

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 794**

51 Int. Cl.:

C07D 493/18 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2009 E 09802516 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2321323**

54 Título: **Derivados diméricos de artemisinina y aplicación en terapia anticancerosa**

30 Prioridad:

29.07.2008 FR 0855201

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.10.2013

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MÉDICAMENT (33.3%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS) (33.3%) y
UNIVERSITE PARIS-SUD 11 (33.3%)**

72 Inventor/es:

**BEGUE, JEAN-PIERRE;
BONNET-DELPON, DANIELÈ;
CROUSSE, BENOÎT;
FOURNIAL, ANAÏS;
MORDANT, CÉLINE y
FAHY, JACQUES**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 424 794 T3

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

DESCRIPCIÓN

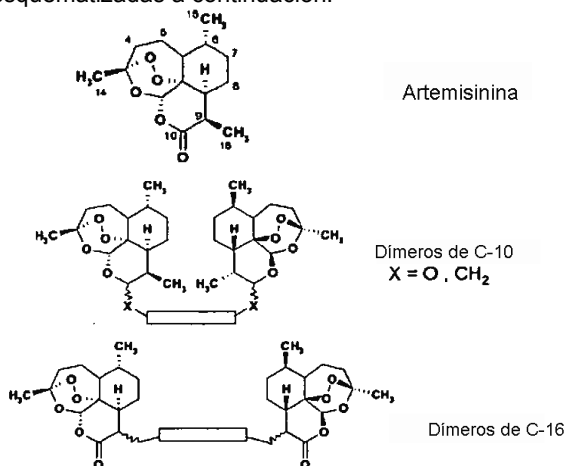
Derivados diméricos de artemisinina y aplicación en terapia anticancerosa.

- 5 La presente invención se refiere a derivados diméricos de la 10-trifluorometilartemisinina enlazados por un lado por un carbono en la posición 10 y, por otro lado por un carbono en la posición 16, así como a su utilización en el tratamiento contra el cáncer.

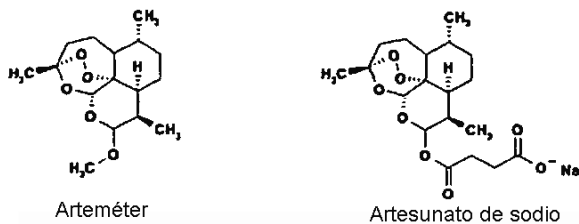
10 Las propiedades citotóxicas de los derivados de artemisinina se pusieron en evidencia en 1992 [*Acta Pharmacol. Sin.*, 13, 541-3, (1992)], confiriendo así a estos compuestos una utilización potencial como anticanceroso. Después, resultó que los derivados diméricos de la artemisinina poseían unas actividades citotóxicas a veces superiores a las de los monómeros correspondientes [*J. Nat. Prod.*, 56, 849-56, (1993), *J. Nat. Prod.*, 60, 325-30, (1997)].

15 Por lo tanto, numerosos trabajos que pretenden preparar nuevos dímeros de artemisinina han sido emprendidos por varios equipos de investigación en todo el mundo. La mayoría de estos dímeros son dímeros de C-10, es decir unidos por su carbono en la posición 10, derivados éteres de la dihidroartemisinina [*Bioorg. Med. Chem.*, 5, 1257-65, (1997)] o de análogos no cetálicos más estables metabólicamente, en los que el átomo de oxígeno exocíclico de la función cetala ha sido sustituido por un grupo CH₂ (grupo X en el esquema siguiente) [*J. Med. Chem.*, 42, 4275-80, (1999)]. Se han descrito asimismo unos dímeros de C-16 [*J. Med. Chem.*, 44, 4688-95, (2001)].

20 Estas diferentes familias están esquematizadas a continuación:



- 25 La artemisinina y sus derivados tales como el arteméter o el artesunato de sodio, los más conocidos, se utilizan ampliamente en el tratamiento del paludismo. Sin embargo, la principal limitación de estos derivados reside en la poca biodisponibilidad del núcleo artemisinina, cuya función cetala se hidroliza rápidamente en el organismo, lo cual conduce entonces a unos metabolitos inactivos [*J. Med. Chem.*, 47, 2945-64, (2004)].



- 30 En el marco de la investigación de nuevos derivados estables de artemisinina para el tratamiento del paludismo, unos estudios llevados a cabo en el laboratorio BioCIS de la Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry han llevado a la síntesis de derivados 10-trifluorometilados de la artemisinina (documento WO 03/035651). La introducción de un grupo trifluorometilo estabiliza la función cetálica, lo cual tiene por consecuencia aumentar de manera muy significativa la estabilidad de estos compuestos y prolongar su duración de acción, en particular durante la administración de los compuestos por vía oral.
- 35

Una revisión reciente detalla con precisión las ventajas de los derivados trifluorometilados de la artemisinina en los planos químicos y farmacológicos [*J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, ChemMedChem*, 2, 608-24, (2007)].

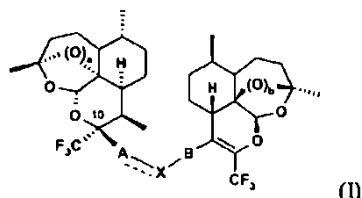
- 40 Una primera serie de dímeros de 10-trifluorometilartemisinina unidos por sus átomos de carbono en posición C16 se ha desarrollado con unos perfiles de actividad antiproliferativa satisfactorios (solicitud FR 07/60266).

La presente invención se refiere más específicamente a dímeros de 10-trifluorometilartemisinina unidos en posición

C10 sobre un núcleo y C16 sobre el otro núcleo, compuestos que presentan una mejor citotoxicidad que la de los dímeros unidos por sus átomos de carbono en posición C16, tales como los descritos en el documento FR 07/60266.

La presente invención se refiere asimismo a dímeros de 10-trifluorometilartemisinina en los que uno solo de los puentes endoperóxidos está reducido en puente éter, o bien por el lado C10, o bien por el lado C16. En efecto, los dímeros de tipo "mono-endoperóxido" conservan propiedades citotóxicas significativas, y más particularmente los dímeros en los que se ha reducido el puente endoperóxido por el lado C16.

La presente invención tiene más particularmente por objeto un derivado dimérico de la artemisinina 10-trifluorometilada de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,

para el que:

- a y b representan, independientemente uno del otro, 1 o 2, pero no pueden representar 1 al mismo tiempo,
- A representa:
 - o un heteroátomo seleccionado de entre un átomo de nitrógeno, de oxígeno y de azufre, estando el átomo de nitrógeno eventualmente sustituido por un radical R1 seleccionado de entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), arilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₁-C₆), arilo eventualmente sustituido, heteroarilo eventualmente sustituido, -COR₂, -CO₂R₂, -C(O)NR₂R₂bis, -SO₂R₂, -CH₂C(O)OR₂ y -CH₂C(O)NR₂R₂bis,
 - representando R₂ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), poliamino eventualmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈), arilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilo eventualmente sustituido o heteroarilo eventualmente sustituido, y representando R₂bis un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), o
 - o un heterociclo saturado que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados de entre los átomos de oxígeno, de azufre y de nitrógeno, entre ellos por lo menos un átomo de nitrógeno unido al carbono 10,
- $\overline{\text{---}}$ representa un enlace simple cuando A representa un átomo de oxígeno o de azufre o un heterociclo, o representa un enlace simple o un doble enlace cuando A representa un átomo de nitrógeno, estando dicho átomo de nitrógeno sustituido por un radical R1 tal como se ha definido anteriormente cuando $\overline{\text{---}}$ representa un enlace simple,
- B representa un grupo -CH₂-Y-, -C(=O)-Y- o -CH(OR₃)-, representando Y O, S, N-R1 o un heterociclo, siendo R1 tal como se ha definido anteriormente, y representando R₃ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) o arilo, y
- X representa:
 - cuando $\overline{\text{---}}$ representa un doble enlace: un grupo =C(X1)-(O-X2)_c-, representando X1 y X2, independientemente uno del otro, un grupo alquilo (C₁-C₆) o alqueno (C₂-C₆), y representando c 0 o 1, o
 - cuando $\overline{\text{---}}$ representa un enlace simple:
 - o un grupo (C₁-C₆)alquilo eventualmente sustituido por uno o varios grupos OH; alqueno (C₂-C₆); alquino (C₂-C₆); [alquilo (C₁-C₆)]_n- cicloalquilo (C₃-C₈) -[alquilo (C₁-C₆)]_p; [alquilo (C₁-C₆)]_n-heterociclo-[alquilo (C₁-C₆)]_p; [alquilo (C₁-C₆)]_n-aril-[alquilo (C₁-C₆)]_p; [alquilo (C₁-C₆)]_n-heteroaril-[alquilo (C₁-C₆)]_p; representando n y p, independientemente uno del otro, 0 o 1,

o un grupo $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-$ o $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-\text{CO}-$ para el cual q representa un número entero igual a 1, 2, 3 o 4, o

o un grupo $-\text{CO}_r-(\text{CH}_2)_s-\text{Z}-(\text{CH}_2)_t-\text{CO}_u-$ para el cual r y u representan, independientemente uno del otro, un número entero igual a 0 o 1,

s y t representan, independientemente uno del otro, un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4, y

Z representa un grupo $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{Se}-\text{Se}-$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_3)-\text{O}-$, $-\text{NR}_1-$, cicloalquilo (C_3-C_8), arilo o heteroarilo, siendo R_1 y R_3 tales como se han definido anteriormente.

Los derivados diméricos de la presente invención poseen así las ventajas de los monómeros fluorados evocadas anteriormente, presentando al mismo tiempo buenas propiedades antitumorales.

En la presente invención, se entiende por "farmacéuticamente aceptable", lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente, ni de otra manera, no deseable, y que es aceptable para una utilización veterinaria así como en farmacéutica humana.

Por "sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto, se entiende designar en la presente invención unas sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se define en la presente memoria, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales comprenden:

(1) los hidratos y los solvatos,

(2) las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares; o formadas con unos ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido bencenosulfónico, el ácido benzoico, el ácido alcanforsulfónico, el ácido cítrico, el ácido etano-sulfónico, el ácido fumárico, el ácido glucoheptónico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el ácido glicólico, el ácido hidroxinaftoico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido láctico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido mucónico, el ácido 2-naftalensulfónico, el ácido propiónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido dibenzoil-L-tárrico, el ácido tárrico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido trimetilacético, el ácido trifluoroacético y similares; y

(3) las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original, o bien está sustituido por un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino (Na^+ , K^+ o Li^+ por ejemplo), un ion de metal alcalinotérreo (como Ca^{2+} o Mg^{2+}) o un ion de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables comprenden la dietanolamina, la etanolamina, la N-metilglucamina, la trietanolamina, la trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables comprenden el hidróxido de aluminio, el hidróxido de calcio, el hidróxido de potasio, el carbonato de sodio y el hidróxido de sodio.

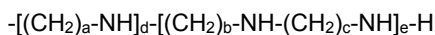
El término "halógeno" designa un flúor, un bromo, un cloro o un yodo. Preferentemente, se trata de un flúor, de un bromo o de un cloro, y aún más preferentemente de un flúor.

Por grupo "alquilo (C_1-C_6)" se entiende, en el sentido de la invención, una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tercio*-butilo, pentilo o también hexilo. Según los casos, esta cadena será monovalente o bivalente. En el caso de una cadena bivalente, se tratará ventajosamente de una cadena lineal de fórmula $-(\text{CH}_2)_n-$ en la que n representa un número entero comprendido entre 1 y 6, preferentemente igual a 1, 2, 3 o 4.

Por grupo "alqueno (C_2-C_6)", se entiende, en el sentido de la presente invención, una cadena hidrocarbonada insaturada, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y que comprende por lo menos un doble enlace, y ventajosamente uno solo. Se trata en particular de un grupo vinilo o alilo. Según los casos, esta cadena será monovalente o bivalente. En el caso de una cadena bivalente, se tratará ventajosamente de una cadena lineal tal como una cadena de fórmula $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$.

Por grupo "alquino (C_2-C_6)", se entiende, en el sentido de la presente invención, una cadena hidrocarbonada insaturada, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y que comprende por lo menos un triple enlace, y ventajosamente uno solo. Se trata en particular de un grupo etinilo o propinilo. Según los casos, esta cadena será monovalente o bivalente. En el caso de una cadena bivalente, se tratará ventajosamente de una cadena lineal tal como una cadena de fórmula $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$.

Por grupo "poliamino", se entiende, en el sentido de la presente invención, una cadena hidrocarbonada lineal que comprende de 6 a 20 átomos de carbono, y de los cuales por lo menos dos de estos átomos de carbono están sustituidos por unos átomos de nitrógeno, no pudiendo encontrarse dos átomos de nitrógeno en posiciones adyacentes. Dicho grupo poliamino podrá responder a la fórmula siguiente:

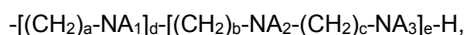


representando a, b y c, independientemente unos de los otros, un número entero comprendido entre 1 y 5, y representando d y e cada uno 0 o 1

A título de ejemplo, se puede citar una cadena de tipo espermidina, es decir de fórmula $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH-(CH}_2)_3\text{-NH}_2$ o bien $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-(CH}_2)_4\text{-NH}_2$, una cadena de tipo espermina de fórmula $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-(CH}_2)_4\text{-NH-(CH}_2)_3\text{-NH}_2$ o también una cadena de fórmula $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH-(CH}_2)_4\text{-NH-(CH}_2)_4\text{-NH}_2$.

Este grupo poliamino puede estar eventualmente sustituido, más particularmente sobre los átomos de nitrógeno, en particular por un grupo N-protector tal como alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), -CO-alquilo (C₁-C₆), -CO-alquenilo (C₂-C₆), -CO₂-alquilo (C₁-C₆) o -CO₂-alquenilo (C₂-C₆).

Dicho grupo poliamino eventualmente sustituido podrá entonces responder a la fórmula general siguiente:



siendo a, b, c, d y e tales como se han definido anteriormente, y representando A₁, A₂ y A₃, diferentes o preferentemente idénticos, un átomo de hidrógeno o un grupo N-protector tal como alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), -CO-alquilo (C₁-C₆), -CO-alquenilo (C₂-C₆), -CO₂-alquilo (C₁-C₆) o -CO₂-alquenilo (C₂-C₆).

Por "grupo protector", se entiende designar, en el sentido de la presente invención, un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de tal manera que se puede efectuar una reacción química selectivamente a nivel de otro sitio reactivo no protegido en el significado asociado clásicamente a éste en química de síntesis.

Por "grupo N-protector", se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier sustituyente que protege el grupo NH o NH₂ contra las reacciones indeseables, tales como los grupos N-protectores descritos en Greene, "Protective Groups In Organic synthesis", (John Wiley & Sons, New York (1981)) y Harrison *et al.* "Compendium of Synthetic Organic Methods", volúmenes 1 a 8 (J. Wiley & sons, 1971 a 1996). Los grupos N-protectores comprenden los carbamatos (tal como -CO₂-alquilo (C₁-C₆) o -CO₂-alquenilo (C₂-C₆)), las amidas (tal como -CO-alquilo (C₁-C₆), -CO-alquenilo (C₂-C₆)), los derivados N-alquilados o N-alquenilados, los derivados amino acetal, los derivados N-bencilados, los derivados imina, los derivados enamina y los derivados N-heteroátomo. En particular, el grupo N-protector comprende el formilo, el acetilo, el benzoilo, el pivaloilo, el fenilsulfonilo, el bencilo (Bn), el t-butiloxicarbonilo (Boc), el benciloxicarbonilo (Cbz), el p-metoxibenciloxicarbonilo, el p-nitrobencil-oxicarbonilo, el tricloroetoxicarbonilo (TROC), el aliloxicarbonilo (Alloc), el 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), el trifluoro-acetilo, los carbamatos de bencilo (sustituidos o no) y similares. Podrá tratarse en particular de un grupo Boc.

Por grupo "cicloalquilo (C₃-C₈)", se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo cíclico hidrocarbonado saturado que comprende de 3 a 8, preferentemente 5 o 6, átomos de carbono, como por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, etc. Según los casos, este ciclo será monovalente o bivalente.

Por grupo "arilo", se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo aromático, que comprende preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono y que comprende uno o varios ciclos juntos, preferentemente 1 o 2 y más preferentemente un solo ciclo, como por ejemplo un grupo fenilo o naftilo. Ventajosamente, se trata del fenilo. Según los casos, este grupo será monovalente o bivalente.

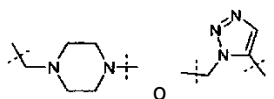
Este grupo arilo puede estar eventualmente sustituido, en particular por uno o varios grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo (C₁-C₆) tal como se ha definido anteriormente, -OR, -NRR' y -SO₂R, designando R y R' un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) tal como se ha definido anteriormente.

Por grupo "núcleo heteroarilo", se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier grupo arilo tal como se ha definido anteriormente en el que se han sustituido uno o varios átomos de carbono por uno o varios heteroátomos, ventajosamente 1 a 4 y, aún más ventajosamente 1 a 3, tales como, por ejemplo unos átomos de azufre, nitrógeno u oxígeno. Unos ejemplos de grupos heteroarilo son los grupos furilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo o también indilo. Ventajosamente, se trata de un grupo piridinilo o triazolilo tal como un 1,2,3-triazolilo. Según los casos, este grupo será monovalente o bivalente.

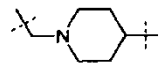
Este grupo heteroarilo puede estar eventualmente sustituido, en particular por uno o varios grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo (C₁-C₆) tal como se ha definido anteriormente, -OR, -NRR' y -SO₂R, designando R y R' un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) tal como se ha definido anteriormente.

Por "heterociclo", se entiende, en el sentido de la presente invención, un compuesto hidrocarbonado cíclico saturado, insaturado o aromático, salvo que se mencione lo contrario, que comprende uno o varios ciclos juntos, preferentemente 1 o 2 y más preferentemente un solo ciclo, y que comprende de 5 a 10 átomos cíclicos, de los

- 5 cuales uno o varios átomos de carbono cíclicos han sido sustituidos por uno o varios heteroátomos, ventajosamente de 1 a 4 y, aún más ventajosamente de 1 a 3, tales como, por ejemplo, unos átomos de azufre, nitrógeno u oxígeno. Puede tratarse en particular de un grupo morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tetrazolilo o también triazolilo. Ventajosamente, se trata de un grupo piperazinilo o triazolilo tal como un 1,2,3-triazolilo. Según los casos, este grupo será monovalente o bivalente.
- En el caso en el que el heterociclo está saturado, se trata ventajosamente de una piperidina, de una morfolina o de una piperazina.
- 10 Por grupo "aril-alquilo (C₁-C₆)", se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo arilo tal como se ha definido anteriormente unido a la molécula por medio de un grupo alquilo (C₁-C₆) tal como se ha definido anteriormente. Se trata en particular de un grupo bencilo.
- 15 Por grupo "heteroaril-alquilo (C₁-C₆)", se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo heteroarilo tal como se ha definido anteriormente unido a la molécula por medio de un grupo alquilo (C₁-C₆), tal como se ha definido anteriormente. Se trata en particular de un grupo bencilo.
- 20 Por grupo "heterociclo-alquilo (C₁-C₆)", se entiende, en el sentido de la presente invención, un heterociclo tal como se ha definido anteriormente unido a la molécula por medio de un grupo alquilo (C₁-C₆), tal como se ha definido anteriormente. Se trata en particular de un grupo bencilo.
- De manera ventajosa, a = b = 2 o a = 2 y b = 1. De manera también ventajosa, a = b = 2.
- 25 Según un modo de realización particular de la invención, R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆), heterociclo-alquilo (C₁-C₆), arilo eventualmente sustituido, heteroarilo eventualmente sustituido, -COR₂, -CO₂R₂, o -SO₂R₂,
- 30 representando R₂ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆), arilo eventualmente sustituido, o heteroarilo eventualmente sustituido.
- R1 podrá representar en particular un átomo de hidrógeno.
- 35 Ventajosamente, R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), -CH₂C(O)OR₂ o -CH₂C(O)NR₂R₂bis,
- siendo R₂ tal como se ha definido anteriormente y representando ventajosamente un átomo de hidrógeno o un grupo poliamino eventualmente sustituido, y
- 40 siendo R₂bis tal como se ha definido anteriormente y representando ventajosamente un átomo de hidrógeno.
- Como se ha indicado anteriormente, B representa un grupo -CH₂Y-, -C(=O)-Y- o -CH(OR₃)-, estando Y y R₃ definidos anteriormente. En el caso de los grupos -CH₂Y- y -C(=O)-Y-, el átomo de carbono de estos dos grupos está unido al núcleo de artemisinina mientras que el grupo Y está unido al grupo X en la fórmula general (I).
- 45 Cuando Y representa un heterociclo, éste está unido al grupo CH₂ o C(=O) del radical B, preferentemente, por un átomo de nitrógeno.
- 50 De manera ventajosa, B representa un grupo -CH₂Y-, -C(=O)-Y- o -CH(OR₃)-, representando Y O, NR₁ o un heterociclo, siendo R₁ y R₃ tales como se han definido anteriormente y representando preferentemente cada uno un átomo de hidrógeno.
- 55 Preferentemente, B se selecciona de entre los grupos -CH₂O-, -CH₂NR₁-, -C(=O)NR₁-, -CH(OR₃)- y -CH₂-(heterociclo)-, siendo R₁ y R₃ tales como se han definido anteriormente, representando R₃ ventajosamente un átomo de hidrógeno y representando R₁ ventajosamente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), -CH₂C(O)OR₂ o -CH₂C(O)NR₂R₂bis, siendo R₂ y R₂bis tales como se han definido anteriormente, representando R₂ preferentemente un átomo de hidrógeno o una cadena poliamina eventualmente sustituida y representando R₂bis preferentemente un átomo de hidrógeno. En este caso, R₁ y R₃ podrán representar más particularmente cada uno un átomo de hidrógeno.
- 60 El heterociclo será en particular, en este caso, un heterociclo que comprende un solo ciclo de 5 o 6 eslabones. Preferentemente, comprenderá uno o varios, preferentemente 1 a 4, átomos de nitrógeno, como un grupo piperazinilo o triazolilo tal como 1,2,3-triazolilo.
- 65 B podrá representar en particular un grupo -CH₂O-, -CH₂NH-, -CH(OH)-, -C(=O)NH-,



B podrá representar asimismo un grupo $-\text{CH}_2\text{NCH}_3-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2)-$, o también



- 5 Ventajosamente, B representa un grupo $-\text{CH}_2\text{-Y}-$, siendo Y tal como se ha definido anteriormente y representando preferentemente O, NR1 o un heterociclo, siendo R1 tal como se ha definido anteriormente.

De manera ventajosa, A representa un átomo de oxígeno o de nitrógeno. Cuando A está unido a X por un enlace simple y cuando representa un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno estará preferentemente sustituido por un átomo de hidrógeno.

Ventajosamente, A representa un átomo de oxígeno.

X podrá representar en particular, preferentemente cuando --- representa un enlace simple:

- 15
- o un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), [alquil (C₁-C₆)]_n-cicloalquil (C₃-C₈)-[alquilo (C₁-C₆)]_p, [alquil (C₁-C₆)]_n-heterociclo-[alquilo (C₁-C₆)]_p, [alquil (C₁-C₆)]_n-aril-[alquilo (C₁-C₆)]_p, [alquil (C₁-C₆)]_n-heteroaril-[alquilo (C₁-C₆)]_p, representando n y p, independientemente uno del otro, 0 o 1,
- 20
- o un grupo $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-$ o $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}-$ para el cual q representa un número entero igual a 1, 2, 3 o 4,
 - o un grupo $-\text{CO}_r-(\text{CH}_2)_s\text{-Z}-(\text{CH}_2)_t\text{-CO}_u-$ para el cual r y u representan, independientemente uno del otro, un número entero igual a 0 o 1,
- 25
- s y t representan, independientemente uno del otro, un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4, y
- Z representa un grupo $-\text{S}-$, $-\text{S-S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{Se-Se}-$, $-\text{O-P}(\text{O})(\text{OR}_3)\text{-O}-$, $-\text{NR}_1-$, cicloalquilo (C₃-C₈), arilo o heteroarilo, siendo R1 y R3 tales como se han definido anteriormente.

30 Según un primer modo de realización particular, = representa un doble enlace y X representa un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), o $-\text{X}_1\text{-O-X}_2-$, siendo X1 y X2 tales como se han definido anteriormente. En particular, X podrá representar un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈), y preferentemente alquilo (C₁-C₆).

35 Según un segundo modo de realización particular, --- representa un enlace simple y X representa:

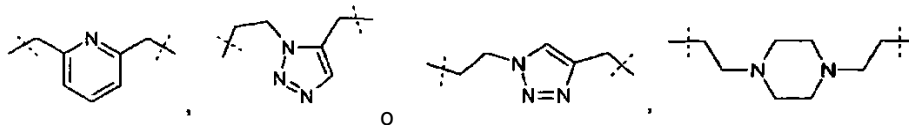
- 40
- o un grupo alquilo (C₁-C₆) eventualmente sustituido por uno o varios grupos OH; alquenilo (C₂-C₆); alquinilo (C₂-C₆); [alquil (C₁-C₆)]_n-cicloalquil (C₃-C₈)-[alquilo (C₁-C₆)]_p; [alquil (C₁-C₆)]_n-heterociclo-[alquilo (C₁-C₆)]_p; [alquil (C₁-C₆)]_n-aril-[alquilo (C₁-C₆)]_p; [alquil (C₁-C₆)]_n-heteroaril-[alquil (C₁-C₆)]_p; representando n y p, independientemente uno del otro, 0 o 1, o
- 45
- o un grupo $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-$ o $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}-$ para el cual q representa un número entero igual a 1, 2, 3 o 4, o eventualmente
 - o un grupo $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}_1-$, con q representando un número entero igual a 1, 2, 3 o 4 y R1 es tal como se ha definido anteriormente, representando R1 ventajosamente un grupo alquilo (C₁-C₆), tal como metilo.

En este caso, X representa ventajosamente un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), [alquil (C₁-C₆)]_n-heteroaril-[alquilo (C₁-C₆)]_p, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}_1-$ o $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-$, siendo n, p y q tales como se han definido anteriormente, y preferentemente siendo n = p = 1. El grupo heteroarilo será entonces ventajosamente un heteroarilo que comprende un solo ciclo de 5 o 6 eslabones y que comprende ventajosamente uno o varios, preferentemente de 1 a 3, átomos de nitrógeno.

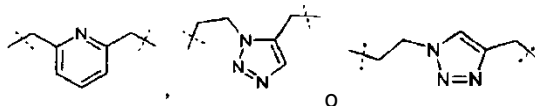
En particular, X podrá representar un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), [alquil (C₁-C₆)]_n-heteroaril-[alquilo (C₁-C₆)]_p o $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-$, siendo n, p y q tales como se han definido anteriormente, y siendo preferentemente n = p = 1. El grupo heteroarilo será entonces ventajosamente un heteroarilo que comprende un solo ciclo de 5 o 6 eslabones y que comprende ventajosamente uno o varios, preferentemente 1 a 3, átomos de nitrógeno.

60 En particular, X se podrá seleccionar de entre los grupos siguientes: $-(\text{CH}_2)_n-$, representando n 1, 2, 3, 4, 5 o 6, $-\text{CH}_2-$

CH(OH)-CH(OH)-CH₂-, -CH₂CH₂NCH₃-, -CO-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-C≡C-,



X se podrá seleccionar en particular de entre los grupos siguientes: -(CH₂)_n-, representando n 1, 2, 3 o 4, -CO-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-C≡C-,



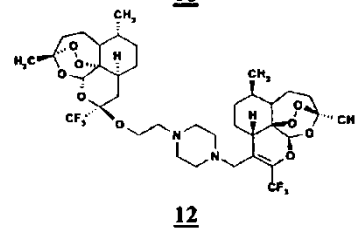
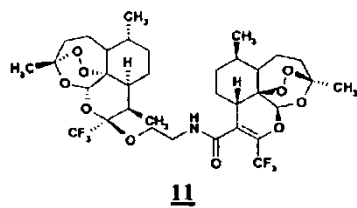
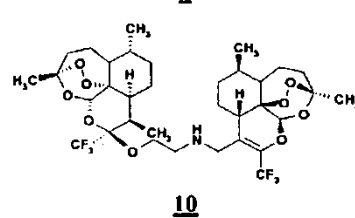
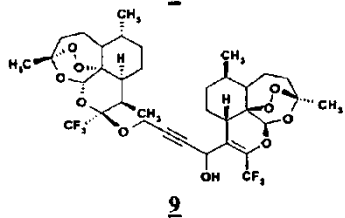
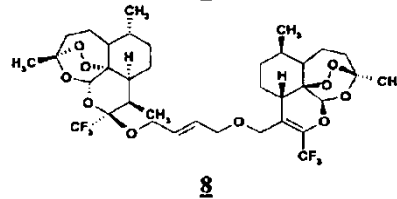
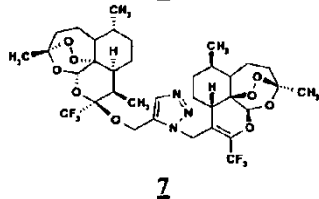
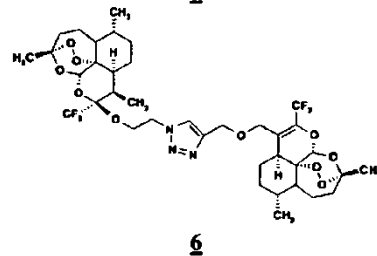
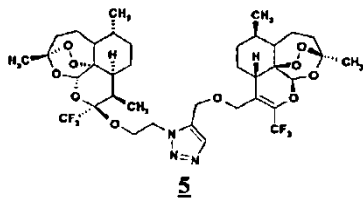
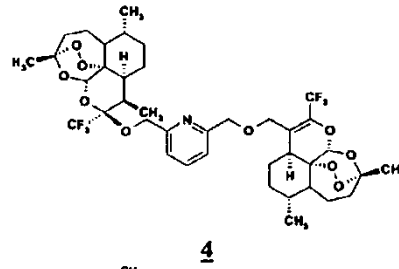
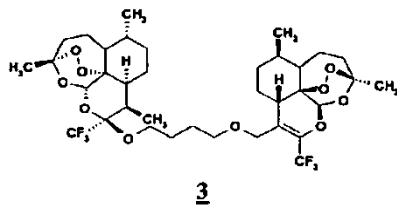
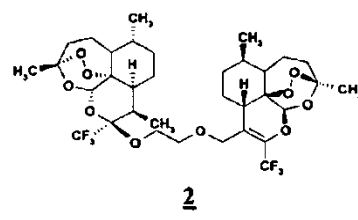
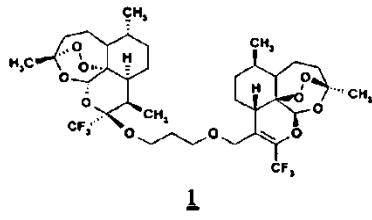
5 Según un modo de realización particular de la invención, los compuestos de la invención corresponden a unos compuestos de fórmula (I), para los cuales:

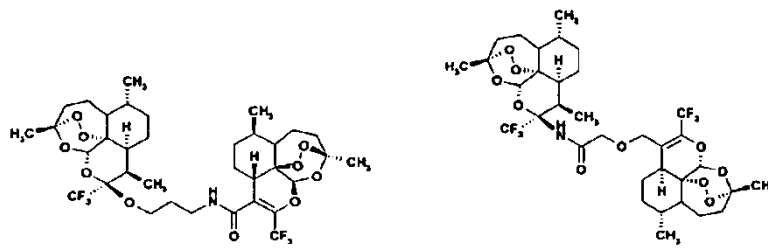
- a, b y $\overline{\text{----}}$ son tales como se han definido anteriormente,
- A representa un heteroátomo seleccionado de entre un átomo de nitrógeno o de oxígeno, estando el átomo de nitrógeno sustituido por un átomo de hidrógeno cuando $\overline{\text{----}}$ representa un enlace simple,
- B representa un grupo -CH₂-Y-, -C(=O)-NH- o -CH(OH)-, representando Y O, N-R1 o un heterociclo, estando R1 seleccionado de entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenido (C₂-C₆), -CH₂C(O)OR₂ y -CH₂C(O)NHR₂, representando R₂ un átomo de hidrógeno, o un grupo poliamino eventualmente sustituido, y
- X representa:
 - cuando $\overline{\text{----}}$ representa un doble enlace:
 - un grupo =C(X1)-(O-X₂)_c-, con X1 y X2 representando, independientemente uno del otro, un grupo alquilo (C₁-C₆) o alquenido (C₂-C₆) y representando c 0 o 1, o
 - cuando $\overline{\text{----}}$ representa un enlace simple:
 - un grupo alquilo (C₁-C₆) eventualmente sustituido por uno o varios grupos OH; alquenido (C₂-C₆); alquinilo (C₂-C₆); [alquil (C₁-C₆)]_n-heterociclo-[alquilo (C₁-C₆)]_p; [alquil (C₁-C₆)]_n-heteroaril-[alquilo (C₁-C₆)]_p; representando n y p, independientemente uno del otro, 0 o 1,
 - un grupo -CO-(CH₂)_q- para el cual q representa un número entero igual a 1, 2, 3 o 4, o
 - un grupo -(CH₂)_q-NR₄ para el cual q representa un número entero igual a 1, 2, 3 o 4, representando R₄ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆).

Según otro modo de realización particular de la invención, los compuestos de la invención corresponden a unos compuestos de fórmula (I) para los cuales:

- a y b son tales como se han definido anteriormente,
- $\overline{\text{----}}$ representa un enlace simple,
- A representa un átomo de oxígeno,
- B representa un grupo -CH₂-Y-, representando Y O, N-R1 o un heterociclo, siendo R1 tal como se ha definido anteriormente y representando ventajosamente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenido (C₂-C₆), -CH₂C(O)OR₂ o -CH₂C(O)NR₂R₂bis,
- siendo R₂ tal como se ha definido anteriormente y representando ventajosamente un átomo de hidrógeno o un grupo, poliamino eventualmente sustituido, y
- siendo R₂bis tal como se ha definido anteriormente y representando ventajosamente un átomo de hidrógeno, y
- X representa un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenido (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), [alquil (C₁-C₆)]_n-heterociclo-[alquil (C₁-C₆)]_p, o [alquil (C₁-C₆)]_n-heteroaril-[alquilo (C₁-C₆)]_p, representando n y p, independientemente uno del otro, 0 o 1.

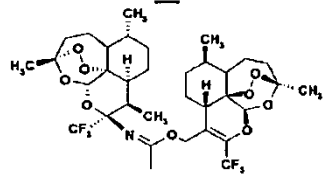
Los compuestos de la invención de fórmula (I) se podrán seleccionar más particularmente de entre los compuestos siguientes:



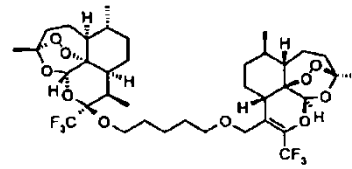


13

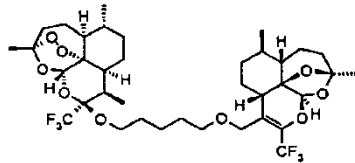
14



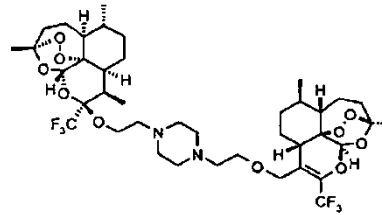
15



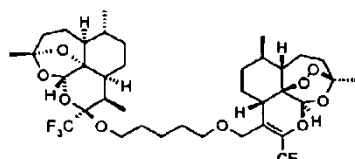
16



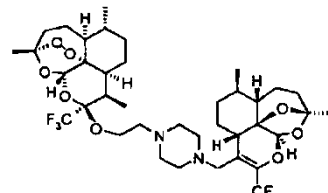
17



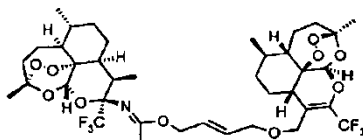
18



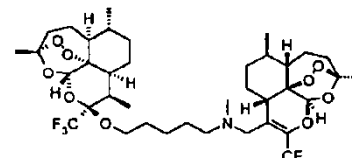
19



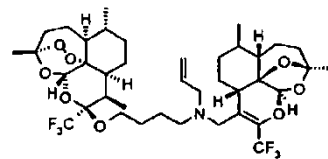
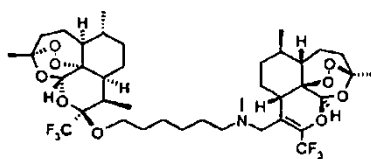
20

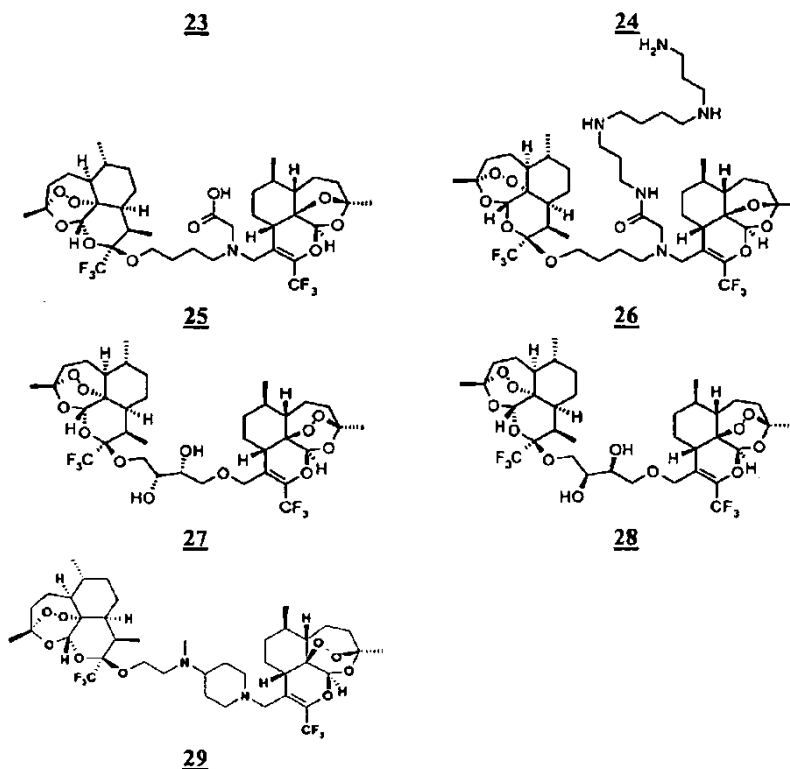


21



22





La presente invención tiene asimismo por objeto un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para su utilización como medicamento, en particular destinado al tratamiento del cáncer.

- 5 La invención se refiere asimismo a la utilización de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer.

La invención se refiere asimismo a un compuesto de fórmula I para la utilización en un método para el tratamiento del cáncer, que comprende la administración de una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, a un paciente que lo necesita.

10

La presente invención tiene asimismo por objeto una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto según la invención y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 Los compuestos según la invención pueden ser administrados por vía oral, sublingual, parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal, y preferentemente por vía oral, intravenosa o subcutánea.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal, el ingrediente activo puede ser administrado en formas unitarias de administración, en mezcla con unos soportes farmacéuticos clásicos, a los animales o a los seres humanos. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como los comprimidos, las cápsulas, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual y bucal, las formas de administración parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y las formas de administración rectal.

25

Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un vehículo farmacéutico tal como la gelatina, el almidón, la lactosa, el estearato de magnesio, el talco, la goma arábiga o análogos. Se pueden revestir los comprimidos de sacarosa o de otras materias apropiadas, o también se pueden tratar de manera que tengan una actividad prolongada o retardada, y que liberen de manera continua una cantidad predeterminada de principio activo.

30

Se obtiene una preparación en cápsulas mezclando el ingrediente activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en unas cápsulas blandas o duras.

- 35 Una preparación en forma de jarabe o de elixir puede contener el ingrediente activo conjuntamente con un edulcorante, un antiséptico, así como un agente de sabor y un colorante apropiado.

Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo en mezcla con unos agentes

de dispersión o unos agentes humectantes, o unos agentes de puesta en suspensión, así como con unos correctores de sabor o unos edulcorantes.

5 Para una administración rectal, se recurre a unos supositorios que se preparan con unos ligantes que se funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

Para una administración parenteral, intranasal o intraocular, se utilizan unas suspensiones acuosas, unas soluciones salinas isotónicas o unas soluciones estériles e inyectables que contienen unos agentes de dispersión y/o unos agentes humectantes farmacológicamente compatibles.

10 El principio activo puede ser formulado también en forma de microcápsulas, eventualmente con uno o varios soportes aditivos.

15 Los compuestos de la invención pueden ser utilizados en dosis comprendidas entre 0,01 mg y 1000 mg al día, dadas en una sola dosis una vez al día, o administradas en varias dosis a lo largo del día, por ejemplo dos veces al día en dosis iguales. La dosis administrada al día está comprendida ventajosamente entre 5 mg y 500 mg, aún más ventajosamente entre 10 mg y 200 mg. Puede ser necesario utilizar unas dosis que se salen de estos intervalos, de lo cual el experto en la materia podrá darse cuenta.

20 En un modo de realización particular, esta composición podrá comprender además por lo menos otro principio activo, seleccionado ventajosamente de entre los agentes anticancerosos.

25 Como agente anticanceroso, se puede citar de manera no limitativa la 6-mercaptopurina, la fludarabina, la cladribina, la pentostatina, la citarabina, el 5-fluorouracilo, la gemcitabina, el metotrexato, el raltitrexed, el irinotecán, el topotecán, el etopósido, la daunorubicina, la doxorubicina, la epirubicina, la idarubicina, la pirarubicina, la mitoxantrona, la clormetina, la ciclofosfamida, la ifosfamida, el melfalano, el clorambucilo, el busulfano, la carmustina, la fotemustina, la estreptozocina, el carboplatina, el cisplatino, el oxaliplatino, la procarbazona, la dacarbazina, la bleomicina, la vinblastina, la vincristina, la vindesina, la vinorelbina, el paclitaxel, el docetaxel, la L-asparaginasa, la flutamida, la nilutamida, la bicalutamida, el acetato de ciproterona, la triptorelina, la leuprorelina, la goserelina, la buserelina, el formestano, la aminoglutetimida, el anastrozol, el letrozol, el tamoxifeno, la ocreótida y la lanreótida.

La presente invención tiene asimismo por objeto una composición farmacéutica que comprende:

- 35 (i) por lo menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, y
(ii) por lo menos otro principio activo, útil en particular para el tratamiento del cáncer,

como productos de combinación para una utilización simultánea, separada o espaciada en el tiempo.

40 A título de principio activo, se pueden citar, en particular, de manera no limitativa la 6-mercaptopurina, la fludarabina, la cladribina, la pentostatina, la citarabina, el 5-fluorouracilo, la gemcitabina, el metotrexato, el raltitrexed, el irinotecán, el topotecán, el etopósido, la daunorubicina, la doxorubicina, la epirubicina, la idarubicina, la pirarubicina, la mitoxantrona, la clormetina, la ciclofosfamida, la ifosfamida, el melfalano, el clorambucilo, el busulfano, la carmustina, la fotemustina, la estreptozocina, el carboplatina, el cisplatino, el oxaliplatino, la procarbazona, la dacarbazina, la bleomicina, la vinblastina, la vincristina, la vindesina, la vinorelbina, el paclitaxel, el docetaxel, la L-asparaginasa, la flutamida, la nilutamida, la bicalutamida, el acetato de ciproterona, la triptorelina, la leuprorelina, la goserelina, la buserelina, el formestano, la aminoglutetimida, el anastrozol, el letrozol, el tamoxifeno, la ocreótida y la lanreótida.

50 La composición farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente puede ser útil en particular para el tratamiento del cáncer.

La presente invención se refiere asimismo a la utilización de una composición farmacéutica que comprende:

- 55 (i) por lo menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, y
(ii) por lo menos otro principio activo, en particular útil para el tratamiento del cáncer,

como productos de combinación para una utilización simultánea, separada o espaciada en el tiempo, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer.

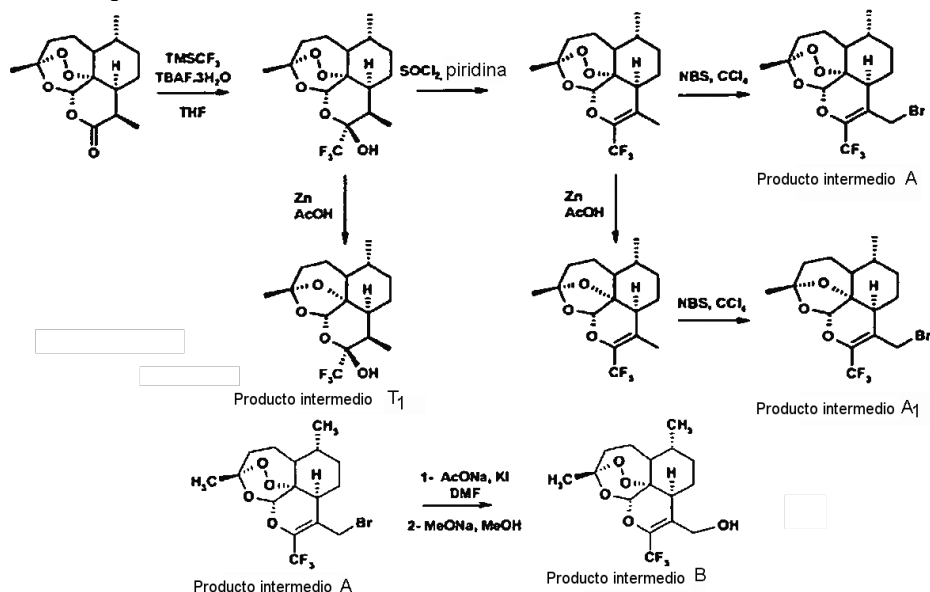
60 Los compuestos de la invención se pueden preparar en particular a partir de los productos intermedios A, A₁, B, C, D, E, F, G, G₁ y R descritos a continuación. Así, los compuestos de la invención se obtienen por acoplamiento entre el producto intermedio G, G₁ o R y un producto intermedio A, A₁, B, C, D, E o F, pudiendo este acoplamiento ser efectuado en una o varias etapas.

65

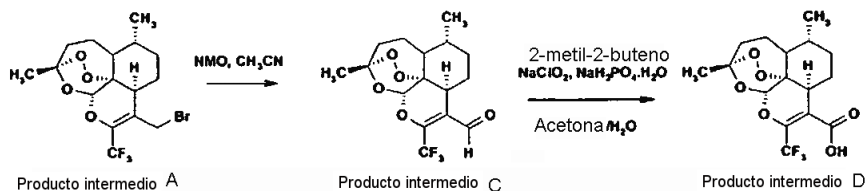
Productos intermedios A y B:

La síntesis del producto intermedio A bromo-trifluorometilo de la artemisinina y del derivado hidroxilado B está descrita en *J. Med. Chem.*, 47, 1423-33, (2004) y en el documento WO 03/035651. El protocolo se indica en el esquema de reacción siguiente:

5



(TMS = trimetilsililo; TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio; THF = tetrahidrofurano; NBS = *N*-bromosuccinimida, Ac = acetilo; Me = metilo; DMF = dimetilformamida)

10 Productos intermedios C y D:Etapa 1: Síntesis del producto intermedio C

15 A una solución de A (0,83 g, 2,0 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) se añade el óxido de *N*-metil-morfolina (NMO) (1,08 g, 8,0 mmoles, 4 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y después se condensa a presión reducida. El residuo se recoge en el diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida. El aldehído producto intermedio C así obtenido (polvo blanco, 0,68 g, 98%) se utiliza directamente en las reacciones siguientes sin etapa de purificación suplementaria.

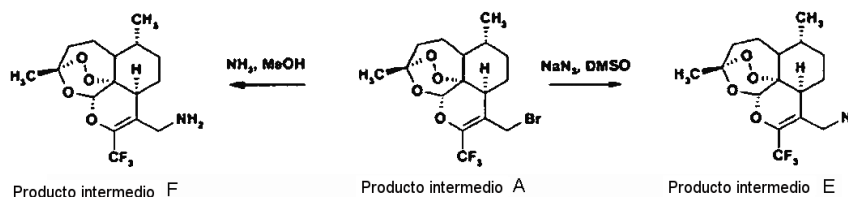
20

Etapa 2: Síntesis del producto intermedio D

25 A una solución del producto intermedio C (2,10 g, 6,0 mmoles) en una mezcla acetona/agua (1,5/1, 75 ml) se añaden sucesivamente el 2-metil-2-buteno (3,2 ml, 30,1 mmoles, 5 eq.), el fosfato de sodio monohidratado (2,50 g, 18,1 mmoles, 3 eq.) y después el clorito de sodio (1,64 g, 18,1 mmoles, 3 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y después se condensa a presión reducida. Después de la dilución con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y después con la ayuda de una solución saturada de cloruro de sodio, y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 80:20); el producto intermedio D se aísla con un rendimiento del 54% (polvo blanco, 1,2 g).

30

Productos intermedios E y F:



Síntesis del producto intermedio E:

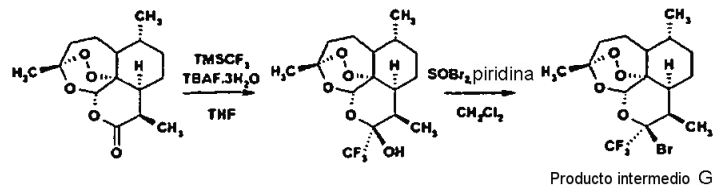
5 A una solución del producto intermedio A (0,63 g, 2,5 mmoles) en el dimetilsulfóxido (DMSO) (10 ml) se añade la azida de sodio (0,14 g, 2,25 mmoles, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se vierte a continuación en agua y la extracción se realiza con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y los disolventes se evaporan bajo presión reducida. La azida intermedia E así obtenida (polvo blanco, 0,56 g, 100%) se utiliza directamente en las reacciones siguientes sin etapa de purificación suplementaria.

Síntesis del producto intermedio F:

15 El producto intermedio A (1,03 g, 2,5 mmoles) se disuelve en una solución de amoníaco en metanol (7N, 10 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 95:5 y después 90:10); el producto intermedio F se aísla con un rendimiento del 59% (polvo amarillo pálido, 0,52 g).

Productos intermedios G y R:

20 La síntesis del producto intermedio G necesaria para la preparación de los compuestos de la invención se describe en *Org. Lett.*, 4, 757-759, (2002), cuyo protocolo se indica en el esquema de reacción siguiente:

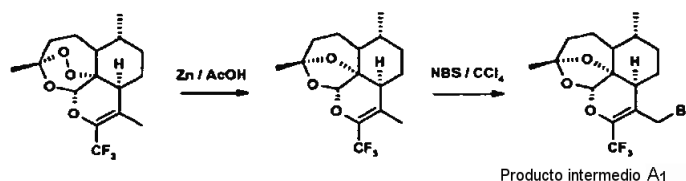


25 La síntesis del producto intermedio R a partir del producto intermedio G se describe en el procedimiento de síntesis del compuesto 14 siguiente.

Productos intermedios A₁ y G₁:

30 Los productos intermedios A₁ y G₁ poseen un puente endoperóxido reducido en el núcleo artemisinina.

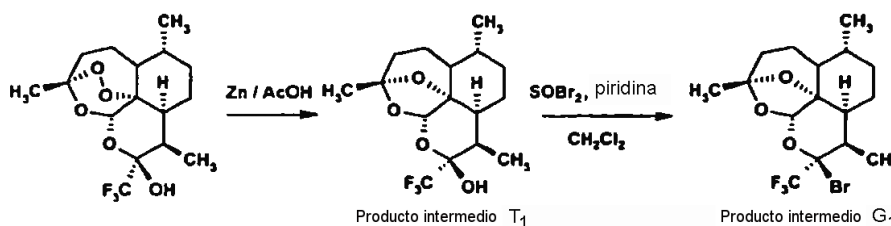
Síntesis del producto intermedio A₁:



35 A una solución del derivado trifluorometilo descrito en *J. Med. Chem.*, 47, 1423-33, (2004) (300 mg, 0,897 mmoles) en el ácido acético 100% (8 ml) se añade zinc en polvo (264 mg, 0,403 mmoles, 4,5 eq.). Después de 4 h 30 de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra sobre sílice y después se concentra bajo presión reducida. El producto bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de eluyente (éter de petróleo/éter dietílico: 100 a 90/10). El derivado de puente reducido se obtiene con un rendimiento del 90% (259 mg).

40 A una solución de derivado de puente reducido (259 mg, 0,813 mmoles) en tetracloruro de carbono (10 ml) se añade la N-bromosuccinimida (NBS) (290 mg, 1,62 mmoles, 2 eq.). El medio de reacción se lleva a reflujo instantáneamente. Después de 1 h a esta temperatura, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (5 ml), se lava con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 5 ml) y después con una solución de NaCl saturada (5 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El producto bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de eluyente (éter de petróleo/éter dietílico: 100 a 90/10). El producto intermedio A₁ se obtiene con el 60% de rendimiento (186 mg).

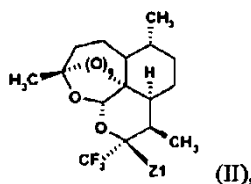
Síntesis del producto intermedio G₁:



5 A una disolución de alcohol trifluorometílico descrita en *J. Med. Chem.*, 47, 1423-33, (2004) (1,5 g, 4,25 moles) en ácido acético al 100% (37,5 ml) se añade zinc en polvo (1,25 g, 19,15 mmoles, 4,5 eq.). Después de 4 h 30 de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra sobre sílice y después se concentra bajo presión reducida. El producto intermedio T₁ de puente reducido se obtiene con un rendimiento cuantitativo (1,42 g).

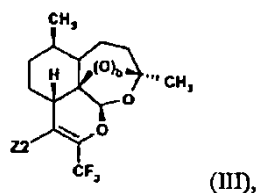
10 Este último (1,42 g, 4,23 mmoles) se pone en disolución en el diclorometano (26 ml), en el que se añaden, a 0°C y sucesivamente: la piridina (690 µl, 8,46 mmoles, 2 eq.) y después el bromuro de tionilo (972 ml, 8,46 mmoles, 2 eq.). La mezcla de reacción se deja volver a temperatura ambiente y después de 4 h 30 de agitación, se hidroliza con una solución de NaCl saturada. La fase orgánica se basicifica con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 ml), se lava con una solución de NaCl saturada (10 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El producto intermedio G₁ se obtiene con el 80% de rendimiento (1,34 g).

15 La presente invención tiene así por objeto un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) se obtiene por acoplamiento de un compuesto de fórmula (II) siguiente:



20 para la cual a es tal como se ha definido anteriormente y Z1 representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de bromo, o un grupo -OH, -NH₂ o -NHR1, siendo R1 tal como se ha definido anteriormente, representando Z1 preferentemente un átomo de halógeno o un grupo -OH o -NH₂,

con un compuesto de fórmula (III) siguiente:



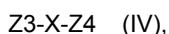
25 para la cual b es tal como se ha definido anteriormente y Z2 representa un grupo -CH₂OH, -CHO, -COOH, -CH₂N₃, -CH₂NH₂ o -CH₂Hal, en el que Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de bromo.

30 El compuesto de fórmula (I) así obtenido podrá ser separado del medio de reacción mediante unos métodos bien conocidos por el experto en la materia, como por ejemplo mediante extracción, evaporación del disolvente o también mediante precipitación y filtración.

35 El compuesto podrá ser, por otra parte, purificado si es necesario mediante unas técnicas bien conocidas por el experto en la materia, como mediante recristalización si el compuesto es cristalino, mediante destilación, mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice o también por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

El acoplamiento podrá comprender una o varias etapas de reacción realizadas mediante unas técnicas bien conocidas por el experto en la materia.

40 Según un primer modo de realización particular, un compuesto de fórmula (I) para el cual B = -CH₂Y- o -C(=O) Y-, siendo Y tal como se ha definido anteriormente, se puede preparar mediante acoplamiento entre los compuestos (II) y (III) y un compuesto de fórmula (IV) siguiente:



45

siendo X tal como se ha definido anteriormente,

representando Z3 un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo o de cloro, o un grupo -OH, -NHR1, -SH, -N₃, -C(=O)R4 o un heterociclo que comprende por lo menos un grupo NH intracíclico, siendo R1 tal como se ha definido anteriormente y representando R4 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), y

representando Z4 un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo o de cloro, o un grupo -OH, -NHR1, -SH, -N₃ o un heterociclo que comprende por lo menos un grupo NH intracíclico, siendo R1 tal como se ha definido anteriormente.

En este caso, la función Z2 soportada por el compuesto de fórmula (III) será preferentemente un grupo -CH₂OH, -CH₂NH₂ o -CH₂Hal (para dar acceso al compuesto (I) siendo B = -CH₂O-, -CH₂NR1- o -CH₂S- o -COOH (para dar acceso al compuesto (I) siendo B = -C(=O)O-, -C(=O)NR1- o -C(=O)S-, y también preferentemente será un grupo -CH₂Hal o -COOH.

En el caso en el que Z3 y/o Z4 representan un heterociclo, la función activa que reaccionará en la etapa de acoplamiento será evidentemente el grupo NH intracíclico. El heterociclo será preferentemente de 5 o 6 eslabones, tal como un grupo morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo.

El compuesto de fórmula (I) se obtiene entonces en dos etapas, por un lado (1) mediante acoplamiento de la función Z1 del compuesto (II) con la función Z3 del compuesto (IV) y, por otro lado (2) mediante acoplamiento de la función Z2 del compuesto (III) con la función Z4 del compuesto (IV). El orden de realización de estas dos etapas (1) y (2) es indiferente, siendo estas dos etapas de acoplamiento realizadas mediante unas técnicas bien conocidas por el experto en la materia.

Si es necesario, la función Z3 o Z4, que no debe reaccionar en la primera etapa del acoplamiento, podrá ser protegida previamente y después desprotegida una vez que se ha realizado etapa. En particular, si se desea una función amina libre NH₂, ésta se podrá obtener a partir del derivado halogenado o de una azida N₃. Una función amina NH o NH₂ podrá ser protegida asimismo en forma de carbamato, en particular por un grupo Boc. Asimismo, se podrá obtener un átomo de halógeno mediante halogenación de un grupo OH (por ejemplo en presencia de N-bromosuccinimida para obtener un átomo de bromo).

Asimismo, puede ser necesario activar ciertas funciones que intervienen en el acoplamiento (Z1, Z2, Z3 o Z4). En particular, en el caso de una función ácida COOH, ésta puede ser activada en forma de un cloruro de acilo COCl.

Asimismo, se pueden efectuar unas etapas suplementarias de funcionalización (véanse los ejemplos 25 y 26).

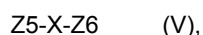
El compuesto de fórmula (IV) podrá o bien ser comercial, o bien estar preparado mediante unos procedimientos bien conocidos por el experto en la materia.

Según un primer aspecto, Z3 representa un átomo de halógeno, un heterociclo o un grupo -OH, -NHR1, -SH o -N₃, lo cual permite acceder a unos compuestos de fórmula (I) para los cuales --- representa un enlace simple.

Según un segundo aspecto, Z3 representa un grupo -C(=O)R4 y Z1 representa un grupo -NH₂, lo cual permite acceder a compuestos de fórmula (I) para los cuales = representa un doble enlace y por lo tanto A representa un átomo de nitrógeno.

Este primer modo de realización particular de preparación de los compuestos de la invención se ilustra en particular con la síntesis de los compuestos 1, 2, 3, 4, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26 y 29.

Según un segundo modo de realización particular, un compuesto de fórmula (I) para el cual B = -CH(OR3)-, siendo R3 tal como se ha definido anteriormente, puede ser preparado mediante acoplamiento entre los compuestos (II) y (III), con Z2 = -CHO, y un compuesto de fórmula (V) siguiente:



siendo X tal como se ha definido anteriormente,

representando Z5 un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo o de cloro, o un grupo -OH, -NHR1, -SH, -N₃, -C(=O)R4 o un heterociclo que comprende por lo menos un grupo NH intracíclico, siendo R1 y R4 tales como se han definido anteriormente, y

representando Z6 un átomo de hidrógeno ácido o un átomo de halógeno.

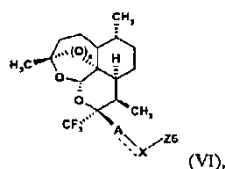
Por "átomo de hidrógeno ácido" se entiende, en el sentido de la presente invención, un átomo de hidrógeno que puede ser desplazado por una base. Dicho átomo de hidrógeno ácido puede ser en particular un átomo de

hidrógeno acetilénico.

En el caso en el que Z5 representa un heterociclo, la función activa que reaccionará en la etapa de acoplamiento será evidentemente el grupo NH intracíclico. El heterociclo será preferentemente de 5 o 6 eslabones, tal como un grupo morfolino, piperidinilo o piperazinilo.

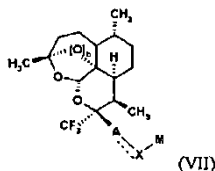
Este procedimiento comprenderá en particular las etapas sucesivas siguientes:

- (i) poner en reacción el compuesto (V) con el compuesto (II) para dar el compuesto (VI) siguiente:



siendo a, A, X y Z6 tales como se han definido anteriormente,

- (ii) formar, a partir del compuesto (VI) obtenido en la etapa (i) anterior, el compuesto organometálico (VII) siguiente:



siendo b, A y X tales como se han definido anteriormente y representando M un metal alcalino tal como un litio o un halogenuro de metal alcalinotérreo tal como un cloruro o un bromuro de magnesio,

- (iii) poner en reacción el compuesto (VII) obtenido en la etapa (ii) anterior con un compuesto de fórmula (III) para el cual Z2 = -CHO para dar un compuesto de fórmula (I) para el cual B = -CH(OH)-,

- (iv) eventualmente, sustituir la función hidroxilo del compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (iii) anterior para dar un compuesto de fórmula (I) para el cual B = -CH(OR3)- con R3 ≠ H, y

- (v) separar el medio de reacción del compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (iv) o (v).

El compuesto organometálico (VII) se puede formar a partir del compuesto (VI) para el cual Z6 = H mediante reacción con una base organometálica tal como un alquil litio (como n-Bu-Li) o un bromuro o un cloruro de alquilmagnesio.

Cuando el compuesto (VI) comprende un grupo Z6 que representa un átomo de halógeno tal como un átomo de bromo, un intercambio halógeno-metal puede dar acceso al compuesto (VII) deseado mediante la puesta en reacción del compuesto (VI) con un metal tal como el litio o el magnesio.

El compuesto de fórmula (V) podrá o bien ser comercial, o bien estar preparado mediante unos procedimientos bien conocidos por el experto en la materia.

Según un primer aspecto, Z5 representa un átomo de halógeno, un heterociclo o un grupo -OH, -NHR1, -SH o -N3, lo cual permite acceder a compuestos fórmula (I) para los cuales --- representa un enlace simple. En este caso, Z5 representa preferentemente un grupo -OH, -NHR1 o -SH y Z1 representa un átomo de halógeno tal como un átomo de bromo.

Según un segundo aspecto, Z5 representa un grupo -C(=O)R4 y Z1 representa un grupo -NH2, lo cual permite acceder a unos compuestos de fórmula (I) para los cuales --- representa un doble enlace y por lo tanto A representa un átomo de nitrógeno.

Este segundo modo de realización particular de preparación de los compuestos de la invención se ilustra en particular con la síntesis del compuesto 9.

Según un tercer modo de realización particular, el acoplamiento se realiza mediante metátesis cruzada de los alquenos o de los alquinos como se ilustra con la preparación de los compuestos 8 y 21. En este caso, se deberán efectuar una o varias etapas previas para introducir un grupo que soporta un doble o un triple enlace terminal en lugar de los grupos Z1 y Z2 de los compuestos (II) y (III).

Además, se pueden efectuar unas etapas suplementarias de funcionalización, en particular unas etapas de

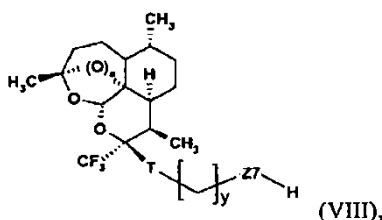
funcionalización del doble o triple enlace formado durante la metátesis (véanse los ejemplos 27 y 28).

Así, un compuesto de fórmula (I) para el cual:

5 --- representa un enlace simple, A representa un heteroátomo, B = $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NR}1-$ o $-\text{CH}_2\text{S}-$ y X = $-(\text{CH}_2)_y\text{-Z}7-(\text{CH}_2)_z-$, representando Z7 el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$ y representando y y z, independientemente uno del otro, un número entero comprendido entre 0 y 4, siendo $y + z < 4$, o

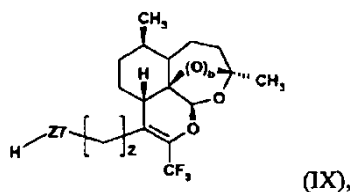
10 = representa un doble enlace, A representa N, B = $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NR}1-$ o $-\text{CH}_2\text{S}$ y X representa $=\text{C}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo})-\text{O}-(\text{CH}_2)_y\text{-Z}7-(\text{CH}_2)_z-$, siendo Z7, y y z tales como se han definido anteriormente,

se puede obtener mediante una reacción de metátesis cruzada entre el compuesto de fórmula (VIII) siguiente:



siendo a, Z7 e y tales como se han definido anteriormente, y representando T A o $-\text{N}=\text{C}(\text{alquilo } (\text{C}_1-\text{C}_6))-\text{O}-$,

15 y el compuesto de fórmula (IX) siguiente:



siendo b, B, Z7 y z tales como se han definido anteriormente.

20 Esta reacción se realizará en presencia de un catalizador de metátesis tal como el catalizador de Grubb de 1ª o 2ª generación.

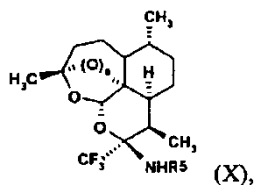
Preferentemente, Z7 representa el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$.

25 El compuesto (VIII) podrá ser preparado mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II), para el cual Z1 representa preferentemente un átomo de halógeno, con un compuesto de fórmula $\text{Z}7-(\text{CH}_2)_y-\text{R}$, en el que Z7 e y son tales como se han definido anteriormente, y R representa un grupo OH, NHR1 o SH, siendo R1 tal como se ha definido anteriormente.

30 El compuesto (IX) se podrá preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (III), para el cual Z2 representa preferentemente un átomo de halógeno, con un compuesto de fórmula $\text{Z}7-(\text{CH}_2)_z-\text{R}'$, en la que Z7 y z son tales como se han definido anteriormente y R' representa un grupo OH, NHR1 o SH, siendo R1 tal como se ha definido anteriormente.

35 Según un cuarto modo de realización particular, el acoplamiento se realiza mediante una reacción de cicloadición [4+2] o [3+2], tal como se ilustra con la preparación de los compuestos 5, 6 y 7. En este caso, se deberán efectuar una o varias etapas previas para introducir unos grupos adaptados en lugar de los grupos Z1 y Z2 de los compuestos (II) y (III), tal como un alqueno o un alquino para uno de los dos grupos, y un dieno o un dipolo 1,3, tal como un grupo N_3 , para el otro grupo.

40 Según un quinto modo de realización particular, un compuesto de fórmula (I) para el cual $-\text{A-X-B}-$ representa $-\text{N}=\text{C}(\text{alquilo } (\text{C}_1-\text{C}_5))-\text{O}-\text{CH}_2-$ se puede preparar mediante el acoplamiento en medio básico de un compuesto de fórmula (III) para el cual Z2 representa un átomo de halógeno tal como un átomo de bromo con un compuesto de fórmula (X) siguiente:



45

siendo a tal como se ha definido anteriormente y representando R5 un grupo acilo de fórmula $-C(=O)-\text{alquilo}$ (C_1-C_5).

Preferentemente, esta reacción se realiza en presencia de NaH como base, en particular en presencia de KI.

- 5 El compuesto de fórmula (X) se puede preparar mediante acilación a partir de un compuesto de fórmula (II) para el cual $Z1 = \text{NH}_2$ o según el protocolo descrito para la síntesis del producto intermedio V.

Este segundo modo de realización particular de preparación de los compuestos de la invención se ilustra en particular con la síntesis del compuesto 15.

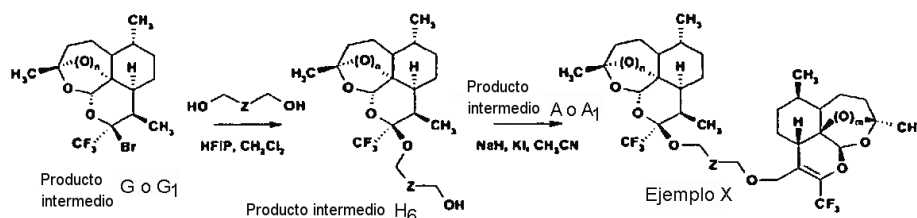
- 10 En todos los procedimientos descritos anteriormente, se podrán realizar, si es necesario, unas etapas suplementarias de sustitución y/o activación y/o protección/desprotección, bien conocidas por el experto en la materia.

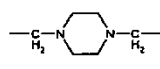
- 15 La presente invención se entenderá mejor a la luz de los ejemplos no limitativos siguientes.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Síntesis de los compuestos de la invención

- 20 Síntesis de los compuestos 1, 2, 3, 4, 16, 17, 18 y 19



(Z representa un enlace simple o un grupo $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, piperidino o  en los ejemplos 1 a 4 y 16 a 19)

- 25 Método general A:

1ª etapa: A una solución del producto intermedio G o G₁ (1 eq.) en el diclorometano ($c=0,14$) se añaden sucesivamente el diol ($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{Z}-\text{CH}_2\text{OH}$) (10 eq.) y el hexafluoroisopropanol (HFIP) (5 eq.). La mezcla de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 5 horas antes de la dilución con diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución de hidrogenocarbonato de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) para conducir al producto intermedio H_x.

- 35 Producto intermedio H₁: obtenido con un rendimiento del 71% en forma de un polvo blanco a partir del 1,3-propanodiol y el producto intermedio G (ciclohexano/acetato de etilo 85:15 a 70:30).

Producto intermedio H₂: obtenido con un rendimiento del 71% en forma de un polvo blanco a partir del 1,2-etanodiol y el producto intermedio G (ciclohexano/acetato de etilo 90:10).

- 40 Producto intermedio H₃: obtenido con un rendimiento del 25% en forma de un aceite translúcido a partir del 1,4-butanodiol y el producto intermedio G (ciclohexano/acetato de etilo 80:20).

- 45 Producto intermedio H₄: obtenido con un rendimiento del 39% en forma de un aceite translúcido a partir del 2,6-piridindimetanol y el producto intermedio G (ciclohexano/acetato de etilo 95:5 a 75:25).

Producto intermedio H₅: obtenido con un rendimiento del 82% en forma de un aceite incoloro a partir del 1,5-pentanodiol y el producto intermedio G (ciclohexano/acetato de etilo 100 a 80:20).

- 50 Producto intermedio H₆: obtenido con un rendimiento del 61% en forma de un aceite amarillo a partir del 1,6-hexanodiol y el producto intermedio G (ciclohexano/acetato de etilo 95:5 a 80:20).

Producto intermedio H₇: obtenido con un rendimiento del 49% en forma de una espuma amarilla a partir de la 1,4-bis-(2-hidroxietil)piperazina y el producto intermedio G (diclorometano/metanol 100:0 a 90:10).

- 55 Producto intermedio H₈: obtenido con un rendimiento del 22% en forma de un aceite a partir del 1,5-pentanodiol y el producto intermedio G₁ (ciclohexano/acetato de etilo 100:0 a 60:40).

2ª etapa: A una suspensión en acetonitrilo (o en dimetilsulfóxido) (c=0,1) de NaH (60% en el aceite, 2,5 eq.) se añade el producto intermedio H_x (1 eq.); después de 10 minutos de agitación, se añade a esta mezcla, una solución en acetonitrilo (o en dimetilsulfóxido) (c=0,1) del producto intermedio A o A₁ (1,25 eq.) y de yoduro de potasio (en cantidad catalítica). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante de 1 a 5 horas antes de la dilución con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución de hidrogenocarbonato de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) para conducir al dímero esperado.

Ejemplo 1: obtenido con un rendimiento del 45% en forma de un polvo blanco a partir del producto intermedio H₁ y del producto intermedio A (ciclohexano/acetato de etilo 95:5 a 70:30).

Ejemplo 2: obtenido con un rendimiento del 40% en forma de un polvo blanco a partir del producto intermedio H₂ y del producto intermedio A (ciclohexano/acetato de etilo 90: 10).

Ejemplo 3: obtenido con un rendimiento del 20% en forma de un polvo blanco a partir del producto intermedio H₃ y del producto intermedio A (ciclohexano/acetato de etilo 95:5).

Ejemplo 4: obtenido con un rendimiento del 30% en forma de un polvo blanco a partir del producto intermedio H₄ y del producto intermedio A (ciclohexano/acetato de etilo 95:5 a 90:10).

Ejemplo 16: obtenido con un rendimiento del 45% en forma de un polvo blanco a partir del producto intermedio H₅ y del producto intermedio A (ciclohexano/acetato de etilo 85:15).

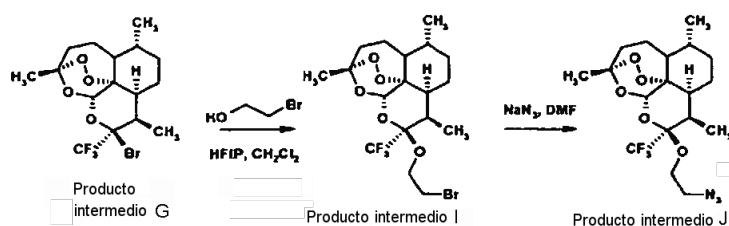
Ejemplo 17: obtenido con un rendimiento del 40% en forma de un polvo blanco a partir del producto intermedio H₆ y del producto intermedio A₁ (ciclohexano/acetato de etilo 75:2).

Ejemplo 18: obtenido con un rendimiento del 58% en forma de un polvo blanco a partir del producto intermedio H₇ y del producto intermedio A (diclorometano/metanol 97:3).

Ejemplo 19: obtenido con un rendimiento del 1% en forma de un aceite incoloro a partir del producto intermedio H₈ y del producto intermedio A (ciclohexano/acetato de etilo 98:2 a 70:30).

Síntesis de los compuestos 5 y 6

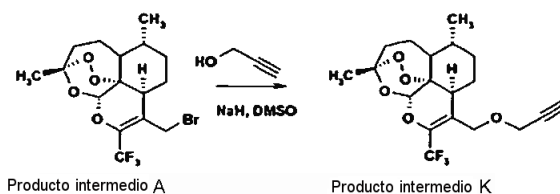
Síntesis del producto intermedio J:



Etapa 1: A una solución del producto intermedio G (0,83 g, 2,0 mol) en el diclorometano (14 ml) se añaden sucesivamente el 2-bromo-etanol (1,41 ml, 20,0 mmoles, 10 eq.) y el hexafluoroisopropanol (1,05 ml, 10,0 mmoles, 5 eq.). La mezcla de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la dilución con diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución de hidrogenocarbonato de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 95:5); el producto intermedio I se aísla con un rendimiento del 40% (polvo amarillo pálido, 0,365 g).

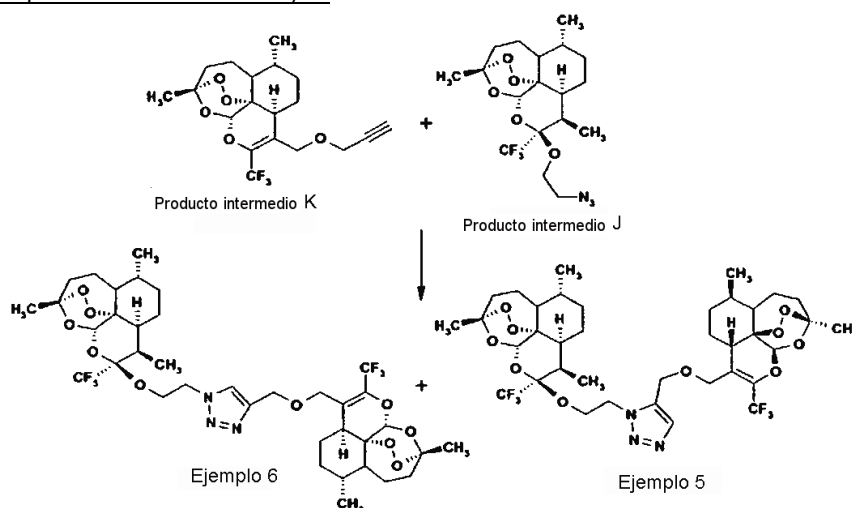
Etapa 2: A una solución del producto intermedio I (0,07 g, 0,15 mmoles) en el dimetilsulfóxido (2 ml) se añade la azida de sodio (0,02 g, 0,3 mmoles, 2 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la dilución con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida y el producto intermedio J obtenido cuantitativamente se utiliza directamente en la etapa siguiente (polvo blanco).

Síntesis del producto intermedio K:



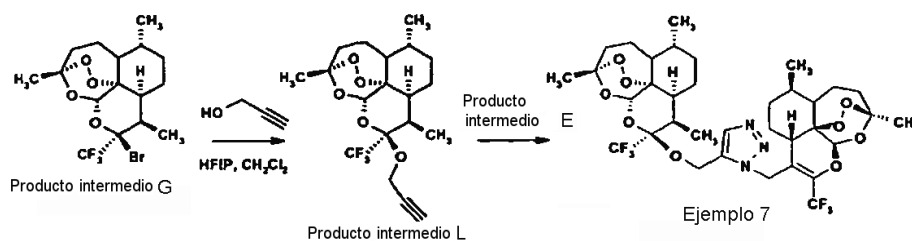
A una suspensión en el dimetilsulfóxido (DMSO) (4 ml) de NaH (60% en el aceite, 0,04 g, 1,0 mmoles, 1 eq.) se añade el alcohol propargílico (64 ml, 1,0 mmoles, 1 eq.); después de 5 minutos de agitación, se añade a esta mezcla, una solución de dimetilsulfóxido (2 ml) del producto intermedio A (0,41 g, 1,0 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas antes de la dilución con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución de hidrogenocarbonato de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 95:5); el producto intermedio K se aísla con un rendimiento del 80% (aceite incoloro, 0,31 g).

Acoplamiento de los productos intermedios J y K:



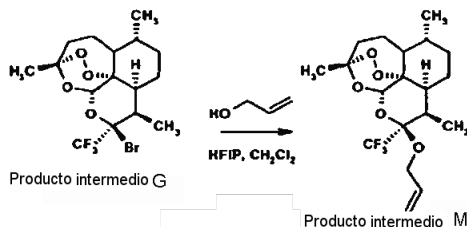
Una mezcla del producto intermedio J (0,063 g, 0,15 mmoles, 1 eq.) y del producto intermedio K (0,062 g, 0,15 mmoles, 1 eq.) se calienta a 90°C durante 4 horas en un tubo sellado. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 90:10 a 75:25); el compuesto 5, menos polar, y el compuesto 6 se aíslan con un rendimiento global del 68% (polvo blanco, respectivamente 0,035 g y 0,048 g).

Síntesis del compuesto 7

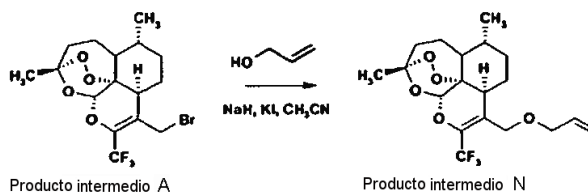


Etap 1: A una solución del producto intermedio G (0,207 g, 0,5 mol) en el diclorometano (3,5 ml) se añaden sucesivamente el alcohol propargílico (295 ml, 5,0 mmoles, 10 eq.) y el hexafluoroisopropanol (HFIP) (263 ml, 2,5 mmoles, 5 eq.). La mezcla de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la dilución con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 97:3); el producto intermedio L se aísla con un rendimiento del 68% (polvo blanco, 0,133 g).

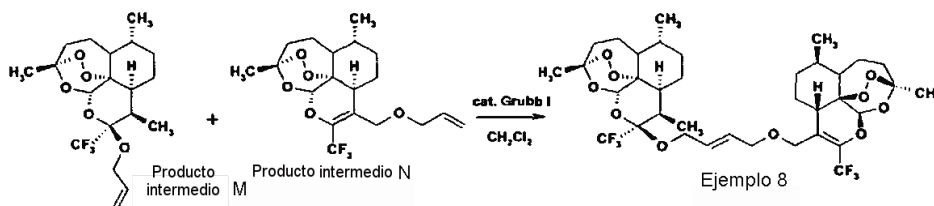
Etap 2: Se calienta a 90°C una mezcla del producto intermedio E (0,056 g, 0,15 mmoles, 1 eq.) y del producto intermedio L (0,058 g, 0,15 mmoles, 1 eq.) durante 16 horas en un tubo sellado. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 80:20); el compuesto 7 se aísla con un rendimiento global del 28% (polvo blanco, 0,032 g).

Síntesis del compuesto 8Síntesis del producto intermedio M:

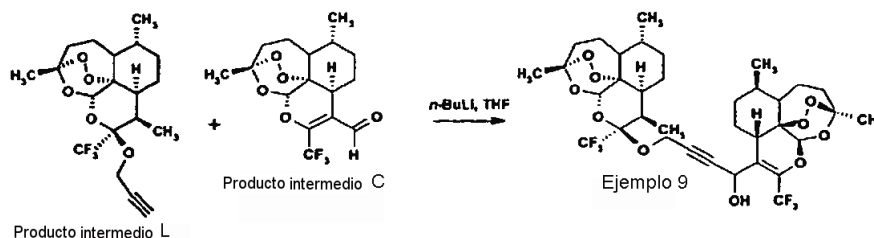
5 A una solución del producto intermedio G (0,5 g, 1,2 mmoles) en el diclorometano (7 ml) se añaden sucesivamente el alcohol alílico (823 μ l, 12,0 mmoles, 10 eq.) y el hexafluoroisopropanol (634 μ l, 6,0 mmoles, 5 eq.). La mezcla de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 4 horas antes de la dilución con diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución de hidrogenocarbonato de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Después
 10 de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 95:5); el producto intermedio M se aísla con un rendimiento cuantitativo (polvo blanco, 0,47 g).

Síntesis del producto intermedio N:

15 A una suspensión en el acetonitrilo (2 ml) de NaH (60% en el aceite, 0,11 g, 2,72 mmoles, 2,5 eq.) se añade el alcohol alílico (60 μ l, 0,87 mmoles); después de 5 minutos de agitación, se añade a esta mezcla una solución de acetonitrilo (2 ml) del producto intermedio A (0,45 g, 1,1 mmoles, 1,25 eq.) y de yoduro de potasio (en cantidad catalítica). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas antes de la dilución con el acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución de hidrogenocarbonato de sodio y se seca sobre sulfato
 20 de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 95:5 a 90:10); el producto intermedio N se aísla con un rendimiento del 34% (polvo blanco, 0,15 g).

Acoplamiento de los productos intermedios M y N:

A una solución de diclorometano (3 ml) de los productos intermedios M (0,147 g, 0,37 mmoles, 1 eq.) y N (0,146 g, 0,37 mmoles, 1 eq.) se añade el catalizador de Grubb de 1ª generación (cat. Grubb I) (0,031 g, 0,037 mmoles, 0,1 eq.). La mezcla se agita a 40°C durante 20 horas y después se enfría y se filtra sobre celita. Los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice
 30 (ciclohexano/acetato de etilo 95:5); el compuesto 8 se aísla con un rendimiento del 15% (polvo blanco, 0,043 g).

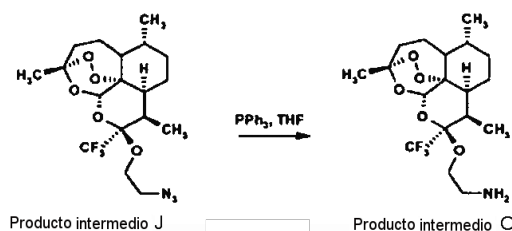
Síntesis del compuesto 9

35 A una solución del producto intermedio L (0,047 g, 0,12 mmoles) en el tetrahidrofurano (1 ml) a -78°C se añade gota

a gota el *n*-butil-litio (*n*-BuLi) (1,6 M en el hexano, 100 μ l, 0,16 mmoles, 1,3 eq.). Después de 20 minutos de agitación a -78°C , se añade una solución del producto intermedio C (0,042 g, 0,12 mmoles, 1 eq.) en el tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de reacción se sube después hasta temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. Después de la adición de una solución saturada de cloruro de amonio, se extrae la mezcla con diclorometano. La fase orgánica se seca después sobre sulfato de magnesio, se filtra y se condensa bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 85:15); el compuesto 9 se aísla con un rendimiento del 40% (polvo blanco, 0,035 g).

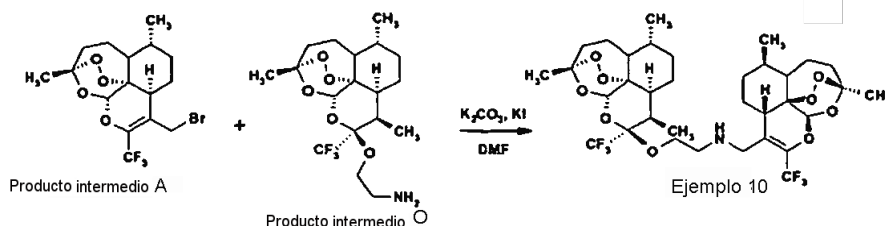
Síntesis del compuesto 10

Síntesis del producto intermedio O:



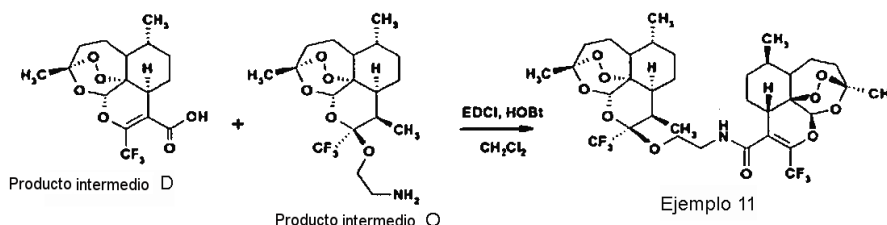
A una solución del producto intermedio J (0,19 g, 0,45 mol) en el tetrahidrofurano (4 ml) se añade la trifenilfosfina (PPh_3) (0,12 g, 0,45 mmoles, 1 eq.). Después de 24 horas a temperatura ambiente, se añaden 2 ml de agua y se mantiene la agitación durante 24 horas suplementarias. Después de la evaporación de los disolventes bajo presión reducida, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 100:0 a 94:6); el producto intermedio O se aísla con un rendimiento del 42% (polvo blanco, 0,075 g).

Acoplamiento de los productos intermedios A y O:

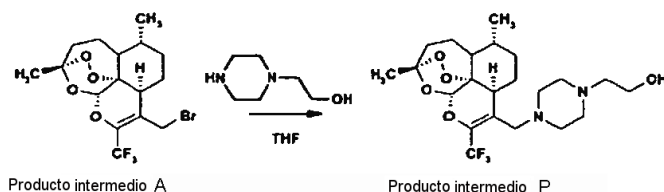


A una solución del producto intermedio A (0,070 g, 0,17 mmoles) en la dimetilformamida (DMF) (0,5 ml) se añaden el carbonato de potasio (0,052 g, 0,37 mmoles, 2,2 eq.) y el yoduro de potasio (en cantidad catalítica). Después de 10 minutos de agitación, se añade una solución del producto intermedio O en dimetilformamida (0,5 ml). La mezcla de reacción se calienta entonces a 70°C durante 2,5 horas. Después de volver a temperatura ambiente, se añaden agua y acetato de etilo al medio. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación de los disolventes bajo presión reducida, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 100:0 a 85:15); el compuesto 10 se aísla con un rendimiento del 34% (polvo amarillo pálido, 0,042 g).

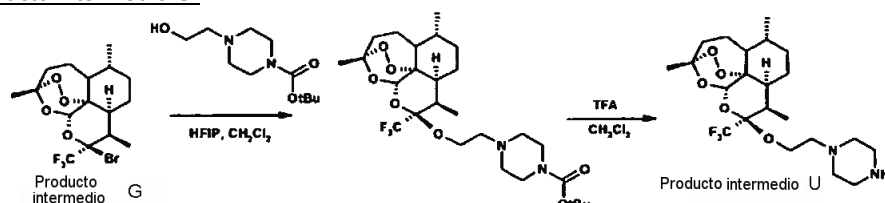
Síntesis del compuesto 11



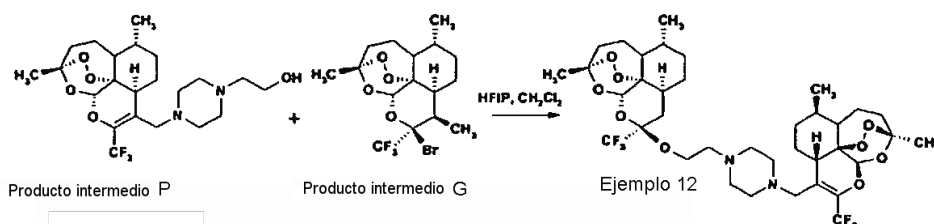
A una solución del producto intermedio D (0,11 g, 0,30 mmoles) en el diclorometano (5 ml) se añaden clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,17 g, 0,91 mmoles, 3 eq.) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,12 g, 0,91 mmoles, 3 eq.). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añade una solución del producto intermedio O (0,12 g, 0,30 mmoles, 1 eq.) en el diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de agua, la mezcla se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 99:1 a 97:3); el compuesto 11 se aísla con un rendimiento del 7% (polvo blanco, 0,016 g).

Síntesis de los compuestos 12 y 20Síntesis del producto intermedio P:

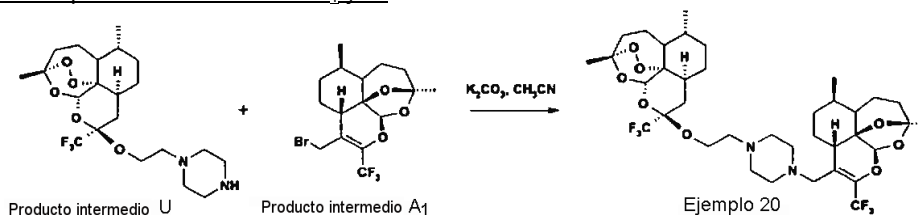
- 5 A una solución del producto intermedio A (1 g, 2,4 mmoles) en el tetrahidrofurano (15 ml) a 0°C se añade la *N*-(2-hidroxietil)piperazina (1,19 ml, 9,7 mmoles, 4 eq.). El medio de reacción se agita a 0°C durante 4 horas. Después de la adición de agua, la mezcla se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 97:3 a 94:6); el producto intermedio P se aísla con un rendimiento del 84% (polvo amarillo, 0,92 g).

Síntesis del producto intermedio U:

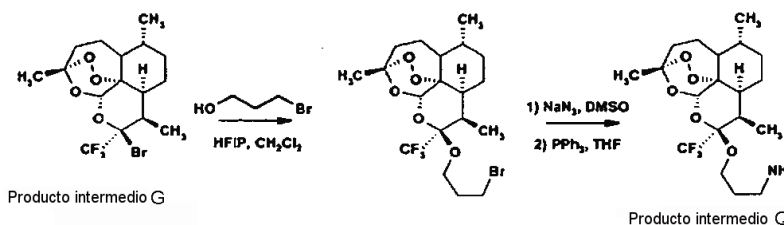
- 15 A una solución del producto intermedio G (0,60 g, 1,44 mmoles) en el diclorometano (6,0 ml) se añaden sucesivamente la *N*-Boc-4-(2-hidroxietil)-piperazina (1,66 g, 7,22 mmoles, 5 eq.) y el hexafluoroisopropanol (HFIP) (0,76 ml, 7,22 mmoles, 5 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La fase orgánica se lava con una solución de hidrogenocarbonato de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 80:20). El compuesto esperado, aislado con un rendimiento del 22% (polvo blanco, 0,18 g), se pone en disolución en el diclorometano (2,0 ml) a la cual se añade ácido trifluoroacético (TFA) (0,75 ml). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se concentra bajo presión reducida. El residuo se diluye en el diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y una solución saturada de cloruro de sodio, y después se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco acuoso 95:5:0,5); el producto intermedio U se aísla con un rendimiento del 61% (polvo blanco, 0,095 g).

Acoplamiento de los productos intermedios G y P:

- 35 A una solución del producto intermedio G (0,1 g, 0,24 mmoles) en el diclorometano (1,5 ml) se añaden sucesivamente el producto intermedio P (0,22 g, 0,48 mmoles, 2 eq.) y el hexafluoroisopropanol (127 µl, 1,2 mmoles, 5 eq.). La mezcla de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la dilución con diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución de hidrogenocarbonato de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 95:5 a 80:20); el compuesto 12 se aísla con un rendimiento del 6% (polvo amarillo pálido, 0,022 g).

Acoplamiento de los productos intermedios A₁ y U:

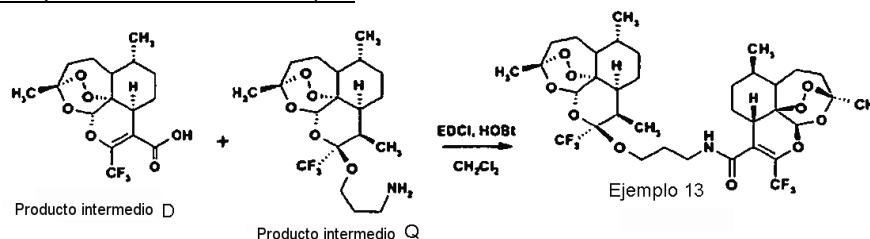
A una solución del producto intermedio U (0,35 g, 0,76 mmoles) en el acetonitrilo (5,0 ml) se añaden carbonato de potasio (0,21 g, 1,51 mmoles, 2 eq.) y el producto intermedio A₁ (0,30 g, 0,76 mmoles, 1 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente antes de la dilución en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, y después se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 97,5:2,5 a 92:8); el compuesto 20 se aísla con un rendimiento del 88% (espuma blanca, 0,52 g).

Síntesis del compuesto 13Síntesis del producto intermedio Q:

Etapa 1: A una solución del producto intermedio G (1,0 g, 2,41 mmoles) en el diclorometano (14 ml) se añaden sucesivamente el 2-bromo-propanol (2,77 ml, 24,1 mmoles, 10 eq.) y el hexafluoroisopropanol (HFIP) (1,27 ml, 12,0 mmoles, 5 eq.). La mezcla de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 2,5 horas antes de la dilución con diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución de hidrogenocarbonato de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 95:5); el producto intermedio bromado se aísla con un rendimiento del 55% (aceite claro, 0,63 g).

Etapa 2: A una solución del producto intermedio bromado (0,63 g, 1,38 mmoles) en el dimetilsulfóxido (12 ml) se añade la azida de sodio (0,18 g, 2,75 mmoles, 2 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de la dilución con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida y el producto intermedio azida, obtenido cuantitativamente, se utiliza directamente en la etapa siguiente (polvo blanco).

Etapa 3: A una solución del producto intermedio azida (0,60 g, 1,38 mmoles) en el tetrahidrofurano (6 ml) se añade la trifenilfosfina (0,36 g, 1,38 mmoles, 1 eq.). Después de 24 horas a temperatura ambiente, se añaden 2 ml de agua y la agitación se mantiene durante 24 horas suplementarias. Después de la evaporación de los disolventes bajo presión reducida, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 100:0 a 85:15 y después diclorometano/metanol 99:1 a 70:30); el producto intermedio Q se aísla con un rendimiento del 62% (polvo blanco, 0,35 g).

Acoplamiento de los productos intermedios D y Q:

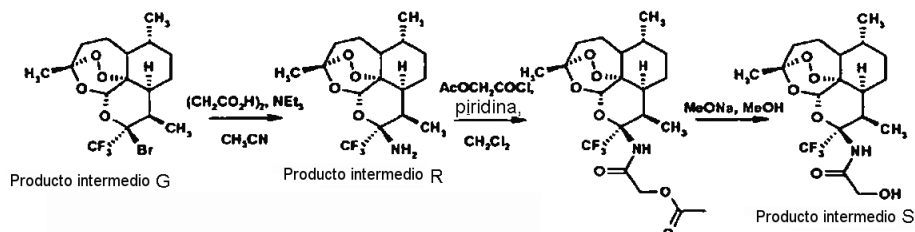
A una solución del producto intermedio D (0,27 g, 0,74 mmoles) en el diclorometano (10 ml) se añaden EDCI (0,43 g, 2,24 mmoles, 3 eq.) y HOBT (0,30 g, 2,24 mmoles, 3 eq.). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añade una solución del producto intermedio Q (0,30 g, 0,74 mmoles, 1 eq.) en el diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de agua, la mezcla se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución saturada de

cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 90:10 a 80:20); el compuesto 13 se aísla con un rendimiento del 59% (polvo blanco, 0,335 g).

5

Síntesis del compuesto 14

Síntesis del producto intermedio S:

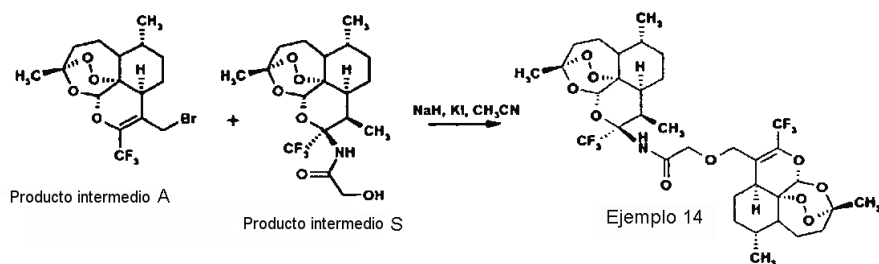


Etapa 1: A una solución del producto intermedio G (1,0 g, 2,41 mmoles) en el acetonitrilo (10 ml) se añaden el ácido succínico (2,84 g, 24,1 mmoles, 10 eq.) y la trietilamina (1,69 ml, 12,0 mmoles, 5 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 96 horas a temperatura ambiente. Se añade una solución de hidrogenocarbonato de sodio y se realiza la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lava después con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se condensa bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 95:5 a 90:10); el producto intermedio R se aísla con un rendimiento del 33% (polvo beige, 0,28 g).

Etapa 2: A una solución del producto intermedio R (0,1 g, 0,28 mmoles) en el diclorometano (2,5 ml) se añaden el cloruro de acetoxiacetilo (40 μ l, 0,37 mmoles, 1,3 eq.) y la piridina (30 μ l, 0,37 mmoles, 1,3 eq.). Después de 24 horas a temperatura ambiente, se realiza una nueva adición de cloruro de acilo (1,3 eq.) y de piridina (1,3 eq.) y el medio de reacción se agita durante 6 horas suplementarias. Se añade una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se condensa bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 95:5 a 92,5:7,5); el producto intermedio acetoxi se aísla con un rendimiento del 44% (polvo blanco, 0,055 g).

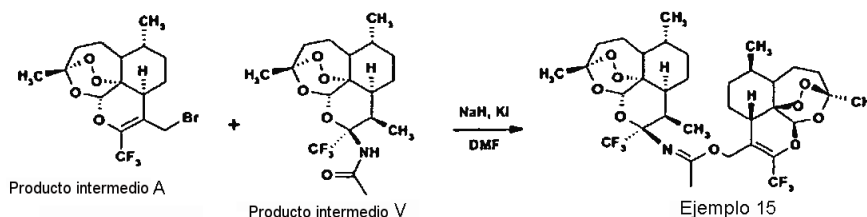
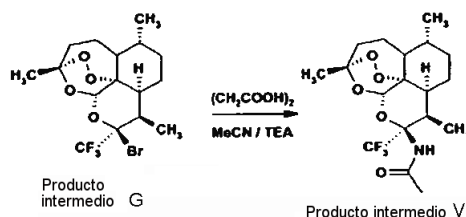
Etapa 3: A una solución del producto intermedio acetoxi (0,053 g, 0,117 mmoles) en el metanol (2 ml) a 0°C se añade una solución de metanolato de sodio (0,010 g, 0,176 mmoles) en metanol (0,5 ml). Después de 1 hora de agitación a 0°C, el medio se diluye con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca después sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se condensa bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 90:10 a 85:15); el producto intermedio S se aísla con un rendimiento del 94% (aceite incoloro, 0,045 g).

Acoplamiento de los productos intermedios A y S:



A una solución del producto intermedio S (0,04 g, 0,1 mmoles) en el acetonitrilo (2 ml) se añade el hidruro de sodio (60% en el aceite, 0,01 g, 0,25 mmoles, 2,5 eq.). Después de 5 minutos de agitación, se añade una solución del producto intermedio A (0,05 g, 0,12 mmoles, 1,2 eq.) y de yoduro de potasio (en cantidad catalítica) en el acetonitrilo (1 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 horas (adiciones renovadas de hidruro de sodio (2,5 eq.)). Después de la adición de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se realiza la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se seca después sobre sulfato de magnesio, se filtra y se condensa bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 85:15 a 75:25); el compuesto 14 se aísla con un rendimiento del 21% (polvo blanco, 0,016 g).

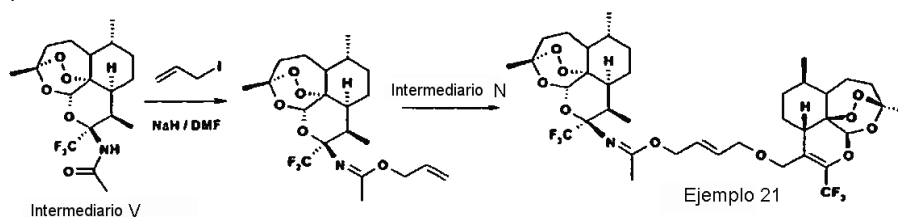
45

Síntesis del compuesto 15Síntesis del producto intermedio V:

- 5 A una solución del producto intermedio G (1,47 g, 3,5 mmoles, 1 eq.) en el acetonitrilo se añaden sucesivamente y a temperatura ambiente, el ácido succínico (4,19 g, 35,5 mmoles, 10 eq.) y la trietilamina (1,80 g, 17,7 mmoles, 5 eq.). Después de 3 días de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye con acetato de etilo (60 ml) y se lava con una solución saturada de NaHCO₃ (30 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice con un gradiente de eluyente (ciclohexano/acetato de etilo: 100 a 40/60). El producto intermedio V se obtiene con un
- 10 rendimiento del 30% (401 mg).

Acoplamiento de los productos intermedios A y V:

- 15 A una solución del producto intermedio V (0,1 g, 0,25 mmoles) en la dimetilformamida (1,2 ml) a 0°C, se añade el hidruro de sodio (60% en el aceite, 0,02 g, 0,51 mmoles, 2 eq.). Después de 5 minutos de agitación, se añaden el producto intermedio A (0,21 g, 0,51 mmoles, 2 eq.) y de yoduro de potasio (0,01 g, 0,05 mmoles, 0,2 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la hidrólisis con una solución saturada de cloruro de sodio, la mezcla de reacción se extrae con dietiléter y después la fase orgánica se seca sobre sulfato de
- 20 magnesio, se filtra y se condensa bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/dietiléter 98: 2 a 90: 10); el compuesto 15 se aísla con un rendimiento del 40% (polvo blanco, 0,073 g).

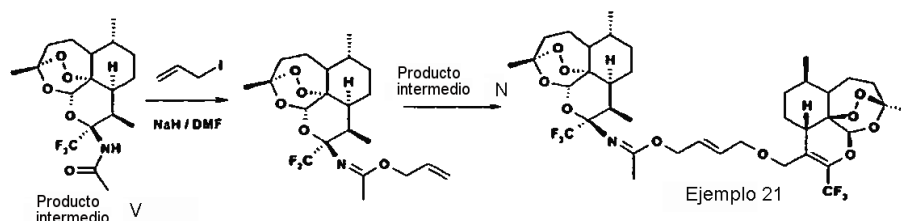
Síntesis del compuesto 21

- 25 Etapa 1: A una solución del producto intermedio V (250 mg, 0,635 mmoles) en la dimetilformamida (DMF) anhidra (4 ml) se añade a 0°C el hidruro de sodio (76 mg, 1,9 mmoles, 3 eq.) y después el yoduro alílico (174 μ l, 1,9 mmoles, 3 eq.). El medio de reacción se deja volver hasta temperatura ambiente. Después de 4h30 de agitación, se hidroliza con una solución de NaCl saturada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y después se evapora bajo presión reducida. El O-aliil-iminoéter (277 mg, 80%) se obtiene después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de eluyente (éter de petróleo/éter dietílico: 98/2 a 95/5).
- 30

- Etapa 2: A una solución del producto intermedio N (131 mg, 0,335 mmoles, 0,8 eq.) en el diclorometano (1,6 ml) se añade el O-aliil-iminoéter (174 mg, 0,401 mmoles, 1 eq.) aislado anteriormente, y después el catalizador de Grubb de 1ª generación (33 mg, 0,043 mmoles, 0,1 eq.). Después de 23h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra sobre sílice y después se concentra bajo presión reducida. El compuesto 21 (47 mg, 15%) se obtiene después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de eluyente (ciclohexano/acetato de etilo: 100 a 85/15).
- 35

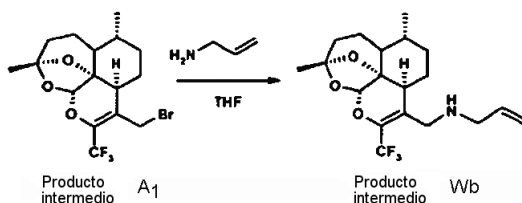
Síntesis de los compuestos 22, 23 y 24

Síntesis del producto intermedio Wa:



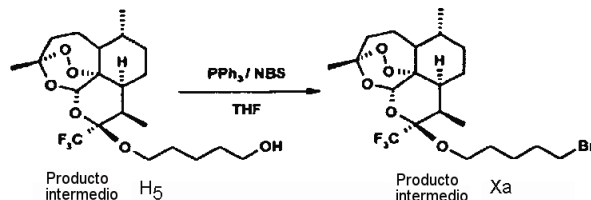
- 5 Una solución del producto intermedio A (100 mg, 0,241 mmoles) en THF anhidro (1,2 ml) se añade durante 45 minutos, a 0°C y bajo argón, a una solución de metilamina [8,03 M en etanol (300 ml, 2,41 mmoles, 10 eq.)] en tetrahidrofurano (THF) anhidro (12,5 ml). Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, la reacción se diluye en éter dietílico y se lava con una solución de NaCl saturada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El producto bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de eluyente (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20 a 10/90). El producto intermedio Wa se obtiene con el
- 10 85% de rendimiento (75 mg).

Síntesis del producto intermedio Wb:



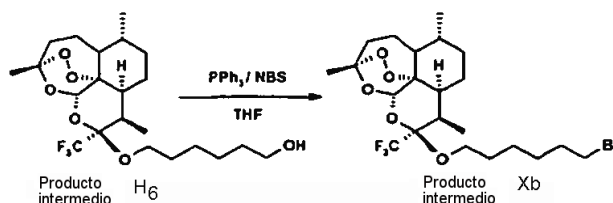
- 15 El producto intermedio Wb se obtiene según el mismo procedimiento con un rendimiento del 47% mediante reacción del producto intermedio A₁ con la alilamina.

Síntesis del producto intermedio Xa:

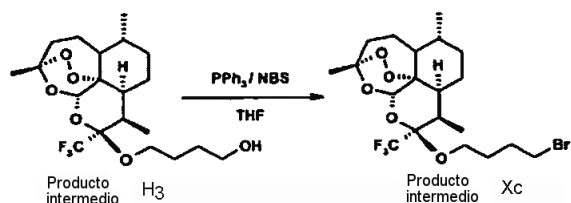


- 20 A una solución del producto intermedio H₅ (110 mg, 0,250 mmoles) en el THF anhidro (1 ml), a -15 °C y bajo argón, se añade la trifenilfosfina (78 mg, 0,301 mmoles, 1,2 eq.) y después la *N*-bromosuccinimida (NBS) (67 mg, 0,376 mmoles, 1,5 eq.). El medio de reacción se deja subir hasta la temperatura ambiente. Después de 1 h de agitación suplementaria, la reacción se diluye en éter dietílico y se lava con una solución de NaCl saturada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El producto bruto de reacción se
- 25 purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de eluyente (ciclohexano/acetato de etilo 100 a 95:5). El producto intermedio Xa se obtiene con el 75% de rendimiento (92 mg).

Síntesis del producto intermedio Xb:

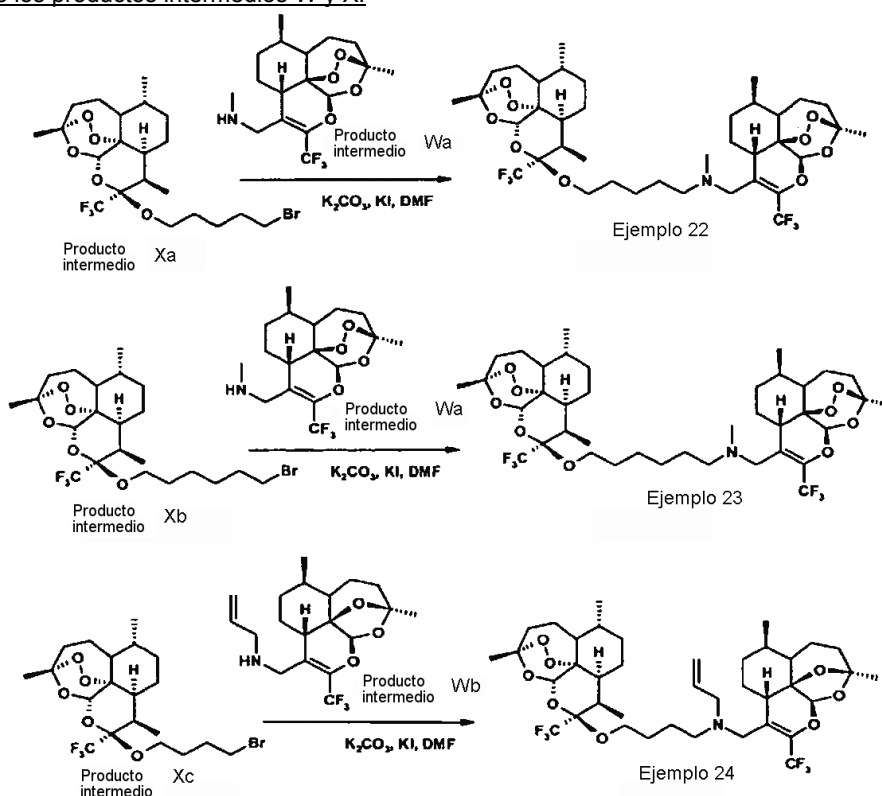


- 30 El producto intermedio Xb se obtiene según el mismo procedimiento con un rendimiento del 89% a partir del producto intermedio H₆.

Síntesis del producto intermedio Xc:

El producto intermedio Xc se obtiene según el mismo procedimiento con un rendimiento de 86% a partir del producto intermedio H₃.

5

Acoplamiento de los productos intermedios W y X:

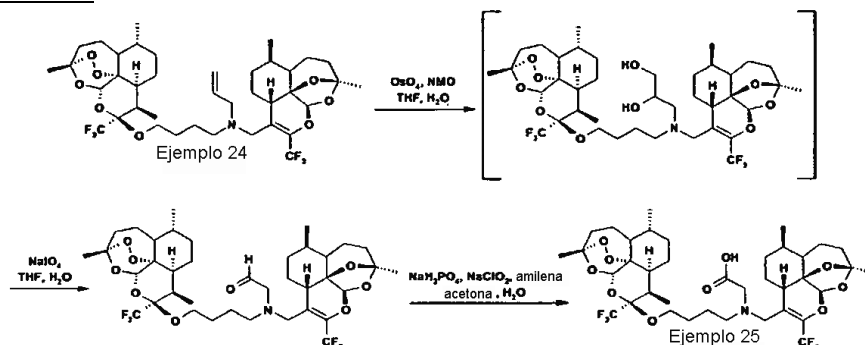
A una solución del producto intermedio Xa (93 mg, 0,186 mmoles) en el DMF anhidro (1,6 ml) se añaden, a temperatura ambiente y bajo argón, el yoduro de potasio (34 mg, 0,204 mmoles, 1,1 eq.), el carbonato de potasio (57 mg, 0,411 mmoles, 2,2 eq.) y después el producto intermedio Wa (74 mg, 0,203 mmoles, 1,0 eq.) en solución en el DMF anhidro (1,0 ml). El medio de reacción se calienta a 75°C durante 1 h 30. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (5ml), se lava con una solución de $NaHCO_3$ saturada (5 ml) y después con una solución de $NaCl$ saturada (5 ml). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y después se evapora bajo presión reducida. El producto bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de eluyente (ciclohexano/acetato de etilo: 100 a 92/8). El compuesto 22 se obtiene con el 70% de rendimiento (105 mg).

15

El compuesto 23 se obtiene con un rendimiento del 18% siguiendo el mismo procedimiento, por acoplamiento del producto intermedio Wa con el producto intermedio Xb.

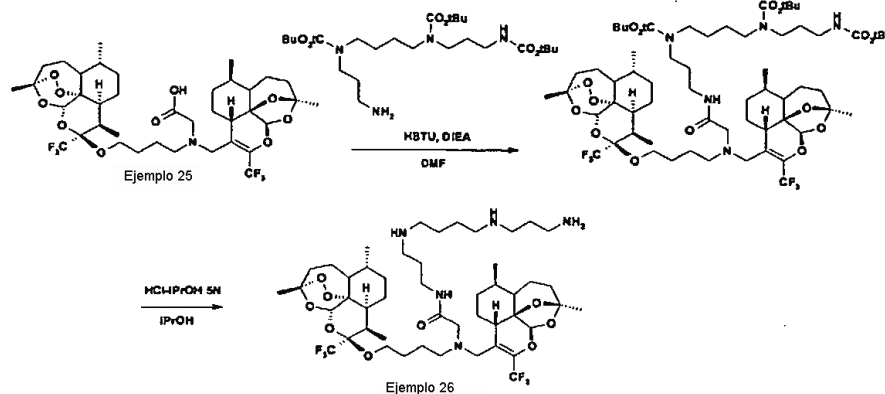
El compuesto 24 se obtiene con un rendimiento del 76% siguiendo el mismo procedimiento, por acoplamiento del producto intermedio Wb con el producto intermedio Xc.

20

Síntesis del compuesto 25

Etapa 1: A una solución del compuesto 24 (0,4 g, 0,51 mmoles) en tetrahidrofurano (20,0 ml) y agua (5,0 ml) se añaden OsO_4 (0,98 ml, 0,15 mmoles, 0,3 eq.) y óxido de N-metilmorfolina (NMO) (78,1 mg, 0,67 mmoles, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se añaden agua (15,0 ml) y NaIO_4 (0,55 g, 2,56 mmoles, 10 eq.), y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, antes de ser diluida mediante adición de agua y de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de tiosulfato de sodio, una solución saturada de cloruro de sodio, y después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida.

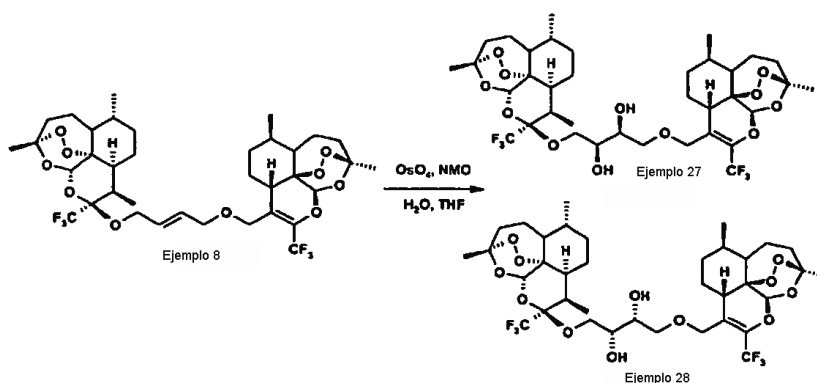
Etapa 2: A una solución del aldehído crudo anteriormente formada (0,44 g, 0,57 mmoles) en acetona (15,0 ml) y agua (8,0 ml) se añaden fosfato de sodio (0,23 g, 1,70 mmoles, 3 eq.), amileno (0,27 ml, 2,55 mmoles, 4,5 eq.) y clorito de sodio (0,15 g, 1,70 mmoles, 3 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas antes de ser diluida en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, y después se secan sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol 50:50). El compuesto 25 se obtiene con un rendimiento del 18% (goma beige, 0,082 g).

Síntesis del compuesto 26

Etapa 1: A una solución de 26 (0,07 g, 0,089 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) se añaden la poliamina (0,045 g, 0,089 mmoles, 1 eq.), el hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) (0,044 g, 0,12 mmoles, 1,3 eq.) y la diisopropiletilamina (DIEA) (0,04 ml, 0,22 mmoles, 2,5 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 6 horas a temperatura ambiente antes de ser diluida en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, y después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 90:10 a 70:30); el producto esperado se obtiene con un rendimiento del 44% (0,050 g).

Etapa 2: A una solución del producto intermedio obtenido anteriormente (0,05 g, 0,039 mmoles) en isopropanol (3,0 ml) se añade una solución de ácido clorhídrico 5N en el isopropanol (1,0 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentra bajo presión reducida. El compuesto 26 se obtiene con un rendimiento del 39% en forma de clorhidrato (sólido blanco, 0,015 g).

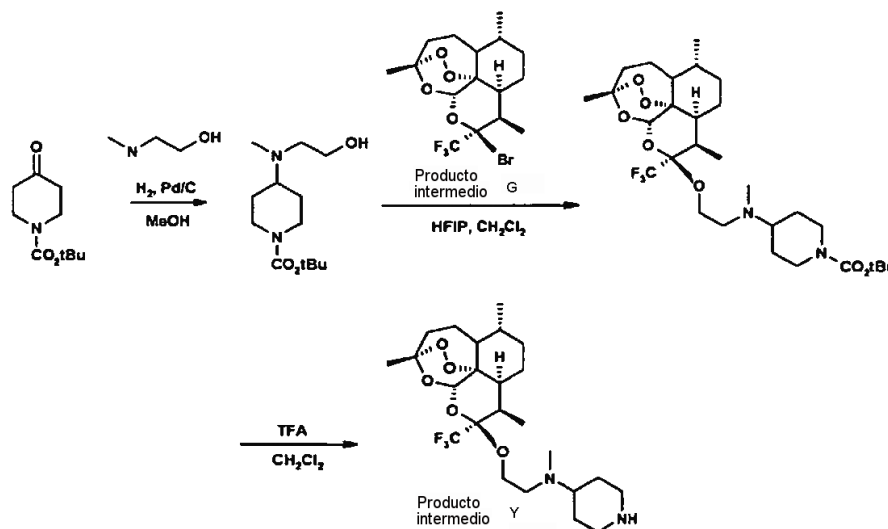
Síntesis de los compuestos 27 y 28



A una solución del compuesto 8 (0,11 g, 0,14 mmoles) en tetrahidrofurano (3,5 ml) y agua (0,9 ml) se añaden OsO_4 (0,36 ml, 0,042 mmoles, 0,3 eq.) y NMO (25 mg, 0,2 mmoles, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La fase orgánica se lava con una solución saturada de tiosulfato de sodio, una solución saturada de cloruro de sodio, y después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. La mezcla bruta se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 100:0 a 70:30). El compuesto 27 se obtiene con un rendimiento del 36% (espuma beige, 0,041 g). El compuesto 28 se obtiene con un rendimiento del 13% (espuma beige, 0,015 g).

10 Síntesis del compuesto 29

Síntesis del producto intermedio Y

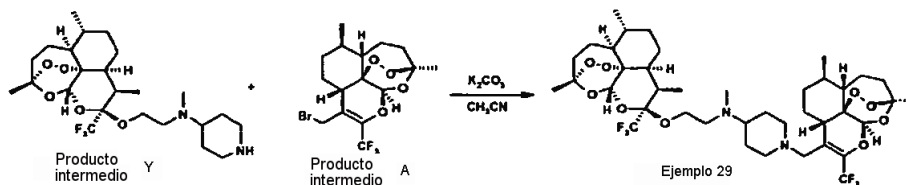


Etapas 1: A una solución de *N*-Boc-piperidona (5,0 g, 0,025 mol) en metanol (85 ml) se añaden 2-*N*-metilaminoetanol (7,0 ml, 0,087 mol, 3,5 eq.) y Pd/C (0,7 g). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La mezcla se filtra entonces sobre celita, y los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto se purifica entonces por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 85:15). El producto intermedio esperado se obtiene con el 97% de rendimiento (aceite amarillo, 6,4 g).

Etapas 2: Una solución del producto intermedio G (1,0 g, 2,42 mmoles), del producto intermedio anteriormente formado (6,4 g, 25,6 mmoles) y de hexafluoroisopropanol (HFIP) (1,9 ml, 18,1 mmoles) se agita a temperatura ambiente durante 14 días. Los disolventes se evaporan entonces bajo presión reducida, y el producto bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 100:0 a 97:3). El producto intermedio esperado se obtiene con un rendimiento del 15% (0,21 g).

Etapas 3: A una solución del producto intermedio anteriormente formado (0,21 g, 0,36 mmoles) en el diclorometano (2,0 ml) se añade ácido trifluoroacético (TFA) (0,6 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se basicifica mediante la adición de una disolución acuosa de carbonato de potasio. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se evapora bajo presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco acuoso 80:20:1 a 70:30:1); el producto intermedio Y se obtiene con un rendimiento del 42% (aceite amarillo, 0,074 g).

Acoplamiento de los productos intermedios A y Y



A una disolución de producto intermedio Y (0,074 g, 0,15 mmoles) en el acetonitrilo (1,0 ml) se añaden carbonato de potasio (0,023 g, 0,16 mmoles, 1,1 eq.) y el producto intermedio A (0,068 g, 0,16 mmoles, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se agita y se calienta a 90°C durante 18 h. La mezcla se enfría entonces hasta temperatura ambiente y se diluye en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, y después se secan sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 60:40 a 40:60); el compuesto 29 se obtiene con un rendimiento del 7% (sólido blanco, 0,008 g).

EJEMPLO 2: Actividad citotóxica de los compuestos de la invención

La actividad citotóxica de los compuestos según la invención se ha evaluado midiendo la inhibición de la proliferación celular de progenies tumorales de origen humano, tal como la progenie A549 (pulmón) y la progenie Namalwa (linfoma). Esta actividad se expresa por IC₅₀, concentración de producto ensayado capaz de inhibir al 50% la proliferación celular. El método utilizado es la medición por luminiscencia de ATP residual después de 72 horas de incubación utilizando el kit "ATPLite[®]" comercializado por Perkin Elmer, como se describe en la publicación siguiente: "Measurement of cytotoxicity by ATP - based luminescence assay in primary cell cultures and cell lines". I.A. Cree, P.E. Andreotti, *Toxicology in Vitro*, 11, 553-6, (1997).

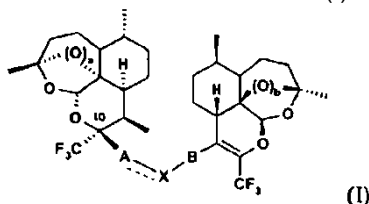
A título de ejemplo, las propiedades citotóxicas de algunos compuestos de la invención evaluados sobre las protgenies A549 y Namalwa, se detallan en la tabla siguiente:

Producto	IC ₅₀ (expresada en nM)	
	A549	Namalwa
<u>1</u>	5,2	6,8
<u>2</u>	25	27
<u>3</u>	6,7	5,5
<u>4</u>	27	19
<u>7</u>	45	30
<u>8</u>	27	13
<u>10</u>	27	19
<u>16</u>	19	42
<u>17</u>	62	130
<u>21</u>	30	35
<u>22</u>	46	83
<u>28</u>	22	21

Teniendo en cuenta estas propiedades citotóxicas, los compuestos de la invención se pueden utilizar en terapéutica humana en el tratamiento de la patología cancerosa. Las preparaciones farmacéuticas que contienen estos principios activos pueden ser conformadas para la administración en particular por vía oral, intravenosa o subcutánea.

REIVINDICACIONES

1. Derivado dimérico de la artemisinina 10-trifluorometilada de fórmula (I):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,

para el que:

- a y b representan, independientemente uno del otro, 1 o 2, pero pueden representar 1 al mismo tiempo,
- A representa:
 - o un heteroátomo seleccionado de entre un átomo de nitrógeno, de oxígeno y de azufre, estando el átomo de nitrógeno eventualmente sustituido por un radical R1 seleccionado de entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆), heterociclo-alquilo (C₁-C₆), arilo eventualmente sustituido, heteroarilo eventualmente sustituido, -COR₂, -CO₂R₂, -C(O)NR₂R₂bis, -SO₂R₂, -CH₂C(O)OR₂ y -CH₂C(O)NR₂R₂bis,
 - representando R₂ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), poliamino eventualmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈), aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆), arilo eventualmente sustituido o heteroarilo eventualmente sustituido, y
 - representando R₂bis un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), o
 - o un heterociclo saturado que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados de entre los átomos de oxígeno, de azufre y de nitrógeno, de los cuales por lo menos un átomo de nitrógeno está unido al carbono 10,
- --- representa un enlace simple cuando A representa un átomo de oxígeno o de azufre o un heterociclo, o representa un enlace simple o un doble enlace cuando A representa un átomo de nitrógeno, estando dicho átomo de nitrógeno sustituido por un radical R1 tal como se ha definido anteriormente cuando --- representa un enlace simple,
- B representa un grupo -CH₂-Y-, -C(=O)-Y- o -CH(OR₃)-, representando Y O, S, N-R1 o un heterociclo, siendo R1 tal como se ha definido anteriormente, y representando R₃ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo (C₁-C₆), y
- X representa:
 - cuando --- representa un doble enlace:
 - o un grupo =C(X1)-(O-X₂)_c-, representando X1 y X2, independientemente uno del otro, un grupo alquilo (C₁-C₆) o alquenilo (C₂-C₆), y representando c 0 o 1, o
 - cuando --- representa un enlace simple:
 - o un grupo alquilo (C₁-C₆) eventualmente sustituido por uno o varios grupos OH; alquenilo (C₂-C₆); alquinilo (C₂-C₆); [alquilo (C₁-C₆)]_n-cicloalquil (C₃-C₈)-[alquilo (C₁-C₆)]_p; [alquilo (C₁-C₆)]_n-heterociclo-[alquilo (C₁-C₆)]_p; [alquilo (C₁-C₆)]_n-arilo-[alquilo (C₁-C₆)]_p; [alquilo (C₁-C₆)]_n-heteroaril-[alquilo (C₁-C₆)]_p; representando n y p, independientemente uno del otro, 0 o 1,
 - o un grupo -CO-(CH₂)_q- o -CO-(CH₂)_q-CO- para el cual q representa un número entero igual a 1, 2, 3 o 4, o
 - o un grupo -CO_r-(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-CO_u- para el cual r y u representan, independientemente uno del otro, un número entero igual a 0 o 1,

s y t representan, independientemente uno del otro, un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4, y

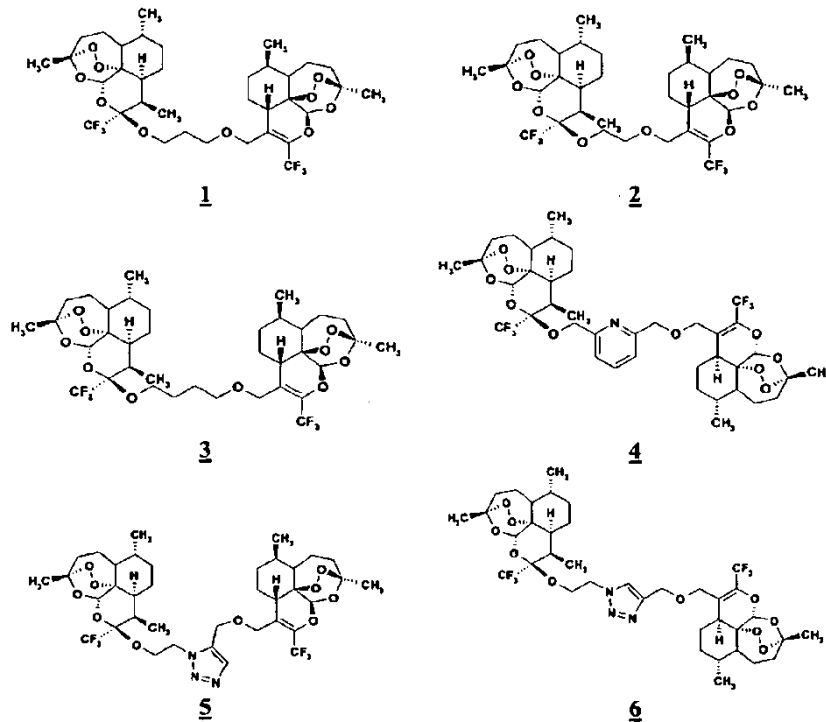
Z representa un grupo -S-, -S-S-, -SO-, -SO₂-, -Se-Se-, -O-P(O)(OR₃)-O-, -NR₁-, cicloalquilo, arilo o heteroarilo (C₃-C₈), siendo R₁ y R₃ tales como se han definido anteriormente.

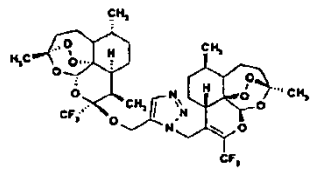
5 2. Derivado dimérico según la reivindicación 1, caracterizado porque A representa un átomo de oxígeno o de nitrógeno.

10 3. Derivado dimérico según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque B representa un grupo -CH₂O-, -CH₂NR₁-, -C(=O)NR₁-, -CH(OR₃)- y -CH₂-(heterociclo)-, siendo R₁ y R₃ tales como se han definido en la reivindicación 1.

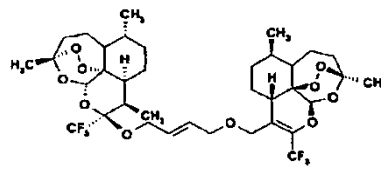
15 4. Derivado dimérico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque $\overline{\text{---}}$ representa un enlace simple y X representa un grupo alquilo (C₁-C₆), alqueniilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₆)-heteroaril-alquilo (C₁-C₆), -(CH₂)_q-NR₁- o -CO-(CH₂)_q-, siendo q tal como se ha definido en la reivindicación 1.

20 5. Derivado dimérico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se selecciona de entre los compuestos siguientes:

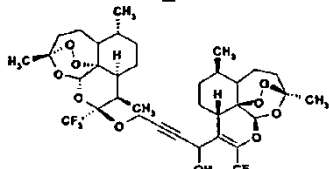




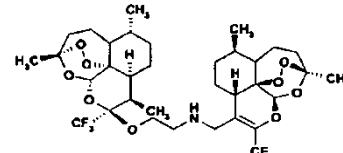
7



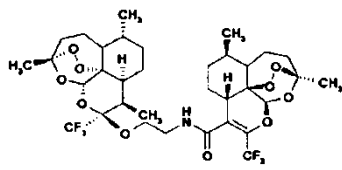
8



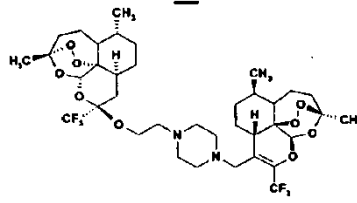
9



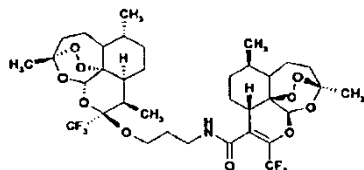
10



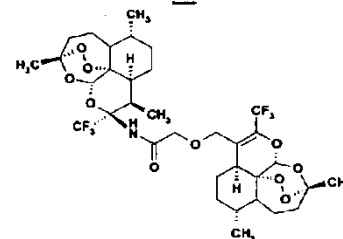
11



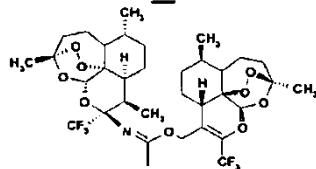
12



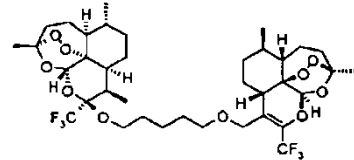
13



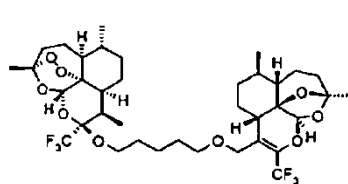
14



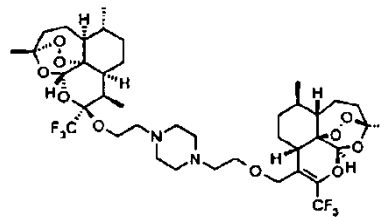
15

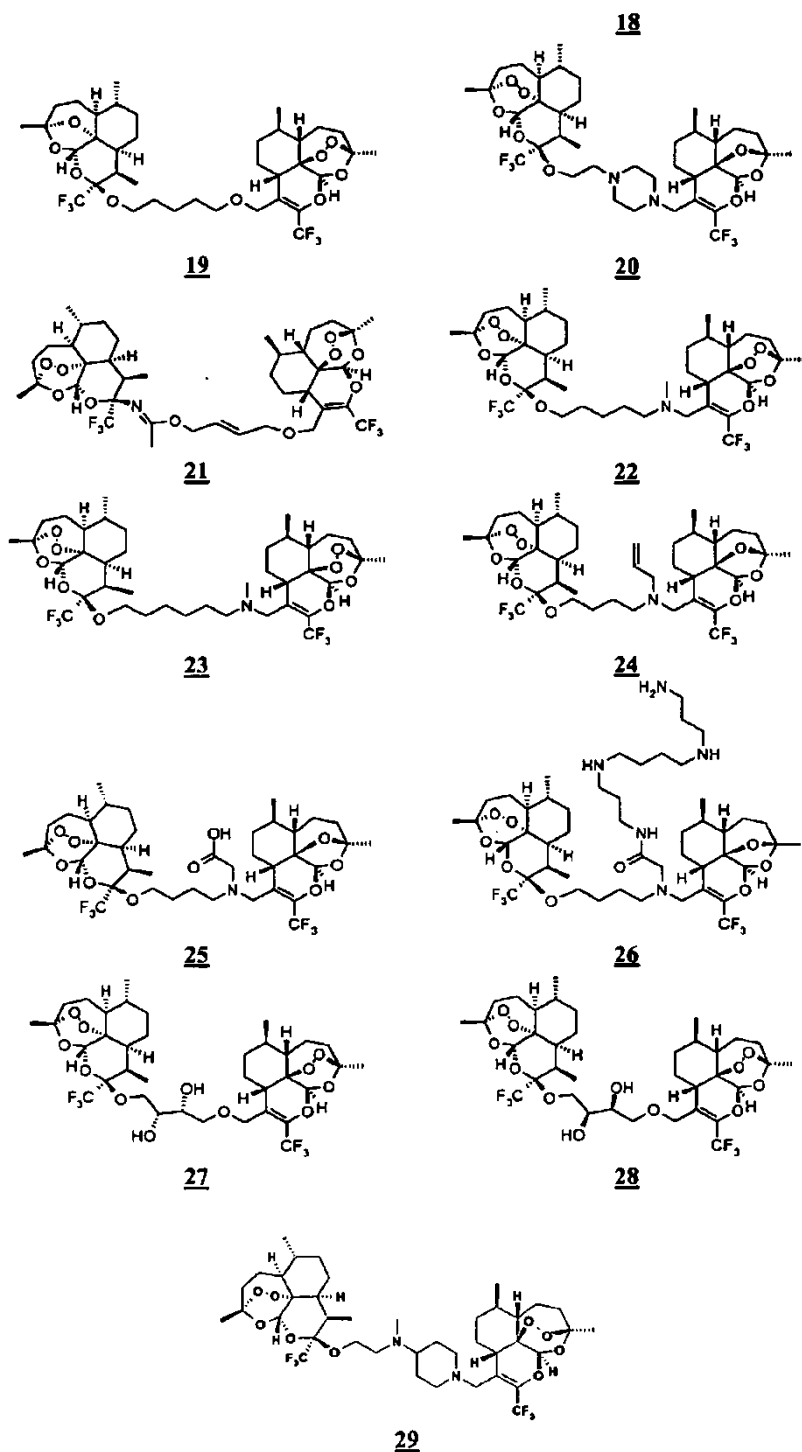


16



17





5 6. Derivado dimérico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización como medicamento, destinado en particular al tratamiento del cáncer.

7. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un derivado dimérico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque comprende además por lo menos otro principio activo, seleccionado ventajosamente de entre los agentes anticancerosos tales como la 6-mercaptopurina, la fludarabina, la cladribina, la pentostatina, la citarabina, el 5-fluorouracilo, la gemcitabina, el metotrexato, el raltitrexed, el irinotecán, el topotecán, el etopósido, la daunorubicina, la doxorubicina, la epirubicina, la idarubicina, la pirarubicina, la mitoxantrona, la clometina, la ciclofosfamida, la ifosfamida, el melfalano, el clorambucilo, el

busulfano, la carmustina, la fotemustina, la estreptozocina, el carboplatina, el cisplatino, el oxaliplatino, la procarbazona, la dacarbazina, la bleomicina, la vinblastina, la vincristina, la vindesina, la vinorelbina, el paclitaxel, el docetaxel, la L-asparaginasa, la flutamida, la nilutamida, la bicalutamida, el acetato de ciproterona, la triptorelina, la leuprorelina, la goserelina, la buserelina, el formestano, la aminoglutetimida, el anastrozol, el letrozol, el tamoxifeno, la ocreotída y la lanreotída.

9. Composición farmacéutica que comprende:

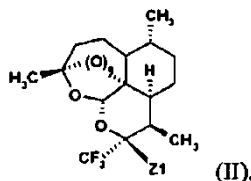
- (i) por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y
- (ii) por lo menos otro principio activo,

como productos de combinación para una utilización simultánea, separada o espaciada en el tiempo.

10. Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque el (los) principio(s) activo(s) se selecciona(n) de entre los agentes anticancerosos tales como la 6-mercaptopurina, la fludarabina, la cladribina, la pentostatina, la citarabina, el 5-fluorouracilo, la gemcitabina, el metotrexato, el raltitrexed, el irinotecán, el topotecán, el etopósido, la daunorubicina, la doxorubicina, la epirubicina, la idarubicina, la pirarubicina, la mitoxantrona, la clormetina, la ciclofosfamida, la ifosfamida, el melfalano, el clorambucilo, el busulfano, la carmustina, la fotemustina, la estreptozocina, el carboplatina, el cisplatino, el oxaliplatino, la procarbazona, la dacarbazina, la bleomicina, la vinblastina, la vincristina, la vindesina, la vinorelbina, el paclitaxel, el docetaxel, la L-asparaginasa, la flutamida, la nilutamida, la bicalutamida, el acetato de ciproterona, la triptorelina, la leuprorelina, la goserelina, la buserelina, el formestano, la aminoglutetimida, el anastrozol, el letrozol, el tamoxifeno, la ocreotída y la lanreotída.

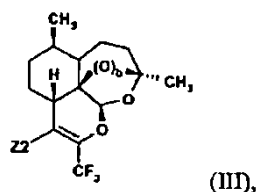
11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, para su utilización como medicamento destinado al tratamiento del cáncer.

12. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) se obtiene por acoplamiento de un compuesto de fórmula (II) siguiente:



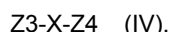
para la cual a es tal como se ha definido en la reivindicación 1, y Z1 representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de bromo, o un grupo -OH, -NH₂ o -NHR₁, siendo R₁ tal como se ha definido en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula (III) siguiente:



para la cual b es tal como se ha definido en la reivindicación 1, y Z2 representa un grupo -CH₂OH, -CHO, -COOH, -CH₂N₃, -CH₂NH₂ o -CH₂Hal, en el que Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de bromo.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque un compuesto de fórmula (I) para el cual B = -CH₂Y- o -C(=O)Y-, siendo Y tal como se ha definido en la reivindicación 1, se prepara mediante acoplamiento entre los compuestos (II) y (III) y un compuesto de fórmula (IV) siguiente:



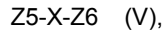
siendo X tal como se ha definido en la reivindicación 1,

representando Z3 un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo o de cloro, o un grupo -OH, -NHR₁, -SH, -N₃, o -C(=O)R₄, siendo R₁ tal como se ha definido en la reivindicación 1, y representando R₄ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), y

representando Z4 un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo o de cloro, o un grupo -OH, -NHR₁, -SH, -N₃ o un heterociclo que comprende por lo menos un grupo NH intracíclico, siendo R₁ tal como se ha definido en

la reivindicación 1.

14. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque un compuesto de fórmula (I) para el cual B =
5 -CH(OR₃)-, siendo R₃ tal como se ha definido en la reivindicación 1, se prepara mediante acoplamiento entre los
compuestos (II) y (III), siendo Z₂ = -CHO, y un compuesto de fórmula (V) siguiente:



10 siendo X tal como se ha definido en la reivindicación 1,

representando Z₅ un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo o de cloro, o un grupo -OH, -NHR₁, -SH, -
N₃, o -C(=O)R₄, siendo R₁ tal como se ha definido en la reivindicación 1 y representando R₄ un átomo de
hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), y

15 representando Z₆ un átomo de hidrógeno ácido o un átomo de halógeno.