(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 394 535**

(51) Int. CI.:

C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2008 E 08715916 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **25.11.2009 EP 2121700**

(54) Título: **Tetrahidroquinolinas sustituidas**

(30) Prioridad:

20.03.2007 DE 102007013855

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.02.2013

(73) Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE

(72) Inventor/es:

SCHIEMANN, KAI;
FINSINGER, DIRK;
AMENDT, CHRISTIANE y
ZENKE, FRANK

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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

DESCRIPCIÓN

Tetrahidroquinolinas sustituidas

Antecedentes de la invención

La presente invención tiene por objeto hallar nuevos compuestos con valiosas propiedades, en especial aquellos que se puedan utilizar para preparar medicamentos.

La presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I y a su uso para el tratamiento y la prevención de enfermedades, en las que la inhibición, la regulación y/o la modulación de las proteínas motoras mitóticas, en especial de la proteína motora mitótica Eg5 desempeñan un papel importante, además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la formula I que preferentemente inhiben, regulan y/o modulan una o varias proteínas motoras mitóticas, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su uso en el tratamiento de enfermedades y dolencias tales como angiogénesis, cáncer, origen, desarrollo y difusión de tumores, arterioesclerosis, oftalmopatías, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, restenosis, cicatrización o rechazo de trasplantes. En especial, los compuestos según la invención son apropiados para la terapia o la prevención de enfermedades cancerígenas.

Durante la mitosis, diversas quinesinas regulan la formación y la dinámica del aparato del huso que es responsable de la orientación y separación correcta y coordinada de los cromosomas. Se observó que una inhibición específica de una proteína motora mitótica –Eg5– lleva a un colapso de las fibras del huso. De ello resulta que los cromosomas ya no pueden ser divididos correctamente en las células hija. Eso conduce a una detención mitótica, pudiendo así ocasionar la muerte de la célula. Se describió una regulación hacia arriba de la proteína motora Eg5, por ejemplo en los tejidos de tumores de mama, pulmón y colon. Como la Eg5 adopta una función específica para la mitosis, principalmente las células que se separan con rapidez y las células que no se diferencian por completo están afectadas por una inhibición de Eg5. Más allá de ello, Eg5 regula exclusivamente el movimiento de los microtúbulos mitóticos (aparato del huso) y no el del citoesqueleto. Esto es decisivo para el perfil de los efectos colaterales de los compuestos según la invención, ya que, por ejemplo las neuropatías como se observaron en el caso de taxol, no aparecen o sólo lo hacen de manera debilitada. Por este motivo, la inhibición de Eg5 por medio de los compuestos según la invención es un concepto terapéutico relevante para el tratamiento de tumores malignos.

En general, se pueden tratar todos los tumores sólidos y no sólidos con los compuestos de la fórmula I, tales como, p.ej., la leucemia monocítica, el carcinoma de cerebro, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe y de pulmón, entre ellos el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma de pulmón de células pequeñas. Entre otros ejemplos se cuentan carcinoma de próstata, de páncreas y de mama.

Sorprendentemente, se halló que los compuestos de acuerdo con la invención producen una inhibición específica de las proteínas motoras mitóticas, en especial la Eg5. Los compuestos según la invención presentan, con preferencia, una ventajosa actividad biológica que puede ser demostrada fácilmente en ensayos como los descritos en la presente. En tales ensayos, los compuestos según la invención muestran y producen preferentemente un efecto de inhibición que está usualmente documentado por los valores de IC_{50} en un rango apropiado, con preferencia, en el rango micromolar y, con mayor preferencia, en el rango nanomolar.

Como se analiza en la presente, estos efectos del compuesto según la invención son relevantes para diversas enfermedades. Conforme a ello, los compuestos según la invención son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están afectadas por una inhibición de una o varias proteínas motoras mitóticas, en especial la Eg5.

Por lo tanto, son objeto de la presente invención los compuestos según la invención como medicamentos y/o principios activos medicamentosos en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas y el uso de los compuestos según la invención para preparar un producto farmacéutico para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades mencionadas, así como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o varios compuestos según la invención a un paciente que necesita de una administración de este tipo.

Se puede demostrar que los compuestos según la invención presentan un efecto ventajoso en un modelo de tumor de xenotrasplante.

El huésped o el paciente puede ser de cualquier especie mamífera, por ejemplo, primates, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos; etc. Los modelos

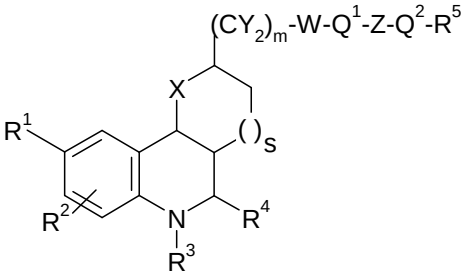
animales son de interés para las investigaciones experimentales, que proveen un modelo para el tratamiento de una enfermedad en seres humanos.

La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede ser determinada por medio de pruebas *in vitro*. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención en distintas concentraciones durante un período suficiente para permitir que los ingredientes activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, de manera usual entre aproximadamente una hora y una semana. Para una prueba *in vitro* se pueden usar células cultivadas de una muestra de biopsia. Luego se cuentan las células viables que quedaron después del tratamiento.

La dosis varía según el compuesto específico utilizado, el trastorno específico, el estado del paciente, etc. Normalmente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido blanco, mientras se conserva la viabilidad del paciente. El tratamiento continuará generalmente hasta que se produzca una reducción sustancial, por ejemplo, al menos aproximadamente 50% de disminución de la carga celular, y se puede continuar con él hasta que ya no se detecten más células indeseables en el organismo.

Resumen de la invención

Compuestos de la fórmula I



en donde

R^1 es H, A, Hal, SA, $(CH_2)_pCN$, SCN, $(CF_2)_pCF_3$, SF_5, OA, O $(CF_2)_pCF_3$, $S(CF_2)_pCF_3$, NR_2, NRCOR, $NRSO_2R$, $NR(CH_2)_pNR_2$, $CONR(CH_2)_pNR_2$, $SO_2NR(CH_2)_pNR_2$, $CONR_2$, SO_2NR_2, COOR,

R^2 es H, Hal

R^3 es H, A

A es alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de C o cicloalquilo con 3 a 7 átomos de C,

R^4 es arilo o heteroarilo no sustituido o mono– o polisustituido con arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido con Hal, NO_2, CN, A, OR, OCOR, NR_2, CF_3, OCF_3, $OCH(CF_3)_2$, Hal, NO_2, CN, OR, A, $–(CY_2)_n–OR$, –OCOR, $–(CY_2)_n–CO_2R$, $–(CY_2)_n–CN$ o $–(CY_2)_n–NR_2$,

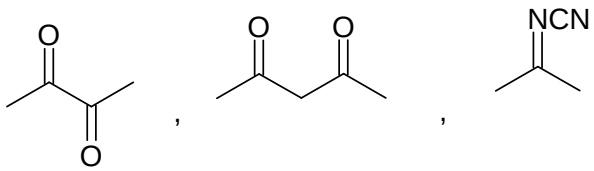
Y es H, A, Hal, OR,

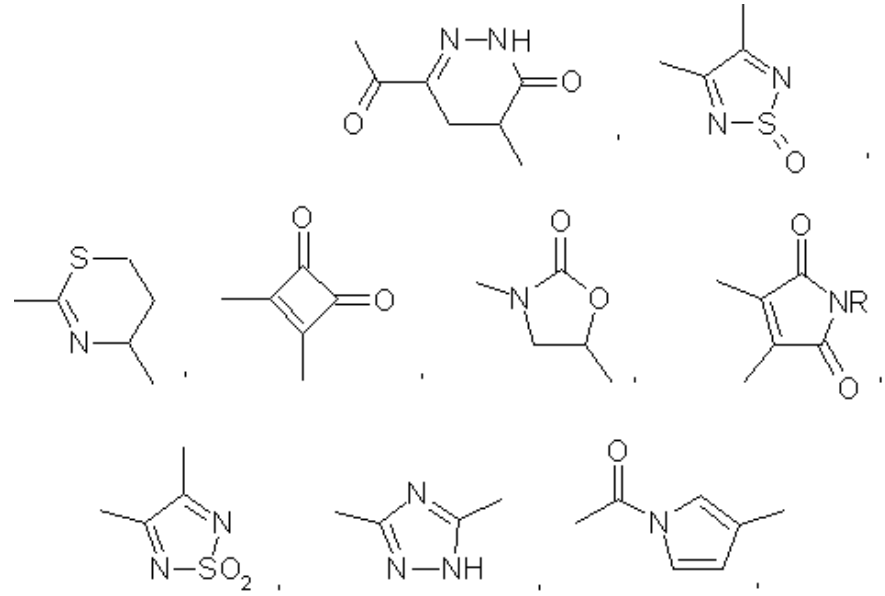
R es H, A, $(CH_2)_pO(CH_2)_pR^3$, $(CH_2)_pNA(CH_2)_pR^3$,

W es CH_2, C=O, C=S,

Q^1 es NR, O, S,

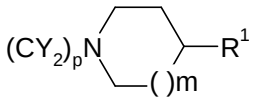
Z es –SO–,





Q^2 es NR, S, O o un enlace simple,

R^5 es H, $(CY_2)_pNR_2$, $(CY_2)_pOR$, $(CY_2)_pSR$,



$(CY_2)_pQ^1COQ^1R$, $(CY_2)_pCOOR$ y, siempre que Q^2 sea un enlace simple, también Hal,

Hal es F, Br o Cl

n es 1, 2, 3 ó 4,

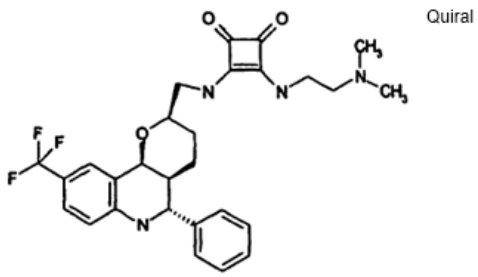
m es 0, 1 ó 2,

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8

y

s es 0, 1 ó 2,

así como sus derivados, solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, con la condición que está excluido el compuesto



También son objeto de la invención las formas ópticamente activas, los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros, así como los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden aducciones de moléculas de solventes inertes a los compuestos de la fórmula I que se forman por su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

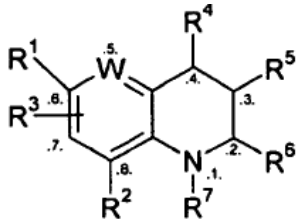
Por derivados de utilidad farmacéutica se entiende, por ejemplo, sales de los compuestos según la invención, como también los llamados compuestos profarmacológicos.

Por derivados profarmacológicos se entienden los compuestos de la fórmula I que fueron modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se escinden rápidamente en el organismo para formar los compuestos activos de acuerdo con la invención.

Aquí también se incluyen los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, tal como se describen, por ejemplo, en int. J. Pharm. 115, 61–67 (1995).

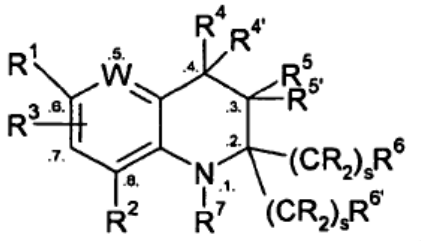
Compuestos similares se describen, por ejemplo, en Tetrahedron Lett. **1988**, 29, 5855–5858, Tetrahedron Lett. **2003**, 44, 217–219, J. Org. Chem. **1997**, 62, 4880–4882, J. Org. Chem. **1999**, 64, 6462–6467, Chem. Lett. **1995**, 423–424, J. Org. Chem. **2000**, 65, 5009–5013, Chem. Lett. **2003**, 32, 222–223, US2003149069A1, pero no se mencionan en relación con los tratamientos del cáncer y/o no contienen las características esenciales para la invención.

WO 2005/063735 A describe tetrahidroquinolinas sustituidas con 2-(hetero)-arilo de la fórmula genérica:



donde W y R^1 a R^7 están definidas en grupos de Markush. Los derivados pueden emplearse como moduladores de la proteína motora Eg5 para el tratamiento de tumores. Además, este estado de la técnica también revela 1,2,3,4-tetrahidro-[1.5]naftiridinas que muestran el efecto arriba mencionado.

La DE 10 2005 027 170 A1 divulga otras tetrahidroquinolinas sustituidas de la fórmula genérica:



donde W. R, R^1 a R^7 y $R^{4'}$ a $R^{6'}$ están definidos en grupos de Markush. Estos derivados también pueden emplearse como moduladores de la proteína motora Eg5 para el tratamiento de tumores.

La expresión “cantidad efectiva” significa la cantidad de un medicamento o un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal o en el ser humano, buscada o pretendida, por ejemplo, por un investigador o un médico.

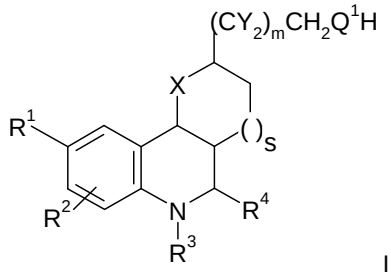
Más allá de ello, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” es una cantidad que, en un ser humano o en otro mamífero, produce al menos uno de los siguientes efectos (en comparación con un sujeto que no recibió esta cantidad): mejor tratamiento de curación, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, una sintomatología, un estado patológico, una dolencia, un trastorno o efectos colaterales o también disminución del avance de una enfermedad, una dolencia o un trastorno.

El nombre “cantidad terapéuticamente efectiva” también comprende las cantidades que son efectivas para elevar o incrementar la función fisiológica normal.

También es objeto de la invención el uso de mezclas de compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo, en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

En este caso se trata, con preferencia particular, de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

También son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones, así como sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque para preparar el compuesto de la fórmula I, en donde W es CH_2, se hacen reaccionar compuestos de la fórmula II

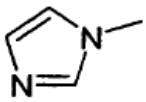


II

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, X, Y, Q^1, s y m presentan los significados indicados con anterioridad, con el compuesto de la fórmula III

$$L–Z–Q^2–R^5 \quad III$$

en donde Z, Q^2, R^5 presentan los significados indicados con anterioridad y L es un grupo saliente, con preferencia Br, Cl, OA,



u OCOA, y los compuestos de la fórmula I obtenidos de esta manera, en donde W es CH_2, se convierten en los otros compuestos de la fórmula I por etapas de procedimiento conocidas en general.

Con preferencia, las mezclas de diastereoisómeros y enantiómeros de los compuestos de la fórmula I obtenidas eventualmente según el procedimiento descrito con anterioridad se pueden separar por cromatografía o cristalización.

Opcionalmente se convierten las bases y los ácidos de la fórmula I en sus sales, de acuerdo con el procedimiento antes descrito.

Previa y posteriormente, los radicales Hal, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, W, Q^1, Q^2, Z, m, n, s y p tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente otra cosa. En caso de aparecer varias veces radicales individuales dentro de un compuesto, los radicales adoptan, de modo independiente entre sí, los significados indicados.

Alquilo es preferentemente no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. Alquilo significa preferentemente metilo, también etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.–butilo o ter.–butilo, también pentilo, 1–, 2– o 3–metilbutilo, 1,1–, 1,2– o 2,2–dimetilpropilo, 1–etilpropilo, hexilo, 1–, 2–, 3– o 4–metilpentilo, 1,1–, 1,2–, 1,3–, 2,2–, 2,3– o 3,3–dimetilbutilo, 1– o 2–etilbutilo, 1–etil–1–metilpropilo, 1–etil–2–metilpropilo, 1,1,2– o 1,2,2–trimetilpropilo, también preferentemente, por ejemplo, trifluorometilo.

Alquilo es, con preferencia muy especial, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, con preferencia metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.–butilo, ter.–butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1–trifluoroetilo. Alquilo es también cicloalquilo.

Cicloalquilo significa con preferencia ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, pero en especial ciclopentilo.

R^1 es preferentemente alquilo, CF_3, OCF_3, SCN, CH_2CN, OH, S alquilo, O alquilo, Hal, SCF_3. En especial, R^1 es t–butilo, CF_3, Br, Cl, CF_3.

R^2 está con preferencia en la posición 8 en la estructura de la tetrahidroclinolina y es preferentemente H o F, en especial H.

R^3 es preferentemente H o metilo, etilo, n–propilo o n–butilo, en especial H.

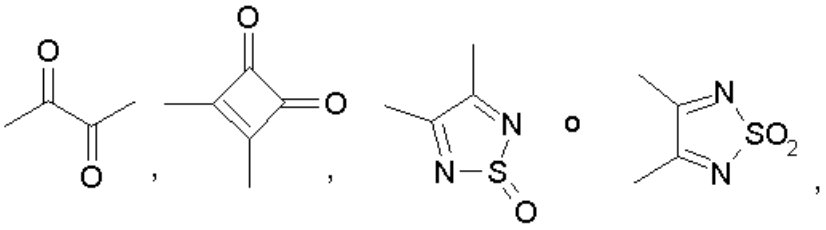
R^4 es con preferencia arilo que puede estar sustituido con F, Cl, OR o arilo. En especial, R^4 significa fenilo, hidroxifenilo o alquilfenilo.

R es preferentemente H, o A o $(CH_2)_pNA(CH_2)_p, R^3$.

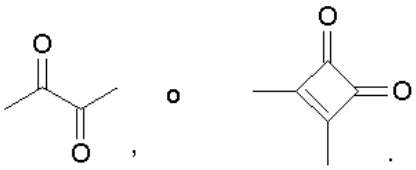
W es con preferencia CH_2 o C=O, en especial CH_2.

Q^1 es con preferencia NR u O, en especial NR. Con preferencia muy especial, Q^1 es NH.

Z es preferentemente

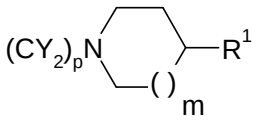


en especial



Q^2 es preferentemente NR, O o un enlace simple, en especial NH.

R^5 es con preferencia H, $(CY_2)_pNR_2$, $(CY_2)_pOR$,



o $(CY_2)_pCOOR$, en especial $(CY_2)_pNR$.

Y es con preferencia H, A o F, en especial H.

n es con preferencia 0, 1, 2, ó 3.

m es con preferencia 0 ó 1, en especial 0.

p es con preferencia 0 ó 2.

s es con preferencia 1.

Arilo es con preferencia fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono–, di– o trisustituido con Hal, A, OH, OA, NH_2, NO_2, CN, COOH, COOA, $CONH_2$, NHCOA, $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2NH_2, SO_2A, $–CH_2–COOH$ u $–OCH_2–COOH$.

Arilo es preferentemente fenilo, o–, m– o p–tolilo, o–, m– o p–etilfenilo, o–, m– o p–propilfenilo, o–, m– o p–isopropilfenilo, o–, m– o p–ter.–butilfenilo, o–, m– o p–hidroxifenilo, o–, m– o p–metoxifenilo, o–, m– o p–nitrofenilo, o–, m– o p–aminofenilo, o–, m– o p–(N–metilamino)–fenilo, o–, m– o p–(N–metilaminocarbonil)–fenilo, o–, m– o p–acetamidofenilo, o–, m– o p–metoxifenilo, o–, m– o p–etoxifenilo, o–, m– o p–etoxicarbonilfenilo, o–, m– o p–(N,N–dimetilamino)–fenilo, o–, m– o p–(N,N–dimetilaminocarbonil)–fenilo, o–, m– o p–(N–etilamino)–fenilo, o–, m– o p–(N,N–dietilamino)–fenilo, o–, m– o p–fluorofenilo, o–, m– o p–bromofenilo, o–, m– o p–clorofenilo, o–, m– o p–(metilsulfonamido)–fenilo, o–, m– o p–(metilsulfonil)–fenilo, también se prefieren 2,3–, 2,4–, 2,5–, 2,6–, 3,4– o 3,5–difluorofenilo, 2,3–, 2,4–, 2,5–, 2,6–, 3,4– o 3,5–diclorofenilo, 2,3–, 2,4–, 2,5–, 2,6–, 3,4– o 3,5–dibromofenilo, 2,4– o 2,5–dinitrofenilo, 2,5– o 3,4–dimetoxifenilo, 3–nitro–4–clorofenilo, 3–amino–4–cloro–, 2–amino–3–cloro–, 2–amino–4–cloro–, 2–amino–5–cloro– o 2–amino–6–clorofenilo, 2–nitro–4–N,N–dimetilamino– o 3–nitro–4–N,N–dimetilaminofenilo, 2,3–diaminofenilo, 2,3,4–, 2,3,5–, 2,3,6–, 2,4,6– o 3,4,5–triclorofenilo, 2,4,6–trimetoxifenilo, 2–hidroxi–3,5–diclorofenilo, p–yodofenilo, 3,6–dicloro–4–aminofenilo, 4–fluoro–3–clorofenilo, 2–fluoro–4–bromofenilo, 2,5–difluoro–4–bromofenilo, 3–bromo–6–metoxifenilo, 3–cloro–6–metoxifenilo, 3–cloro–4–acetamidofenilo, 3–fluoro–4–metoxifenilo, 3–amino–6–metilfenilo, 3–cloro–4–acetamidofenilo o 2,5–dimetil–4–clorofenilo.

Heteroarilo es con preferencia un heterociclo aromático con uno o varios átomos de N, O y/o S mono– o bicíclico no sustituido o mono–, di– o trisustituido con Hal, A, NO_2, NHA, NA_2, OA, COOA o CN.

Heteroarilo es, con preferencia especial, un heterociclo monocíclico saturado o aromático con un átomo de N, S u O, que puede no estar sustituido o que puede estar mono–, di– o trisustituido con Hal, A, NHA, NA_2, NO_2, COOA o bencilo.

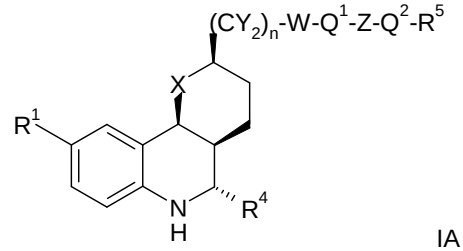
Sin tener en cuenta otras sustituciones, heteroarilo no sustituido significa, por ejemplo, 2– o 3–furilo, 2– o 3–tienilo, 1–, 2– o 3–pirrolilo, 1–, 2–, 4– o 5–imidazolilo, 1–, 3–, 4– o 5–pirazolilo, 2–, 4– o 5–oxazolilo, 3–, 4– o 5–isoxazolilo, 2–, 4– o 5–tiazolilo, 3–, 4– o 5–isotiazolilo, 2–, 3– o 4–piridilo, 2–, 4–, 5– o 6–pirimidinilo, también se prefieren 1,2,3–triazol–1–, –4– o –5–ilo, 1,2,4–triazol–1–, –3– o –5–ilo, 1– o 5–tetrazolilo, 1,2,3–oxadiazol–4– o –5–ilo, 1,2,4–oxadiazol–3– o –5–ilo, 1,3,4–tiadiazol–2– o –5–ilo, 1,2,4–tiadiazol–3– o –5–ilo, 1,2,3–tiadiazol–4– o –5–ilo, 3– o 4–piridazinilo, pirazinilo, 1–, 2–, 3–, 4–, 5–, 6– o 7–indolilo, 4– o 5–isoindolilo, 1–, 2–, 4– o 5–bencimidazolilo, 1–, 3–, 4–, 5–, 6– o 7–benzopirazolilo, 2–, 4–, 5–, 6– o 7–benzoxazolilo, 3–, 4–, 5–, 6– o 7–benzisoxazolilo, 2–, 4–, 5–, 6– o 7–benzotiazolilo, 2–, 4–, 5–, 6– o 7–benzisotiazolilo, 4–, 5–, 6– o 7–benz–2,1,3–oxadiazolilo, 2–, 3–, 4–, 5–, 6–, 7– u 8–quinolilo, 1–, 3–, 4–, 5–, 6–, 7– u 8–isoquinolilo, 3–, 4–, 5–, 6–, 7– u 8–cinolinilo, 2–, 4–, 5–, 6–, 7– u 8–quinazolinilo, 5– o 6–quinoxalinilo, 2–, 3–, 5–, 6–, 7– u 8–2H–benzo[1,4]oxazinilo, también se prefieren 1,3–benzodioxol–5–ilo, 1,4–benzodioxan–6–ilo, 2,1,3–benzotiadiazol–4– o –5–ilo o 2,1,3–benzoxadiazol–5–ilo.

Hal es, con preferencia F, Cl o Br en especial F o Cl.

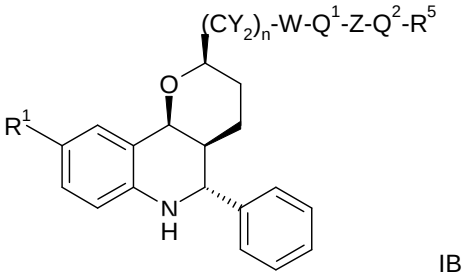
Para toda la invención rige que todos los radicales que aparecen varias veces, pueden ser iguales o diferentes, es decir son independientes entre sí.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o varios centros de quiralidad y, por ello, pueden presentarse en varias formas estereoisoméricas. La fórmula I comprende todas estas formas.

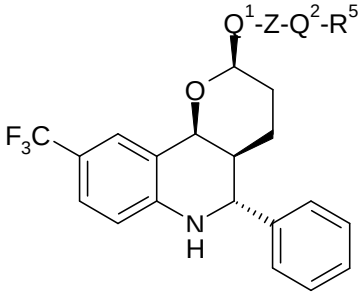
Los compuestos de la fórmula I de especial preferencia son los de las subfórmulas IA a IC:



IA



IB



IC

en donde

Y, W, Q^1, Q^2, Z, R^1, R^4, R^5 y n presentan los significados indicados con anterioridad.

Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias de partida para su preparación se obtienen, adicionalmente, mediante métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (p.ej., en las obras estándar como Houben–Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg–Thieme–Verlag, Stuttgart), para ser precisos, en condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para dichas reacciones. Con preferencia, las sustancias de partida se preparan de acuerdo con el documento WO 2005/063735. También se pueden usar aquí las variantes en sí conocidas, pero que no se mencionan en la presente con mayor detalle.

Si se desea, las sustancias de partida también pueden formarse en *situ* de modo que no se aíslan de la mezcla de reacción, sino que, en lugar de ello, se convierten inmediatamente en los compuestos de la fórmula I.

Las reacciones de los compuestos de la fórmula III con los compuestos de la fórmula II se realizan, por lo general, en un solvente inerte. El tiempo de reacción oscila, según las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción varía entre aproximadamente 0° y 180°, normalmente entre 0° y 100°, c on preferencia especial entre 0 °C y 70 °C.

Como solventes inertes son apropiados, p.ej., hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2–dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano o mezclas de los solventes mencionados.

Si se desea, en un compuesto de la fórmula I se puede liberar un grupo amino y/o hidroxi funcionalmente transformado por solvólisis o hidrogenólisis según métodos usuales. Esto se puede efectuar, por ejemplo, con NaOH o KOH en agua, agua–THF o agua–dioxano a temperaturas entre 0 y 100°.

La reducción de un éster a un aldehído o un alcohol, o la reducción de un nitrilo a aldehído o amina se lleva a cabo según métodos conocidos por el especialista y que están descritos en obras estándar de la química orgánica.

Los compuestos según la invención mencionados pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas que pueden derivarse de distintos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según formas de proceder conocidas por el especialista. Las formas salinas farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contenga un grupo ácido carboxílico, una de sus sales apropiadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada en la sal por adición de bases. Bases de este tipo son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N–metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se cuentan aquí. En determinados compuestos de la fórmula I se forman sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo ácido halohídricos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquil– y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales por adición de ácidos farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canferato, canfersulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrógeno–fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2–hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafos-

fato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno–fosfato, 2–naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3–fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no representan ninguna limitación.

Además, se cuentan entre las sales básicas de los compuestos según la invención sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar ninguna limitación. Entre las sales precedentemente mencionadas se prefieren amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I que derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'–dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2–dietilaminoetanol, 2–dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N–etilmorfolina, N–etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso–propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N–metil–D–glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris–(hidroximetil)–metilamina (trometamina), lo cual no debe representar ninguna limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con nitrógeno, con agentes tales como halogenuros de alquilo (C_1–C_4), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.–butilo; dialquil (C_1–C_4)–sulfatos, p.ej. dimetil–, dietil– y diamilsulfato; halogenuros de alquilo (C_{10}–C_{18}), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril–alquilo (C_1–C_4), p.ej. cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

Entre las sales farmacéuticas precedentemente mencionadas preferidas, se cuentan acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual no debe representar ninguna limitación.

Las sales por adición de ácidos de compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniéndose la sal de manera usual. La base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de manera usual. Las formas básicas libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas en cuanto a determinadas propiedades físicas, tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se mencionó, las sales por adición de bases farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'–dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N–metil–D–glucamina y procaína.

Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, obteniéndose la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando del ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus formas ácidas libres pertinentes.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente inocuas de este tipo, la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo cual no debe representar ninguna limitación.

En cuanto a lo anteriormente dicho, se ve que, por "sal farmacéuticamente inocua" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en especial cuando esta forma salina le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma salina del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma salina farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinamia de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica en el organismo.

Además, son objeto de la invención medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen por unidad de dosis una cantidad predeterminada de principio activo. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, con preferencia especial, 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, de acuerdo con el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o bien pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó con anterioridad, o una fracción correspondiente de ella de un principio activo. Por otra parte, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse con un procedimiento de conocimiento general en el campo farmacéutico especializado.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Formulaciones de este tipo pueden prepararse con todos los procedimientos conocidos en el campo farmacéutico especializado, reuniendo por ejemplo el principio activo con el o los excipientes o coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden ser administradas como unidades separadas como, p.ej., cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, se puede combinar, por ejemplo, en la administración oral en forma de un comprimido o cápsula el componente activo con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino apropiado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de igual manera como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manita. Asimismo puede haber un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas se obtienen preparando una mezcla en polvo tal como se describió con anterioridad y llenando con ella vainas de gelatina moldeadas. Los lubricantes tales como, p.ej., ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida pueden adicionarse a la mezcla en polvo antes del proceso de llenado. Asimismo puede agregarse un desintegrante o un solubilizante como, p.ej., agar–agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, a fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingesta de la cápsula.

Además, en caso de ser deseado o necesario, pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y desintegrantes apropiados, así como colorantes en la mezcla. A los aglutinantes apropiados corresponden almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta–lactosa, endulzantes de maíz, goma natural y sintética como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. A los lubricantes utilizados en estas formas posológicas pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los desintegrantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantán, etc. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en tabletas. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, tal como se describió con anterioridad, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta puede granularse humectándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acadia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz.

Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla en polvo por una máquina tableteadora, donde se forman grumos moldeados no homogéneos que se parten en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes fundidos para comprimidos. La mezcla lubricada se comprime luego para formar tabletas. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un excipiente inerte fluido y luego comprimirlos directamente en tabletas sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente o no transparente compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las diferentes unidades de dosis.

Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elíxires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor apropiado, mientras que los elíxires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Además pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes

isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, etc.

Las formulaciones de unidades de dosis para la administración oral pueden incluirse opcionalmente en microcápsulas. La formulación puede prepararse así de modo que se prolongue o retrase la liberación como, p.ej., por revestimiento o inclusión de material particulado en polímeros, ceras, etc.

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, p.ej., colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales pueden ser suministrados usando anticuerpos monoclonales como soportes individuales, a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores medicamentosos dirigidos. Polímeros de este tipo pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspartamida o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos con radicales palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son apropiados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon–caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto estrecho prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera puede administrarse, por ejemplo, el principio activo del parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espráis, aerosoles o aceites.

Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como ungüento o crema tópicos. En caso de formular un ungüento, el principio activo puede aplicarse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible con agua. De modo alternativo, el principio activo puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos, pertenecen las gotas oftálmicas, en donde el principio activo está disuelto o suspendido en un soporte apropiado, en especial un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación rectal pueden administrarse en forma de óvulos o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del rango, p.ej, de 20–500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspiraba rapé, es decir inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones apropiadas para administrar como espray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden ser generados por medio de distintos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en espray.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral se cuentan las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, buffers, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del paciente en tratamiento; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas selladas y viales y almacenarse en estado liofilizado, de modo que solamente se requiere la adición del líquido soporte estéril, por ejemplo, agua para

fines inyectables, inmediatamente antes de usar. Las soluciones inyectables y las soluciones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

Se entiende que las formulaciones, además de los componentes mencionados en especial con anterioridad, pueden contener otros agentes usuales en el campo especializado respecto del correspondiente tipo de formulación; de esta manera, las formulaciones apropiadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

Una cantidad de eficacia terapéutica de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado de salud exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última instancia es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de intestino grueso o de mama, varía en general en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en especial, típicamente, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad efectiva por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en donde esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional puede determinarse *per se* como parte de la cantidad eficaz del compuesto según la invención. Puede suponerse que similares dosis son apropiadas para el tratamiento de los demás estados patológicos mencionados con anterioridad.

Además son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

También es objeto de la invención un kit que consiste en envases separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

El kit contiene recipientes apropiados como cajas, frascos, sachets o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas que contienen, cada una, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otro principio activo medicamentoso disuelto o en forma liofilizada.

Con preferencia, pero no exclusivamente se combinan los medicamentos de la tabla 1 con los compuestos de la fórmula I. Una combinación de la fórmula I y medicamentos de la tabla 1 también se puede combinar con compuestos de la fórmula V.

Tabla 1.

Agentes de alquilación	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfano	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalano	Estramustinfosfato
	Hexametilmelamina	Mecloretamina
	Tiotepa	Estreptozocina
	Clorambucilo	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	

(continuación)

Tabla 1.		
Agentes de platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatino	ZD–0473 (AnorMED)
	Espiroplatino	Lobaplatino (Aetema)
	Carboxiftalatopla–tino	Satraplatino (Johnson Matthey)
	Tetraplatino	BBR–3464 (Hoffmann–La Roche)
	Ormiplatino	SM–11355 (Sumitomo)
	Iproplatino	AP–5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Desoxicoformi–cina
	5–Fluorouracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2–Clorodesoxiadenosina	Raltitrexed
	6–Mercaptopurina	Hidroxiurea
	6–Tioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
	2–Fluorodesoxicitidina	Irofulveno (MGI Pharma)
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann–La Roche)
	Idatrexato	Etinilcitidina (Taiho)

(continuación)

Tabla 1.		
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecano (CPT–11) 7–Etil–10–hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR–3576 (Novuspharma)	Rubitecano (SuperGen) Mesilato de exatecano (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma–Tau) Diflomotecano (Beaufour–Ipsen) TAS–103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J–107088 (Merck & Co) BNP–1350 (BioNumerik) CKD–602 (Chong Kun Dang) KW–2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Desoxirrubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirrubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxo–rubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN–10755 (Menarini) GPX–100 (Gem Pharmaceuticals)

(continuación)

Tabla 1.		
Agentes antimitóticos	Paclitaxel	SB 408075 (GlaxoSmith–Kline)
	Docetaxel	E7010 (Abbott)
	Colchicina	PG–TXL (Cell Therapeutics)
	Vinblastina	IDN 5109 (Bayer)
	Vincristina	A 105972 (Abbott)
	Vinorelbina	A 204197 (Abbott)
	Vindesina	LU 223651 (BASF)
	Dolastatina 10 (NCI)	D 24851 (ASTA Medica)
	Rizoxina (Fujisawa)	ER–86526 (Eisai)
	Mivobulina (Warner–Lambert)	Combreta–statina A4 (BMS)
	Cemadotina (BASF)	Isohomohalicondrina B (PharmaMar)
	RPR 109881A (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	TXD 258 (Aventis)	PEG–Paclitaxel (Enzon)
	Epotilona B (Novartis)	AZ10992 (Asahi)
	T 900607 (Tularik)	!DN–5109 (Indena)
	T 138067 (Tularik)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	Criptoficina 52 (Eli Lilly)	Azaepotilona B (BMS)
	Vinflunina (Fabre)	BNP–7787 (BioNumerik)
	Auristatina PE (Teikoku Hormone)	Profármaco CA–4 (OXiGENE)
	BMS 247550 (BMS)	Dolastatina 10 (NrH)
	BMS 184476 (BMS)	CA–4 (OXiGENE)
	BMS 188797 (BMS)	
	Taxoprexina (Protarga)	

(continuación)

Tabla 1.		
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrazol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM–511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD–9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceu–ticals) O6–Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) lonafamib (Schering–Plough) BAY–43–9006 (Bayer)	Tipifamib (Johnson & Johnson) Alcohol perilílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT–1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS–209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de la histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS–275 (Schering AG)	Pivaloiloxime–tilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)

(continuación)

Tabla 1.		
Inhibidores de la metaloproteinasa Inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT –3 (CollaGenex) BMS–275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF–alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC–394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina A	Atrasentano (Abbot) ZD–4054 (AstraZeneca)	YM–598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor de ácido retinoico	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD–1550 (Ligando)	Alitretinoína (Ligando)
Inmunmoduladores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna para adenocarcinoma (Biomira) CTP–37 (AVI BioPharma) JRX–2 (Immuno–Rx) PEP–005 (Peplin Biotech) Vacuna para synchrovax (CTL Immuno) Vacuna para melanoma (CTL Immuno) Vacuna para p21–RAS (GemVax)	Terapia de dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF–154 (Tragen) Vacuna anticancerígena (Intercell) Norelina (Biostar) BLP–25 (Biomira) MGV (Progenics) !3–Aletina (Dovetail) CLL–Thera (Vasogen)

(continuación)

Tabla 1.		
Agentes hormonales y anti-hormonales	Estrógenos	Prednisona
	Estrógenos conjugados	Metilpredni–solona
	Etinilestradiol	Prednisolona
	Clorotrianiseno	Aminoglutetimida
	Idenestrol	Leuprolida
	Caproato de hidroxiprogesterona	Goserelina
	Medroxiprogesterona	Leuporelina
	Testosterona	Bicalutamida
	Propionato de testosterona	Flutamida
	Fluoximesterona	Octreotida
	Metiltestosterona	Nilutamida
	Dietilstilbestrol	Mitotano
	Megestrol	P–04 (Novogen)
	Tamoxifeno	2–Metoxiestra–diol (EntreMed)
	Toremofina	Arzoxifeno (Eli Lilly)
	Dexametasona	
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda)
	Teralux (Theratechnologies)	Texafirina de lutecio (Pharma-cy–clics)
	Motexafin–Gadolinio (Pharma-cyclics)	Hipericina

(continuación)

Tabla 1.		
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
	Leflunomida (Sugen/Pharmacia)	CEP–701 (Cephalon)
	ZDl839 (AstraZeneca)	CEP–751 (Cephalon)
	Erlotinib (Oncogene Science)	MLN518 (Millenium)
	Canertjnib (Pfizer)	PKC412 (Novartis)
	Esqualamina (Genaera)	Fenoxodiol O
	SU5416 (Pharmacia)	Trastuzumab (Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	C225 (ImClone)
	ZD4190 (AstraZeneca)	rhu–Mab (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX–H210 (Medarex)
	Vatalanib (Novartis)	2C4 (Genentech)
	PKI166 (Novartis)	MDX–447 (Medarex)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	ABX–EGF (Abgenix)
	EKB–509 (Wyeth)	IMC–1C11 (ImClone)
	EKB–569 (Wyeth)	

(continuación)

Tabla 1.		
Diversos agentes	SR–27897 (inhibidor de CCK–A, Sanofi–Synthelabo)	BCX–1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)
	Tocladesina (agonista cíclico de AMP, Ribapharm)	Ranpimasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell)
	Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)	Galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong–A)
	CV–247 (inhibidor de COX–2, Ivy Medical)	Tirapazamina (agente de reducción, SRI International)
	P54 (inhibidor de COX–2, Phytopharm)	N–Acetilcisteína (agente de reducción, Zambon)
	CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)	R–Flurbiprofeno (inhibidor de NF–kappaB, Encore)
	GCS–1OO (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inhibidor de NF–kappaB, Active Biotech)
	Inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton)	Seocalcitol (agonista del receptor de la vitamina D, Leo)
	Efaproxiral (Oxygenator, AIlos Therapeutics)	131–I–TM–601 (antagonista de ADN, Trans–Molecular)
	PI–88 (inhibidor de heparanasa, Progen)	Eflomitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
	Tesmilifen (antagonista de histamina, YM BioSciences)	Ácido minodrónico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi)
	Histamina (agonista del receptor de histamina H2, Maxim)	Indisulam (estimulante de p53, Eisai)
	Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)
	Cilengitid (antagonista de integrina, Merck KGaA)	Rituximab (anticuerpo CD20, Genentech)
	SR–31747 (antagonista de IL–1, Sanofi–Synthelabo)	Gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst)
	CCI–779 (inhibidor de la mTOR–quinasa, Wyeth)	PG2 (incentivador de la hematopoyesis, Pharmagenesis)
	Exisulind (inhibidor de PDE–V, Cell Pathways)	Immunol™ (enjuague bucal de triclosano, Endo)
	CP–461 (inhibidor de PDE–V, Cell Pathways)	Triacetil–uridina (profármaco de uridina, WelIstat)
	AG–2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	SN–4071 (agente antisarcoma, Signature BioScience)
	WX–UK1 (inhibidor del activador de	TransMID–107™ (Inmunotoxi-

	plasminógeno, Wilex)	na, KS Biomedix)
	PBI–1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK–3145 (estimulador de la apoptosis, Procyon)
	Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)	Doranidazol (estimulador de la apoptosis, Pola)
	SRL–172 (estimulante de células T, SR Pharma)	CHS–828 (agente citotóxico, Leo)
	TLK–286 (inhibidor de la glutatión–S–transferasa, Telik)	ácido trans–retinoico (Differentia–tor, NIH)
	PT–100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (estimulador de la apoptosis, MAXIA)
	Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)	Apomina (estimulador de la apoptosis, ILEX Oncology)
	Bryostatin–1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)	Urocidina (estimulador de la apoptosis, Bioniche)
	CDA–II (estimulador de apoptosis, Everlife)	Ro–31–7453 (estimulador de la apoptosis, La Roche)
	SDX–101 (estimulador de apoptosis, Salmedix)	Brostalicina (estimulador de la apoptosis, Pharmacia)
	Ceflatonina (estimulador de apoptosis, ChemGenex)	

Con preferencia, los compuestos de la fórmula I se combinan con agentes anticancerígenos conocidos.

Entre estos conocidos agentes anticancerígenos se cuentan los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores de retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteína transferasa, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, así como otros inhibidores de la angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados, en especial, para usar en común con la radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición del VEGF en combinación con la radioterapia han sido descritos en el mundo especializado (véase el documento WO 00/61186).

"Moduladores de receptores de estrógenos" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de estrógenos con el receptor, para ser precisos, independientemente de cómo suceda. Entre los moduladores de receptores de estrógenos se cuentan, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, propanoato de 4–[7–(2,2–dimetil–1–oxopropoxi–4–metil–2–[4–[2–(1–piperidinil)etoxi]fenil]–2H–1–benzopiran–3–il]fenil–2,2–dimetilo, 4,4'–dihidroxibenzofenon–2,4–dinitrofenilhidrazona y SH646, los cuales no deben representar una limitación.

"Moduladores de receptores de andrógenos" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de andrógenos con el receptor, para ser precisos independientemente de cómo suceda. Entre los moduladores de receptores de andrógenos se cuentan, por ejemplo, finasterida y otros inhibidores de la 5α–reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

"Moduladores de receptores de retinoides" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión con retinoides con el receptor, para ser precisos independientemente de cómo suceda. Entre tales moduladores de receptores de retinoides se cuentan, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, ácido 13–cis–retinoico, ácido 9–cis–retinoico, α–difluorometilomitina, ILX23–7553, trans–N–(4'–hidroxifenil)retinamida y N–4–carboxifenilretinamida.

"Citotóxicos" se refiere a compuestos que en primer lugar llevan a la muerte celular por acción directa sobre la función celular o que inhiben o alteran la miosis celular, entre ellos agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtubulina e inhibidores de la topoisomerasa.

Entre los citotóxicos se cuentan, por ejemplo, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcita, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis–amindicloro(2–metilpiridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)–bis–mu–(hexan–1,6–diamin)–mu–[diamin–platino (II)]bis[diamin(cloro)platino (II)], diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1–(11–dodecilamino–10–hidroxiundecil)–3,7–dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'–desamino–3'–morfolino–13–desoxo–10–hidroxicarminomicina, annamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4–desmetoxi–3–desamino–3–aziridinil–4–metilsulfonil–daunorrubicina (véase el documento WO 00/50032), lo cual no debe representar una limitación.

Entre los inhibidores de la microtubulina se cuentan, por ejemplo, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'–dideshidro–4'–desoxi–8'–norvincaleucoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6–pentafluoro–N–(3–fluoro–4–metoxifenil)bencensulfonamida, anhidrovinblastina, N,N– dimetil–L–valil–L–valil–N–metil–L–valil–L–prolil–L–prolin–t–butilamida, TDX258 y BMS188797.

Los inhibidores de la topoisomerasa son, p.ej., topotecano, hicaptamina, irinotecano, rubitecano, 6–etoxipropionil–3',4'–O–exo–benciliden–7–chartreusina, 9–metoxi–N,N–dimetil–5–nitropirazolo[3,4,5–kl]acridin–2– (6H)propanamina, 1–amino–9–etil–5–fluoro–2,3–dihidro–9–hidroxi–4–metil–1H, 12H–benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin–10, 13(9H,15H)–diona, lurtotecano, 7–[2–(N–isopropilamino)etil]–(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'–dimetilamino–2'–desoxi–etopósido, GL331, N–[2–(dimetilamino)etil]–9–hidroxi–5,6–dimetil–6H–pirido[4,3–b]carbazol–1–carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)–9–[2–[N–[2–(dimetilamino)etil]–N–metilamino]etil]–5–[4–hidroxi–3,5–dimetoxifenil]–5,5a, 6,8,8a,9–hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3–d)–1,3–dioxol–6–ona, 2,3–(metilendioxi)–5–metil–7–hidroxi–8–metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9–bis[(2–aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin–5,10–diona, 5–(3–amino– propilamino)–7,10–dihidroxi–2–(2–hidroxietilaminometil)–6Hpirazolo[4,5,1–de]acridin–6–ona, N–[1–[2–(dietilamino)etilamino]–7–metoxi–9–oxo–9H–tioxanten–4–ilmetil]formamida, N–(2–(dimetil–amino)–etil)acridin–4–carboxamida, 6–[[2–(dimetilamino)–etil]amino]–3–hidroxi–7H–indeno[2,1–c]quinolin–7–ona y dimesna.

Entre los "agentes antiproliferativos" se cuentan los oligonucleótidos antisentido de ARN y ADN como ser G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como los antimetabolitos como ser enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexida, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'–desoxi–2'–metilidencitidina, 2'–fluorometilen–2'–desoxicitidina, N–[5–(2,3–dihidrobenzofuril)sulfonil]–N'–(3,4–diclorofenil)urea, N6–[4–desoxi–4–[N2–[2(E),4(E)–tetradecadienoil]glicilamino]–L–glicero–B–L–mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4–[2–amino–4–oxo–4,6,7,8–tetrahidro–3H–pirimidino[5,4–b][1,4]tiazin–6–il–(S)–etil]2,5–tienoil–L–glutámico, aminopterina, 5–flurouracilo, alanosina, éster del ácido 11–acetil–8–(carbamoiloximetil)–4–formil–6–metoxi–14–oxa–1,11–diaza–tetraciclo(7.4.1.0.0)–tetradeca–2,4,6–trien–9–ilácetico, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, citosina de 2'–cian–2'–desoxi–N4–palmitoil–1–B–D–arabinofuranosilo y tiosemicarbazona de 3–aminopiridin–2–carboxaldehído. Los "agentes antiproliferativos" también contienen otros anticuerpos monoclonales contra los factores de crecimiento tal como se ejemplificaron ya bajo "inhibidores de la angiogénesis", como ser trastuzumab, así como genes supresores de tumores tales como p53, que pueden darse por transferencia de genes mediada por virus recombinantes (véase, por ejemplo, la patente US N.º 6.069.134).

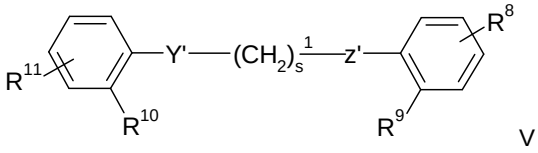
Se prefiere especialmente el uso del compuesto según la invención para el tratamiento y la prevención de enfermedades tumorales.

El tumor se selecciona preferentemente del grupo de tumores del epitelio escamoso, las vejigas, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o el pulmón.

El tumor también se selecciona, con preferencia, del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de colon y carcinoma de mama.

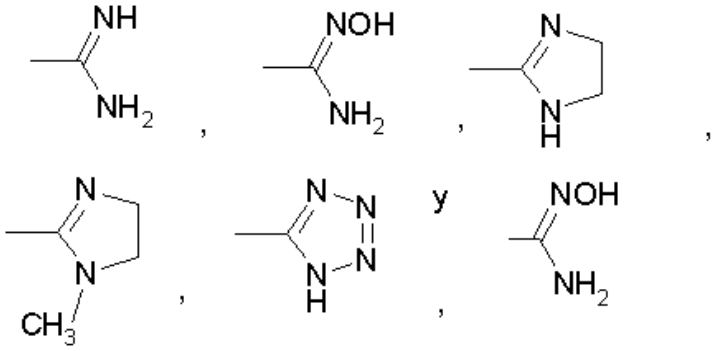
Además, se prefiere el uso para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmune, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

La invención comprende también el uso de uno o varios de los compuestos de la fórmula para preparar un medicamento para el tratamiento de un neoplasma, en combinación con uno o varios de los compuestos de la fórmula V o sus sales por adición de ácidos, en especial clorhidratos:



V

en donde Y' y Z' son en cada caso, de modo independiente entre sí, O o N, R^9 y R^{10} son en cada caso, de modo independiente entre sí, H, OH, halógeno, Oalquilo C_{1-10}, OCF_3, NO_2 o NH_2, s es un número entero entre 2 y 6, en cada caso inclusive y R^8 y R^{11} están en cada caso, de modo independiente entre sí, con preferencia en la posición meta o para y están seleccionados del grupo:

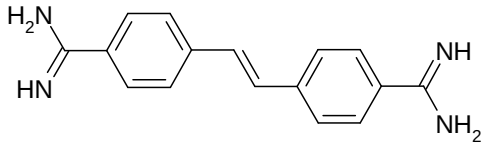


en donde el primer y el segundo compuesto se administran simultáneamente o distanciados 14 días en cantidades suficientes para inhibir el crecimiento del neoplasma.

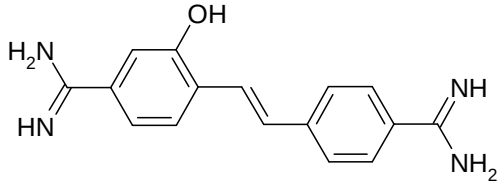
La combinación de los compuestos de la fórmula I con los compuestos de la fórmula V y otros análogos de pentamidina lleva a un efecto sinérgico en la inhibición de neoplasias. Por ejemplo, en el documento WO 02058684 se mencionan combinaciones que contienen los compuestos de la fórmula V.

El mecanismo de acción de la pentamidina o sus derivados no se ha clarificado hasta ahora: la pentamidina o sus derivados tienen aparentemente acciones pleiotrópicas, ya que conduce a una disminución de la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Hace poco se describió que la pentamidina es un potente inhibidor de PRL1–, –2– y 3–fosfatasas (Patak et al., 2002) y tirosina fosfatasas, y su sobreexpresión está acompañada de tumores malignos neoplásicos en el ser humano. Por otro lado, se describió que la pentamidina es un medicamento que se une con la pequeña ranura del ADN (Puckowska et al., 2004) y puede ejercer su acción a través de la alteración de la expresión genética y/o la síntesis de ADN.

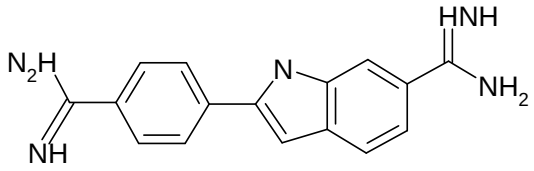
Otros análogos de pentamidina apropiados comprenden estilbamidina (G–1) e hidroxiestilbamidina (G–2) y sus análogos de indol (por ejemplo, G–3):



(G-1)



(G-2) y



(G-3)

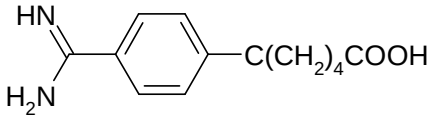
Cada unidad de amidina se puede reemplazar, de modo independiente entre sí, por una de las unidades que se definieron previamente para R^8 y R^{11}. Como en el caso de los bencimidazoles y las pentamidinas, también son apropiadas las sales de estilbamidina, hidroxiestilbamidina y sus derivados indol para el procedimiento según la invención. Sales preferidas comprenden, p.ej., sales de diclorhidrato y metansulfonato.

Otros análogos son aquellos que entran dentro de una fórmula, que se ponen a disposición en una de las patentes US Nros. 5.428.051, 5.521.189, 5.602.172, 5.643.935, 5.723.495, 5.843.980, 6.172.104 y 6.326.395 o la solicitud de patente US con el número de publicación US 2002/0019437 A1~~, que se adoptan en cada caso en su totalidad por referencia~~. Análogos ejemplificativos comprenden 1,5–bis–(4'–(N–hidroxiamidino)fenoxi)pentano, 1,3–bis–(4'–(N–hidroxiamidino)–fenoxi)propano, 1,3–bis–(2'–metoxi–4'–(N–hidroxiamidino)–fenoxi)propano, 1,4–bis–(4'–(N–hidroxiamidino)fenoxi)butano, 1,5–bis–(4'–(N–hidroxiamidino)fenoxi)pentano, 1,4–bis–(4'–(N–hidroxiamidino)–fenoxi)butano, 1,3–bis–(4'–(4–hidroxiamidino)fenoxi)propano, 1,3–bis–(2'–metoxi–4'–(N–hidroxiamidino)fenoxi)propano, 2,5–bis–[4–amidinofenil]furano, 2,5–bis–[4–amidinofenil]furan–bis–amidoxima, 2,5–bis–[4–amidinofenil]furan–bis–O–metilamidoxima, 2,5–bis–[4–amidinofenil]furan–bis–O–etilamidoxima, 2,8–diamidinodibenzotiofeno, 2,8–bis–(N–isopropilamidino)carbazol, 2,8–bis–(N–hidroxiamidino)carbazol, 2,8–bis–(2–imidazolinil)dibenzotiofeno, 2,8–bis–(2–imidazolinil)–5,5–dioxodibenzotiofeno, 3,7–diamidinodibenzotiofeno, 3,7–bis–(N–isopropilamidino)dibenzotiofeno, 3,7–bis–(N–hidroxiamidino)–dibenzotiofeno, 3,7–diaminodibenzotiofeno, 3,7–dibromodibenzotiofeno, 3,7–dicianodibenzotiofeno, 2,8–diamidinodibenzofurano, 2,8–di–(2–imidazolinil)dibenzofurano, 2,8–di–(N–isopropilamidino)dibenzofurano, 2,8–di–(N–hidroxilamidino)dibenzofurano, 3,7–di–(2–imidazolinil)dibenzofurano, 3,7–di–(isopropilamidino)dibenzofurano, 3,7–di–(A–hidroxilamidino)dibenzofurano, 2,8–dicianodibenzofurano, 4,4'–dibromo–2,2'–dinitrobifenilo, 2–metoxi–2'–nitro–4,4'–dibromobifenilo, 2–metoxi–2'–amino–4,4'–dibromobifenilo, 3,7–dibromodibenzofurano, 3,7–dicianodibenzofurano, 2,5–bis–(5–amidino–2–bencimidazolil)pirrol, 2,5–bis–[5–(2–imidazolinil)–2–bencimidazolil]pirrol, 2,6–bis–[5–(2–imidazolinil)–2–bencimidazolil]piridina, 1–metil–2,5–bis–(5–amidino–2–bencimidazolil)pirrol, 1–metil–2,5–bis–[5–(2–imidazolil)–2–bencimidazolil]pirrol, 1–metil–2,5–bis–[5–(1,4,5,6–tetrahidro–2–pirimidinil)–2–bencimidazolil]pirrol, 2,6–bis–(5–amidino–2–bencimidazoil)piridina, 2,6–bis–[5–(1,4,5,6–tetrahidro–2–pirimidinil)–2–bencimidazolil]piridina, 2,5–bis–(5–amidino–2–bencimidazolil)furano, 2,5–bis–[5–(2–imidazolinil)–2–bencimidazolil]furano, 2,5–bis–(5–N–isopropilamidino–2–bencimidazolil)furano, 2,5–bis–(4–guanilfenil)furano, 2,5–bis(4–guanilfenil)–3,4–dimetilfurano, 2,5–di–p–[2–(3,4,5,6–tetrahidropirimidil)fenil]furano, 2,5–bis–[4–(2–imidazolinil)fenil]furano, 2,5–[bis–{4–(2–tetrahidropirimidinil)}fenil]–p–(toliloxi)furano, 2,5–[bis–{4–(2–imidazolinil)}–fenil]–3–p–(toliloxi)furano, 2,5–bis–{4–[5–(N–2–aminoetilamido)bencimidazol–2–il]fenil}furano, 2,5–bis–[4–(3a,4,5,6,7,7a–hexahidro–1H–bencimidazol–2–il)fenil]furano, 2,5–bis–[4–(4,5,6,7–tetrahidro–1H–1,3–diazepin–2–il)fenil]furano, 2,5–bis–(4–N,N–dimetilcarboxhidrazidafenil)furano, 2,5–bis–{4–[2–(N–2–hidroxietil)imidazolinil]fenil}furano, 2,5–bis–[4–(N–isopropilamidino)fenil]furano, 2,5–bis–{4–[3–(dimetilaminopropil)amidino]fenil}furano, 2,5–bis–{4–[N–(3–aminopropil)amidino]fenil}furano, 2,5–bis–[2–(imidzaolinil)fenil]–3,4–bis–(metoximetil)furano, 2,5–bis–[4–N–(dimetilaminoetil)guanil]–fenilfurano, 2,5–bis–{4–[(N–2–hidroxietil)guanil]fenil}furano, 2,5–bis–[4–N–(ciclopropilguanil)fenil]furano, 2,5–bis–[4–(N,N–dietilaminopropil)–guanil]fenilfurano, 2,5–bis–{4–[2–(N–etilimidazolinil)]fenil}furano, 2,5–bis–{4–[N–(3–pentilguanil)]}fenilfurano, 2,5–bis–[4–(2–imidazolinil)fenil]–3–metoxifurano, 2,5–bis–[4–(N–isopropilamidino)fenil]–3–metilfurano, bis–[5–amidino–2–bencimidazolil]metano, bis–[5–(2–imidazolil)–2–bencimidazolil]–metano, 1,2–bis–[5–amidino–2–bencimidazolil]etano, 1,2–bis–[5–(2–imidazolil)–2–bencimidazolil]etano, 1,3–bis–[5–amidino–2–bencimidazolil]propano, 1,3–bis–[5–(2–imidazolil)–2–bencimidazolil]propano, 1,4–bis–[5–amidino–2–bencimidazolil]propano, 1,4–bis–[5–(2–imidazolil)–2–bencimidazolil]butano, 1,8–bis–[5–amidino–2–bencimidazolil]octano, trans–1,2–bis–[5–amidino–2–bencimidazolil]eteno, 1,4–bis–[5–(2–imidazolil)–2–bencimidazolil]–1–buteno, 1,4–bis–[5–(2–imidazolil)–2–bencimidazolil]–2–buteno, 1,4–bis–[5–(2–imidazolil)–2–bencimidazolil]–1–metilbutano, 1,4–bis–[5–(2–imidazolil)–2–bencimidazolil]–2–etilbutano, 1,4–bis–[5–(2–imidazolil)–2–bencimidazolil]–1–metil–1–buteno, 1,4–bis–[5–(2–imidazolil)–2–bencimidazolil]–2,3–dietil–2–buteno, 1,4–bis–[5–(2–imidazolil)–2–bencimidazolil]–1,3–butadieno, 1,4–bis–[5–(2–imidazolil)–2–bencimidazolil]–2–metil–1,3–butadieno, bis–[5–(2–pirimidil)–2–bencimidazolil]metano, 1,2–bis–[5–(2–pirimidil)–2–bencimidazolil]etano, 1,3–bis–[5–amidino–2–bencimidazolil]propano, 1,3–bis–[5–(2–pirimidil)–2–bencimidazolil]propano, 1,4–bis–[5–(2–pirimidil)–2–bencimidazolil]butano, 1,4–bis–[5–(2–pirimidil)–2–bencimidazolil]–1–buteno, 1,4–bis–[5–(2–pirimidil)–2–bencimidazolil]–2–buteno, 1,4–bis–[5–(2–pirimidil)–2–bencimidazolil]–1–metilbutano, 1,4–bis–[5–(2–pirimidil)–2–bencimidazolil]–2–etilbutano, 1,4–bis–[5–(2–pirimidil)–2–bencimidazolil]–1–metil–1–buteno, 1,4–bis–[5–(2–pirimidil)–2–bencimidazolil]–2,3–dietil–2–buteno, 1,4–bis–[5–(2–pirimidil)–2–bencimidazolil]–1,3–butadieno y 1,4–bis–[5–(2–pirimidil)–2–bencimidazolil]–2–metil–1,3–butadieno, 2,4–bis–(4–guanilfenil)pirimidina, 2,4–bis–(4–imidazolin–2–il)pirimidina, 2,4–bis–[(tetrahidropirimidinil–2–il)fenil]pirimidina, 2–(4–[N–i–propilguanil]fenil)–4–(2–metoxi–4–[N–i–propilguanil]fenil)pirimidina, 4–(N–ciclopentilamidino)–1,2–fenilendiamina, 2,5–bis–[2–(5–

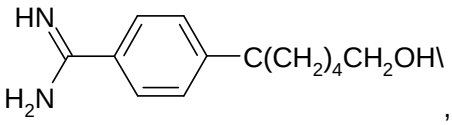
amidino)bencimidazoil]furano, 2,5–bis–[2–{5–(2–imidazolino)}bencimidazoil]furano, 2,5–bis–[2–(5–N–isopropil-amidino)–bencimidazoil]furano, 2,5–bis–[2–(5–N–ciclopentilamidino)–bencimidazoil]furano, 2,5–bis[2–(5–amidino)bencimidazoil]pirrol, 2,5–bis–[2–{5–(2–imidazolino)}ben-cimidazoil]pirrol, 2,5–bis–[2–(5–N–isopropilamidino)–bencimidazoil]pirrol, 2,5–bis–[2–(5–N–ciclopentilamidino)–bencimidazoil]pirrol, 1–metil–2,5–bis–[2–(5–amidino)ben-cimidazoil]pirrol, 2,5–bis–[2–{5–(2–imidazolino)}bencimidazoil]–1–metilpirrol, 2,5–bis–[2–(5–N–ciclopentilami-dino)bencimidazoil]–1–metilpirrol, 2,5–bis–[2–(5–N–isopropilamidino)bencimidazoil]tiofeno, 2,6–bis–[2–{5–(2–imidazolino)}bencimidazoil]piridina, 2,6–bis–[2–(5–amidino)bencimidazoil]–piridina, 4,4'–bis–[2–(5–N–isopropilamidino)bencimidazoil]–1,2–difeniletano, 4,4'–bis–[2–(5–N–ciclopentilamidino)bencimidazoil]–2,5–difenil-furano, 2,5–bis–[2–(5–amidino)bencimidazoil]benzo–[b]–furano, 2,5–bis–[2–(5–N–ciclopentilamidino)bencimidazoil]benzo–[b]–furano, 2,7–bis–[2–(5–N–isopropilamidino)bencimidazoil]fluoro, 2,5–bis–[4–(3–(N–morfolinopropil)carbamoil)fenil]furano, 2,5–bis–[4–(2–N,N–dimetilaminoetilcarbamoil)fenil]furano, 2,5–bis–[4–(3–N,N–dimetilaminopropilcarbamoil)fenil]furano, 2,5–bis–[4–(3–N–metil–3–N–fenilamino-propilcarbamoil)fenil]furano, 2,5–bis–[4–(3–N,N8,N11–trimetilaminopropilcarbamoil)fenil]furano, 2,5–bis–[3–amidino-fenil]furano, 2,5–bis–[3–(N–isopropilamidino)amidinofenil]furano, 2,5–bis–[3–[(N–(2–dimetilaminoetil)ami-dino]fenilfurano, 2,5–bis–[4–(N–2,2,2–tricloroetoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5–bis–[4–(N–tioetilcarbonil)ami-dinofenil]furano, 2,5–bis–[4–(N–benziloxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5–bis[4–(N–fenoxicarbonil)amidinofe-nil]furano, 2,5–bis–[4–(N–(4–fluoro)–fenoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5–bis–[4–(N–(4–metoxi)fenoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5–bis–[4–(1–acetoxietoxicarbonil)amidinofenil]furano y 2,5–bis–[4–(N–(3–fluoro)fenoxicarbonil)amidinofenil]furano. Los procedimientos para preparar uno de los compuestos precedentes están descritos en las patentes US Nº 5.428.051, 5.521.189, 5.602.172, 5.643.935, 5.723.495, 5.843.980, 6.172.104 y 6.326.395 o la solicitud de patente US con el número de publicación US 2002/0019437 A1.

Los metabolitos de pentamidina son apropiados, asimismo, en la combinación antiproliferativa según la invención. La pentamidina se metaboliza en el organismo rápidamente en al menos siete metabolitos primarios. Algunos de estos metabolitos tienen una o varias acciones con pentamidina, junto con metabolitos de pentamidina presentan un efecto antiproliferativo cuando se combinan con un bencimidazol o uno de sus análogos.

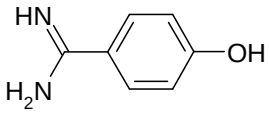
A continuación se muestran siete análogos de pentamidina.



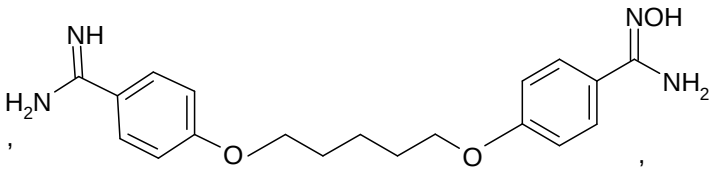
,



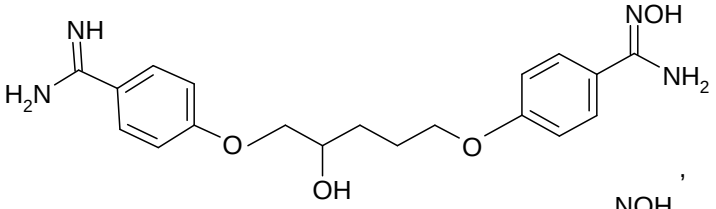
,



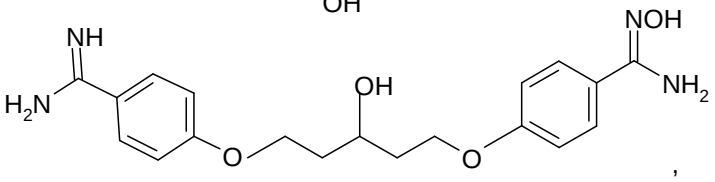
,



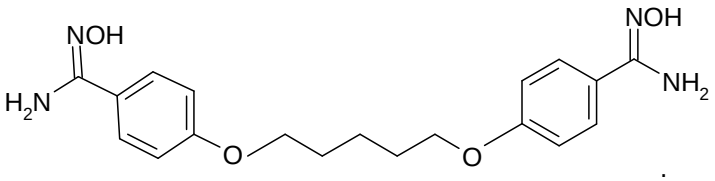
,



,



,



.

Las combinaciones según la invención de compuestos de la fórmula I y de la fórmula V o sus análogos y sus metabolitos son apropiadas para el tratamiento de neoplasmas. Se puede llevar a cabo una terapia combinada sola o en combinación con otra terapia (por ejemplo, operación, radiación, quimioterapia, bioterapia). Adicionalmente, una persona cuyo riesgo de desarrollar un neoplasma es mayor (p.ej., alguien que tiene predisposición genética, o alguien que tuvo previamente un neoplasma), puede recibir un tratamiento profiláctico para inhibir o retardar la formación de un neoplasma.

La combinación de la quinesina–ATPasa Eg5/KSP con los compuestos de la fórmula V, pentamidina, sus análogos y/o sus metabolitos también es objeto de la invención.

La posología y la frecuencia de la administración de cada uno de los compuestos de la combinación se puede controlar de manera independiente. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar tres veces por día por vía oral, mientras que el segundo compuesto se puede administrar una vez por día por vía intramuscular. Los compuestos también se pueden formular juntos, de modo que se logra una administración de ambos compuestos.

Las combinaciones antiproliferativas según la invención también se pueden poner a disposición como componentes de un paquete farmacéutico. Los dos medicamentos se pueden formular juntos o por separado y en cantidades posológicas individuales.

En otro aspecto, la invención comprende un agente para el tratamiento de un paciente que tiene un neoplasma, tal como cáncer, por medio de la administración de un compuesto de la fórmula (I) y (V) en combinación con un agente antiproliferativo. Agentes antiproliferativos apropiados comprenden los enumerados en la tabla 1.

Previa y posteriormente, todas las temperaturas se indican en ℃. En los ejemplos que figuran a continuación, “elaboración usual” significa que, de ser necesario, se agrega agua, de ser necesario se ajusta –según la constitución del producto final– a valores pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de Rf sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masa (MS):

EI (ionización mediante impacto electrónico) M^+

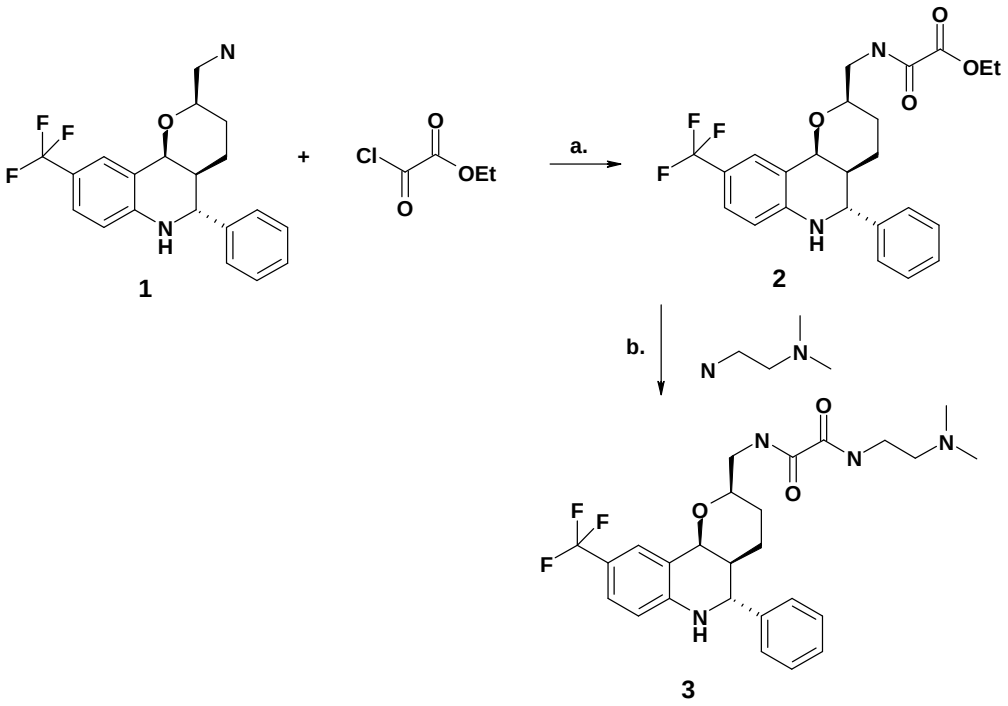
FAB (bombardeo rápido de átomos) $(M+H)^+$

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

APCI–MS (ionización química a presión atmosférica – espectrometría de masa) $(M+H)^+$

Ejemplo 1

Síntesis de N–(2–dimetilamino–etil)–N'–((2R,4aS,5R,10bS)–5–fenil–9–trifluorometil–3,4,4a,5,6,10b–hexahidro–2H–pirano[3,2–c]quinolin–2–ilmetil)–oxalamida **3**

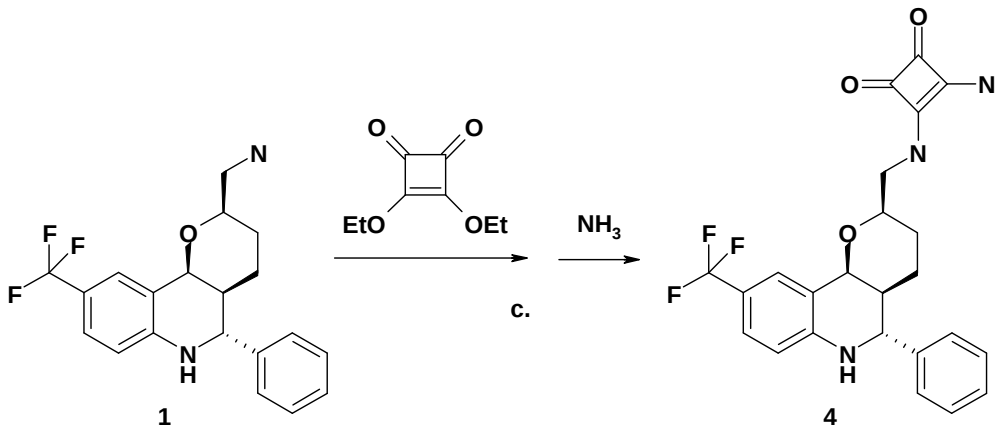


a. El compuesto 1 (300 mg, 0,83 mmol) se disolvió en DCM (3 mL), se añadió piridina (0,1 mL) a temperatura ambiente y se vertió gota a gota etilcloroformilformiato (0,1 mL, 0,91 mmol) a temperatura ambiente. Se siguió agitando a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con 20 mL de DCM y se agitó dos veces con solución 1 N de HCl y la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó al vacío hasta sequedad. El producto incoloro que se obtuvo limpio se hizo reaccionar sin ulterior purificación (sólido incoloro 2, 345 mg, 90%).

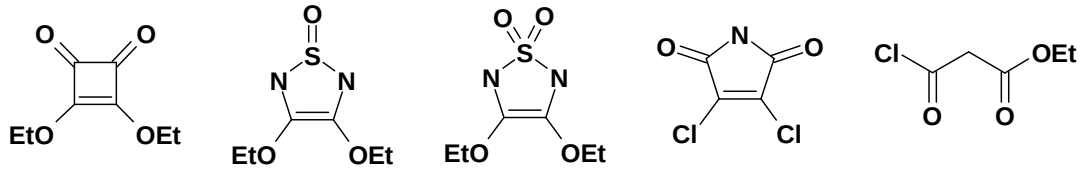
b. El compuesto 2 (206 mg, 0,45 mmol) se disolvió en EtOH (3 mL), se añadió N,N–dimetiletilendiamina (53 µL, 0,49 mmol) y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 18 h. La solución de reacción se evaporó hasta sequedad y se separó por cromatografía en columna (acetato de etilo/ciclohexano). Se obtuvo un sólido incoloro (205 mg, 0,41 mmol, 91%), que se produjo como el compuesto 3.

Ejemplo 2

Síntesis de 3–amino–4–[((2R,4aS,5R,10bS)–5–fenil–9–trifluorometil–3,4,4a,5,6,10b–hexahidro–2H–pirano[3,2–c]quinolin–2–ilmetil)–amino]–ciclobut–3–ene–1,2–diona 4 y compuestos similares

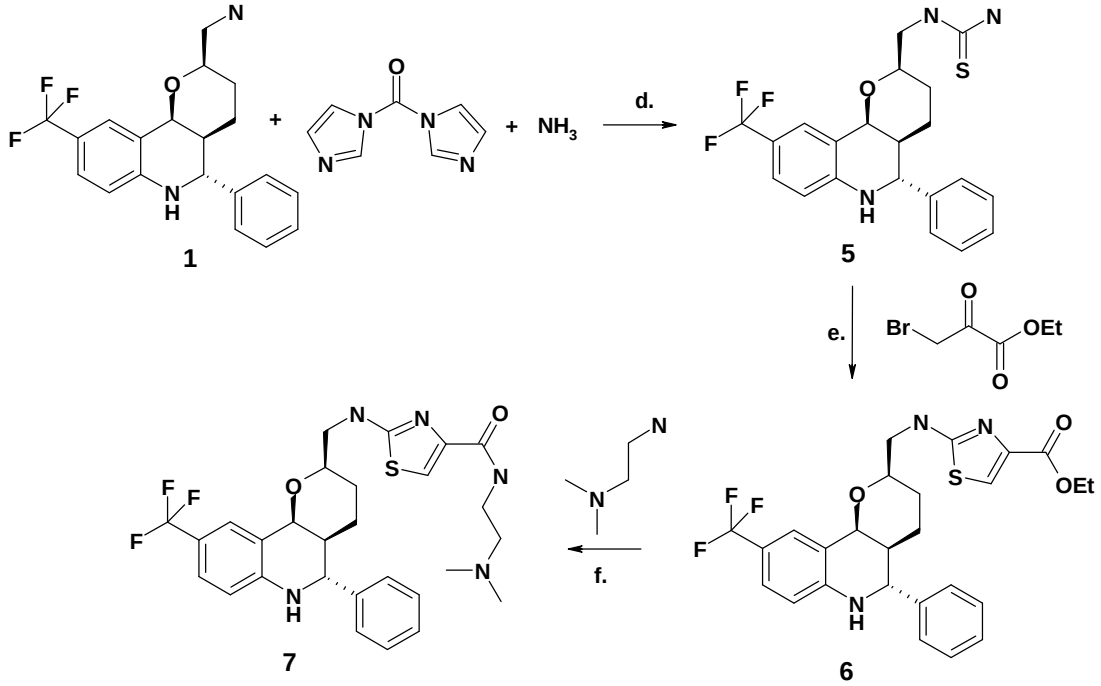


c. Se llevaron a cabo reacciones de dos etapas análogas con el material de partida 1 y los siguientes sustratos (por ejemplo, ver arriba):



Ejemplo 3

Síntesis de (2–dimetilamino–etil)–amida del ácido 2–[((2R,4aS,5R,10bS)–5–fenil–9–trifluorometil–3,4,4a,5,6,10b–hexahidro–2H–pirano[3,2–c]quinolin–2–ilmetil)–amino]–tiazol–4–carboxílico 7



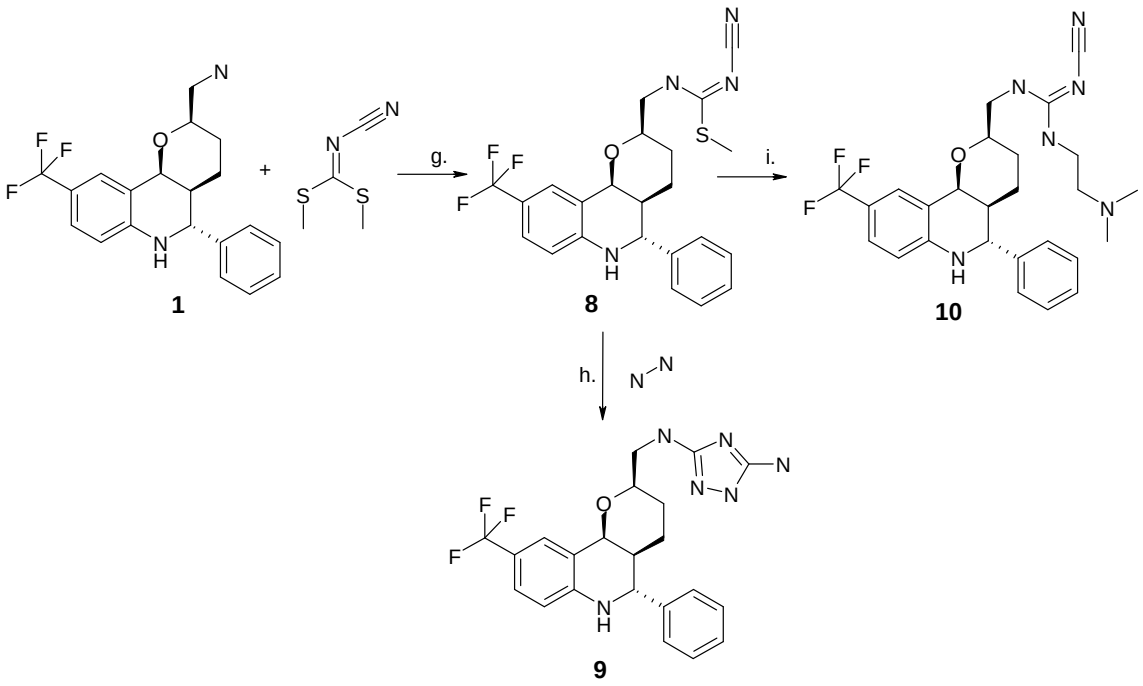
d. El compuesto 1 (200 mg, 0,55 mmol) se disolvió en 5 mL de THF/DMF (1:1), se añadió tiocarbonilimidazol (98,3 mg, 0,55 mmol) y se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. Luego se añadió solución amoniacal (0,68 mL, al 25% en agua) y se agitó durante otras 2,5 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se liberó de los solventes fácilmente volátiles y el residuo se mezcló con agua. El sólido producido se filtró, se lavó con agua y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/ciclohexano). Se obtuvo un sólido incoloro (5, 175 mg, 0,42 mmol, 75%).

e. El compuesto 5 (94 mg, 0,22 mmol) se disolvió en 2 mL de THF/DMF (1:1), se añadió etilbromopiruvato (43,5 mg, 0,22 mmol) y se agitó durante 15 h a 70 ºC. La solu ción de reacción se liberó de los solventes fácilmente volátiles y el residuo se mezcló con agua. El sólido producido se filtró y se secó al vacío. Se obtuvo un sólido incoloro (6, 88 mg, 0,17 mmol, 76 %).

f. El compuesto 6 (55 mg, 0,11 mmol) se disolvió en 2 mL de etanol, se añadió N,N–dimetiletilendiamina (13 µL, 0,12 mmol) y se agitó a reflujo durante 15 h. La solución de reacción se mezcló con agua. El sólido producido se filtró, se lavó con agua y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/ciclohexano). Se obtuvo un sólido incoloro (7, 32 mg, 0,06 mmol, 53%).

Ejemplo 4

Síntesis de N–((4aS,5R,10bS)–5–fenil–9–trifluorometil–3,4,4a,5,6,10b–hexahidro–2H–pirano[3,2–c]quinolin–2–ilmetil)–4H–[1,2,4]triazol–3,5–diamina **9** y N–ciano–N'–((4aS,5R,10bS)–5–fenil–9–trifluorometil–3,4,4a,5,6,10b–hexahidro–2H–pirano[3,2–c]quinolin–2–ilmetil)–(2–dimetilamino–etil)guanidina **10**

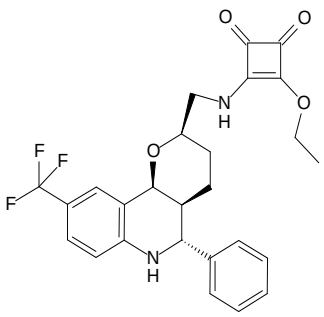


g. El compuesto 1 (300 mg, 0,83 mmol) se disolvió en 8 mL de etanol, se añadió dimetilcianoditioiminocarbonato (120 mg, 0,83 mmol) y se agitó durante 15 h a 50 ℃ . La solución de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad y el residuo amarronado se siguió haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

h. La mitad del compuesto crudo 8 (aproximadamente 190 mg, 0,41 mmol) se extrajo en 5 mL de etanol, se añadió hidróxido de hidrazinio (1 mL) y se agitó durante 2 h en el matraz a presión a 80 ℃. La suspensión de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad, el residuo amarronado se suspendió en MeOH (10 mL)) y se mezcló con agua (10 mL). El residuo beige formado se filtró, se lavó con agua y se secó. Se obtuvo un sólido beige (9, 149 mg, 0,34 mmol, 82%).

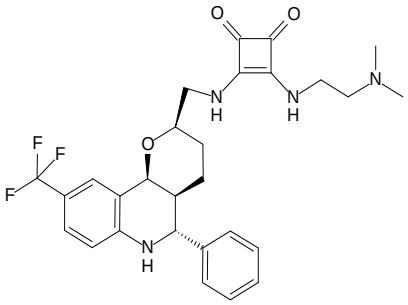
i. La otra mitad del compuesto crudo 8 (aproximadamente 190 mg, 0,41 mmol) se extrajo en 10 mL de THF, se añadió N,N–dimetiletilendiamina (72 mg, 0,83 mmol) y se agitó durante 2 h a 80 ℃. La suspensión de reacc ión se evaporó al vacío hasta sequedad, el residuo amarronado se suspendió en MeOH (10 mL)) y se mezcló con agua (10 mL). El residuo formado se filtró, se lavó con agua y se secó. Se obtuvo un sólido incoloro (10, 141 mg, 0,28 mmol, 69%).

Análogamente se obtienen los siguientes compuestos según la invención usando los correspondientes precursores:

Ejemplo		**$[M+1]^+$**	**Rt [min]**	**(HPLC)**
(5)	ABS 	487	5,63	

(6)

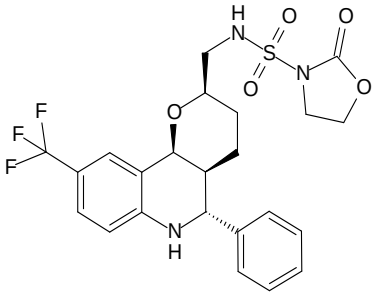
ABS



530 4,13

(7) Ejemplo Comparativo

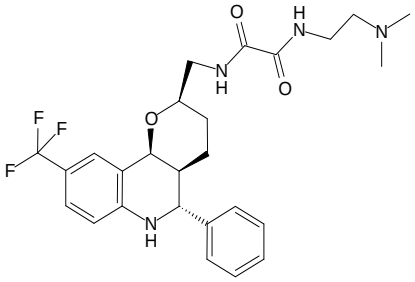
ABS



513 4,35

(8)

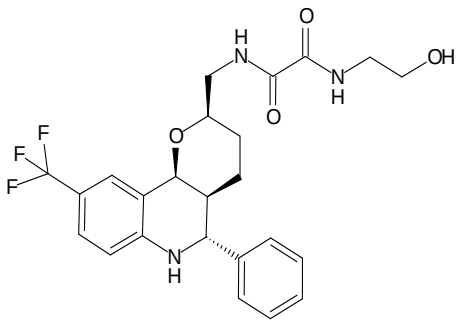
ABS



506 4,4

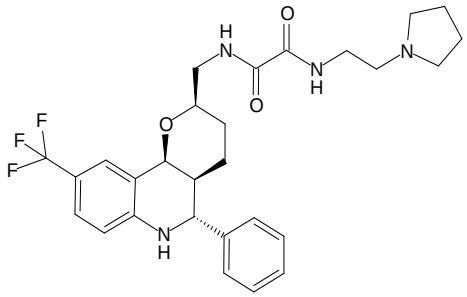
(9)

ABS



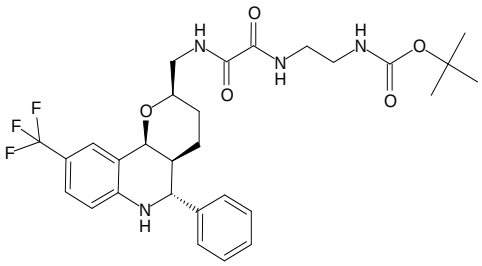
478 4,96

(10) ABS



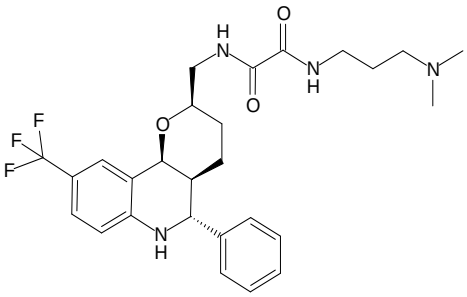
532 4,48

(11) ABS



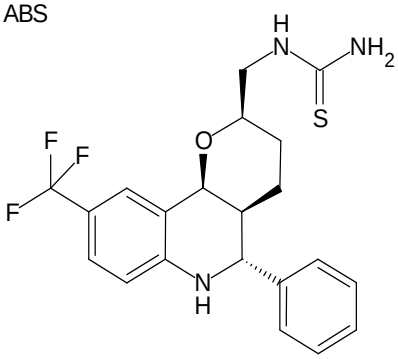
578 5,81

(12) ABS



520 4,37

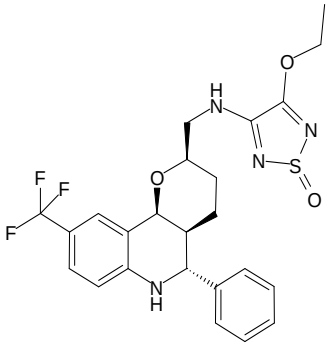
(13) Ejemplo Comparativo
ABS



422 5,31

(14)

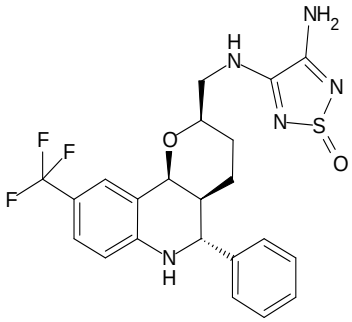
ABS



508 5,76

(15)

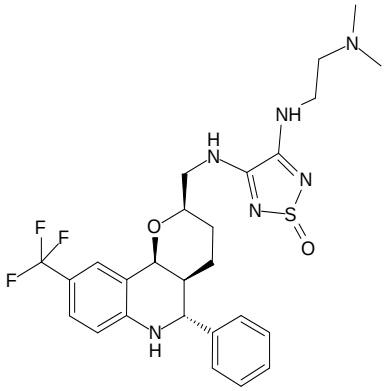
ABS



479 4,83

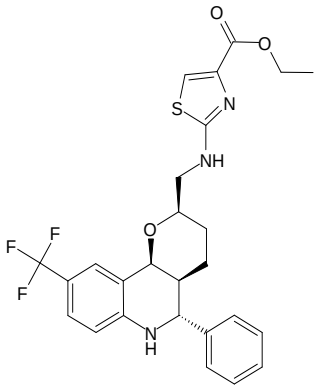
(16)

ABS



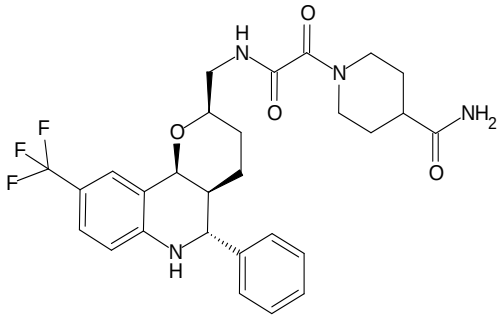
550 4,29

(17) ABS



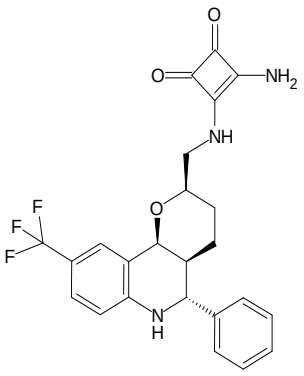
519 5,65

(18) ABS



546 4,59

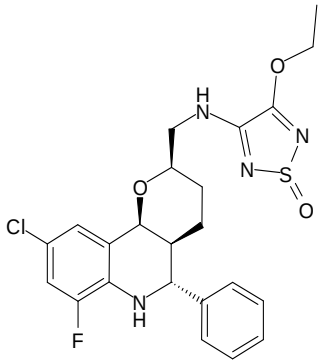
(19) ABS



458 4,75

(20)

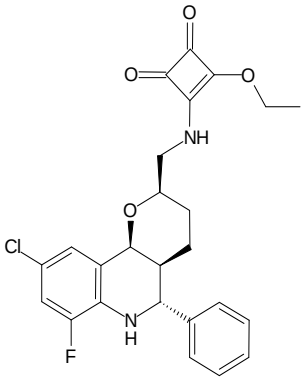
ABS



492 5,84

(21)

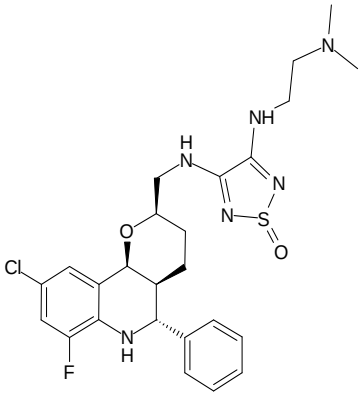
ABS



472 5,84

(22)

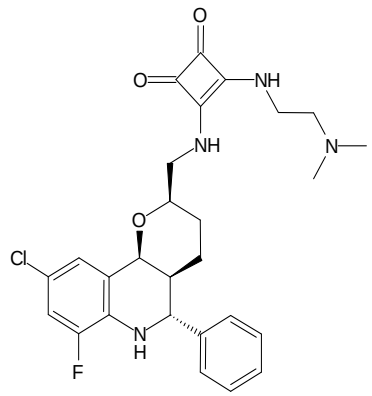
ABS



534 4,24

(23)

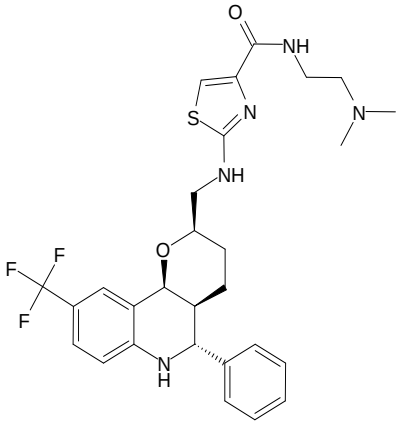
ABS



514 4,05

(24) Ejemplo comparativo

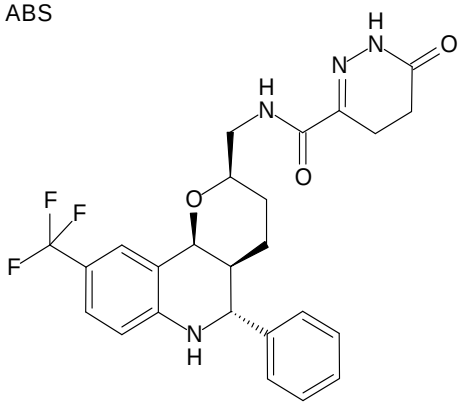
ABS



561 4,64

(25)

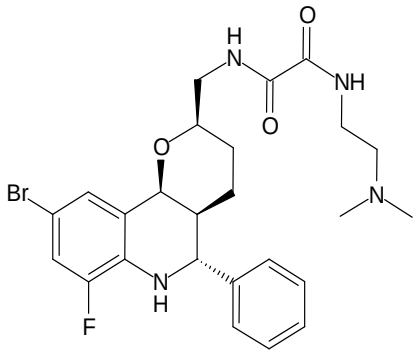
ABS



487 5,2

(26)

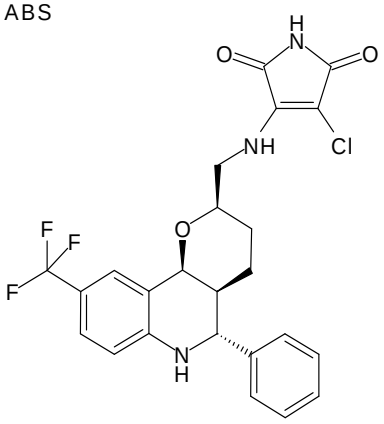
ABS



534 4,48

(27)

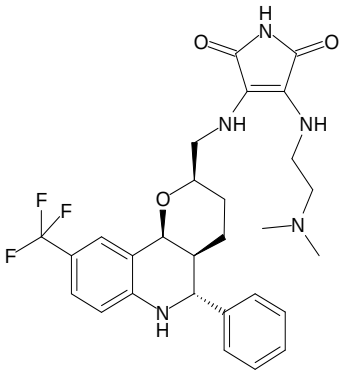
ABS



493 5,92

(28)

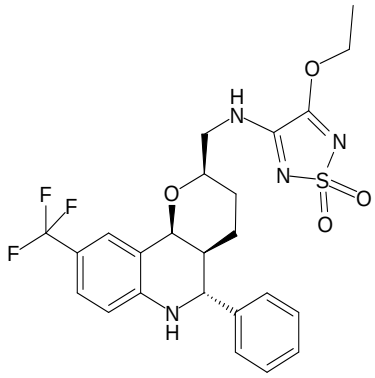
ABS



545

(29)

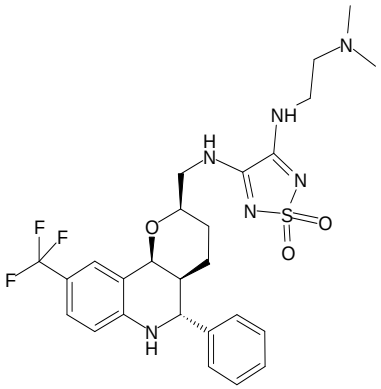
ABS



524

(30)

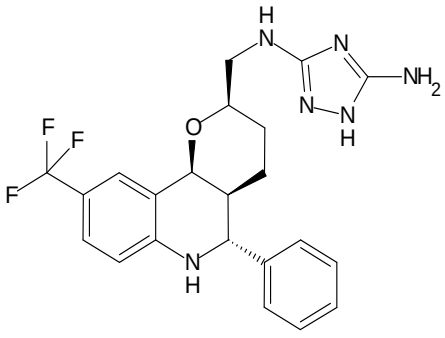
ABS



566

(31)

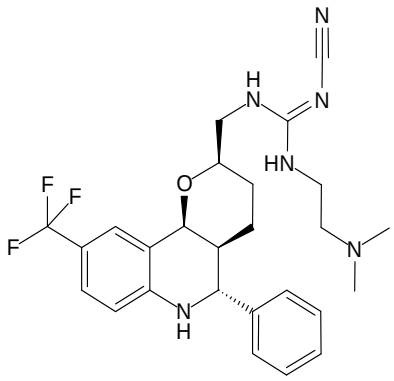
RAC



445 4,40

(32)

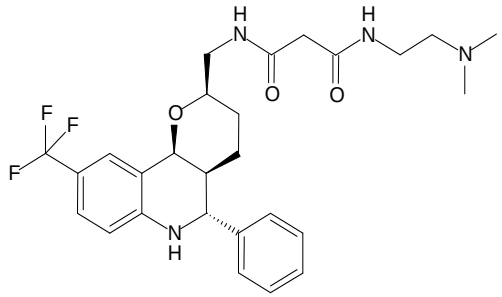
RAC



502 4,32

(33)

RAC



520 4,16

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo C: Viales para inyectables

Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g de hidrógeno–fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a viales para inyectables, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada vial para inyectables contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo D: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo E: Solución

Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de NaH_2PO_4 . 2 H_2O, 28,48 g de Na_2HPO_4 . 12 H_2O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo F: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo G: Comprimidos

Se comprime una mezcla de 1 kg de un principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera convencional para formar comprimidos, de modo tal que cada comprimido contenga 10 mg de principio activo.

Ejemplo H: Grageas

Análogamente al ejemplo G se prensan los comprimidos que luego se recubren de manera convencional con una cobertura de sacarosa, almidón de papa, talco, goma tragacanto y colorante.

Ejemplo I: Cápsulas

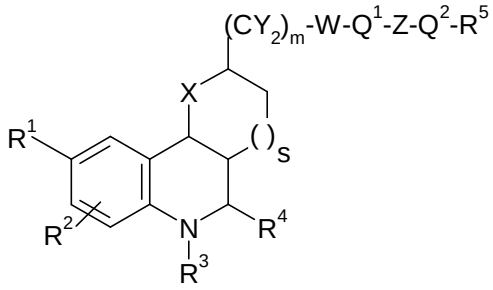
Se colocan 2 kg de principio activo de la fórmula I de manera convencional en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

Ejemplo J: Ampollas

Una solución de 1 kg de un principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra en forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella bajo esterilidad. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde

R^1 es H, A, Hal, SA, $(CH_2)_pCN$, SCN, $(CF_2)_pCF_3$, SF_5, OA, O $(CF_2)_pCF_3$, $S(CF_2)_pCF_3$, NR_2, NRCOR, $NRSO_2R$, $NR(CH_2)_pNR_2$, $CONR(CH_2)_pNR_2$, $SO_2NR(CH_2)_pNR_2$, $CONR_2$, SO_2NR_2, COOR,

R^2 es H, Hal

R^3 es H, A

A es alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de C o cicloalquilo con 3 a 7 átomos de C,

R^4 es arilo o heteroarilo no sustituido o mono– o polisustituido con arilo o heteroarilo, en cuyo caso éstos últimos pueden estar sustituidos con Hal, NO_2, CN, A, OR, OCOR, NR_2, CF_3, OCF_3, $OCH(CF_3)_2$; o arilo o heteroarilo que se encuentra mono- o polisustituido con Hal, NO_2, CN, OR, A, $–(CY_2)_n–OR$, –OCOR, $–(CY_2)_n–CO_2R$, $–(CY_2)_n–CN$ o $–(CY_2)_n–NR_2$ arilo o heteroarilo sustituido

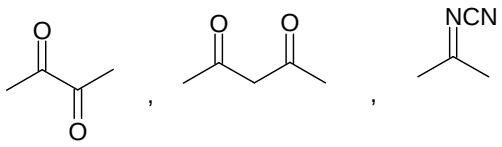
Y es H, A, Hal, OR,

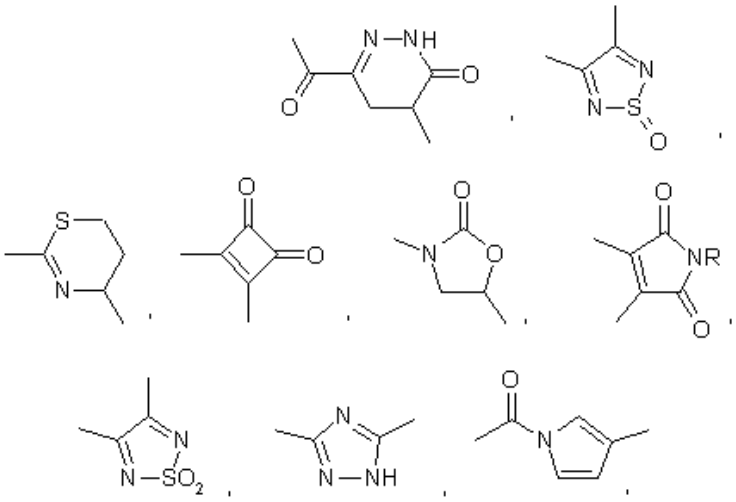
R es H, A,$(CH_2)_pO(CH_2)_pR(CH_2)_pNA(CH_2)_pR^3$

W es CH_2, C=O, C=S,

Q^1 es NR, O, S,

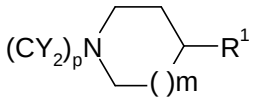
Z es –SO–,





Q^2 es NR, S, O o un enlace simple,

R^5 es H, $(CY_2)_pNR_2$, $(CY_2)_pOR$, $(CY_2)_pSR$,



$(CY_2)_pQ^1COQ^1R$, $(CY_2)_pCOOR$ y, siempre que Q^2 sea un enlace simple, también Hal,

Hal es F, Br o Cl

n es 1, 2, 3 ó 4,

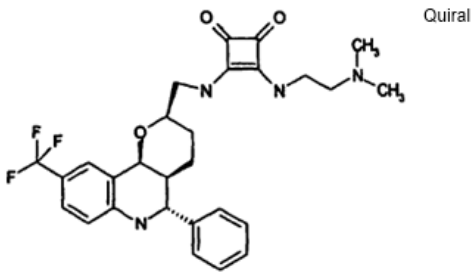
m es 0, 1 ó 2,

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8

y

s es 0, 1 ó 2,

así como sus derivados, solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, con la condición de que está excluido el compuesto



2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es alquilo, CF_3, OCF_3, SCN, CH_2CN, OH, S–alquilo, O alquilo, Hal o SCF_3.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^2 es H o F.

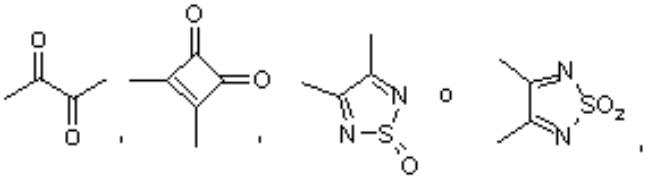
4. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1–3, en donde R^3 es H, metilo, etilo, n–propilo o n–butilo.

5. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1–4, en donde R^4 es arilo, que también puede estar sustituido con F, Cl, OR o arilo.

6. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1–5, en donde W es CH_2 o C=O.

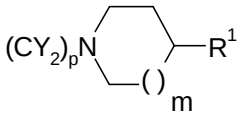
7. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1–6, en donde

Z es



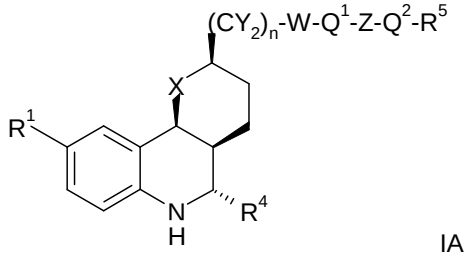
8. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1–7, en donde Q^1 y Q^2 son, de modo independiente entre sí, NR u O.

9. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1–8, en donde R^5 es H, $(CY_2)_pNR_2$, $(CY_2)_pOR$ o $(CY_2)_pCOOR$.

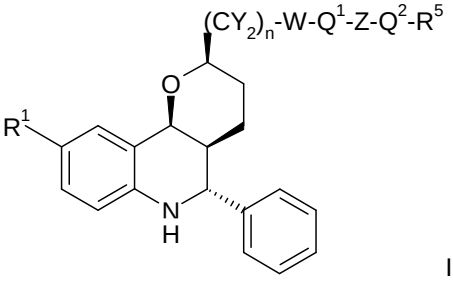


10. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1–9, en donde R es H, A o $(CH_2)_pNA(CH_2)_pR^3$.

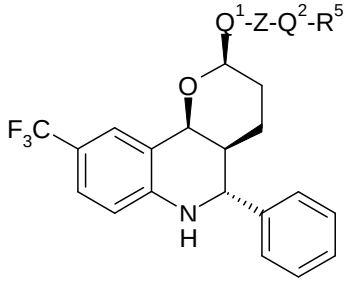
11. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1–10 de las subfórmulas IA a IC:



IA



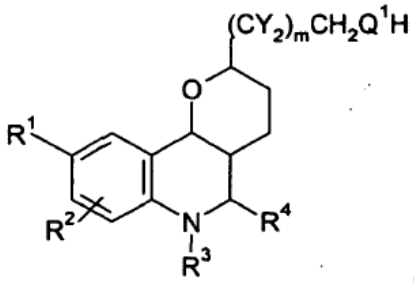
IB



IC

en donde R^1, Y, W, Q^1, Q^2, Z, R^4, R^5 y n presentan el significado indicado en la reivindicación 1.

12. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I, según una o más de las reivindicaciones 1-10 así como sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula II



II

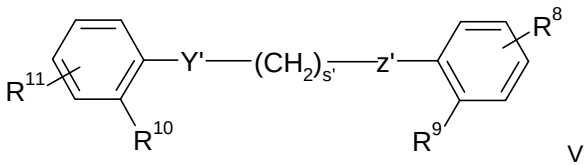
en donde R^1, R^2, R^3, R^4, Y, Q^1 y m presentan los significados indicados con anterioridad, y W es CH_2 con compuestos de la fórmula III

$$L–Z–Q^2–R^5 \quad III$$

en donde Z, Q^2, R^5 presentan los significados indicados con anterioridad y L es un grupo saliente y/o eventualmente se convierte una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

13. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 a 11 y/o sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como eventualmente excipientes y/o coadyuvantes.

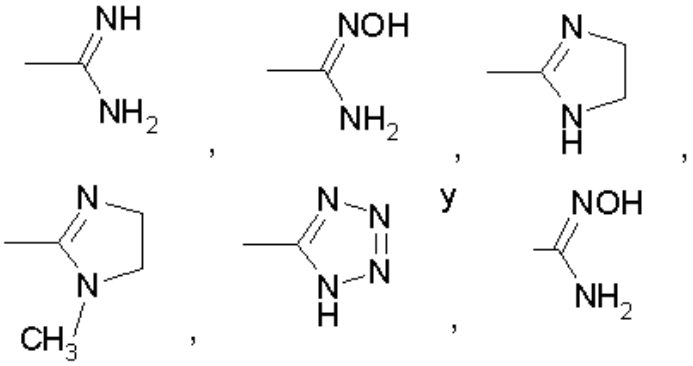
14. Mezcla que contiene uno o varios compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciónes 1 a 11, así como una cantidad de uno o varios compuestos de la fórmula V, sus análogos y/o sus metabolitos,



V

en donde

Y' y Z' son en cada caso, de modo independiente entre sí, O o N, R^9 y R^{10} son en cada caso, de modo independiente entre sí, H, OH, halógeno, Oalquilo $C_{1–10}$, OCF_3, NO_2 o NH_2, s' es un número entero entre 2 y 6, en cada caso inclusive y R^8 y R^{11} están en cada caso, de modo independiente entre sí, en posición meta o para y están seleccionados del grupo:



15. Mezcla según la reivindicación 14 en cuyo caso como compuesto de la fórmula V se usan pentamidina o sus sales.

16. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a 11, así como sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones o la mezcla de acuerdo con la reivindicación 14, para preparar un medicamento para el tratamiento y prevención de enfermedades cancerosas.

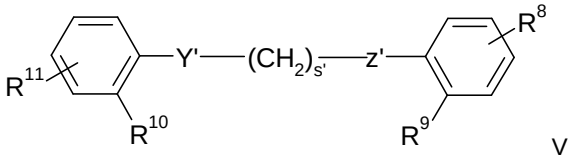
17. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 en donde las enfermedades cancerosas están acompañadas de un tumor proveniente del grupo de tumores del epitelio escamoso, las vejigas, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o el pulmón.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el tumor proviene del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama y carcinoma de colon.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 16 en donde la enfermedad cancerosa por tratar es un tumor del sistema sanguíneo e inmune.

20. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el tumor proviene del grupo de leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

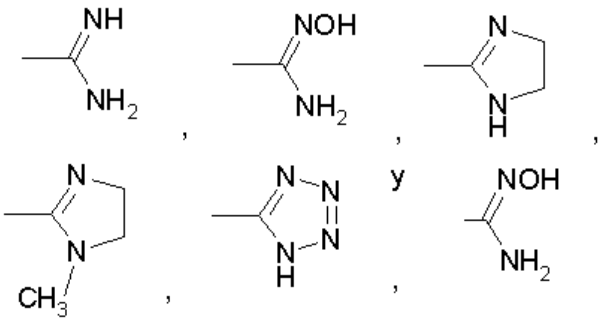
21. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 a 11 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento de tumores en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o varios compuestos de la fórmula V, sus análogos y/o sus metabolitos,



V

en donde

Y' y Z' son en cada caso, de modo independiente entre sí, O o N, R^9 y R^{10} son en cada caso, de modo independiente entre sí, H, OH, halógeno, Oalquilo C_{1-10}, OCF_3, NO_2 o NH_2, s' es un número entero entre 2 y 6, en cada caso inclusive y R^8 y R^{11} están en cada caso, de modo independiente entre sí, en posición meta o para y están seleccionados del grupo:



en donde

los compuestos de la fórmula I y los compuestos de la fórmula V, sus análogos y/o sus metabolitos se administran simultáneamente o distanciados 14 días entre sí en cantidades que son suficientes para inhibir el crecimiento de un tumor u otras células hiperproliferativas.

22. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde como compuesto de la fórmula V se usan pentamidina o sus sales.

23. Uso de compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 a 11 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento de tumores, en donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo de 1) modulador de receptores de estrógenos, 2) modulador de receptores de andrógenos, 3) modulador de receptores de retinoides, 4) citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de la prenil proteína transferasa, 7) inhibidor de la HMG CoA reductasa, 8) inhibidor de la proteasa de VIH, 9) inhibidor de la transcriptasa inversa, así como 10) otros inhibidores de la angiogénesis.