió LiNMe₂ (5 ml de suspensión al 5% en hexano, 3,3 mmol) a -70°C. Después de la adición de HMPA (590 mg, 3,3 mmol), la mezcla de reacción se trató con una solución de o-tolunitrilo (350 mg, 3 mmol) en THF seco (10 ml). La solución de color rojo-violeta resultante se agitó durante 30 min, y a continuación se trató con una solución de 2-clorobenzonitrilo (825 mg, 6 mmol) en THF. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 h y se hidrolizó con HCl al 10% (20 ml). La suspensión resultante de la sal de clorhidrato se lavó con tres porciones de éter dietílico. A continuación, la suspensión se neutralizó con NaOH y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con n-hexano-acetato de etilo (1:1) obteniendo un compuesto 1-amino. A una solución del compuesto 1-amino en acetona (5 ml) se añadió c-HCl obteniendo el precipitado. El precipitado se recogió y se lavó con acetona obteniendo la sal clorhidrato de amina (183,4 mg, 21%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,80-7,29 (m, 9H), 5,41 (s, 2H).

Los compuestos 2 a 12 siguientes se prepararon según una manera similar a la del compuesto 1.

Preparación de 3-(3-clorofenil)isoquinolin-1-amina (compuesto 2) – La reacción de o-tolunitrilo con 3-clorobenzonitrilo proporcionó el compuesto 2 (sólido blanco, 53%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,05-7,29 (m, 9H), 5,49 (s, 2H).

Preparación de 3-(4-clorofenil)isoquinolin-1-amina (compuesto 3) – La reacción de o-tolunitrilo con 4-clorobenzonitrilo proporcionó el compuesto 3 (sólido blanco, 32%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,49-7,40 (m, 4H), 5,26 (s, 2H).

Preparación de 3-(3-metoxifenil)isoquinolin-1-amina (compuesto 4) – La reacción de o-tolunitrilo con 3-metoxibenzonitrilo proporcionó el compuesto 4 (sólido blanco, 36%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,99 (d, 1H), 7,95-7,30 (m, 7H), 6,96 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

Preparación de 3-(3,4-dimetoxifenil)isoquinolin-1-amina (compuesto 5) – La reacción de o-tolunitrilo con 3,4-dimetoxibenzonitrilo proporcionó el compuesto 5 (sólido amarillo, 52%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,04 (d, 1H), 7,71-7,46 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

Preparación de 3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)isoquinolin-1-amina (compuesto 6) - La reacción de o-tolunitrilo con benzo[1,3]dioxol-5-carbonitrilo proporcionó el compuesto 6 (sólido amarillo, 30%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,71 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,25 (s, 2H).

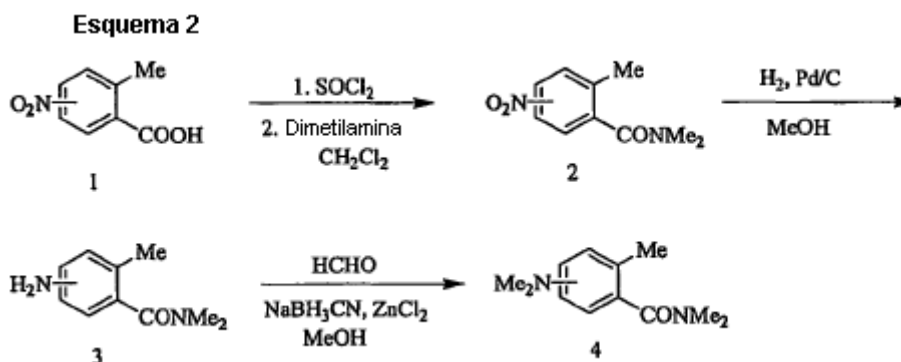
Preparación de 7-cloro-3-(5-cloro-2-metilfenil)isoquinolin-1-amina (compuesto 10) - La reacción de 5-cloro-2-metilbenzonitrilo con 5-cloro-2-metilbenzonitrilo proporcionó el compuesto 10 (sólido amarillo, 22%). RMN H¹ (300 MHz,

CDCl₃) δ: 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

Preparación de 6-metoxi-3-fenilisoquinolin-1-amina (compuesto 11) - La reacción de 4-metoxi-2-metilbenzonitrilo con benzonitrilo proporcionó el compuesto 11 (sólido amarillo, 33%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,02 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,44-7,30 (m, 4H), 6,93 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

- 5 Preparación de 6-metoxi-3-(3,4-dimetoxifenil)isoquinolin-1-amina (compuesto 12) - La reacción de 4-metoxi-2-metilbenzonitrilo con 3,4-dimetoxibenzonitrilo proporcionó el compuesto 12 (sólido amarillo, 35%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,72 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,92-6,81 (m, 3H), 5,69 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

Ejemplo 2. Síntesis de 2-metil-N,N-dimetilbenzamidias sustituidas



a) Preparación de 2, N,N-trimetil-5-nitrobenzamida (2)

La preparación de 2,N,N-trimetil-5-nitrobenzamida utilizó el procedimiento descrito en la patente U.S. N° 4.942.163. La mezcla de reacción de ácido 2-metil-5-nitrobenzoico (5 g, 27,6 mmol) y cloruro de tionilo (16,4 g, 138 mmol) fue sometida a reflujo durante la noche. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó mediante destilación en vacío obteniendo cloruro de 2-metil-5-nitro-benzoilo como un residuo sólido. Este material se disolvió en cloruro de metileno (30 ml) y se añadió gota a gota con agitación a una solución comercial de dimetilamina al 40% (30 g, 270 mmol) manteniendo la temperatura entre 0 y 12°C. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con n-hexano-acetato de etilo (3:1) obteniendo amida como un sólido (5,46 g, 95%). La identidad se verificó mediante RMN H¹.

b) Preparación de 5-amino-2,N,N-trimetilbenzamida (3)

Una solución de amida (5,45 g, 26,2 mmol) en metanol (30 ml) se hidrogenó durante la noche bajo 4,22 kg/cm² (60 psi) de H₂ en presencia de 5% de Pd/C (0,3 g) usando un aparato de hidrogenación Parr. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtrado se lavó con metanol. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con n-hexano-acetato de etilo (1:1) obteniendo el compuesto como un sólido (4,63 g, 99%). La identidad se verificó mediante RMN H¹.

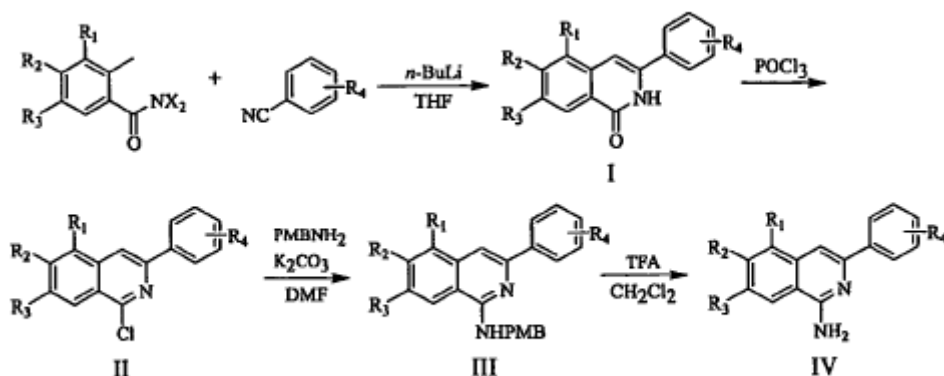
c) Preparación de 5-dimetilamino-2,N,N-trimetilbenzamida (4)

A una solución de amina (4,63 g, 26 mmol) y HCHO (7,02 g, 78 mmol) en metanol (40 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de NaBH₃CN (3,22 g, 52 mmol) y ZnCl₂ (3,53 g, 26 mmol) en metanol (30 ml). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con 1,0 N NaOH (100 ml) y el metanol se eliminó. El residuo se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con n-hexano-acetato de etilo (3:1) obteniendo amida como un aceite (5,04 g, 94%). La identidad se verificó mediante RMN H¹.

Se prepararon otras 3 ó 4-dimetilamino-2,N,N-trimetilbenzamidias según una manera similar a la de la 5-dimetilamino-2,N,N-trimetilbenzamida (4). La síntesis de 3-dimetilamino-2,N,N-trimetilbenzamida se describe en el artículo Bioorganic & Medicinal Chemistry (vol. 6, 2449 (1998)). La síntesis de 4-dimetilamino-2,N,N-trimetilbenzamida se describe en el documento WO 2005/075432. Y la síntesis de 5-dimetilamino-2,N,N-trimetilbenzamida se describe en la patente U.S. N° 4.942.163.

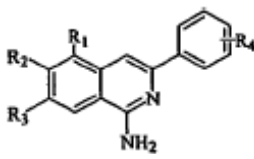
Ejemplo 3. Síntesis del compuesto 13 al compuesto 56

Los compuestos 13 a 21 fueron sintetizados y caracterizados tal como se describe en el Esquema 3. Las estructuras y los datos físicos se muestran a continuación:

Esquema 3

X = Metilo o Etilo

Tabla 2

				
Compuesto N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
13	H	H	-N(CH ₃) ₂	3-metoxi
14	H	H	-N(CH ₃) ₂	3-metilo
15	H	H	-N(CH ₃) ₂	3,4-dimetoxi
16	H	H	-N(CH ₃) ₂	3,5-dimetoxi
17	-N(CH ₃) ₂	H	H	H
18	-N(CH ₃) ₂	H	H	2-metil
19	-N(CH ₃) ₂	H	H	3,4-dimetoxi
20	-N(CH ₃) ₂	H	H	2,6-dimetilo
21	H	-N(CH ₃) ₂	H	3-metoxi
Referencia 23	H	-CH ₃	H	2-metilo

Preparación de clorhidrato de 3-(3-metoxifenil)-N⁷,N⁷-dimetilisoquinolin-1,7-diamina (compuesto 13).

a) 7-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona (I)

A una solución de diisopropilamina (1,5 g, 15 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió n-BuLi (6 ml de 2,5 M en hexano, 15 mmol) a -78°C. Después de 30 min, una solución de 5-dimetilamino-2,N,N-trimetilbenzamida (2,06 g, 10 mmol) en THF (15 ml) se añadió gota a gota a -78°C, la solución de color rojo naranja se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió la solución de 3-metoxibenzonitrilo (1,7 g, 13 mmol) en THF seco (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. La solución de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con n-

hexano-acetato de etilo (3:1) obteniendo el compuesto I como un sólido amarillo (596 mg, 20%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,73 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,23-7,22 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,09 (s, 6H).

b) [1-cloro-3-(3-metoxifenil)isoquinolin-7-il] dimetilamina (II)

- 5 Una mezcla de reacción de 3-aril isoquinolinona I (550 mg, 1,9 mmol) y POCl_3 (10 ml) se agitó a 50°C durante la noche. El POCl_3 se eliminó mediante destilación en vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con n-hexano-acetato de etilo (3:1) obteniendo el compuesto II como un sólido amarillo (530 mg, 90%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,85 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,13 (s, 6H).

c) N^1 -(4-metoxibencil)-3-(3-metoxifenil)- N^7 , N^7 -dimetilisoquinolin-1,7-diamina (III)

- 15 Una mezcla de 1-cloroimina isoquinolina II (500 mg, 1,6 mmol), 4-metoxi bencilamina (877 mg, 6,4 mmol) y carbonato potásico (2 g, 15 mmol) en DMF se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-hexano-acetato de etilo (3:1) obteniendo el compuesto III (310 mg, 47%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,74-7,62 (m, 3H), 7,45-7,33 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 6,92 (m, 3H), 6,66 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,91 (d, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,09 (s, 6H).

d) Clorhidrato de 3-(3-metoxifenil)- N^7 , N^7 -dimetilisoquinolin-1,7-diamina (IV, compuesto 13)

- 20 Una mezcla de reacción de compuesto III de N^1 -(4-metoxi bencil)-isoquinolinamine (300 mg, 0,73 mmol) y ácido trifluoroacético (5 ml) en cloruro de metileno (5 ml) se sometió a reflujo durante 2 días. Se añadió una solución de NaHCO_3 y la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con n-hexano-acetato de etilo (1:1) obteniendo 1-amino isoquinolina (151 mg, 71%). El compuesto 1-amino se disolvió en acetona (5 ml) y se añadieron 5 gotas de HCl concentrado. La sal de clorhidrato se filtró y la torta de filtrado se lavó con acetona. Después del secado, se obtuvieron 120 mg de clorhidrato de 1-amino isoquinolina (compuesto 13, 50%). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13,57 (s, 1H), 9,37 (s, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,55-7,39 (m, 6H), 7,02 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,06 (s, 6H).

Los compuestos 14 a 21 siguientes se prepararon según una manera similar a la del compuesto 13.

- 30 Clorhidrato de N^7 , N^7 -dimetil-3-m-2-tolilisoquinolin-1,7-diamina (compuesto 14) - La reacción de 5-dimetilamino-2,N,N-trimetilbenzamida con m-tolunitrilo proporcionó el compuesto 14 (sólido amarillo, 62%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,43 (s, 3H).

- 35 Clorhidrato de 3-(3,4-dimetoxifenil)- N^7 , N^7 -dimetilisoquinolin-1,7-diamina (compuesto 15) - La reacción de 5-dimetilamino-2,N,N-trimetilbenzamida con 3,4-dimetoxibenzonitrilo proporcionó el compuesto 15 (sólido amarillo, 63%). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13,56 (s, 1H), 9,34 (s, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,58-7,46 (m, 5H), 7,06 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,06 (s, 6H).

- 40 Clorhidrato de 3-(3,5-dimetoxifenil)-N,N-dimetilisoquinolin-1,7-diamina (compuesto 16) - La reacción de 5-dimetilamino-2,N,N-trimetilbenzamida con 3,5-dimetoxibenzonitrilo proporcionó el compuesto 16 (sólido amarillo, 76%). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13,50 (s, 1H), 9,31 (s, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,58 (t, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,07 (s, 6H).

N^5 , N^5 -dimetil-3-fenilisoquinolin-1,5-diamina (compuesto 17) - La reacción de 3-dimetilamino-2,N,N-trimetilbenzamida con benzonitrilo proporcionó el Compuesto 17 (sólido amarillo, 73%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,08 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,48-7,33 (m, 5H), 7,18 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 2,89 (s, 6H).

- 45 N^5 , N^5 -dimetil-3-fenilisoquinolin-1,5-diamina (compuesto 18) - La reacción de 3-dimetilamino-2,N,N-trimetilbenzamida con o-tolunitrilo proporcionó el compuesto 18 (sólido amarillo, 60%). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13,87 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,82-7,71 (m, 2H), 7,50-7,33 (m, 5H), 2,91 (s, 6H), 2,42 (s, 3H).

- 50 3-(3,4-dimetoxifenil)- N^5 , N^5 -dimetilisoquinolin-1,5-diamina (compuesto 19) - La reacción de 3-dimetilamino-2,N,N-trimetilbenzamida con 3,4-dimetoxibenzonitrilo proporcionó el compuesto 19 (sólido amarillo, 40%). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,69 (s, 2H), 8,40 (d, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,13 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,03 (s, 6H).

N⁵,N⁵-dimetil-3-(2,6-dimetilfenil)isoquinolina-1,5-diamina (compuesto 20) - La reacción de 3-dimetilamino-2,N,N-trimetilbenzamida con 2,6-dimetilbenzonitrilo proporcionó el compuesto 20 (sólido amarillo, 60%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,46-7,41 (m, 2H), 7,29-7,09 (m, 5H), 5,58 (s, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,14 (s, 6H).

5 3-(3-metoxifenil)-N⁶,N⁶-dimetil-isoquinolin-1,6-diamina (compuesto 21) - La reacción de 4-dimetilamino-2,N,N-trimetilbenzamida con 3-metoxibenzonitrilo proporcionó el compuesto 21 (sólido marrón, 35%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 8,1 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,11 (s, 6H).

10 6-metil-3-o-tolylisoquinolin-1-amina (compuesto de referencia 23) - La reacción de N,N-diethyl-2,4-dimetilbenzamida con o-tolunitrilo proporcionó el compuesto 23 (sólido amarillo, 67%). Pf 269,1-270,2°C. IR (cm⁻¹): 3.300, 1.650. RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 13,84 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,79-7,57 (m, 7H), 7,38 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). RMN C¹³ (DMSO-d₆) δ: 153,4, 144,4, 137,0, 135,9, 134,8, 131,6, 129,4, 128,7, 128,5, 128,4, 125,7, 124,8, 124,0, 113,0, 109,5. MS, m/e (%): 248 (M⁺, 100), 232 (87), 230 (54). Anal. C₁₇H₁₇ClN₂ (C, H, N) Calculado: 71,70, 6,02, 9,84. Encontrado: 71,58, 6,27, 9,58.

Preparación farmacéutica

15 A continuación se ilustran las formas de dosificación farmacéutica representativas que contienen el compuesto de fórmula (D), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en adelante, en esta memoria, compuesto X) para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos. Las formulaciones pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica y no se limitan a las formas de dosificación farmacéuticas representativas.

20 1) Comprimido (presión directa)

El compuesto X tamizado (5,0 mg) se mezcla con lactosa (14,1 mg), crospovidona USNF (0,8 mg) y estearato de magnesio (0,1 mg). La mezcla se comprime en comprimidos.

2) Comprimido (Hidroensamblado)

25 El compuesto X tamizado (5,0 mg) se mezcla con lactosa (16,0 mg), almidón (4,0 mg) y polisorbato 80 (0,3 mg). Se añade agua pura a la mezcla y la mezcla se disuelve. La mezcla se conforma en una partícula y la partícula se seca, se tamiza y se mezcla con dióxido de silicio coloidal 2,7 mg y estearato de magnesio (2,0 mg). La partícula se comprime en comprimidos.

3) Polvo y cápsula

30 El compuesto X tamizado (5,0 mg) se mezcla con lactosa (14,8 mg), polivinilpirrolidona (10,0 mg) y estearato de magnesio (0,2 mg). La mezcla se introduce en una cápsula de gelatina N° 5 con un equipo adecuado.

4) Inyección

Se disuelven el compuesto X (100 mg), manitol (180 mg) y Na₂HPO₄·12H₂O (26 mg) en aproximadamente 2.974 ml de agua destilada.

Ensayos biológicos

35 1) Crecimiento de líneas celulares cancerosas

40 Las líneas celulares cancerosas para determinar el efecto de los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 se obtuvieron de las siguientes fuentes: MDA-MB-231 humana (mama), PC3 (próstata), HCT-15 (colon), HCT116 (colon), OVCAR-3 (ovario), Caki-1 (riñón), PANC-1 (páncreas), SNB-19 (glioblastoma) y SK-MEL-28 (melanoma) de la American Type Culture Collection (ATCC) (Manassas, VA). PC3, OVCAR-3, SK-MEL-28 y SNB-19 se cultivaron en medio RPMI 1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con suero fetal bovino al 10% ("FBS"), piruvato sódico 1 mM, HEPES 10 mM y 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina ("P/S"). Las células MDA-MB-231, Caki-1, HCT-15 (colon) y PANC-1 se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco ("DMEM", invitrogen) suplementado con FBS al 10%, P/S y HEPES 10 mM. Las células HCT116 se mantuvieron en DMEM suplementado con FBS al 10%, P/S y HEPES 10 mM para ensayar in vitro la proliferación celular y en medio RPMI1640 suplementado con FBS al 10%, piruvato sódico 1 mM, HEPES 10 mM y P/S para el análisis in vitro del ciclo celular.

45 Todas las células se incubaron a 37°C bajo CO₂ al 5% humidificado.

2) Ensayo in vitro de proliferación celular contra líneas celulares tumorales humanas

Se evaluó la inhibición del crecimiento de los derivados de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 contra una variedad de células tumorales humanas para estudiar la importancia relativa de grupos sustituyentes

particulares sobre los compuestos. Los derivados de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7, preparados tal como se ha descrito anteriormente, se ensayaron con DMSO como control.

El ensayo de inhibición de crecimiento de los derivados de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 contra líneas celulares tumorales humanas se realizó usando el procedimiento Sulforodamina B ("SRB") (Skehan et al, J. National Cancer Institute, 82: 1.107-1.112 (1990)). Brevemente, las células tumorales con crecimiento exponencial se sembraron en una placa de 96 pocillos a una densidad de $2 - 3 \times 10^3$ células/pocillo y se trataron con compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 al día siguiente. Se usaron pocillos triplicados para cada tratamiento. Las células se incubaron con los diferentes compuestos durante 96 horas a 37°C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5%. Después de 96 horas de incubación, las células se fijaron con ácido tricloroacético ("TCA") al 10%, se incubaron durante 1 hora a 4°C, y se lavaron 3 veces con agua corriente. Posteriormente, las células se tiñeron con sulforodamina B al 0,4% en ácido acético al 1% durante 30 minutos, se lavaron 4 veces con ácido acético al 1% y se secaron de nuevo con aire. Después de 5 minutos de agitación en solución Tris 10 mM, la absorbancia de cada pocillo se midió a 530 nm usando un lector Benchmark Plus Microplate (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA).

Para traducir los valores OD₅₃₀ al número de células vivas en cada pocillo, los valores OD₅₃₀ se compararon con los de la curva OD₅₃₀ estándar - versus - número de células generadas para cada línea celular. El porcentaje de supervivencia se calculó usando la fórmula:

$$\% \text{ Supervivencia} = \text{número de células vivas [ensayo]} / \text{número de células vivas [control]} \times 100$$

Los valores IC₅₀ se calcularon mediante un análisis de regresión no lineal.

Usando QSAR y técnicas de química medicinal, se sintetizaron un gran número de compuestos, incluyendo los compuestos mostrados en las Tablas 1-2 anteriores. Los compuestos sintetizados se analizaron contra al menos cuatro líneas celulares cancerosas, PANC-1, MDA-MB-231, HCT116 y Caki-1, a una concentración de aproximadamente 1 µM. Se seleccionaron los compuestos que mostraron actividad en al menos una de estas líneas celulares para una revisión adicional. De entre estos compuestos, se seleccionaron treinta compuestos para una evaluación adicional como agentes anti-proliferativos de amplio espectro tal como se muestra en la Tabla 3 siguiente.

Tabla 3

Compuestos	Inhibición de crecimiento celular (IC ₅₀ , µM) por los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 contra las líneas celulares cancerosas humanas							
	MDA-MB-231	PANC-1	HCT116	PC3	OVCAR3	SK-MEL-28	Caki-1	SNB19
10	0,11	0,17	0,14	0,26	0,071	0,14	0,15	0,19
11	0,34	0,65	0,45	0,77	0,27	0,46	0,47	0,63
13	0,021	0,019	0,017	0,019	0,014	0,032	0,022	0,032
14	0,021	0,018	0,023	0,024	0,016	0,032	0,023	0,028
15	0,15	0,19	0,18	0,23	0,14	0,33	0,17	0,25
16	0,027	0,026	0,029	0,048	0,025	0,045	0,038	0,057
21	0,059	0,11	0,064	0,19	0,071	0,11	0,068	0,094
23 Referencia	0,15	0,24	0,19	0,24	0,15	0,35	0,12	0,26

Los derivados de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 de la invención mostrados en la Tabla 3 son activos contra una amplia gama de líneas de células tumorales. Muchos de los compuestos tienen actividades, según se determina por el valor de IC₅₀, de significativamente menos de 1 µM o 0,5 µM o incluso 0,1 µM. Entre los compuestos de la Tabla 3, diecisiete compuestos tales como el compuesto 10, el compuesto 13, el compuesto 14, el compuesto 15, el compuesto 16 y el compuesto 21 mostraron una actividad equivalente o superior en inhibición del crecimiento de células cancerosas humanas en comparación con el compuesto 23, 6-metil-3-(2-metilfenil)-1-isoquinolinamina reivindicado en la patente coreana N° 0412319. En particular, el compuesto 13 y el compuesto 14 son de cinco a trece veces más activos que el compuesto 23 en las líneas celulares ensayadas. Tal como puede observarse en la Tabla 3, muchos de los otros compuestos ensayados exhibieron un valor IC₅₀ < 1 µM para una serie de líneas celulares, con IC₅₀ < 0,3 µM en varias de las mismas. Los valores de IC₅₀ menores o iguales a 2,0 µM, 1,5 µM,

1,0 μM o 0,5 μM pueden reflejar una actividad terapéutica significativa. De esta manera, el valor IC_{50} de los compuestos de la Tabla 3 refleja una actividad terapéutica significativa.

3) Análisis in vitro del ciclo celular

Este ensayo se usó para determinar la capacidad de los compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 para detener las células en una fase específica durante el ciclo celular. El día anterior al tratamiento con fármaco, las células HCT116 se sembraron en placas a una saturación del 50-70% en un plato de 10 cm en medio RPMI 1640 con FBS al 10% y a continuación se incubaron durante la noche en una incubadora humidificada a 37°C con 5% de CO_2 . El día siguiente se añadió a los platos el medio RPMI 1640 (con 10% de FBS) con la concentración apropiada de compuesto de ensayo solubilizado en DMSO. No se incluyó ningún tratamiento de control de compuesto (0,25% DMSO). A continuación las células se incubaron durante 12 horas y se recogieron mediante centrifugación a 7.000 rpm durante 5 minutos. Los sedimentos celulares se resuspendieron en 0,2 ml de PBS que contenía 0,1% de glucosa y 2% de FBS. Posteriormente, se añadieron 5 ml de etanol al 70% enfriado con hielo gota a gota con agitación y las células tratadas se almacenaron a -20°C al menos durante 30 minutos. Las células se centrifugaron a 2.000 rpm durante 5 minutos y se lavaron una vez con 1 ml de PBS con 0,1% de glucosa y 2% de FBS. Después de eliminar el sobrenadante, las células se resuspendieron en 0,5 ml de yoduro de propio (PI) 70 μM que contenía 0,1% de Triton X-100, citrato de sodio 40 mM, pH 7,4. Se añadió RNasa a una concentración final de 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, y las células se incubaron a 37°C durante 30 minutos. Las células teñidas con PI se analizaron mediante un instrumento Guava PCA-AFP usando su programa de software de ciclo celular (Guava Technologies, Hayward, CA) y se expresaron como porcentaje de células en las fases G1, S y G2/M del ciclo celular. La Tabla 4 siguiente muestra los porcentajes de cambio en el ciclo celular cuando las células HCT116 se trataron con compuesto.

Tabla 4

Tratamiento	% de células en G1	% de células en S	% de células en G2/M
DMSO (control)	39,4	20,5	40,1
Compuesto 14, 0,3 μM	10,3	7,6	82,1

4) Efectos antitumorales in vitro contra células HCT-15 humanas de cáncer colorrectal resistentes a paclitaxel

Los compuestos 13 y 14 se ensayaron en células de cáncer de colon y sus actividades antitumorales se compararon con paclitaxel (Taxol®). Tal como se muestra en la Tabla 5, los compuestos 13 y 14 mostraron potentes actividades antiproliferativas in vitro con valores de IC_{50} en el intervalo nanomolar bajo en ambas células y mayores actividades antitumorales que las de paclitaxel contra las células HCT-15 de cáncer colorrectal resistentes a paclitaxel. Cuando los valores de IC_{50} se compararon en ambas células de cáncer de colon, Paclitaxel perdió su actividad 70 veces en células HCT-15, pero ambos compuestos 13 y 14 todavía mostraron una fuerte inhibición de crecimiento de estas células.

Tabla 5

Compuesto	Inhibición del crecimiento celular, IC_{50} (μM)	
	HCT-15	HCT116
Compuesto 13	0,015	0,017
Compuesto 14	0,021	0,023
Paclitaxel	0,14	0,0020

5) Estudio ex vivo de xenoinjerto

Con el propósito de observar la inhibición del crecimiento de un tumor en un modelo animal, se llevó a cabo un estudio ex vivo de xenoinjertos de ratones atímicos utilizando el compuesto 13. Una suspensión de células HCT15 resistentes a paclitaxel (1×10^6 células en 0,2 ml de RPMI) se inyectó subcutáneamente en el flanco derecho de ratones hembra atímicos de seis semanas de edad (BALB/ c nu/nu) en el día 0. Se inyectaron un número suficiente de ratones con la suspensión de células HCT15 de manera que se seleccionaron tumores en un intervalo de volúmenes lo más estrecho posible para el ensayo en el día de inicio del tratamiento. Los animales con tumores en el intervalo de tamaños correcto se asignaron a diversos grupos de tratamiento. Se usó paclitaxel como control positivo. El compuesto 13 y paclitaxel se disolvieron en 5% de Cremophor y 5% de etanol en PBS y un disolvente solo sirvió como vehículo de control. Todas las

del estudio (vehículo de control, paclitaxel: 10 mg/kg/día, compuesto 13: 10 mg/kg/día) fueron proporcionadas mediante inyecciones intraperitoneales tres veces por semana empezando el día 10 y terminando el día 29 después de la inoculación de las células HCT15. Para cuantificar el crecimiento tumoral, se midieron con calibres tres diámetros perpendiculares de los tumores cada 3-5 días, y se monitorizó el peso corporal de los ratones para la toxicidad. El volumen del tumor se calculó usando la fórmula: volumen tumoral (mm^3) = (anchura) x (longitud) x (altura) x $\pi/6$.

El volumen del tumor (media $\pm$ SEM) en cada grupo de animales se presenta en la Tabla 5, que muestra una medición del volumen tumoral como un indicador de la eficacia del compuesto 13 contra los xenoinjertos de carcinoma de colon humano HCT15. El tratamiento con el compuesto 13 fue bien tolerado, sin muertes y no se observaron fluctuaciones de peso corporal de más de 1 g. Como resultado de la medición de la actividad antitumoral contra cáncer colorrectal humano HCT-15 en ratones atímicos en el día 29, se encontró que el compuesto 13 tiene mayor eficacia antitumoral (69,2% de inhibición) que el fármaco de control, paclitaxel (48,8% de inhibición), tal como se muestra en la Tabla 6 dada a continuación.

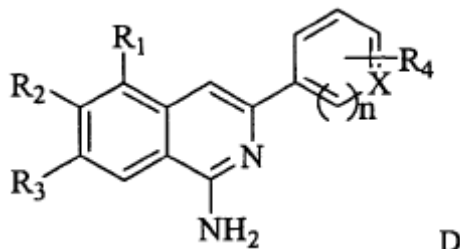
Tabla 6

Tratamiento	% de inhibición de cáncer colorrectal humano HCT-15 en ratones a los 29 días
Compuesto 13, 10 mg/kg	69,2
Paclitaxel, 10 mg/kg	48,8

Los nuevos compuestos de la presente invención son derivados de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7 o sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen un fuerte efecto anti-proliferativo y son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, incluyendo cáncer, mediante la administración de compuestos de 3-arilisoquinolinamina sustituida en la posición 5, 6 ó 7. Las realizaciones ilustradas y explicadas en la presente memoria descriptiva solo pretenden explicar a las personas con conocimientos en la materia la mejor manera conocida por los presentes inventores para realizar y usar la invención. Nada en esta memoria debería considerarse como limitativo del alcance de la presente invención. Todos los ejemplos presentados son representativos y no limitativos. Las realizaciones de la invención descritas anteriormente pueden ser modificadas o variadas, sin apartarse de la invención, tal como apreciarán las personas con conocimientos en la materia a la luz de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto, debe entenderse que, dentro del alcance de las reivindicaciones y sus equivalentes, la invención puede practicarse de manera diferente a la descrita específicamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula D



en la que n es 1;

X es C;

R₁, R₂ y R₃ son independientemente H, NH₂, NHR₅ o N(R₅)₂;

R₄ es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre H, 3,4-metilendióxido, halógeno, -O-R₅ y R₅ opcionalmente sustituido con -O-R₅;

R₅ es alquilo C₁-C₆; y

cuando hay más de un grupo R₅, cada uno de los grupos R₅ puede ser igual o diferente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que el compuesto no sea un compuesto que tiene R₁ = R₂ = R₃ = H.

2. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, seleccionado de entre el grupo que tiene:

(a) n = 1, X = C, R₁ = dimetilamino, R₂ = R₃ = H y R₄ es seleccionado de entre hidrógeno, 2-metilo, 3,4-dimetoxi y 2,6-dimetilo;

(b) n = 1, X = C, R₁ = R₃ = H, R₂ = dimetilamino, y R₄ = 3-metoxi; y

(c) n = 1, X = C, R₁ = R₂ = H, R₃ = dimetilamino, y R₄ es seleccionado de entre 3-metoxi, 3-metilo, 3,4-dimetoxi y 3,5-dimetoxi.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, seleccionado de entre el grupo que tiene:

(a) n = 1, X = C, R₁ = R₃ = H, R₂ = dimetilamino, y R₄ = 3-metoxi; y

(b) n = 1, X = C, R₁ = R₂ = H, R₃ = dimetilamino, y R₄ es seleccionado de entre 3-metoxi, 3-metilo, 3,4-dimetoxi y 3,5-dimetoxi.

4. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, seleccionado de entre el grupo que tiene:

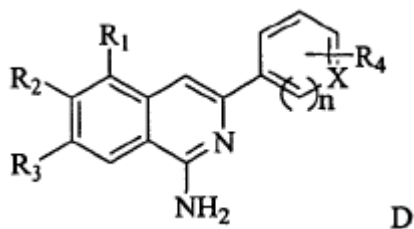
(a) n = 1, X = C, R₁ = R₃ = H, R₂ = dimetilamino, y R₄ = 3-metoxi; y

(b) n = 1, X = C, R₁ = R₂ = H, R₃ = dimetilamino, y R₄ es seleccionado de entre 3-metoxi, 3-metilo y 3,5-dimetoxi.

5. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, seleccionado del grupo que tiene n = 1, X = C, R₁ = R₂ = H, R₃ = dimetilamino, y R₄ es seleccionado de entre 3-metoxi y 3-metilo.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

7. Compuesto de fórmula D para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo



5

en la que n es 1;

X es C;

R₁, R₂ y R₃ son independientemente H, NH₂, NHR₅ o N(R₅)₂;

10 R₄ es uno o dos sustituyentes seleccionados de entre H, 3,4-metilendióxido, halógeno, -O-R₅ o R₅ opcionalmente sustituido con -O-R₅;

R₅ es alquilo C₁-C₆; y

cuando hay más de un grupo R₅, cada uno de los grupos R₅ puede ser igual o diferente

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 con la condición de que el compuesto no sea un compuesto que tenga R₁ = R₂ = R₃ = H.

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que el compuesto o una sal del mismo se selecciona de entre el grupo que tiene:

(a) n = 1, X = C, R₁ = dimetilamino, R₂ = R₃ = H y R₄ es seleccionado de entre hidrógeno, 2-metilo, 3,4-dimetoxi y 2,6-dimetilo;

20 (b) n = 1, X = C, R₁ = R₃ = H, R₂ = dimetilamino, y R₄ = 3-metoxi; y

(c) n = 1, X = C, R₁ = R₂ = H, R₃ = dimetilamino, y R₄ es seleccionado de entre 3-metoxi, 3-metilo, 3,4-dimetoxi y 3,5-dimetoxi.

9. Compuesto según la reivindicación 7, en el que el compuesto o una sal del mismo se selecciona de entre el grupo que tiene:

25 (a) n = 1, X = C, R₁ = R₃ = H, R₂ = dimetilamino, y R₄ = 3-metoxi; y

(b) n = 1, X = C, R₁ = R₂ = H, R₃ = dimetilamino, y R₄ es seleccionado de entre 3-metoxi, 3-metilo, 3,4-dimetoxi y 3,5-dimetoxi.

10. Compuesto según la reivindicación 7, en el que el compuesto o una sal del mismo se selecciona de entre el grupo que tiene:

30 (a) n = 1, X = C, R₁ = R₃ = H, R₂ = dimetilamino, y R₄ = 3-metoxi; y

(b) n = 1, X = C, R₁ = R₂ = H, R₃ = dimetilamino, y R₄ es seleccionado de entre 3-metoxi, 3-metilo y 3,5-dimetoxi.

11. Compuesto según la reivindicación 7, en el que el compuesto o una sal del mismo se selecciona de entre el grupo que tiene n = 1, X = C, R₁ = R₂ = H, R₃ = dimetilamino, y R₄ se selecciona de entre 3-metoxi y 3-metilo.

35 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en el que dicho trastorno hiperproliferativo comprende un tumor.

13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que el tumor es seleccionado de entre tumores de mama, tumores de próstata, tumores de colon, tumores de ovario, tumores de riñón, tumores de páncreas, glioblastoma y melanoma.

14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en el que el compuesto o una sal del mismo son conjugados a una fracción de direccionamiento, opcionalmente mediante un agente de unión.

40