

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 683**

51 Int. Cl.:

C07D 473/34 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2006 E 06776313 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1912994**

54 Título: **Derivados de adenina**

30 Prioridad:

10.08.2005 DE 102005037733

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

28.05.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BUCHSTALLER, HANS-PETER;
EGGENWEILER, HANS-MICHAEL;
CEZANNE, BERTRAM y
WOLF, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 463 683 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de adenina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Es objeto de la presente invención hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular compuestos que puedan utilizarse para preparar medicamentos.

La presente invención hace referencia a compuestos en los cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la HSP90 desempeñan un papel fundamental, así como también a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, tanto como a la utilización de los compuestos para el tratamiento de enfermedades en las cuales la HSP90 sea fundamental.

10 El plegamiento correcto y la conformación de proteínas en las células se garantizan a través de chaperonas moleculares y son críticas para la regulación del equilibrio entre la síntesis de proteínas y la degradación. Las chaperonas son importantes para la regulación de muchas de las funciones centrales de las células, como por ejemplo para la proliferación celular y para la apoptosis (Jolly y Morimoto, 2000; Smith y otros, 1998; Smith, 2001).

Proteínas de choque térmico (heat shock proteins, HSPs)

15 Las células de un tejido reaccionan ante el estrés externo, como por ejemplo: calor, hipoxia, estrés oxidativo, o sustancias tóxicas como metales pesados o alcoholes, activando una serie de chaperonas, conocidas como proteínas de choque térmico ("heat shock proteins" - HSPs).

20 La activación de las HSPs protege a las células contra lesiones que pueden ser producidas a través de factores de estrés de esa clase, acelera el reestablecimiento del estado fisiológico y conduce a un estado de la célula tolerante al estrés. Junto con este mecanismo de protección en caso de un estrés externo descubierto en las primeras investigaciones, mediado por las HSPs, con el tiempo se describieron otras funciones importantes de las chaperonas para HSPs individuales, también en caso de condiciones normales libres de estrés. De este modo, diferentes HSP regulan por ejemplo el plegamiento correcto, la localización intracelular y la función o la degradación regulada de una serie de proteínas de las células biológicamente importantes.

25 Las HSPs forman una familia génica con productos génicos individuales, cuya expresión celular, función y localización se diferencia en las diferentes células. La denominación y la clasificación dentro de la familia tienen lugar en base a su peso molecular, por ejemplo HSP27, HSP70, y HSP90.

30 Algunas enfermedades humanas se basan en un plegamiento incorrecto de las proteínas (véase Review por ejemplo Tytell y otros, 2001; Smith y otros, 1998). El desarrollo de terapias que intervienen en el mecanismo del plegamiento de proteínas en función de la chaperona podría por tanto ser de utilidad en los casos de este tipo. A modo de ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, en enfermedades priónicas o en el caso del síndrome de Huntington, las proteínas plegadas de forma incorrecta conducen a una agregación de proteínas con un desarrollo neurodegenerativo. A través del plegamiento incorrecto de las proteínas puede producirse también una pérdida del funcionamiento de las proteínas en su estado natural, lo cual puede conducir a un funcionamiento fisiológico y molecular regulado de forma incorrecta.

35 A las HSPs se les atribuye también una gran importancia en el caso de las enfermedades tumorales. Por ejemplo, se ha demostrado que la expresión de determinadas HSPs se encuentra asociada al estadio de la progresión de tumores (Martin y otros, 2000; Conroy y otros, 1996; Kawanishi y otros, 1999; Jameel y otros, 1992; Hoang y otros, 2000; Lebeau y otros, 1991).

40 El hecho de que la HSP90 desempeña un papel fundamental en varias rutas de señalización oncogénicas centrales dentro de la célula y de que ciertas sustancias naturales con actividad inhibitoria del desarrollo del cáncer apuntan a la HSP90, contribuyó a desarrollar el concepto de que sería conveniente una inhibición del funcionamiento de la HSP90 en el tratamiento de enfermedades tumorales.

45 Actualmente se evalúa clínicamente un inhibidor de la HSP90, 17- allilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de la geldanamicina.

HSP90

La HSP90 representa aproximadamente un 1-2% de toda la masa de proteína celular. Por lo general, en la célula se presenta como dímero y se encuentra asociada a una pluralidad de proteínas, las así llamadas co-chaperonas

(véase por ejemplo Pratt, 1997). La HSP90 es esencial para la vitalidad de las células (Young y otros, 2001) y desempeña un rol clave en la respuesta frente al estrés celular, a través de la interacción con muchas proteínas, cuyo plegamiento original fue modificado por estrés externo, como por ejemplo choque térmico, para reestablecer el plegamiento original o impedir la agregación de las proteínas (Smith y otros, 1998).

5 Se ha demostrado también que la HSP90 es importante como freno contra los efectos de las mutaciones, probablemente a través de la corrección del plegamiento incorrecto de la proteína, ocasionado por la mutación (Rutherford y Lindquist, 1998). La HSP90, además, tiene su importancia también en relación con la regulación. Bajo
10 circunstancias fisiológicas, la HSP90, junto con su homóloga en el retículo endoplasmático, la GRP94, desempeña una función en cuanto a la gestión de la célula, para garantizar la estabilidad de la conformación y la maduración de diferentes proteínas clave "cliente". Éstas pueden subdividirse en tres grupos: Receptores para hormonas
15 esteroides, Ser/Thr o tirosinquinasa (por ejemplo ERBB2, RAF-1, CDK4 y LCK) y una concentración de diferentes proteínas como por ejemplo p53 mutado o la subunidad catalítica de la telomerasa hTERT. Cada una de estas proteínas desempeña un rol fundamental en la regulación de procesos celulares fisiológicos y bioquímicos.

15 La familia HSP90 conservada del hombre se compone de cuatro genes, el HSP90 α citosólico, la isoforma HSP90 β inducible (Hickey y otros, 1989), el GRP94 en el retículo endoplasmático (Argon y otros, 1999) y el HSP75/TRAP1 en la matriz mitocondrial (Felts y otros, 2000). Se supone que todos los miembros de la familia actúan de modo similar, pero, según su localización en la célula, se unen a diferentes proteínas "cliente". Por ejemplo, la ERBB2 es una proteína "cliente" específica de la GRP94 (Argon y otros, 1999), mientras que el tipo1 receptor del factor de
20 necrosis tumoral (TNFR1) o la proteína retinoblastoma (Rb) han sido confirmadas como "clientes" de TRAP1 (Song y otros, 1995; Chen y otros, 1996).

25 La HSP90 participa en una serie de interacciones complejas con una gran cantidad de proteínas "cliente" y proteínas reguladoras (Smith, 2001). Si bien aún no se han aclarado detalles moleculares precisos, experimentos bioquímicos y ensayos, con la ayuda de la cristalografía de rayos X, han podido revelar en los últimos años cada vez más detalles sobre la función chaperona de la HSP90 (Prodromou y otros, 1997; Stebbins y otros, 1997). De acuerdo con
30 ello, la HSP90 es una chaperona molecular dependiente del ATP (Prodromou y otros, 1997), donde la dimerización es importante para la hidrólisis del ATP. La unión de ATP da como resultado la formación de una estructura dimerica toroidal, donde los dos dominios terminales N entran en estrecho contacto entre sí, ocasionando un "switch" (cambio) en la conformación. (Prodromou y Pearl, 2000).

Inhibidores de la HSP90 conocidos

30 La primera clase de inhibidores HSP90 descubierta fue la benzoquinona ansamicina con los compuestos hermbicina A y geldanamicina. Originalmente se comprobó con ellos la reversión del fenotipo maligno en fibroblastos que había sido inducida a través de transformación con el oncógeno v-Src (Uehara y otros, 1985).

35 Posteriormente se mostró una intensa actividad antitumoral in vitro (Schulte y otros, 1998) y en modelos animales in vivo (Supko y otros, 1995). La inmunoprecipitación y ensayos en matrices de afinidad mostraron que el mecanismo de acción principal de la geldanamicina involucra una unión con la HSP90 (Whitesell y otros, 1994; Schulte y Neckers, 1998). Asimismo, a través de ensayos mediante cristalografía de rayos X se demostró que la geldanamicina compite por el punto de unión ATP e inhibe la actividad intrínseca del ATPasa de la HSP90 (Prodromou y otros, 1997; Panaretou y otros, 1998). Debido a ello se impide la producción del complejo HSP90
40 multimérico, con su propiedad para actuar como chaperona para proteínas "cliente". Como consecuencia de ello, las proteínas "cliente" son degradadas mediante la vía ubiquitina-proteosoma.

45 El derivado de geldanamicina 17 -allilamino-17-demetoxigeldamicina (17AAG) mostró una propiedad no modificada durante la inhibición de la HSP90, la degradación de proteínas "cliente" y la actividad antitumoral en cultivos de células y en xenoinjertos de modelos tumorales (Schulte y otros, 1998; Kelland y otros, 1999), pero tuvo una citotoxicidad hepática marcadamente menos reducida que la geldanamicina (Page y otros, 1997). El 17AAG se investiga clínicamente en la actualidad en fase I/II.

50 El radicicol, un antibiótico macrocíclico, mostró igualmente una reversión del fenotipo maligno inducido v-Src y v-Ha-Ras de fibroblastos (Kwon y otros, 1992; Zhao y otros, 1995). El radicicol degrada una pluralidad de proteínas de señalización como consecuencia de la inhibición de la HSP90 (Schulte y otros, 1998). Los ensayos basados en cristalografía de rayos X mostraron que el radicicol, igualmente, une dominios de terminales N de la HSP90 e inhibe la actividad intrínseca de la ATPasa (Roe y otros, 1998).

Los antibióticos del tipo cumarina, de forma conocida, unen en el punto de unión del ATP de la HSP90 el homólogo ADN girasa en bacterias. La cumarina, novobiocina, se une en el extremo terminal carboxi de la HSP90, es decir en otro punto en la HSP90 que la benzoquinona ansamicina y el radicicol, los cuales se unen en el extremo terminal N de la HSP90. (Marcu y otros, 2000b).

La inhibición de la HSP90 a través de novobiocina resulta en la degradación de una gran cantidad de proteínas de señalización dependientes de la HSP90 (Marcu y otros, 2000a).

5 Con PU3, un inhibidor de HSP90 derivado de purinas, pudo mostrarse la degradación de proteínas de señalización, por ejemplo ERBB2. PU3 ocasiona un arresto del ciclo celular y una diferenciación en líneas celulares del cáncer de mama (Chiosis y otros, 2001).

La HSP90 como diana terapéutica

10 Debido a la participación de la HSP90 en la regulación de una gran cantidad de vías de señalización que son de suma importancia en el fenotipo de un tumor, y al descubrimiento de que ciertas sustancias naturales ejercen su efecto biológico a través de la inhibición de la actividad de la HSP90, en la actualidad la HSP90 se investiga como una nueva diana para el desarrollo de una terapia tumoral (Neckers y otros, 1999).

15 El mecanismo principal del modo de acción de la geldanamicina, 17AAG y radicicol comprende la inhibición de la unión de ATP en el punto de unión del ATP en el extremo terminal N de la proteína y, como resultado de ello, la inhibición de la actividad intrínseca de la ATPasa de la HSP90 (véase por ejemplo Prodromou y otros, 1997; Stebbins y otros, 1997; Panaretou y otros, 1998). La inhibición de la actividad de la ATPasa de la HSP90 impide el reclutamiento de co-chaperonas, favoreciendo la formación de un heterocomplejo HSP90 que proporciona proteínas "cliente" mediante la vía ubiquitina-proteosoma de la degradación (véase, por ejemplo Neckers y otros, 1999; Kelland y otros, 1999). El tratamiento de células tumorales con inhibidores de la HSP90 conduce a una degradación selectiva de proteínas importantes, con una importancia fundamental para procesos tales como la proliferación celular, la regulación del ciclo celular y la apoptosis. Estos procesos, con frecuencia, son desregulados en tumores (véase por ejemplo Hostein y otros, 2001).

20 Un argumento atractivo para el desarrollo de un inhibidor de la HSP90 es que a través de la degradación simultánea de varias proteínas que se encuentran asociadas al fenotipo transformado puede alcanzarse un efecto importante para la terapia tumoral.

25 La presente invención, en detalle, hace referencia a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la HSP90, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su utilización para el tratamiento de enfermedades asociadas a la HSP90, tales como enfermedades tumorales, enfermedades virales como hepatitis B (Waxman, 2002), inmunosupresión en caso de trasplantes (Bijlmakers, 2000 y Yorgin, 2000); enfermedades inducidas por inflamación (Bucci, 2000) como artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes del tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal; fibrosis quística (Fuller, 2000); enfermedades asociadas a la angiogénesis (Hur, 2002 y Kurebayashi, 2001) como por ejemplo retinopatía diabética, hemangioma, angiogénesis endometrial y tumoral; enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes; isquemia; para la estimulación de la regeneración nerviosa (Rosen y otros, solicitud WO 02/09696; Degranco y otros, solicitud WO 99/51223; Gold, solicitud US 6,210,974 B1); enfermedades fibrogénicas, como por ejemplo esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación queloide, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar (Strehlow, solicitud WO 02/02123).

40 La presente invención hace referencia además a la utilización de los compuestos acordes a la invención para la protección de las células normales contra la toxicidad ocasionada por la quimioterapia, así como a la utilización en caso de enfermedades, en las cuales el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación es un factor causal principal, como por ejemplo en el caso de tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer (Sittler, Hum. Mol. Genet., 10, 1307, 2001; Tratzelt y otros, Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 2944, 1995; Winklhofer y otros, J. Biol. Chem., 276, 45160, 2001). Kamal y otros, en Trends in Molecular Medicine, Vol. 10 N° 6 de junio de 2004, describen aplicaciones terapéuticas y diagnósticas de la activación de la HSP90, entre otras cosas, para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y de enfermedades cardiovasculares.

45 Por lo tanto, la identificación de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la HSP90, se considera favorable y constituye un objetivo de la presente invención.

Se ha comprobado que los compuestos de la fórmula I y sus sales, en caso de una buena compatibilidad, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas.

En particular muestran propiedades inhibitorias de la HSP90.

50 Por tanto, son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I como medicamentos y/o como componentes activos de los medicamentos en el tratamiento y/o en la profilaxis de las enfermedades mencionadas y la utilización de compuestos de la fórmula I para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas, como también un procedimiento para el tratamiento de las

enfermedades mencionadas, el cual comprende la administración de uno o varios compuestos acordes a la invención a un paciente que requiera una administración de esa clase.

5 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, en particular seres humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hamsters; conejos; caballos, bovinos, perros, gatos, etc. Los modelos animales son relevantes para ensayos experimentales, puesto que proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

ESTADO DEL ARTE

Otros derivados de piridotiofeno como inhibidores de la HSP90 se describen en las solicitudes WO 2005/034950 y WO 2005/021552.

10 En la solicitud WO 2005/00300 A1 se describen derivados de triazol como inhibidores de la HSP90.

En la solicitud WO 00/53169 se describe la inhibición de la HSP90 con cumarina o con un derivado de cumarina.

En la solicitud WO 03/041643 A2 se describen derivados de zearalanol inhibidores de la HSP90.

Por las solicitudes WO 2004/050087 A1 y WO 2004/056782 A1 se conocen derivados de pirazol inhibidores de la HSP90 que en la tercera o la quinta posición se encuentran sustituidos por compuestos aromáticos.

15 En la solicitud WO 03/055860 A1 se describen 3,4-diaril pirazoles como inhibidores de la HSP90.

En la solicitud WO 02/36075 A2 se describen derivados de purina con propiedades inhibitoras de la HSP90.

20 En la solicitud WO 01/72779 se describen compuestos de purina, así como su utilización para el tratamiento de enfermedades asociadas a la GRP94 (homóloga o paróloga con respecto a la HSP90), como enfermedades tumorales, donde el tejido canceroso comprende un sarcoma o carcinoma, seleccionado del grupo compuesto por fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfagiosarcoma, linfagioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma espino-celular, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del tracto biliar, corioncarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de las cadenas pesadas.

25

30

35 En la solicitud WO 01/72779 se describe además la utilización de los compuestos allí mencionados para el tratamiento de enfermedades virales, donde el patógeno viral es seleccionado del grupo compuesto por hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis tipo C, influenza, varicela, adenovirus, herpes tipo simple I (HSV-I), herpes tipo simple II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, echovirus, rotavirus, virus sincitial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, echinovirus, arbovirus, hantavirus, virus de Coxsackie, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubeola, poliovirus, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II).

40 En la solicitud WO 01/72779 se describe además la utilización de los compuestos allí mencionados para la modulación de la GRP94, donde la actividad de la GRP94 biológica modulada provoca una reacción inmune en un individuo, transporte de proteínas desde el retículo endoplasmático, recuperación de estrés hipóxico/anóxico, recuperación de desnutrición, recuperación de estrés térmico, o combinaciones de los mismos, y/o donde el trastorno se trata de una clase de cáncer, una enfermedad infecciosa, un trastorno acompañado de un transporte de proteínas defectuoso desde el retículo endoplasmático, un trastorno acompañado de isquemia/reperfusión, o combinaciones de los mismos, donde el trastorno acompañado de isquemia/reperfusión es consecuencia de un paro cardíaco, asistolia, y arritmias ventriculares, operación del corazón, operación con bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, ataque de apoplejía, ataque de apoplejía tromboembólico, ataque de apoplejía hemorrágico, vasoespasmo cerebral, hipotonía, hipoglicemia, estado de epilepsia, un ataque epiléptico, miedo, esquizofrenia, un trastorno degenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en caso de recién nacidos.

45

50 Finalmente, en la solicitud WO 01/72779 se describe la utilización de una cantidad efectiva de un modulador de proteína GRP94 para preparar un medicamento, para modificar una reacción celular consecutiva en un estado

Het¹ representa un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o de O que puede ser mono- o disustituido por A, OA, OH, Hal y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 2, 3, 4, 5 ó 6

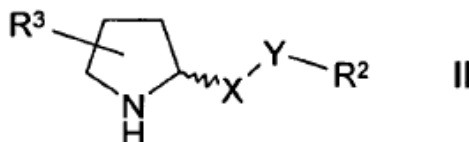
5 n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

o representa 1 ó 2,

p representa 1, 2, 3 ó 4,

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

10 Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-14, así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II,

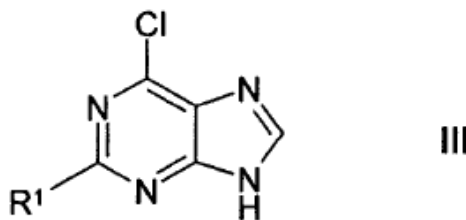


en donde

15 X, Y, R² y R³ representan lo indicado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con

un compuesto de la fórmula III



en donde R¹ representa lo indicado en la reivindicación 1,

20 y/o una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.

Son objeto de la invención también los hidratos y los solvatos de esos compuestos. Como solvatos de los compuestos se entienden adiciones de moléculas inertes de disolventes en los compuestos, las cuales se conforman debido a su atracción recíproca. Por ejemplo, los mono- o di-hidratos o los alcoholatos son solvatos.

25 Los compuestos de la fórmula I acordes a la invención pueden presentarse también en formas tautoméricas. La fórmula I comprende todas esas formas tautoméricas.

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de una sustancia farmacéutica que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano, donde dicha respuesta es la pretendida o buscada por un médico o investigador.

30 Asimismo, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

un tratamiento terapéutico mejorado, cura, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado de la enfermedad, de una afección, de un trastorno o de efectos secundarios, así como también la disminución del avance de una enfermedad, de una afección o de un trastorno.

5 La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" comprende también las cantidades que son eficaces para mejorar el funcionamiento fisiológico normal.

Son además objeto de la invención las mezclas de los compuestos de la fórmula I acordes a la invención, como por ejemplo las mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en una proporción de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó de 1:1000.

De forma especialmente preferente se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

10 Para todos los radicales que se presentan de forma múltiple aplica que sus representaciones son independientes unas de otras.

En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales o parámetros R^1 , R^2 , R^3 , X e Y representan lo indicado en la fórmula I, a menos que se indique lo contrario de forma explícita.

15 A, así como A', representa preferentemente un alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A, así como A', de forma especialmente preferente, representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec. o terc, también pentilo, 1-, 2- ó 3- metilbutilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, 1-etilo-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo.

20 A, así como A', de forma especialmente preferente, representa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferentemente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoretilo ó 1,1,1-trifluoretilo, también fluorometilo, difluorometilo o bromometilo.

A, así como A', representa también cicloalquilo. Cicloalquilo, de forma preferente, representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

25 A, así como A', representa también Alk. Alk representa alqueno con 2-6 átomos de C, como por ejemplo vinilo o propenilo.

Cicloalquilalqueno representa por ejemplo ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclopentilmetilo o ciclopentiletilo.

Ac representa acetilo, Bzl representa bencilo, Ms representa $-SO_2CH_3$.

De manera preferente, X representa CH_2 , además CO.

Y, de manera preferente, representa O o $NH(CH_2)_n$, además S o CH_2 .

30 De manera preferente, R^1 representa H.

De manera preferente, R^3 representa H, OH, o $(CH_2)_pCH(OH)(CH_2)_pOH$.

35 Ar representa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetil-fenil, o-, m- o p-carboximetoxi-fenilo, de forma aún más preferente
40 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4- clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2- nitro-4-N,N-dimetilamino-o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidrox-3,5-dicloroenoilo, p-iodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-
45 bromofenilo, 3-bromo-6-metoxi-fenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-Fluor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

De manera preferente, Ar representa un fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH o CN.

De manera preferente, Ar' representa por ejemplo un fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal.

5 Het, más allá de otras sustituciones, representa, por ejemplo 2- ó 3-furilo, 2-ó 3-tienilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo 1-,2,4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4-ó 5-pirazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, aún más preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- ó -5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó 5-il, 1- ó 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-il, 1,3,4-tiadiazol-2- ó -5-il, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-il, 1,2,3-tiadiazol-4- ó -5-il, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 4- ó 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-benzimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- ó 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-ó 8-isoquinolilo, 3-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinolinilo, 2-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinazolinilo, 5- ó 6-quinoxalino 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ó 8-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, de forma más preferente 1,3-benzodioxol- 5-il, 1,4-benzodioxano-6-il, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-il ó 2,1,3-benzoxadiazol-5-il.

15 Los radicales heterocíclicos pueden ser también parcial o completamente hidrogenados.

20 Het puede representar también por ejemplo 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furil, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furil, tetrahidro-2- o -3-furil, 1,3-dioxolano-4-il, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro- 1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4- tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxano-2-, -4- o -5-il, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de forma aún más preferente, 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilenodioxifenilo, 3,4-etilenodioxifenilo, 3,4-(difluormetilendioxifenilo)fenilo, 2,3-dihidrobenzofurano-5- o 6-l, 2,3-(2-oxo-metilendioxifenilo)fenilo o también 3,4-dihidro-2H1,5-benzodioxepina-6- o -7-il, de forma aún más preferente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

25 De manera preferente, Het representa un heterociclo mononuclear aromático con 1 a 3 átomos de N, como por ejemplo piridilo, pirimidilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, piridazinilo o pirazinilo, que puede ser mono-, di- o trisustituido por A, OA y/o por Hal.

30 De manera preferente, Het¹ representa un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o de O, que puede ser mono- o disustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo), de forma especialmente preferente es 4- metilpiperazinilo.

Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno a varios centros quirales y, por tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisómeras. La fórmula I comprende todas estas formas.

35 A este respecto, son objeto de la presente invención en particular aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los radicales mencionados posee uno de los significados preferentes, indicados anteriormente. Algunos grupos preferentes de compuestos pueden ser expresados a través de las siguientes subfórmulas la a lf correspondientes a la fórmula I, en donde los radicales que no se encuentran indicados en detalle poseen el significado indicado en la fórmula I,

40 en donde, sin embargo,

en la

Y representa O o NH(CH₂)_n;

en lb

R³ representa H, OH, o (CH₂)_pCH(OH)(CH₂)_pOH;

45 en lc

Ar representa un fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH o CN,

en ld

Het representa un heterociclo aromático mononuclear con 1 a 3 átomos de N, que puede ser mono-, di- o trisustituido por A, OA y/o por Hal;

en le

5 A representa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

o Alk,

en lf

X representa CH₂ o CO,

Y representa O o NH(CH₂)_n,

10 R¹ representa H,

R² representa Ar o Het,

R³ representa H, OH, o (CH₂)_pCH(OH)(CH₂)_pOH,

A representa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

15 o Alk,

Alk representa alqueno con 2-6 átomos de C,

Ar representa un fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH o CN,

Het representa un heterociclo aromático mononuclear con 1 a 3 átomos de N, que puede ser mono-, di- o trisustituido por A, OA y/o por Hal,

20 Hal representa F, Cl, Br o I,

p representa 1, 2, 3 ó 4,

n representa 0, 1 ó 2,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

25 Los compuestos acordes a la invención y también las sustancias iniciales para su preparación se producen por lo general de acuerdo con métodos conocidos, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en las publicaciones fundamentales, tal como en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, de la editoria Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y mediante condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para las conversiones mencionadas. Pueden aplicarse además otras variantes conocidas que no se encuentran descritas aquí de forma detallada.

30 Las sustancias iniciales, en caso de que así se lo desee, pueden formarse también in situ, de manera que no se les aísla de la mezcla reactiva, sino que se les hace reaccionar de forma inmediata para formar los compuestos según la invención.

Por lo general, los compuestos iniciales son conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

35 De forma preferente, los compuestos de la fórmula I se obtienen al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

Los compuestos de las fórmulas II y III son conocidos por lo general. Si se trata de compuestos no conocidos, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

La reacción tiene lugar de acuerdo con métodos que son conocidos por el experto.

La reacción tiene lugar en un disolvente inerte adecuado.

5 Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo los hidrocarburos como hexano, petroleter, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil éter o monoetil éter (metilglícol o etilglícol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenzono; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

10 Como disolvente especialmente preferente se considera por ejemplo la acetona, el agua y/o el tetrahidrofurano.

15 Eventualmente, la reacción puede tener lugar bajo condiciones básicas. Como bases se consideran adecuados preferentemente los hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; hidróxidos de metales de tierra alcalina como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina o dietanolamina.

El tiempo de reacción, según las condiciones que se apliquen, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -30° y 140°, normalmente entre -10° y 130° y en especial entre unos 30° y unos 125°.

20 Es posible además convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula II convirtiendo uno o varios radical(es) R^2 y/o R^3 en uno o en varios radicales R^2 y/o R^3 , por ejemplo reduciendo grupos nitro a grupos amino, por ejemplo a través de hidrogenación en níquel Raney o carbono Pd en un disolvente inerte como metanol o etanol, y/o convirtiendo un grupo éster en un grupo carboxi y/o un grupo amino en un amino alquilado a través de una aminación reductiva y/o esterificando grupos carboxi a través de una reacción con alcoholes y/o transformando un cloruro de ácido en una amida ácida a través de una reacción con una amida y/o alquilando un grupo hidroxí por ejemplo con un halogenuro de alquilo.

Es posible además, de forma convencional, alquilar grupos aminos libres con un cloruro o un anhídrido de ácido o con un halogenuro de alquilo no sustituido o sustituido, de forma adecuada en un disolvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas de entre -60 y +30°.

30 Los compuestos de la fórmula I, además, pueden obtenerse al ser liberados de uno de sus derivados funcionales a través de solvólisis, en particular hidrólisis, o a través de hidrogenólisis.

35 Las sustancias iniciales consideradas como preferentes para la solvólisis o la hidrogenólisis son aquellas que contienen grupos amino y/o hidroxí protegidos correspondientes en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxí libres, preferentemente aquellas que, en lugar de un átomo de H que se encuentra unido a un átomo de N, portan un grupo protector de amino, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo NH_2 - contienen un grupo NHR' - (en donde R' representa un grupo protector de amino, por ejemplo BOC o CBZ).

40 Asimismo, se consideran como sustancias iniciales preferentes aquellas que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxí portan un grupo de protección hidroxí, por ejemplo aquellas que corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo hidroxifenilo contienen un grupo fenilo $R''O$ - (en donde R'' representa un grupo protector de hidroxí).

En la molécula de la sustancia inicial pueden encontrarse presentes también varios grupos amino y/o hidroxí protegidos - iguales o diferentes. En caso de que los grupos protectores existentes sean diferentes entre sí, en muchos casos, pueden ser disociados de forma selectiva.

45 El término "grupo protector de amino" por lo general es conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero los cuales pueden separarse con facilidad después de que haya tenido lugar la reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Se consideran como grupos típicos de esta clase los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño no son críticos; no obstante se consideran preferentes aquellos con 1-20, en especial con 1-8 átomos de carbono. El término "grupo protector de acilo", dentro del contexto del presente procedimiento, debe entenderse en el sentido más amplio. Dicha expresión comprende grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como en particular grupos

alcoxicarbonilo, ariloxycarbonilo y, ante todo, aralcoxicarbonilo. Son ejemplos de grupos acilo de esta clase alcanilo, como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanilo, como fenilacetilo; aroilo, como benzoilo o toluilo; ariloxycarbonilo, como POA; alcoxicarbonilo, como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC, 2-yodoetoxycarbonilo; aralquilocarbonilo, como CBZ ("carbобензоxi"), 4-metoxibenciloxycarbonilo, FMOC; arilsulfonilo, como Mtr, Pbf o Pmc. Los grupos protectores de amino considerados como preferentes son BOC y Mtr, además de CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

El término "grupo protector de hidroxilo" por lo general es igualmente conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero los cuales pueden separarse con facilidad después de que haya tenido lugar la reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Se consideran como grupos típicos de esta clase los grupos arriba mencionados arilo, aralquilo o acilo, así como también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son críticos puesto que son separados nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacción deseadas; se consideran preferentes los grupos con 1-20, en especial con 1-10 átomos de carbono. Como ejemplos de grupos protectores de hidroxilo pueden mencionarse, entre otros, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenolsulfonilo, terc.-butilo y acetilo, donde bencilo y terc.-butilo se consideran especialmente preferentes. Los grupos COOH son protegidos preferentemente en forma de sus ésteres de butilo.

La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra - según el grupo protector utilizado- por ejemplo con ácidos fuertes, de forma conveniente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como benceno o ácido p-toluenosulfónico. Es posible que se encuentre presente un disolvente inerte adicional, pero no siempre es necesario. Como disolventes inertes son adecuados, preferentemente, ácidos carboxílicos orgánicos como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Se consideran además las mezclas de los disolventes arriba mencionados. Preferentemente el TFA se utiliza de modo que exceda la cantidad necesaria para la reacción sin agregar otro disolvente, el ácido perclórico se utiliza en forma de una mezcla de ácido acético y 70 % en peso de ácido perclórico en una proporción de 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación, de manera conveniente, se ubican entre 0 y unos 50°, preferentemente se trabaja a una temperatura de entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr, preferentemente, pueden ser disociados por ejemplo con TFA en diclorometano o con unos 3 a 5n HCl en dioxano a 15-30°, y el grupo FMOC- con una solución del 5 al 50% en peso de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados acordes a la invención pueden utilizarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte, la presente invención comprende también la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden ser derivadas de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos especializados conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, en su mayor parte, se producen de modo convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contenga un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar una sal de adición básica correspondiente. Las bases de esta clase son, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; hidróxidos de metales de tierra alcalina como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se consideran igualmente las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I, las sales de adición básica pueden formarse debido a que estos compuestos son tratados con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I figuran las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfato, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Asimismo, entre las sales base de los compuestos acordes a la invención figuran las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio-, manganeso(III)-, manganeso(II), potasio, sodio y cinc, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva. Con relación a las sales mencionadas arriba, se consideran preferentes las sales de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales de tierra alcalina calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I, derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, figuran sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre éstas también aminas sustituidas de forma natural, aminas cíclicas, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Los compuestos de la presente invención que poseen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados a través de medios como (C₁-C₄) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de butilo terciario; Di(C₁-C₄) alquil sulfatos, por ejemplo sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; (C₁₀-C₁₈)halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como (C₁-C₄)halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Mediante sales de este tipo pueden prepararse tanto compuestos acordes a la invención solubles en agua como solubles en aceite.

Con relación a las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente, se consideran preferentes el acetato, tifluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocioruro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Las sales de adición básica de compuestos básicos de la fórmula I se producen debido a que la forma base libre se pone en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. La base libre puede ser regenerada al poner en contacto la forma de sal con una base, aislando la base libre del modo tradicional. Las formas de base libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

Tal como se ha indicado, las sales de adición básica de los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente aceptables, se forman con metales o aminas como metales alcalinos y metales de tierra alcalina o con aminas orgánicas. El sodio, potasio, magnesio y calcio se consideran metales preferentes. Como aminas orgánicas preferentes se consideran la N,N'-dibenziletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición básica de compuestos ácidos acordes a la invención se producen debido a que la forma del ácido libre se pone en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. El ácido libre puede ser regenerado al poner en contacto la forma de la sal con un ácido, aislando el ácido libre del modo tradicional. Las formas de ácidos libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de esta clase, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas figuran por ejemplo el bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, sal disódica, y trihidrocioruro, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" debe comprenderse como una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal, en comparación con la forma libre de la sustancia activa o de otra forma de sal de la sustancia activa, utilizada anteriormente, proporciona a la sustancia activa propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia activa puede también otorgar a esta sustancia activa primero una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influenciar positivamente la farmacodinámica de esta sustancia activa con respecto a su efectividad terapéutica en el cuerpo.

Los compuestos de la fórmula I acordes a la invención, debido a su estructura molecular, pueden ser quirales y, conforme a lo, pueden presentarse en diferentes formas enantioméricas. Por tanto, pueden presentarse en una forma activa racémica u óptica.

5 Puesto que la efectividad farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula I puede ser diferente, puede ser conveniente utilizar enantiómeros. En estos casos, el producto final o ya los productos intermedios pueden ser separados en compuestos enantioméricos a través de estrategias químicas o físicas conocidas por el experto, o pueden ser empleados directamente de ese modo en la síntesis.

10 En el caso de aminas racémicas, a partir de la mezcla, se forman diastereómeros a través de la reacción con un agente separador ópticamente activo. Como agentes separadores son apropiados por ejemplo los ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-protectados (por ej. N-benzoil prolina o N-bencenosulfonil prolina) o los diferentes ácidos sulfónicos de alcanfor ópticamente activos. Se considera también como ventajosa una separación cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente separador ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono, o polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados, fijados en gel de sílice). Como eluyentes son adecuadas las mezclas de disolventes acuosas o alcohólicas, como por ejemplo hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo en una proporción de 82:15:3.

20 Asimismo, es objeto de la presente invención la utilización de los compuestos y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento (preparación farmacéutica), en particular por vías no químicas. Éstos pueden utilizarse de forma conjunta con al menos un excipiente o con un adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, eventualmente, en combinación con una o con otras varias sustancias activas en una forma de dosis adecuada.

25 Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes.

30 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad determinada de sustancia activa por unidad de dosis. A modo de ejemplo, una unidad de esta clase puede contener de 0,1 mg a 3 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, y de forma especialmente preferente de 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad tratada, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente; o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contengan una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad de dosis. Se consideran formulaciones de unidades de dosis preferentes aquellas que, tal como se indicó anteriormente, contienen una dosis diaria o una dosis fraccionada, o una fracción correspondiente, de una sustancia activa. Las formulaciones farmacéuticas de este tipo, asimismo, pueden ser producidas mediante un procedimiento conocido de forma general en el área farmacéutica.

35 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, local (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de esta clase pueden producirse mediante todos los procedimientos conocidos en el área farmacéutica, por ejemplo reuniendo la sustancia activa con el o los excipientes o adyuvantes.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía oral pueden presentarse como unidades separadas, por ejemplo como cápsulas o comprimidos; polvo o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

45 De este modo, en el caso de una administración por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o una cápsula, los componentes de la sustancia activa pueden combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta lograr un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente triturado farmacéuticamente de forma similar, por ejemplo con un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo almidón o manitol. Eventualmente pueden agregarse también aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes. Las cápsulas se preparan realizando una mezcla en polvo tal como se describió más arriba y llenando con ella cápsulas de gelatina moldeada. Antes del proceso de llenado, a la mezcla en polvo se pueden agregar deslizantes y lubricantes, como por ejemplo ácido silícico, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. En caso necesario, puede añadirse también un agente disgregante o un agente solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de ingerir la cápsula.

55

Además, en caso de que sea necesario o si así se desee, pueden incorporarse a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes o colorantes. Entre los aglutinantes adecuados figuran el almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta lactosa, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo goma arábiga, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosis figuran el oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, entre otros. Entre los agentes disgregantes, de forma no restrictiva, figuran el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o comprimiendo en seco una mezcla en polvo, añadiendo un lubricante y un agente disgregante y comprimiendo todo. Una mezcla en polvo se prepara mezclando de forma adecuada un compuesto triturado con un diluyente o con una base, tal como se describió anteriormente y, eventualmente, con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, con un alginato, gelatina o polivinil pirrolidón, con un retardador de disolución, como por ejemplo parafina, con un acelerador de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolinita o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada por ejemplo humedeciendo un aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones a base de celulosa o materiales de polímeros, y prensándola a través de un tamiz. De forma alternativa con respecto a la granulación, la mezcla en polvo puede ser procesada por una pastilladora, donde se producen grumos conformados de forma irregular que se rompen en gránulos. Los granulados pueden ser lubricados agregando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir que se adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada es entonces prensada para formar los comprimidos. Los compuestos acordes a la invención pueden ser combinados también con un excipiente inerte de flujo libre y ser entonces prensados directamente para formar comprimidos sin la realización del paso de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos se les puede agregar colorantes para poder diferenciar entre unidades de dosis diferentes.

Los líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de manera que una cantidad indicada comprenda una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo (excipiente) alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Eventualmente pueden agregarse agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, entre otros, alcoholes isoestearílicos etoxilados y sorbitoléter de polioxi-etileno, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.

Las formulaciones de las unidades de dosis para ser administradas por vía oral, eventualmente, pueden incluirse en microcápsulas. Las formulaciones pueden prepararse de manera que la liberación se prolongue o se retarde, por ejemplo a través del recubrimiento o la inclusión del material particulado en polímeros, cera, entre otros.

Los compuestos de la fórmula I, así como las sales y solvatos de éstos pueden ser administrados también en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamerales pequeñas, vesículas unilamerales grandes y vesículas multilamerales. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina.

Los compuestos de la fórmula I, así como las sales y solvatos de los mismos pueden administrarse también utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que pueden acoplarse las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como excipientes dirigidos a una diana determinada. Los polímeros de este tipo pueden comprender polivinil pirrolidón, copolímero de pirano, polihidroxi propil metacrilamida fenol, polihidroxi etil aspartamida fenol o polietilenglicol polilisisina, sustituido con radicales de palmitoil. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biológicamente degradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de una sustancia medicinal, por ejemplo ácidos polilácticos, poli epsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poli-orto-éster, poliactal, poli dihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones adaptadas para una administración transdérmica pueden presentarse como emplastos individuales para un contacto prolongado y próximo con la epidermis del receptor. De este manera, a modo de ejemplo, la sustancia activa puede administrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe de modo general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para ser administrados por vía tópica pueden ser formulados como pomadas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

Para tratamientos del ojo o de otros tejidos, por ejemplo de la boca y de la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como cremas o pomadas tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, la sustancia activa puede ser empleada con una base de crema parafinica o que pueda mezclarse con agua. De forma alternativa, la

sustancia activa puede ser formulada para formar una crema con una base de crema de agua en aceite o una base de aceite en agua.

5 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en el ojo figuran las gotas oftálmicas, donde la sustancia activa se encuentra disuelta o suspendida en un excipiente adecuado, en especial en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en la boca comprenden pastillas, comprimidos para chupar y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de lavativas.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía nasal, en las cuales la sustancia portadora es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de las partículas dentro del rango de 20-500 micrómetros que se administra del mismo modo en el que se utiliza el rapé, es decir, a través de una inhalación rápida a través de las vías nasales desde un contenedor con el polvo que se sostiene de forma próxima a las vías nasales. Las formulaciones adaptadas para ser administradas como spray nasal o gotas para la nariz, con un líquido como sustancia portadora, comprenden soluciones de sustancia activa en agua o aceite.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas a través de inhalación comprenden polvos de partículas finas o niebla que pueden ser producidas mediante diferentes clases de dosificadores que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en forma de spray.

25 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía parenteral figuran las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que contienen antioxidantes, tampones químicos, bacteriostatos y solutos, a través de las cuales la formulación se realiza isotónicamente con la sangre del receptor a ser tratado; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en dosis individuales o en envases para varias dosis, por ejemplo en ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en un estado deshidratado por congelación (liofilizado), de manera que sólo se requiera el agregado del líquido portador estéril, por ejemplo agua, a los fines de una inyección, inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones para inyección y las suspensiones preparadas de acuerdo con una receta pueden prepararse en base a polvos estériles, granulados y comprimidos.

30 Se entiende que las formulaciones, junto con los componentes especialmente mencionados más arriba, pueden contener otros agentes utilizados habitualmente en esta área especializada, relativos a la respectiva clase de la formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones adaptadas para ser administradas por vía oral pueden contener sustancias saborizantes.

35 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, inclusive por ejemplo de la edad y peso del animal, del estado exacto de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su gravedad, del estado de la formulación, así como de la vía de administración y, por último, es determinada por el médico o veterinario que se encuentre a cargo del tratamiento. No obstante, por lo general, una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención para el tratamiento se ubica dentro del rango de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del receptor (mamíferos) por día y, de forma típica, dentro del rango de 1 a 10 mg/kg del peso corporal por día. De este modo, en el caso de un mamífero adulto con un peso de 70 kg, la cantidad efectiva por día sería por lo general de entre 70 y 700 mg, donde esa cantidad puede ser administrada como dosis individual por día o, del modo más habitual, en una serie de dosis fraccionadas (por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la cantidad diaria total de la dosis es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional de éstos, puede determinarse por sí misma como parte de la cantidad efectiva del compuesto de la fórmula I. Puede suponerse que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de los otros estados de la enfermedad, mencionados anteriormente.

Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

50 Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los quimioterapéuticos, en particular aquellos que inhiben la angiogénesis y con ello el crecimiento y la propagación de células tumorales; se consideran preferentes los inhibidores de receptor VEGF que contienen ribozima y sustancias antisentido, dirigidas a receptores VEGF, así como angiostatina y endostatina.

Los ejemplos de agentes antineoplásticos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos acordes a la invención, por lo general contienen agentes alquilantes, antimetabolitos; epidofilotoxina; una enzima antineoplástica; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona o complejos de coordinación de platino.

Los agentes antineoplásticos, preferentemente, son seleccionados de las siguientes clases:

- 5 Antraciclina, sustancia medicinal de la vinca, mitomicina, bleomicina, nucleósidos citotóxicos, epotilona, discodermolida, pteridina, etamsilato y podofilotoxina. En las clases mencionadas, se consideran especialmente preferentes, por ejemplo, la carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, dicloro metotrexato, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluoruracil, monofosfato de 5- fluorodeoxiuridina, citarabina, 5-azacitidina, tioguanina, azatioprina, adenosina, pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, cladribina, 6-mercaptapurina, gemcitabina, citosina arabinosida, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina, como por ejemplo etoposida, fosfato de etoposida o teniposida, melfalán, vinblastina, vinorelbina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina, docetaxel y paclitaxel. Otros agentes antineoplásticos preferentes son seleccionados del grupo de la discodermolida, epotilona D, estramustina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, bleomicina, gemcitabina, ifosamida, melfalán, hexametilmelamina, tiotepa, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, CPT11, topotecán, arabinosilcitosina, bicalutamida, flutamida, leuprolide, indol derivados de piridobenzó, interferonas e interleuquinas.

Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los antibióticos. Se consideran preferentes los antibióticos seleccionados del grupo dactinomicina, daunorubicina, idarubicina, epirubicina, mitoxantrona, bleomicina, plicamicina, mitomicina.

- 20 Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los inhibidores de enzimas. Los inhibidores de enzimas considerados como preferentes se seleccionan del grupo de los inhibidores de histona deacetilasas (por ejemplo ácido hidroxámico suberoilánilida [SAHA]) y los inhibidores de tirosina quinasa (por ejemplo ZD 1839 [Iressa]).

- 25 Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los inhibidores de exportación nuclear. Los inhibidores de exportación nuclear impiden la expulsión de biopolímeros (por ejemplo de ARN) desde el núcleo de la célula. Los inhibidores de exportación nuclear considerados como preferentes se seleccionan del grupo callistatina, leptomicina B, Ratjadone.

- 30 Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los inhibidores de exportación nuclear. Los inhibidores de exportación nuclear impiden la expulsión de biopolímeros (por ejemplo de ARN) desde el núcleo de la célula. Los inhibidores de exportación nuclear considerados como preferentes se seleccionan del grupo callistatina, leptomicina B, Ratjadone.

Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los inmunosupresores. Los inmunosupresores considerados como preferentes se seleccionan del grupo rapamicina, CCI-779 (Wyeth), RAD001 (Novartis), AP23573 (Ariad Pharmaceuticals).

Es objeto de la presente invención también un conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de

- 35 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y
(b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

- 40 El conjunto comprende recipientes adecuados, como cajas o cajas de cartón, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede por ejemplo comprender ampollas separadas en las cuales respectivamente se encuentra presente, disuelta o de forma liofilizada, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y una cantidad efectiva de otra sustancia activa del medicamento.

UTILIZACIÓN

- 45 Los presentes compuestos son adecuados como sustancias activas farmacéuticas para mamíferos, en especial para seres humanos, en el tratamiento de enfermedades en las cuales la HSP90 desempeña un rol fundamental.

Por consiguiente, es objeto de la presente invención la utilización de compuestos de la fórmula I, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para tratar enfermedades en las cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la HSP90 desempeñan un papel importante.

- La presente invención comprende la utilización de compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades tumorales, como por ejemplo fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfagiosarcoma, linfagioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma espino-celular, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del tracto biliar, corioncarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de las cadenas pesadas; enfermedades virales, donde el patógeno viral es seleccionado del grupo compuesto por hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, influenza, varicela, adenovirus, herpes tipo simple I (HSV-I), herpes tipo simple II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, echovirus, rotavirus, virus sincitial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, echinovirus, arbovirus, hantavirus, virus de Coxsackie, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubeola, poliovirus, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II); para la inmunosupresión en caso de trasplantes, enfermedades inducidas por inflamación como artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal; fibrosis quística; enfermedades asociadas a la angiogénesis como por ejemplo retinopatía diabética, hemangioma, angiogénesis endometrial y tumoral; enfermedades infecciosas; enfermedades autoinmunes; isquemia; para la estimulación de la regeneración nerviosa; enfermedades fibrogénicas, como por ejemplo esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación queloide, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.
- Los compuestos acordes de la fórmula I pueden detener el crecimiento del cáncer, de células tumorales y de metástasis tumoral y, por lo tanto, son apropiados para la terapia de tumores.

La presente invención comprende además la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para proteger a las células normales contra la toxicidad ocasionada por la quimioterapia, así como para el tratamiento de enfermedades, en las cuales el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación es un factor causal principal, como por ejemplo en el caso de tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer.

La presente invención hace referencia también a la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, de enfermedades cardiovasculares y de caquexia.

En otra forma de ejecución, la presente invención hace referencia también a la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para la modulación de la HSP90, donde la actividad de HSP90 biológica modulada provoca una reacción inmune en un individuo, transporte de proteínas desde el retículo endoplasmático, recuperación de estrés hipóxico/anóxico, recuperación de desnutrición, recuperación de estrés térmico, o combinaciones de los mismos, y/o donde el trastorno se trata de una clase de cáncer, una enfermedad infecciosa, un trastorno acompañado de un transporte de proteínas defectuoso desde el retículo endoplasmático, un trastorno acompañado de isquemia/reperfusión, o combinaciones de los mismos, donde el trastorno acompañado de isquemia/reperfusión es consecuencia de un paro cardíaco, asistolia, y arritmias ventriculares, operación del corazón, operación con bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, ataque de apoplejía, ataque de apoplejía tromboembólico, ataque de apoplejía hemorrágico, vasoespasmo cerebral, hipotonía, hipoglicemia, estado de epilepsia, un ataque epiléptico, miedo, esquizofrenia, un trastorno degenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en caso de recién nacidos.

En otra forma de ejecución, la presente invención hace referencia también a la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de isquemia a consecuencia de un paro cardíaco, asistolia, y arritmias ventriculares, operación del corazón, operación con bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, ataque de apoplejía, ataque de apoplejía tromboembólico, ataque de apoplejía hemorrágico, vasoespasmo cerebral, hipotonía, hipoglicemia, estado de epilepsia, un ataque epiléptico, ataque de ansiedad, esquizofrenia, un trastorno degenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en caso de recién nacidos.

Procedimiento de prueba para la medición de inhibidores de la HSP90

El enlace de la geldanamicina o de la 17- alilamino-17-demetoxi-geldanamicina (17AAG) y su inhibición competitiva en HSP90 puede ser utilizado para determinar la actividad inhibitoria de los compuestos acordes a la invención

(Carreras y otros, 2003, Chiosis y otros, 2002). En casos particulares se utiliza un ensayo de unión radioligante. Como radioligante se utiliza 17- alilamino geldanamicina, [3H] 17AAG, marcada con tritio. Este ensayo de unión de filtro permite una búsqueda dirigida hacia los inhibidores que interfieren con el punto de unión del ATP.

Material

- 5 HSP90α humana recombinante (E. coli exprimida, 95% de pureza); [3H] 17AAG (17-allilamino-geldanamicina, [allilamino-2,3-³H. Actividad específica: 1,11x10¹² Bq/mmol (Moravek, MT-1717);

Tampón de filtrado HEPES (50 mM HEPES, pH 7,0, 5mM MgCl₂, BSA 0.01 %) multimonitor-FB (1µm) placa de filtrado (Millipore, MAFBNOB 50).

Método

- 10 Las placas microtituladoras de 96 pocillos primero son lavadas y cubiertas con 0,1 % de polietilenimina.

La prueba es realizada bajo las siguientes condiciones:

Temperatura de reacción 22 °C

Tiempo de reacción: 30 min., agitar a 800 upm

Volumen de la prueba: 50 µl

- 15 Concentraciones finales:

50 mM HEPES-HCl, pH7,0,5 mM MgCl₂, 0,01 % (w/v) BSA

HSP90: 1,5 µg/ensayo

[3H] 17AAG: 0,08 µM.

- 20 Al finalizar la reacción, el líquido sobrenadante en la placa de filtrado es aspirado con la ayuda de un conjunto de tubos de vacío (Multiscreen Separation System, Millipore) y el filtro es lavado dos veces.

Las placas microtituladoras son medidas en un contador beta (Microbeta, Wallac) con centelleador (Microscint 20, Packard).

En base a los valores por "conteo por minuto"- se determina el % del control y, en base a ello, se calcula el valor IC₅₀ de un compuesto.

- 25

Tabla I

Inhibición de la HSP90 a través de compuestos acordes a la invención	
Compuesto de la fórmula I	IC ₅₀ [mol/l]
"A47"	9.0 x 10 ⁻⁷
"A52"	2.0 x 10 ⁻⁵
"A53"	3.0 x 10 ⁻⁵
"A57"	1.5 x 10 ⁻⁶
"A58"	6.3 x 10 ⁻⁶

5 Todas las temperaturas, mencionadas anterior y posteriormente, se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "procesamiento habitual" significa: En caso necesario se agrega agua; en caso necesario, de acuerdo con la constitución del producto final, se regulan los valores del pH entre 2 y 10; se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica mediante sulfato sódico, se evapora y se limpia a través de cromatografía en gel de sílice y/o a través de cristalización. Valores Rf en el gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Condiciones LC-MS (cromatografía líquida - espectrometría de masas)

Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características: Fuente de iones: electrospray (modo positivo); exploración con escáner 100-1000 m/z;

10 Fragmento-tensión: 60 V; gas-temperatura: 300°C, DAD: 220 nm.

Tasa de flujo: 2.4 ml/Min. El fragmento utilizado, después del DAD, redujo la tasa de flujo para MS a 0,75ml/Min.

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6

Disolvente: LiChrosoly-Qualität de la empresa Merck KGaA

Gradientes:

15 P1: Disolvente A: H₂O (0,1% TFA)

Disolvente B: ACN (0,1% TFA)

99% A →100% B: Tiempo de propagación 6 minutos/ Tasa de flujo 3,0 ml/minuto

P2: Disolvente A: H₂O (0.01 % TFA)

Disolvente B: ACN (0,01% TFA)

20 99% A →100% B: Tiempo de propagación 5 minutos/ Tasa de flujo 2,75 ml/minuto

N: Disolvente A: H₂O (0.01 % TFA)

Disolvente B: ACN (0,01% TFA)

99% A →100% B: Tiempo de propagación 5 minutos/ Tasa de flujo 2,75 ml/minuto

25 Los tiempos de retención RT [min] y los datos M+H⁺ MW indicados en los siguientes ejemplos son los resultados de medición de las mediciones LC-MS.

Ejemplo 1

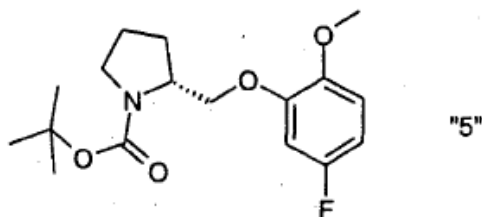
Producción de 6-[(R)-2-(5-fluor-2-metoxi-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A1")

30 1.1 La reacción tiene lugar bajo atmósfera de nitrógeno. A una solución de 83,77 g de éster metílico de (R)- prolina en 600 ml de terc.-butanol se agregan 151 ml de trietilamina y seguidamente 300 ml de terc.-butanol. A continuación se agrega a modo de goteo una solución de 96,03 g de di-terc.-butildicarbonato [(BOC)₂O] en 100 ml de terc.-butanol y se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. El precipitado resultante es separado. El producto se encuentra en el filtrado. El disolvente se retira y el residuo se absorbe en 700 ml de dietil éter. Se lava con 2 x 500 ml de 1 N HCl, 1 x con 500 ml de una solución saturada de Na₂CO₃ y 1 x con 500 ml de solución saturada de NaCl. Después del secado mediante Na₂SO₄ se retira el disolvente. Se obtienen 86,7 g de BOC-éster metílico de (R)- prolina ("1") como aceite de color amarillo.

40 1.2 1,22 g de cloruro de litio se mezclan con 14 ml de etanol y se agita durante 10 minutos. Se enfría a -20°, se agrega a modo de goteo una suspensión de 1,09 g de borohidruro de sodio en 14 ml de etanol y se agita durante otros 15 minutos a -20°. A continuación se agrega a modo de goteo una solución de 3,0 g de "1" en 14 ml de THF. Se agita durante otros 30 minutos a -20° y 19 horas a temperatura ambiente. La mezcla es enfriada hasta alcanzar los 0° y es mezclada con una solución de ácido cítrico al 10 %, hasta que se alcanza un pH de 3-4. Se extrae tres

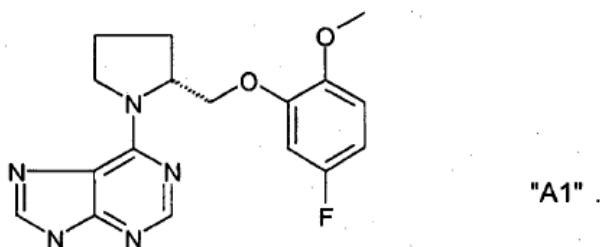
veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se procesan del modo habitual. Se obtienen 2,57 g de BOC-(R)-prolinol ("2"); MS [M+1 -BOC]: 102.

- 5 1.3 694 mg de "2", 539 mg de 5-fluor-2-metoxi-fenol, 2,29 g de trifetilfosfina (polímero ligado) y 0,48 ml de trietilamina se suspenden en 3 ml de THF en un recipiente adecuado para ser utilizado en el microondas. Se enjuaga con nitrógeno y se cierra con un septo. Se agrega una solución de 1,19 g de di-terc.-butil-azodicarboxilato en 2 ml de THF y se calienta durante 10 minutos a 125° en el microondas. El precipitado resultante es separado. Se agregan al filtrado 6 g de intercambiador de iones (III, muy básica, forma OH, LA 104767) y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se separa el intercambiador de iones. Después de separar el disolvente del filtrado se obtiene (R)-2-(5-fluor-2-metoxi-fenoximetil)-N-BOC-pirrolidina ("5")



- 10 1.4 Una solución de 2,32 g de "5" en 150 ml de diclorometano se mezcla con 30 ml de ácido trifluoroacético y se deja 16 horas a temperatura ambiente. Se mezcla con 150 ml de agua y la fase orgánica se extrae 3 veces, cada vez con 200 ml de 1 N HCl. La fase orgánica es desechada. La fase acuosa es regulada a un pH de 12 con 0,1 M K₃PO₄ y es extraída 4 veces, cada vez con 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se seca mediante Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente se obtienen 1,49 g de (R)-2-(5-fluor-2-metoxi-fenoximetil)-pirrolidina ("6").

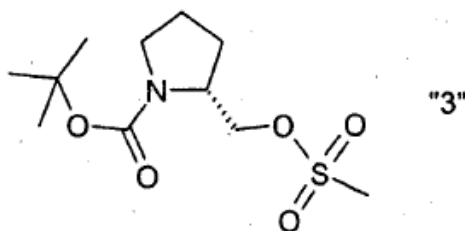
15 1.5 Una solución de 500 mg de "6" y 165,5 mg de 6-cloropurina en 2,5 ml de acetona se calienta en el microondas a 150°. El disolvente se separa y el residuo es cromatografiado mediante HPLC. Se obtienen 125 mg de 6-[(R)-2-(5-fluor-2-metoxi-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A1"); HPLC tiempo de retención 2,83 minutos; gradiente P1; [M+H]⁺ 344,



20 Ejemplo A

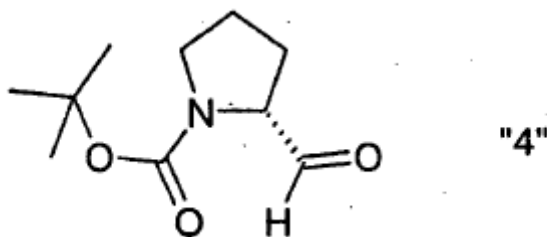
Producción de otros compuestos intermedios

- 25 A-1 A una solución de 300 mg de "2" en 5 ml de diclorometano se agregan 247,9 µl de trietilamina, se agregan a modo de goteo 127,1 µl de cloruro de metansulfonilo y se agita 45 minutos a temperatura ambiente. Se procesa del modo habitual y se obtienen 392 mg de (R)-2-metansulfoniloximetil-N-BOC-pirrolidina ("3")



A-2 Una solución de 247 mg de "2" y 343,9 mg de clorocromato de piridinio en 4 ml de diclorometano se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de separar el precipitado resultante el filtrado se mezcla dos veces, cada vez con 3 ml de diclorometano y el precipitado resultante es respectivamente separado. Los filtrados

son combinados. El disolvente se separa y el residuo es cromatografiado mediante gel de sílice. Se obtienen 163 mg de (R)-N-BOC-pirrolidina-2-carbaldehído ("4")



Ejemplo 2

5 Producción de 6-[(R)-2-(4-cloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A2")

2.1 De forma análoga al ejemplo 1.3, a partir de "2" y 4-clorofenol se obtiene el compuesto (R)-2-(4-cloro-fenoximetil)- N-BOC-pirrolidina ("7").

2.2 A través de la disociación del grupo BOC, a partir de "7" se obtiene el compuesto (R)-2-(4-cloro-fenoximetil)-pirrolidina ("8").

10 2.3 De forma análoga al ejemplo 1.5, a través de la reacción de "8" con 6-cloropurina se obtiene el compuesto "A2"; HPLC tiempo de retención 3,00 minutos; gradiente P1; [M+H]⁺ 330.

Ejemplo 3

Producción de 6-[(R)-2-(3,4-difluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A3")

15 3.1 De forma análoga al ejemplo 1.3, a partir de "2" y 3,4-difluor-fenol se obtiene el compuesto (R)-2-(3,4-difluor-fenoximetil)- N-BOC-pirrolidina ("9").

3.2 A través de la disociación del grupo BOC, a partir de "9" se obtiene el compuesto (R)-2-(3,4-difluor-fenoximetil)-pirrolidina ("10").

3.3 De forma análoga al ejemplo 1.5, a través de la reacción de "10" con 6-cloropurina se obtiene el compuesto "A3"; HPLC tiempo de retención 2,91 minutos; gradiente P1; [M+H]⁺ 332.

20 De forma análoga al ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos

Ejemplo	Nombre	Tiempo de retención [min]	Gradiente HPLC	[M+H] ⁺
"A4"	6-[(R)-2-(4-metil-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,93	P1	310
"A5"	6-[(R)-2-(piridina-2-il-oximetil)-pyrrolidin-1-il]-9H-purina	2,35	P1	297
"A6"	6-[(R)-2-(6-metil-piridina-2-iloxymetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,45	P1	311
"A7"	6-[(R)-2-(2,5-difluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,87	P1	332
"A8"	6-[(R)-2-(3,5-difluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,93	P1	332

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Tiempo de retención [min]	Gradiente HPLC	[M+H] ⁺
"A9"	6-[(R)-2-(2,4-difluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,85	P1	332
"A10"	6-[(R)-2-(2-fluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,80	P1	314
"A11"	6-[(R)-2-(3-fluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,87	P1	314
"A12"	6-[(R)-2-(2,3-difluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,87	P1	332
"A13"	6-[(R)-2-(4-metoxi-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,79	P1	326
"A14"	6-[(R)-2-(4-ciano-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,75	P1	321
"A15"	6-[(R)-2-(4-fluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,85	P1	314

Ejemplo 4

Producción de 6-[(R)-2-(2-metoxi-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A16")

- 5 4.1 Una mezcla de 75 mg de "3", 58,99 µl de 2-metoxifenol y 87,3 mg de carbonato de cesio en 1,5 ml de DMF se agita durante 16 horas a 100°. La mezcla es diluida con 10 ml de agua y extraída tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas son combinadas y a continuación se procesa del modo habitual. Se obtienen 63,7 mg de (R)-2-(2-metoxi-fenoximetil)-N-BOC-pirrolidina ("11").
- 10 4.2 A través de la disociación del grupo BOC, a partir de "11" se obtiene el compuesto (R)-2-(2-metoxi-fenoximetil)-pirrolidina, acetato de etilo ("12").
- 4.3 De forma análoga al ejemplo 1.5, a través de la reacción de "12" con 6-cloropurina se obtiene el compuesto "A16"; HPLC tiempo de retención 2,64 minutos; gradiente P2; [M+H]⁺ 326.

De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

Ejemplo	Nombre	Tiempo de retención [min]	Gradiente HPLC	[M+H] ⁺
"A17"	6-[(R)-2-(2-etil-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,94	P2	324
"A18"	6-[(R)-2-(2-metil-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,83	P2	310
"A19"	6-[(R)-2-(fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,71	P2	296

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Tiempo de retención [min]	Gradiente HPLC	[M+H] ⁺
"A20"	6-[(R)-2-(2-cloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,87	P2	330
"A21"	6-[(R)-2-(2,3-dicloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	3,01	P2	365
"A22"	6-[(R)-2-(2-trifluorometilfenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,95	P2	364
"A23"	6-[(R)-2-(2,4-dicloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	3,03	P2	365
"A24"	6-[(R)-2-(2-cloro-5-metilfenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,95	P2	344
"A25"	6-[(R)-2-(2,6-dicloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,95	P2	365
"A26"	6-[(R)-2-(2,5-dicloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	3,04	P2	365
"A27"	6-[(R)-2-(2-cloro-4-fluorfenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,89	P2	348
"A28"	6-[(R)-2-(2-cloro-4-metoxifenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,82	P2	360
"A29"	2-cloro-6-[(R)-2-(2-clorofenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	3,47	P2	365
"A30"	6-[(R)-2-(4-cloro-piridina-3-iloximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,56	P2	348

Ejemplo 5

Producción de 6-[(R)-2-[(2-fluor-fenilamino)-metil]-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A31")

5.1 Una mezcla de 50 mg de "4" y 26,67 µl de 2-fluoranilina en 1 ml de diclorometano, a una temperatura de 0°, se mezcla con 82,24 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. Se deja calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. La mezcla de la reacción es cromatografiada mediante gel de sílice. Se obtienen 30,9 mg de (R)-2-[(2-fluor-fenilamino)-metil]-N-BOC-pirrolidina ("13").

5.2 A través de la disociación del grupo BOC, a partir de "13" se obtiene el compuesto (R)-2-[(2-fluor-fenilamino)-metil]-pirrolidina, bis-trifluoro acetato ("14").

5.3 De forma análoga al ejemplo 1.5, a través de la reacción de "14" con 6-cloropurina se obtiene el compuesto "A31"; HPLC tiempo de retención 2,71 minutos; gradiente P2; $[M+H]^+$ 313.

De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

5 6-(((R)-2-[(fenilamino)-metil]-pirrolidina-1-il)-9H-purina ("A32"); HPLC tiempo de retención 2,54 minutos; gradiente P2; $[M+H]^+$ 295;

6-(((R)-2-[(2-cloro-fenilamino)-metil]-pirrolidina-1-il)-9H-purina ("A33"), HPLC tiempo de retención 2,78 minutos; gradiente P2; $[M+H]^+$ 329.

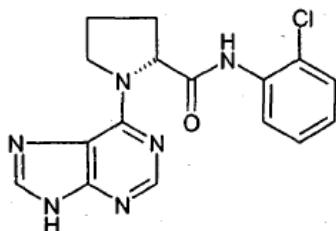
Ejemplo 6

Producción de 6-((R)-2-[(2-cloro-fenilamino)-carbonil]-pirrolidina-1-il)-9H-purina ("A34")

10 6.1 En un manguito plástico de 8 ml con frita se colocan 150 mg de BOC-D-prolina y 696,87 mg de trifenilfosfina (polímero ligado), se mezcla con 4 ml de diclorometano y se agita enérgicamente durante 5 minutos. Se agregan mediante goteo 139,75 μ l y continúa agitándose enérgicamente durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, la solución de la reacción es filtrada mediante la frita directamente en un segundo manguito plástico (de 12 ml), en donde se encuentran 73,48 μ l de 2-cloroanilina, 597,3 mg de morfolinometil- poliestireno y 1 ml de diclorometano. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación se filtra, se concentra el filtrado y el residuo es cromatografiado mediante una columna RP18. Después del procesamiento habitual se obtienen 14,3 mg de (R)-2-[(2-cloro-fenilamino)-carbonil]-N-BOC-pirrolidina ("15").

6.2 A través de la disociación del grupo BOC, a partir de "15" se obtiene el compuesto (R)-2-[(2-cloro-fenilamino)-carbonil]-pirrolidina, trifluoracetato ("16").

20 6.3 De forma análoga al ejemplo 1.5, a través de la reacción de "16" con 6-cloropurina se obtiene el compuesto "A34"



"A34" ;

HPLC tiempo de retención 2,63 minutos; gradiente P2; $[M+H]^+$ 343.

De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

25 6-((R)-2-[(2-fluor-fenilamino)-carbonil]-pirrolidina-1-il)-9H-purina ("A35"); HPLC tiempo de retención 2,51 minutos; gradiente P2; $[M+H]^+$ 327.

Ejemplo 7

30 7.1 A una mezcla de 75 mg de (R)-2-(2-cloro-fenoximetil)-pirrolidina trifluoracetato y 39,5 mg de 2-amino-6-cloro-9H-purina en 1 ml de n-butanol se agregan a modo de goteo 93,84 μ l de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 2,5 horas a 100°C. Se enfría, se separa el precipitado resultante y el filtrado es cromatografiado directamente mediante una columna de 12 g RP18. Las fracciones aisladas del producto se purifican del modo habitual. Se obtienen 45,4 mg de 2-amino-6-[(R)-2-(2-cloro-fenoxi-metil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A36"); HPLC tiempo de retención 2,77 minutos; gradiente P2; $[M+H]^+$ 345.

35 7.2 35 mg de "A36", mediante agitación a temperatura ambiente, se suspenden en 50 μ l de piridina, se mezclan con 132 μ l de HF/piridina y a continuación 16 μ l de terc.-butilnitrito se agregan a modo de goteo.

La mezcla de reacción se mezcla con una suspensión de 530 mg de CaCO₃ en 1 ml de agua y 0,6 ml de metanol y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La suspensión es succionada y lavada con acetato de etilo. El filtrado se procesa del modo habitual. Después de retirar el disolvente el residuo es cromatografiado mediante una columna de 4g de gel de sílice RP18. Las fracciones aisladas son combinadas y procesadas del modo habitual. Se

obtienen 12,3 g de 2-fluor-6-[(R)-2-(2-cloro-fenoxi-metil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A37"); HPLC tiempo de retención 2,51 minutos; gradiente N; [M+H]⁺ 348.

Ejemplo 8

5 8.1 Una mezcla de 100 mg de "3", 50,3 µl de 2-fluorfenol y 116,6 mg de carbonato de cesio en 2 ml de DMF se agita durante 16 horas a 100°.

Se procesa del modo habitual y se obtienen 49,5 mg de (R)-2-fluorfenoximetil-N-BOC-pirrolidina.

8.2 A través de la disociación del grupo BOC, se obtiene el compuesto (R)-2-(2-fluor-fenoximetil)-pirrolidina, trifluoracetato.

10 8.3 A una mezcla de 28,9 mg de (R)-2-(2-fluor-fenoximetil)-pirrolidina trifluoracetato y 16,2 mg de 2,6-dicloro-9H-purina en 1 ml de n-butanol se agregan a modo de goteo 34,6 µl de trietilamina.

Para la purificación, la mezcla de reacción es cromatografiada directamente mediante una columna de 4 g RP18. Las fracciones aisladas son combinadas y procesadas del modo habitual.

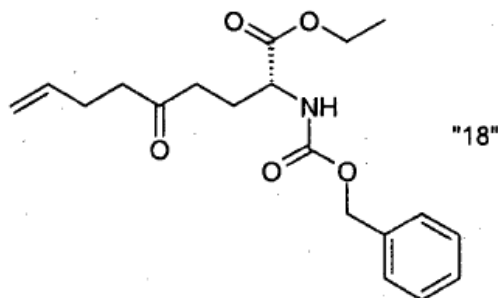
Se obtienen 20,4 mg de 2-cloro-6-[(R)-2-(2-fluorfenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A38"); HPLC tiempo de retención 2,56 minutos; gradiente P2; [M+H]⁺ 348.

15 Ejemplo 9

9.1 A través de la reacción de 1,0 g de (R)-5-oxo-pirrolidina-2-acido carboxílico etil-éster, 949,8 µl de bencilcloroformiato, 6,9 ml de bis-(trimetilsilil)-amida de litio (en THF) en 25 ml THF, bajo condiciones estándar y procesamiento se obtienen 730 mg de (R)-5-oxo-N-benciloxycarbonil-pirrolidina-2-éster etílico de ácido carboxílico ("17").

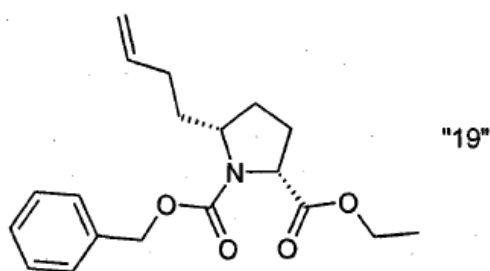
20 9.2 123 mg de virutas de magnesio se colocan bajo argón en 1 ml de THF y se mezclan con algunos cristales de yodo. Se espera hasta que se produzca la decoloración. A continuación se agrega a modo de goteo una solución de 393,4 µl de 4-bromo-1-buteno en 11 ml de THF, de manera que se mantenga una temperatura de 35 a 40°. Seguidamente se continúa agitando durante otros 45 minutos a esa temperatura. A continuación se agregan a modo de goteo 746,7 µl de N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina y se agita durante 5 minutos.

25 A continuación, dentro de los diez minutos siguientes, esa solución se agrega a modo de goteo a una solución enfriada a una temperatura de -65 a -70° de 730 mg de "17" en 13 ml de THF. La mezcla de reacción continúa siendo agitada durante 1,5 horas y posteriormente se mezcla con 1,75 ml de 2-propanol. Se deja calentar la mezcla de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente y todo se añade a una solución al 10% en peso de H₃PO₄. Se diluye con dietil éter, se procesa del modo habitual y se obtienen 466 mg de "18"



30 9.3 A una solución de 632,8 mg de trifeniilsilano en 2 ml de diclorometano se agregan a temperatura ambiente 610,5 µl de complejo de trifluoruro de boro-dietil éter y se agita durante 10 minutos. Esta solución se agrega a modo de goteo a una solución enfriada a -78° de 469 mg de "18" en 4 ml de diclorometano.

35 Se agita durante otros 30 minutos a esa temperatura y a continuación 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría a -78°, se vierte a continuación en 30 ml de una solución saturada de NaHCO₃ y se agita de forma enérgica durante 5 minutos. El disolvente se separa de la fase orgánica. El residuo es cromatografiado mediante gel de sílice. Se obtienen 396 mg de (2R,5R)-5-but-3-enil-N-benciloxycarbonil-pirrolidina-2-éster etílico de ácido carboxílico ("19")

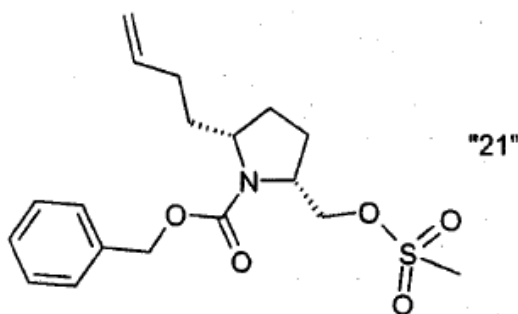


9.4 A una solución de 396 mg de "19" y 65,1 mg de borohidruro de sodio en 5 ml de etanol se añade lentamente una solución de 63,6 mg de cloruro de calcio en 3 ml de etanol. La suspensión se agita durante 16 horas.

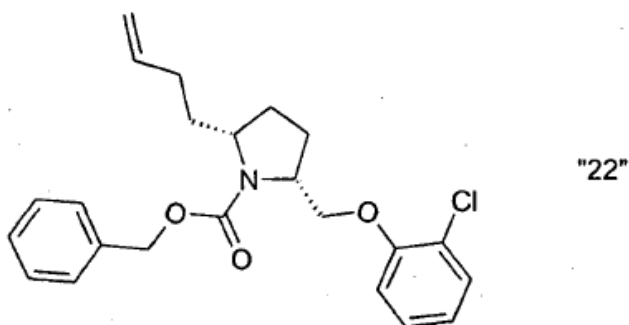
5 Se procesa del modo habitual y se obtienen 343 mg de (2R,5R)-5-but-3-enil-N-bencilocarbonil-2-hidroximetil-pirrolidina ("20").

9.5 A una solución de 343 mg de "20" en 5 ml de diclorometano se agregan 302,3 μ l de trietilamina y seguidamente se añaden a modo de goteo 126,8 μ l de cloruro de metansulfonilo.

Se agita durante 4 horas. Se diluye con diclorometano, se procesa del modo habitual y se obtienen 405 mg de "21"



10 9.6 De forma análoga al ejemplo 4, a través de la reacción de 150 mg de "21" con 77,5 μ l de 2-clorofenol se obtienen 167 mg de "22"

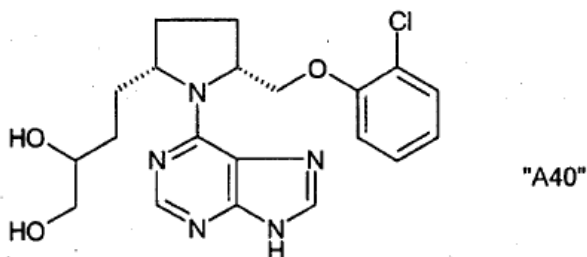


15 9.7 A una solución de 167 mg de "22" en 1,0 ml de ácido acético, bajo atmósfera de argón, se agregan 132 μ l de bromuro de hidrógeno (solución al 33 % en peso en ácido acético) y se agita durante 3,5 horas. Después de retirar el disolvente el residuo es cromatografiado mediante una columna de gel de sílice RP18. Las fracciones aisladas son combinadas y se retiran los disolventes. El residuo acuoso se regula a un pH alcalino y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas son combinadas, lavadas con agua y con una solución saturada de ácido cítrico y secadas mediante una solución de Na_2SO_4 . Se filtra, se retira el disolvente y se obtienen 59,2 mg de (2R,5R)-5-but-3-enil-2-(2-cloro-fenoximetil)-pirrolidina ("23").

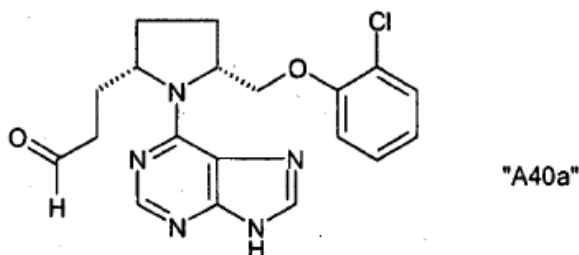
20 9.8 A una mezcla de 59,2 mg de "23" y 35,8 mg de 6-cloropurina en 1 ml de butanol se agregan a modo de goteo 45,8 μ l de trietilamina. Se agita durante 1,5 horas a 100° y 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla es cromatografiada directamente mediante una columna de 12 g RP18. Se continúa procesando de forma análoga al punto 9.7.

Se obtienen 66 mg de 6-[(2R,5R)-2-but-3-enil-5-(2-cloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A39"), HPLC tiempo de retención 2,43 minutos; gradiente N; $[M+H]^+$ 384.

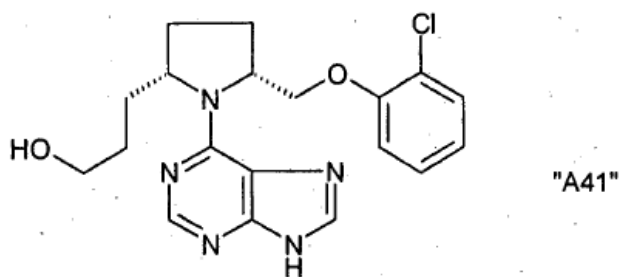
- 5 9.9 Una solución de 64 mg de "A39", 46,8 mg de N-óxido de 4-metilmorfolina-y 4 mg de tetróxido de osmio en 2,5 ml de acetona y 0,5 ml de agua se agita bajo exclusión de luz durante 2 horas. Se agregan 42 mg de sulfito sódico y se agita durante 1 hora más. La mezcla de reacción se diluye con agua y acetato de etilo y se agita enérgicamente. Se filtra mediante diatomita. Se separa la fase acuosa. A partir de la fase orgánica se obtienen 50 mg de 4-[(2S,5R)-5-(2-cloro-fenoximetil)-1-(9H-purina-6-il)-pirrolidina-2-il]-butano-1,2-diol ("A40"), HPLC tiempo de retención 1,65/1,72 minutos; gradiente N; $[M+H]^+$ 418;



- 10 9.10 A través de la reacción de 55 mg de "A40" con 56,3 mg de metaperiodato de sodio, bajo condiciones estándar, se obtienen 16,6 mg de "A40a"

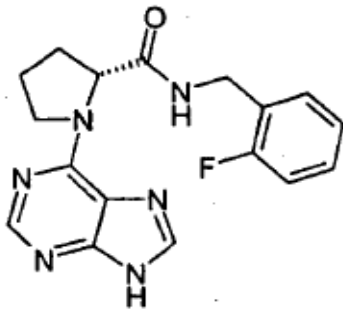


- 15 9.11 A partir de 16,6 mg de "A40a", a través de la reducción con 1,48 mg de borohidruro de sodio, bajo condiciones estándar, se obtienen 16,4 mg de 3-[(2S,5R)-5-(2-cloro-fenoximetil)-1-(9H-purina-6-il)-pirrolidina-2-il]propan-1-ol ("A41"), HPLC tiempo de retención 1,96 minutos; gradiente N; $[M+H]^+$ 388;



Ejemplo 10

De forma análoga al ejemplo 6 se obtienen los siguientes compuestos

Ejemplo	Nombre/Estructura	Tiempo de retención [min]	Gradiente HPLC	[M+H] ⁺
"A42"	6-((R)-2-[(2-fluorbencilamino)-carbonil]-pirrolidina-1-il)-9H-purina 	2,60	P1	341
"A43"	6-((R)-2-[(4-fluorbencilamino)-carbonil]-pirrolidina-1-il)-9H-purina	2,61	P1	341

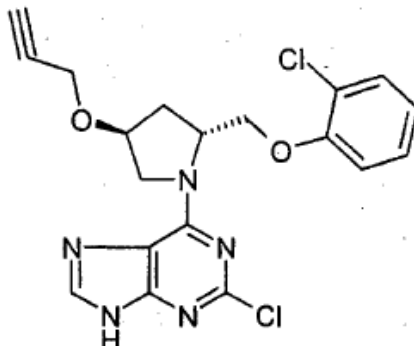
Ejemplo 11

De forma análoga al ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos

Ejemplo	Nombre/Estructura	Tiempo de retención [min]	Gradiente HPLC	[M+H] ⁺
"A44"	6-[(S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,83	P2	330
"A45"	6-[(S)-2-(fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	1,71	N	296
"A46"	6-[(S)-2-(2-metil-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	1,87	N	310
"A47"	2-fluor-6-[(R)-2-(2-fluorfenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	3,21	P2	332
"A52"	6-[(R)-2-(2-bromo-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	1,89	N	375
"A57"	2-metil-6-[(R)-2-(2-fluor fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,67	P2	328
"A58"	2-metil-6-[(R)-2-(2-clorofenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,75	P2	344
"A59"	6-[(R)-2-(2-cloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina	2,17	P2	331

Ejemplo 12

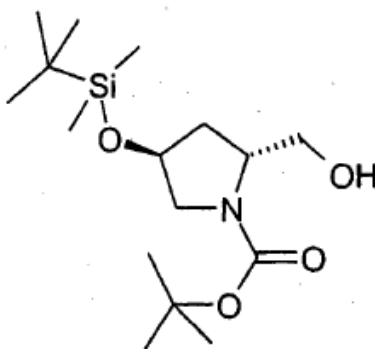
Producción de 2-cloro-6-((2R,4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-prop-2-iniloxi-pirrolidina-1-il)-9H-purina ("A48")



5 12.1 20 g de (2R,4S)-4-hidroxi-prolina-etil éster se suspenden bajo argón en 200 ml de diclorometano y se mezclan con 42,5 ml de trietilamina. Se añaden 1,25 g de 4-(dimetilamino)-piridina y se agrega a modo de goteo una solución de 25,04 g de di-terc.-butildicarbonato en 150 ml de diclorometano. Se agita durante 16 horas y se procesa del modo habitual. Se obtienen 28,01 g de 1-terc.-butiloxycarbonil-(2R,4S)-4-hidroxi-prolina-éster etílico como aceite.

10 12.2 Bajo atmósfera de argón se agregan 120 ml de DMF a 28,01 g de 1-terc.-butiloxycarbonil-(2R,4S)-4-hidroxi-prolina éster etílico, 30,28 g de terc.-butildimetilclorosilano y 16,41 g de imidazol. Se agita durante 2 horas. Se mezcla con éter MTB y se procesa del modo habitual. El residuo es cromatografiado mediante gel de sílice. Se obtienen 40,4 g de 1-terc.-butiloxycarbonil-(2R,4S)-4-(terc.-butildimetil-sililoxi)-prolina-éster etílico como aceite.

12.3 A través de la reducción con borohidruro de sodio en THF, bajo condiciones estándar, a partir de 20 g de 1-terc.-butiloxycarbonil-(2R,4S)-4-(terc.-butildimetil-sililoxi)-prolina-éster etílico se obtienen 16,4 g del compuesto 1-terc.-butiloxycarbonil-(2R,4S)-4-(terc.-butildimetil-sililoxi)-prolinol



15 12.4 A través de la reacción de 8,54 g de 1-terc.-butiloxycarbonil-(2R,4S)-4-(terc.-butildimetil-sililoxi)-prolinol con 2,59 ml de cloruro de metansulfonilo en 85 ml de diclorometano y 5,3 ml de trietilamina, bajo condiciones estándar, se obtienen 9,48 g del compuesto 1-terc.-butiloxycarbonil-(2R,4S)-2-(metilsulfoniloximetil)-4-(terc.-butildimetil-sililoxi)-pirrolidina.

20 12.5 A través de la reacción de 1,5 g de 1-terc.-butiloxycarbonil-(2R,4S)-2-(metilsulfoniloximetil)-4-(terc.-butildimetil-sililoxi)-pirrolidina con 560 µl de 2-clorofenol y 1,19 g de carbonato de cesio en 15 ml de DMF, bajo condiciones estándar, se obtienen 751 mg de (2R,4S)-1-terc.-butiloxycarbonil-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-(terc.-butildimetil-sililoxi)-pirrolidina. Como producto secundario se producen 223 mg del producto disociado de silil (2R,4S)-1-terc.-butiloxycarbonil-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-hidroxi-pirrolidina.

25 12.6 La disociación del grupo silil tiene lugar bajo condiciones estándar a partir de (2R,4S)-1-terc.-butiloxycarbonil-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-(terc.-butildimetil-sililoxi)-pirrolidina con tetra-n-butil-fluoruro de amonio en THF. Se obtiene (2R,4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-hidroxi-pirrolidina.

12.7 A una solución de 310 mg (2R,4S)-1-terc.-butiloxycarbonil-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-hidroxi-pirrolidina se agregan primero 1,16 g de bromuro de propargilo y 34,04 mg de NaH bajo atmósfera de N₂. A continuación

se agregan 219,15 mg de óxido de plata y se agita durante 18 horas. Se procesa del modo habitual y después de cromatografía mediante gel de sílice se obtienen 200 mg de (2R,4S)-1-terc.-butiloxicarbonil-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-prop-2-iniloxi-pirrolidina.

5 12.8 La disociación del grupo BOC a partir de 200 mg de (2R,4S)-1-terc.-butiloxicarbonil-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-prop-2-iniloxi-pirrolidina se efectúa con TFA en diclorometano bajo condiciones estándar. Se obtienen 285 mg de (2R, 4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-prop-2-iniloxi-pirrolidina, di-trifluoracetato.

10 12.9 A una solución de 50 mg de (2R,4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-prop-2-iniloxi-pirrolidina-di-trifluoracetato y 18,54 mg de 2,6-dicloro-9H-purina en 1 ml de n-butanol se agregan 39,83 µl de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos a 100°C. Se enfría, se concentra en la centrifugadora de vacío a aproximadamente 20% y se purifica cromatográficamente mediante una columna de 12 g RP18.

Eluyente: agua + 0,1% HCOOH / acetonitrilo + 0,1% HCOOH 99:1 - 0:100 en 18 minutos.

Las fracciones que contienen el producto son combinadas. Se retira el disolvente. Se regula el pH a 10-11 con 2N NaOH y se procesa del modo habitual. Se obtienen 36,1 g de "A48"; tiempo de retención 3,37 min; gradiente HPLC P2; [M+H]⁺ 418.

15 De forma análoga se obtienen los compuestos

6-[(2R,4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-prop-2-iniloxi-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A49"); tiempo de retención 2,95 min; gradiente HPLC P2; [M+H]⁺ 384;

2-cloro-6-[(2R,4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-alliloxi-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A50"); tiempo de retención 3,51 min; gradiente HPLC P2; [M+H]⁺ 421;

20 6-[(2R,4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-alliloxi-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A51 "); tiempo de retención 3,01 min; gradiente HPLC P2; [M+H]⁺ 386;

2-cloro-6-[(2R,4S)-2-fenoximetil-4-hidroxi-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A53"); tiempo de retención 2,92 min; gradiente HPLC P2; [M+H]⁺ 346;

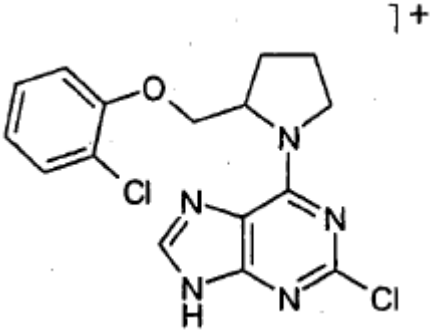
25 2-cloro-6-[(2R,4S)-2-(2-fluor-fenoximetil)-4-hidroxi-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A54"); tiempo de retención 2,93 min; gradiente HPLC P2; [M+H]⁺ 365;

2-cloro-6-[(2R,4S)-2-(2-fluor-fenoximetil)-4-prop-2-iniloxi-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A55"); tiempo de retención 3,29 min; gradiente HPLC P2; [M+H]⁺ 402;

2-cloro-6-[(2R,4S)-2-fenoximetil-4-prop-2-iniloxi-pirrolidina-1-il]-9H-purina ("A56"); tiempo de retención 3,28 min; gradiente HPLC P2; [M+H]⁺ 384.

30 Interpretación del fragmento DEI-MS (DEI-MS fragment interpretation)

Compuesto "A29"

Fragmento	Fórmula	Masa / Carga	Estructura propuesta
M ¹⁺	C ₁₆ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ O	363	

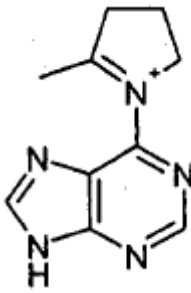
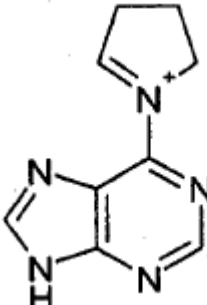
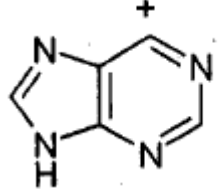
(continuación)

Fragmento	Fórmula	Masa / Carga	Estructura propuesta
236 ¹⁺	C ₁₀ H ₁₁ ClN ₅	236	
222 ¹⁺	C ₉ H ₉ ClN ₅	222	
153 ¹⁺	C ₅ H ₂ ClN ₄	153	

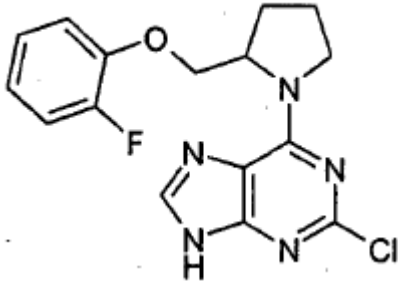
Compuesto "A20"

Fragmento	Fórmula	Masa / Carga	Estructura propuesta
M ¹⁺	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O	329	

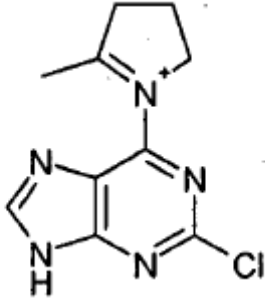
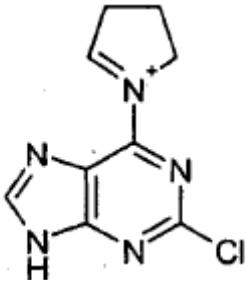
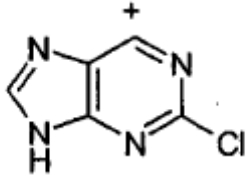
(continuación)

Fragmento	Fórmula	Masa / Carga	Estructura propuesta
202 ¹⁺	C ₁₀ H ₁₂ N ₅	202	
188 ¹⁺	C ₉ H ₁₀ N ₅	188	
119 ¹⁺	C ₅ H ₃ N ₄	119	

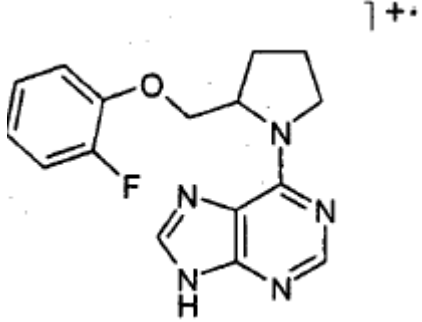
Compuesto "A38"

Fragmento	Fórmula	Masa / Carga	Estructura propuesta
M ¹⁺	C ₁₆ H ₁₅ ClFN ₅ O	347	

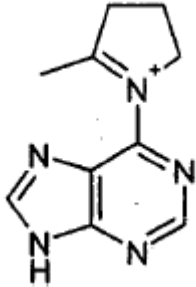
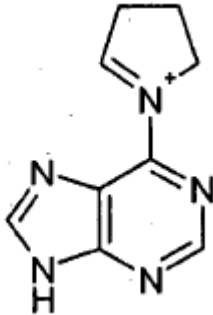
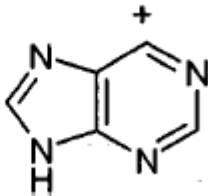
(continuación)

Fragmento	Fórmula	Masa / Carga	Estructura propuesta
236 ¹⁺	C ₁₀ H ₁₁ ClN ₅	236	
222 ¹⁺	C ₉ H ₉ ClN ₅	222	
153 ¹⁺	C ₅ H ₂ ClN ₄	153	

Compuesto "A10"

Fragmento	Fórmula	Masa / Carga	Estructura propuesta
M ¹⁺	C ₁₆ H ₁₆ FN ₅ O	313	

(continuación)

Fragmento	Fórmula	Masa / Carga	Estructura propuesta
202 ¹⁺	C ₁₀ H ₁₂ N ₅	202	
188 ¹⁺	C ₉ H ₁₀ N ₅	188	
119 ¹⁺	C ₅ H ₃ N ₄	119	

Los siguientes ejemplos hacen referencia a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Recipientes de inyección

- 5 Una solución de 100 g de una sustancia activa conforme a la invención y 5 g de fosfato disódico hidrogenado es estandarizada en 3 l de agua doblemente destilada con 2 n de ácido clorhídrico a un pH de 6,5; es filtrada de forma estéril, vertida en recipientes de inyección, liofilizada bajo condiciones estériles, donde dichos recipientes se cierran de forma estéril. Cada recipiente para inyección contiene 5 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Supositorios

- 10 Una mezcla de 20 g de una sustancia activa conforme a la invención se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de sustancia activa.

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución a partir de 1 g de una sustancia activa conforme a la invención, 9,38 g de NaH₂PO₄ • 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ • 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua doblemente destilada. Se regula a un pH de 6,8; se completa 1 litro y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Pomada

Se mezclan 500 mg de una sustancia activa conforme a la invención con 99,5 g de vaselina, en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

Una mezcla de 1 kg de sustancia activa, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio es comprimida del modo habitual para formar comprimidos, de manera que cada uno de los comprimidos contenga 10 mg de sustancia activa.

5 **Ejemplo F: Grageas**

De forma análoga al ejemplo E, se forman comprimidos que a continuación, del modo habitual, son recubiertos con una capa de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

10 2 kg de sustancia activa son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

Ejemplo H: Ampollas

Una solución de 1 kg de sustancia activa conforme a la invención es filtrada de forma estéril en 60 l de agua doblemente destilada, vertida en ampollas, liofilizadas bajo condiciones estériles y cerradas de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

15 **Bibliografía complementaria:**

Argon Y y Simen BB. 1999 "Grp94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties", *Semin. Cell Dev. Biol.*, Vol. 10, pp. 495-505.

Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src kinase p56lck", *Mol. Biol. Cell*, Vol. 11(5), pp. 1585-1595.

20 Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino G. 2000 "Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo", *Brit. J. Pharmacol.*, Vol 131(1), pp. 13-16.

Carreras CW, Schirmer A, Zhong Z, Santi VS. 2003 "Filter binding assay for the geldanamycin-heat shock protein 90 interaction", *Analytical Biochem.*, Vol 317, pp 40-46.

25 Chen C-F, Chen Y, Dai KD, Chen P-L, Riley DJ y Lee W-H. 1996 "A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 16, pp. 4691-4699.

30 Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino L y Rosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells", *Chem. Biol.*, Vol. 8, pp. 289-299.

Chiosis G, Lucas B, Shtil A, Huezos H, Rosen N 2002 "Development of a purine-scaffold novel class of HSP90 binders that inhibit the proliferation of cancer cells and induce the degradation of her2 tyrosine kinase". *Bioorganic Med. Chem.*, Vol 10, pp 3555-3564.

35 Conroy SE y Latchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", *Brit. J. Cancer*, Vol. 74, pp. 717-721.

Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB y Toft DO. 2000 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", *J. Biol. Chem.*, Vol. 5, pp. 3305 -3312.

40 Fuller W, Cuthbert AW. 2000 "Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilizes delta F508 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275(48), pp. 37462-37468.

Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D y Weber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 9, pp. 2615-2626.

- Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C y Roy-Burman P. 2000 "A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma, *Am. J. Pathol.*, Vol. 156, pp. 857-864.
- 5 Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P y Clarke PA. 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", *Cancer Res.*, Vol. 61, pp. 4003-4009.
- 10 Hur E, Kim H-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-O, Park H. 2002 "Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1/aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol", *Mol. Pharmacol.*, Vol 62(5), pp. 975-982.
- Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC y Luqmani YA. 1992 "Clinical and biological significance of HSP89 alpha in human breast cancer", *International Journal of Cancer*, Volume 50, Issue 3, páginas 409-415.
- 15 Jolly C y Morimoto RI. 2000 "Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 92, pp. 1564-1572.
- Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A and Monden M. 1999 "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", *Cancer*, Vol. 85, pp. 1649-1657.
- 20 Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA, y Harrap KR. 1993 "Preclinical antitumor evaluation of bisacetalo-amino-dichloro-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", *Cancer Research*, Vol. 53, pp. 2581 - 2586.
- Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG y Workman P. 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino,17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 91, pp. 1940-1949.
- 25 Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosumi M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 "A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts", *Jap. J. Cancer Res.*, Vol. 92(12), 1342-1351.
- Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S and Bepple T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of srctransformed fibroblasts, *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, Vol. 56, pp. 538-539.
- 30 Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MT y Goubin G. 1991 "Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJE24 Harvey-ras oncogene", *Oncogene*, Vol. 6, pp. 1125-1132.
- 35 Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M y Neckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275, pp. 37181-37186.
- Marcu MG, Schulte TW y Neckers L. 2000b "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 92, pp. 242-248.
- 40 Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB y Sager R. 2000 "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", *Cancer Res.*, Vol. 60, pp. 2232-2238.
- Neckers L, Schulte TW and Momnaugh E. 1999 "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", *Invest. New Drugs*, Vol. 17, pp. 361-373.
- 45 Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A y Rodman L. 1997 "Comparison of geldanamycin (NSC-122750) and 17-allylamino-geldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, Vol. 38, pp. 308.
- Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, OBrien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1998 "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", *EMBO J.*, Vol. 17, pp. 4829-4836.

- Pratt WB. 1997 "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 37, pp. 297-326.
- Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW y Pearl LH. 1997 "Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", *Cell*, Vol. 90, pp. 65-75.
- 5 Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW y Pearl LH. 2000 "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular "clamp" via transient dimerization of the N-terminal domains", *EMBO J.*, Vol. 19, pp. 4383-4392.
- Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW y Pearl LH. 1999 "Structural basis for inhibition of the HSP90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin", *J. Med. Chem.*, Vol. 42, pp. 260-266.
- 10 Rutherford SL y Lindquist S. 1998 "HSP90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, Vol. 396, pp. 336-342.
- Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S, Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LM y Sharma SV. 1999 "Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", *Mol. Endocrinology*, Vol. 13, pp. 1435-1448.
- 15 Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D y Neckers LM. 1998 "Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cell Stress and Chaperones*, Vol. 3, pp. 100-108.
- Schulte TW y Neckers LM. 1998 "The benzoquinone ansamycin 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 42, pp. 273-279.
- 20 Smith DF. 2001 "Chaperones in signal transduction", en: *Molecular chaperones in the cell* (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford and NY), pp. 165-178.
- Smith DF, Whitesell L y Katsanis E. 1998 "Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention", *Pharmacological Reviews*, Vol. 50, pp. 493-513.
- 25 Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D y Donner DB. 1995 "Identification of a protein with homology to hsp90 that binds the type 1 tumour necrosis factor receptor", *J. Biol. Chem.*, Vol. 270, pp. 3574-3581.
- Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FU y Pavletich NP. 1997 "Crystal structure of an HSP90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent", *Cell*, Vol. 89, pp. 239-250.
- 30 Supko JG, Hickman RL, Grever MR y Malspeis L. 1995 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumour agent", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 36, pp. 305-315.
- Tytell M y Hooper PL. 2001 "Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies", *Emerging Therapeutic Targets*, Vol. 5, pp. 267-287.
- Uehara U, Hori M, Takeuchi T y Umezawa H. 1986 "Phenotypic change from transformed to normal induced by benzoquinoid ansamycins accompanies inactivation of p60src in rat kidney cells infected with Rous sarcoma virus", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 6, pp. 2198-2206.
- 35 Waxman, Lloyd H. Inhibiting hepatitis C virus processing and replication. (Merck & Co., Inc., USA). *PCT Int. Appl.* (2002), WO 0207761 Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers CE y Neckers LM. 1994 "Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, Vol. 91, pp. 8324-8328.
- 40 Yorgin y otros 2000 "Effects of geldanamycin, a heat-shock protein 90-binding agent, on T cell function and T cell nonreceptor protein tyrosine kinases", *J. Immunol.*, Vol 164(6), pp. 2915-2923.
- Young JC, Moarefi I y Hartl FU. 2001 "HSP90: a specialized but essential protein-folding tool", *J. Cell. Biol.*, Vol. 154, pp. 267-273.
- 45 Zhao JF, Nakano H y Sharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", *OncoGene*, Vol.11, pp. 161-173.

o representa 1 ó 2,

p representa 1, 2, 3 ó 4,

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

5 2. Compuestos según la reivindicación 1 de la fórmula I, en donde

Y representa O o $\text{NH}(\text{CH}_2)_n$,

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en donde

10 R^3 representa H, OH, o $(\text{CH}_2)_p\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_p\text{OH}$,

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-3, en donde

Ar representa un fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH o CN,

15 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-4, en donde

Het representa un heterociclo aromático mononuclear con 1 a 3 átomos de N, que puede ser mono-, di- o trisustituido por A, OA y/o por Hal,

20 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-12, en donde

A representa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl, o Alk,

25 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

7. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-6, en donde

X representa CH_2 o CO,

Y representa O o $\text{NH}(\text{CH}_2)_n$,

30 R^1 representa H,

R^2 representa Ar o Het,

R^3 representa H, OH, o $(\text{CH}_2)_p\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_p\text{OH}$,

A representa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl, o Alk,

35 Alk representa alquenilo con 2-6 átomos de C,

Ar representa un fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Hal, OA, OH o CN,

Het representa un heterociclo aromático mononuclear con 1 a 3 átomos de N, que puede ser mono-, di- o trisustituido por A, OA y/o por Hal,

Hal representa F, Cl, Br o I,

p representa 1, 2, 3 ó 4,

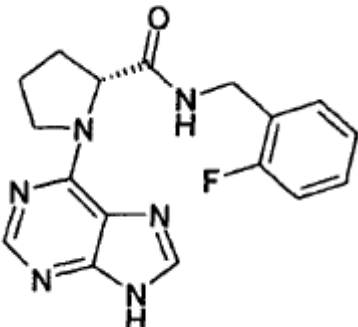
5 n representa 0, 1 ó 2,

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

8. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

Ejemplo	Nombre
"A1"	6-[(R)-2-(5-fluor-2-metoxi-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A2"	6-[(R)-2-(4-cloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A3"	6-[(R)-2-(3,4-difluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A4"	6-[(R)-2-(4-metil-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A5"	6-[(R)-2-(piridina-2-il-oximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A6"	6-[(R)-2-(6-metil-piridina-2-il-oximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A7"	6-[(R)-2-(2,5-difluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A8"	6-[(R)-2-(3,5-difluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A9"	6-[(R)-2-(2,4-difluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A10"	6-[(R)-2-(2-fluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A11"	6-[(R)-2-(3-fluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A12"	6-[(R)-2-(2,3-difluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A13"	6-[(R)-2-(4-metoxi-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A14"	6-[(R)-2-(4-ciano-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A15"	6-[(R)-2-(4-fluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A16"	6-[(R)-2-(2-metoxi-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A17"	6-[(R)-2-(2-etil-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A18"	6-[(R)-2-(2-metil-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A19"	6-[(R)-2-(fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A20"	6-[(R)-2-(2-cloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A21"	6-[(R)-2-(2,3-dicloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina

(continuación)

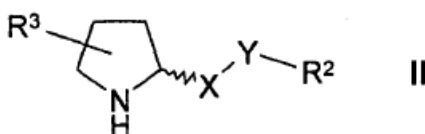
Ejemplo	Nombre
"A22"	6-[(R)-2-(2-trifluorometil-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A23"	6-[(R)-2-(2,4-dicloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A24"	6-[(R)-2-(2-cloro-5-metil-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A25"	6-[(R)-2-(2,6-dicloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A26"	6-[(R)-2-(2,5-dicloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A27"	6-[(R)-2-(2-cloro-4-fluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A28"	6-[(R)-2-(2-cloro-4-metoxi-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A29"	2-cloro-6-[(R)-2-(2-cloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A30"	6-[(R)-2-(4-cloro-piridina-3-il-oximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A31"	6-[(R)-2-[(2-fluor-fenilamino)-metil]-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A32"	6-[(R)-2-[(fenilamino)-metil]-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A33"	6-[(R)-2-[(2-cloro-fenilamino)-metil]-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A34"	6-[(R)-2-[(2-cloro-fenilamino)-carbonil]-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A35"	6-[(R)-2-[(2-fluor-fenilamino)-carbonil]-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A36"	2-amino-6-[(R)-2-(2-cloro-fenoxi-metil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A37"	2-fluor-6-[(R)-2-(2-cloro-fenoxi-metil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A38"	2-cloro-6-[(R)-2-(2-fluorfenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A40"	4-[(2S,5R)-5-(2-cloro-fenoximetil)-1-(9H-purina-6-il)-pirrolidina-2-il]-butano-1,2-diol
"A41"	3-[(2S,5R)-5-(2-cloro-fenoximetil)-1-(9H-purina-6-il)-pirrolidina-2-il]-propano-1-ol
"A42"	6-[(R)-2-[(2-fluor-bencilamino)-carbonil]-pirrolidina-1-il]-9H-purina
	
"A43"	6-[(R)-2-[(4-fluor-bencilamino)-carbonil]-pirrolidina-1-il]-9H-purina

(continuación)

Ejemplo	Nombre
"A44"	6-[(S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A45"	6-[(S)-2-(fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A46"	6-[(S)-2-(2-metil-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A47"	2-fluor-6-[(R)-2-(2-fluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A48"	2-cloro-6-((2R,4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-prop-2-iniloxi-pirrolidina-1-il)-9H-purina
"A49"	6-[(2R,4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-prop-2-iniloxi-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A50"	2-cloro-6-[(2R,4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-alliloxi-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A51"	6-[(2R,4S)-2-(2-cloro-fenoximetil)-4-alliloxi-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A52"	6-[(R)-2-(2-bromo-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A53"	2-cloro-6-[(2R,4S)-2-fenoximetil-4-hidroxi-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A54"	2-cloro-6-[(2R,4S)-2-(2-fluor-fenoximetil)-4-hidroxi-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A55"	2-cloro-6-[(2R,4S)-2-(2-fluor-fenoximetil)-4-prop-2-iniloxi-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A56"	2-cloro-6-[(2R,4S)-2-fenoximetil-4-prop-2-iniloxi-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A57"	2-metil-6-[(R)-2-(2-fluor-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A58"	2-metil-6-[(R)-2-(2-cloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina
"A59"	6-[(R)-2-(2-cloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-il]-9H-purina

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

- 5 9. Procedimiento para producir compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-8, así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II

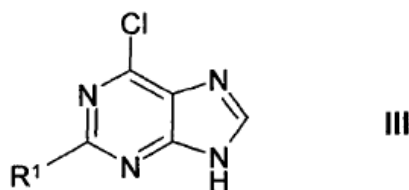


en donde

- 10 X, Y, R² y R³ representan lo indicado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con

un compuesto de la fórmula III



en donde R¹ representa lo indicado en la reivindicación 1,

y/o una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.

- 5 10. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes.
- 10 11. Utilización de compuestos de la fórmula I, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la HSP90 desempeñan un papel fundamental.
- 15 12. Utilización según la reivindicación 11 de compuestos de la fórmula I, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades tumorales, enfermedades virales, para la inmunosupresión en caso de trasplantes, enfermedades inducidas por inflamación, fibrosis quística, enfermedades asociadas a la angiogénesis, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, isquemia, enfermedades fibrogenéticas,
- para estimular la regeneración nerviosa,
- para inhibir el crecimiento del cáncer, de células tumorales y de metástasis tumoral,
- para la protección de las células normales contra la toxicidad causada por quimioterapia,
- 20 para el tratamiento de enfermedades en las cuales el factor causal principal es el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación.
- 25 13. Utilización según la reivindicación 12, donde las enfermedades tumorales son fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfagiosarcoma, linfagioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomas, rhabdomiomas, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma espino-celular, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del tracto biliar, corioncarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de las cadenas pesadas.
- 30 14. Utilización según la reivindicación 12, donde el patógeno viral de las enfermedades virales es seleccionado del grupo compuesto por hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis C, influenza, varicela, adenovirus, herpes tipo simple I (HSV-I), herpes tipo simple II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, echovirus, rotavirus, virus sincitial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, echinovirus, arbovirus, hantavirus, virus de Coxsackie, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubeola, poliovirus, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II).
- 35 15. Utilización según la reivindicación 12, donde las enfermedades inducidas por inflamación son artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal.
- 40 16. Utilización según la reivindicación 12, donde las enfermedades asociadas a la angiogénesis son retinopatía diabética, hemangiomas, angiogénesis endometrial y tumoral.

17. Utilización según la reivindicación 12, donde las enfermedades fibrogenéticas son esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación queloide, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.

5 18. Utilización según la reivindicación 12, donde las enfermedades en las cuales el factor causal principal es el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación son la tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer.

19. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

20. Conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de

10 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción,

y

(b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.