(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 510 473**

(51) Int. Cl.:

C07D 221/16	(2006.01)
C07D 491/04	(2006.01)
C07D 401/08	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/473	(2006.01)
A61K 31/4741	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2006** **E 06754004 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014** **EP 1891013**

(54) Título: **Derivados de tetrahidroquinolina**

(30) Prioridad:

13.06.2005 DE 102005027169

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.10.2014

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

STAEHLE, WOLFGANG;
BRUGE, DAVID;
SCHIEMANN, KAI;
FINSINGER, DIRK;
BUCHSTALLER, HANS-PETER;
ZENKE, FRANK y
AMENDT, CHRISTIANE

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 510 473 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 tetrahidroquinolina

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La invención tiene por objeto el descubrimiento de nuevos compuestos con propiedades valiosas, en especial aquellos que pueden usarse para preparar medicamentos.

La presente invención hace referencia a compuestos según la reivindicación 1, y a su uso para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades en las que resulta crítica la inhibición, la regulación y/o la modulación de las motorproteínas mitóticas, en especial la motorproteína mitótica Eg5, y además hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

En términos más detallados, la presente invención hace referencia a compuestos según la reivindicación 1 que preferiblemente inhiben, regulan y/o modulan una o más motorproteínas mitóticas, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y también a su utilización para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como la angiogénesis, el cáncer, la aparición, el crecimiento y la dispersión tumoral, la arteriosclerosis, las enfermedades oculares, la neovascularización coroidal y la retinopatía diabética, las enfermedades inflamatorias, la artritis, la degeneración nerviosa, la restenosis, la curación de lesiones o el rechazo de trasplantes. Los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente apropiados para la terapia o la profilaxis de enfermedades cancerosas.

Durante la mitosis, diversas quinesinas regulan la construcción y la dinámica del aparato del huso, que es responsable del alineamiento y la separación correcta y coordinada de los cromosomas. Se ha observado que la inhibición específica de una motorproteína mitótica, la Eg5, resulta en el colapso de las fibras del huso. Como resultado de esto, los cromosomas no pueden distribuirse apropiadamente entre las células hijas. Esto resulta en la detención de la mitosis, y consecuentemente puede provocar la muerte de las células. Se ha descrito una regulación positiva de las motorproteínas Eg5, por ejemplo en tejido de tumores de mama, pulmón y colon. Como la Eg5 tiene una participación específica en la mitosis, es posible afectar principalmente las células de división rápida y las células aún no diferenciadas por completo por medio de la inhibición de Eg5. Más aún, la Eg5 regula exclusivamente el movimiento de los microtúbulos mitóticos (aparato del huso), y no el movimiento del citoesqueleto. Esto resulta decisivo para el perfil de efectos colaterales de los compuestos de acuerdo con la invención, ya que las neuropatías que se observan en tratamientos con taxol están ausentes o sólo se presentan en forma atenuada. Por este motivo, la inhibición de la Eg5 con los compuestos de la presente invención constituye un concepto terapéutico relevante para el tratamiento de tumores malignos.

En general, es posible tratar todos los tumores sólidos y no sólidos con los compuestos indicados en las reivindicaciones, tales como, por ejemplo, la leucemia monocítica, los carcinomas cerebrales, urogenitales, del sistema linfático, gástrico, de laringe y pulmonares, entre ellos el carcinoma adenopulmonar y el carcinoma de células pulmonares pequeñas. Otros ejemplos incluyen los carcinomas de próstata, páncreas y mama.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la invención producen una inhibición específica de las motorproteínas mitóticas, en especial de la Eg5. Los compuestos de acuerdo con la invención presentan preferiblemente una actividad biológica ventajosa, que puede detectarse por ejemplo con los ensayos descritos en la presente documentación. En estos ensayos, los compuestos de acuerdo con la invención preferiblemente presentan y demuestran un efecto de inhibición que comúnmente puede documentarse a través de valores de IC_{50} en un rango apropiado, preferiblemente en un rango micromolar, y preferiblemente en un rango nanomolar.

Como se describe en la presente documentación, los efectos de los compuestos de acuerdo con la invención son relevantes para distintas enfermedades. Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que pueden verse afectadas por la inhibición de una o más motorproteínas mitóticas, en particular de la Eg5.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención, utilizados como medicamentos y/o agentes activos de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas, y el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un agente farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas, así como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas, que comprende la administración de uno o más compuestos de acuerdo con la invención a un paciente que necesita dicha administración.

Puede demostrarse que los compuestos de acuerdo con la invención presentan un efecto ventajoso en el modelo de xenotrasplante de tumores.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier tipo de especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, en especial puede ser un ser humano; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado bovino, perros, gatos, etcétera. Los modelos con animales son de interés para las investigaciones experimentales, ya que proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad de los seres humanos.

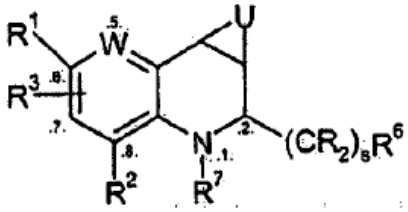
La susceptibilidad de una célula determinada al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse mediante pruebas in vitro. Típicamente, se realiza un cultivo de la célula con un compuesto de acuerdo con la invención a distintas concentraciones, por un período de tiempo suficiente para permitir que los agentes activos inhiban la proliferación celular o induzcan la muerte celular, comúnmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para realizar pruebas in vitro, es posible utilizar células cultivadas de una muestra de biopsia o una línea celular establecida. Luego se cuentan las células viables remanentes después del tratamiento.

La dosis varía dependiendo del compuesto específico, la enfermedad específica, el estado del paciente, etcétera. Típicamente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población celular indeseada en el tejido blanco, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. En general, puede continuarse el tratamiento hasta producir una reducción considerable, por ejemplo, una disminución de al menos aproximadamente 50% de la carga celular, y también puede continuárselo hasta confirmar esencialmente la ausencia total de células indeseables en el cuerpo.

En J. Med. Chem. 1998, 41, 1155-1162 se describen 1,2,3,4-tetrahidro-2-fenil-4 quinolinonas sustituidas que debido a su efecto antimitótico pueden ser utilizadas en el tratamiento del cáncer.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención hace referencia a compuestos según la reivindicación 1, comprendidos por la fórmula I



I

en donde

W representa CH o N,

R^1, R^2, R^3, independientemente uno del otro, representan H, A, arilo, heteroarilo, halógeno, $-(CY_2)_n$-SA, $-(CY_2)_n$-SCF_3, $-(CY_2)_n$-SCN, $-(CY_2)_n$-CF_3, $-(CY_2)_n$-OCF_3, cicloalquilo, $-SCH_3$, -SCN, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OA, $-(CY_2)_n$-OH, $-(CY_2)_n$-CO_2R, $-(CY_2)_n$-CN, $-(CY_2)_n$-halógeno, $-(CY_2)_n$-NR_2, $(CY_2)_n$-OA, $(CY_2)_n$-OCOA, $-SCF_3$, $(CY_2)_n$-$CONR_2$, $-(CY_2)_n$-NHCOA, $-(CY_2)_n$-$NHSO_2A$, SF_5, $Si(CH_3)_3$, CO-$(CY_2)_n$-CH_3, $-(CY_2)_n$-N-pirolidona, $CH(CH_2)_nNRCOOR$, CHNRCOOR, NCO, $CH(CH_2)_nCOOR$, NCOOR, $CH(CH_2)_nOH$, $N(CH_2)_nOH$, $CHNH_2$, $CH(CH_2)_nNR_2$, $CH(CH_2)_nNR_2$, C(OH)R, CHNCOR, $CH(CH_2)_n$arilo, $CH(CH_2)_n$heteroarilo, $CH(CH_2)_nR^1$, $N(CH_2)_nCOOR$, $CH(CH_2)_nX(CH_2)_n$arilo, $CH(CH_2)_nX(CH_2)_n$heteroarilo, $N(CH_2)_nCONR_2$, $XCONR(CH_2)_nNR_2$, $N[(CH_2)_nXCOOR]CO(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$Xarilo, $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$NRarilo, $N[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$heteroarilo, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$Xheteroarilo, $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$hetero-arilo, $N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_n$heteroarilo, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$heteroarilo, $N[(CH_2)nNR_2]CO(CH_2)_n$NRheteroarilo, o R^1 y R^3 también representan juntos -N-C(CF_3)=N-, -N-CR=N- o -N-N=N-, y/o R^2 y R^3 también representan juntos -N-C(CF_3)=N-, -N-CR=N- o -N-N=N-, preferiblemente, independientemente uno del otro, representan H, A, arilo, heteroarilo, halógeno, $-(CY_2)_n$-SA, $-(CY_2)_n$-SCF_3, $-(CY_2)_n$-SCN, $-(CY_2)_n$-CF_3, $-(CY_2)_n$-OCF_3, cicloalquilo, $-SCH_3$, -SCN, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OA, $-(CY_2)_n$-OH, $-(CY_2)_n$-CO_2R, $-(CY_2)_n$-CN, $-(CY_2)_n$-halógeno, $-(CY_2)_n$-NR_2, $(CY_2)_n$-OA, $(CY_2)_n$-OCOA, $-SCF_3$, $(CY_2)_n$-$CONR_2$, $-(CY_2)_n$-NHCOA, $-(CY_2)_n$-$NHSO_2A$, SF_5, $Si(CH_3)_3$, CO-$(CY_2)_n$-CH_3, $-(CY_2)_n$-N-pirolidona, $CH(CH_2)_nNRCOOR$, CHNRCOOR, NCO, $CH(CH_2)_nCOOR$, NCOOR, $CH(CH_2)_nOH$, $N(CH_2)_nOH$, $CHNH_2$, $CH(CH_2)_nNR_2$, $CH(CH_2)_nNR_2$, C(OH)R, CHNCOR, $CH(CH_2)_n$arilo, $CH(CH_2)_n$heteroarilo, $CH(CH_2)_nR^1$, $N(CH_2)_nCOOR$, $CH(CH_2)_nX(CH_2)_n$arilo, $CH(CH_2)_nX(CH_2)_n$heteroarilo, $N(CH_2)_nCONR_2$, $XCONR(CH_2)nNR_2$, $N[(CH_2)_nXCOOR]CO(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$Xarilo, $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$NRarilo, $N[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$heteroarilo,

$N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nX$heteroarilo, $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$heteroarilo, $N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_n$heteroarilo, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$heteroarilo, R^1 y R^3 también representan juntos -N-C(CF_3)=N-, -N-CR=N- -N-N=N-,

Y representa H, A, halógeno

A representa alquilo o cicloalquilo, donde uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por halógeno,

Halógeno representa F, Cl, Br o I

R representa H o A, en los radicales R terminales también representan juntos $–(CH_2)_5$-, $-(CH_2)_4$- o $–(CH_2)_n$-X-$(CH_2)_n$, o $–(CH_2)_n$-Z-$(CH_2)_n$,

U representa $[CR^4R^{4'}]_k$-$[CR^8R^{8'}$-$CR^5R^{5'}]_l$-$[CR^{12}R^{12'}]_p$, $[CR^4R^{4'}]_k$-$[CR^8=CR^5]_l$-$[CR^{12}R1^{2'}]_p$, $[CR^4R^{4'}$-$CR^8=CR^5]_k$-$[CR^{12}R1^{2'}]_p$, $[CR^4R^{4'}]_k$-$[CR^8=CR^5$-$CR^{12}R1^{2'}]_l$ o $[CR^4R^{4'}]_k$-$[CR^8R^{8'}$-$CR^5R^{5'}]_l$,

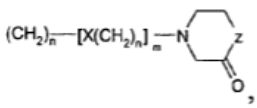
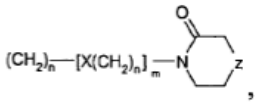
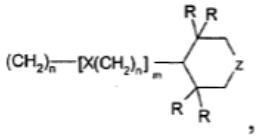
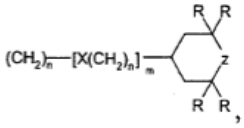
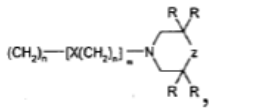
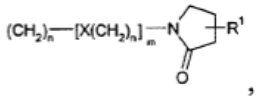
R^4, $R^{4'}$, R^5, $R^{5'}$, R^8, $R^{8'}$, R^{12}, $R^{12'}$, independientemente uno del otro, representan H o N-pirolidona, -X-$(CH_2)_2$OR, -X-CO$(CH_2)_nCH_3$, -X-$(CH_2)_2NR_2$, R^1, Sarilo, Oarilo, $CH_2Si(CH_3)_3$, R^a, Q, -$(CY_2)_n$-e-CR_2R^1, -$(CY_2)_n$-e-CR_2XR^1, -$(CY_2)_n$-e-$(CY_2)_n$-XR^1, $–(CY_2)_n$-e-$(CY_2)_n$-XR^a, no sustituido o sustituido con uno o más grupos OR, NO_2, halógeno, CF_3, OCF_3, CN, NR_2 o SR, arilo o heteroarilo, donde R^4 y R^8, o R^5 y R^8 también representan juntos –O-, o pueden conformar un enlace, y donde R^4, $R^{4'}$ pueden representar juntos O, R^5, $R^{5'}$ pueden representar juntos O, R^8, $R^{8'}$ pueden representar juntos O, y/o R^{12}, $R^{12'}$ pueden representar juntos O, y donde R^4 y R^8, o R^4 y R^8, junto con el átomo al que están unidos, conforman un ciclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, saturado o no saturado, que puede contener opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos selec¬cionados entre N, S y O, preferiblemente, independientemente uno del otro, representan H o N-pirolidona, -X-$(CH_2)_2$OR, -X-CO$(CH_2)_nCH_3$, -X-$(CH_2)_2NR_2$, R^1, Sarilo, Oarilo, NR_2, Q, CN, CH_2NR_2, $(CH_2)_nNHCONH(CH_2)_nXR$, $(CH_2)_nNHCONH(CH_2)_nXCOR$, $(CH_2)_nNHSO_2(CH_2)_nXR$, $(CH_2)_nNHSO_2(CH_2)_nXCOR$, $NHSO_2(CH_2)_3NMe_2$, $NHCONH(CH_2)_2NMe_2$, $CH_2Si(CH_3)_3$, R^a no sustituido o sustituido con uno o más grupos OR, NO_2, halógeno, CF_3, OCF_3, CN, NR_2 o SR, arilo o heteroarilo, donde R^4 y R^8 o R^5 y R^8 también representan juntos -O-, o pueden conformar un enlace, y donde R^4, $R^{4'}$ pueden representar juntos O, R^5, $R^{5'}$ pueden representar juntos O, R^8, $R^{8'}$ pueden representar juntos O, y/o R^{12}, $R1^{2'}$ pueden representar juntos O,

X representa un enlace simple, CH_2, O, S o NR, y

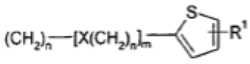
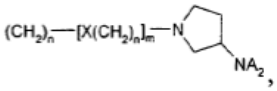
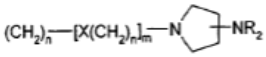
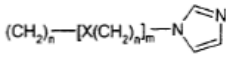
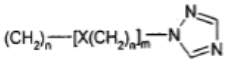
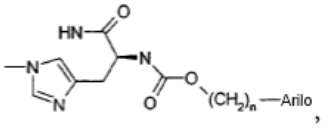
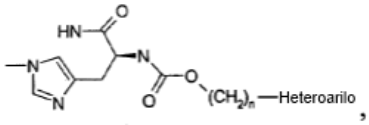
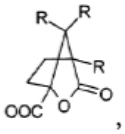
Q representa $(CH_2)_t$-E-$(CH_2)_tR^1$, $(CH_2)_t$-e-(CH$_2$)tRa, $(CH_2)_t$halógeno, CHO, $(CH_2)_tSR^1$, CORa, $(CH_2)_t$Ra, $(CH_2)_t$OCORa, $(CH_2)_tNCOR^1$, $(CH_2)_tN(R^1)_2$, $(CH_2)_tOR^1$, $(CH_2)_tOCON(R^1)_2$, (CH$_2$)tOCOOR^1, $(CH_2)_tNHCON(R^1)_2$, $(CH_2)_tNHCOOR^1$, $(CH_2)_tCN$ o $(CH_2)_tCOOR^1$, y preferiblemente representa CH_2halógeno, CHO, COR^a, CH_2R^a, CH_2OCOR^a, CH_2NCOR^1, $CH_2N(R^1)_2$, CH_2OR^1, $CH_2OCON(R^1)_2$, CH_2OCOOR^1, $CH_2NHCON(R^1)_2$, $CH_2NHCOOR^1$,

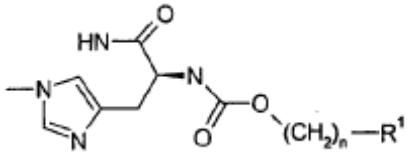
E representa -NR^1SO_2-, -SO_2NR^1-, -$CONR^1$-, -NR^1CO-, -COO-, -OOC-, -NR^1CONR^1-, -$OCONR^1$-, -NR^1COO-, -$CSNR^1$-, -NR^1CS-, -NR^1CSNR^1-, -$SCONR^1$-, -NR^1COS-, -$OCSNR^1$-, NR^1CSO-, $SCSNR^1$-, -NR^1CSS- o un enlace simple,

R^a representa


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

OR, NHR, NR_2, $NR(CH_2)_n$arilo, $NR(CH_2)_nOR$, COOR, un radical N-pirrolidona, OCOR, $NR(CH_2)_nNR_2$, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nNHCOOR]CO$arilo, R^1, $N[CH_2(CH_2)_nOR]_2$, $NR(CH_2)_nNCOOR$, $X(CH_2)_nX(CH_2)_nXR$, $NR(CH_2)_nX(CH_2)_nOH$, $NR(CH_2)_nO(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nCOOR$, $O(CO)NR(CH_2)_nOR$, $O(CO)(CH_2)_nNR_2$, $NR(CH_2)_nNR_2$, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$heteroarilo, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$he-teroarilo, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nR^1$, $N(R)(CH_2)_nN(R)COOR$, $XCOO(CH_2)_nNR_2$, OSO_2A, OSO_2CF_3, OSO_2Ar, $OCONR_2$, $OCH_2(CH_2)_nNR_2$,

Z representa CH_2, X, $CHCONH_2$, $CH(CH_2)_nNRCOOR$, CHNRCOOR, NCO, $CH(CH_2)_nCOOR$, NCOOR, $CH(CH_2)_nOH$, $N(CH_2)_nOH$, $CHNH_2$, $CH(CH_2)_nNR_2$, $CH(CH_2)_nNR_2$, C(OH)R, CHNCOR, $CH(CH_2)_n$arilo, $CH(CH_2)_n$heteroarilo, $CH(CH_2)_nR^1$, $N(CH_2)_nCOOR$, $CH(CH_2)_nX(CH_2)_n$arilo, $CH(CH_2)_nX(CH2)n$heteroarilo, $N(CH_2)_nCONR_2$, $XCONR(CH_2)_nNR_2$, $N(CH_2)_nXCOOR$, $NCO(CH_2)_n$arilo, $NCO(CH_2)_nX$arilo, $NSO_2(CH_2)_n$arilo, $N(CH_2)_nNRCOOR$, $C[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$arilo, $C[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNR$arilo, $C[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_n$arilo, $NCO(CH_2)_n$heteroarilo, $C[(CH2)_nXR]CO(CH_2)_nX$heteroarilo, $C[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$heteroarilo, $C[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_n$heteroarilo,

$C[(CH2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$heteroarilo, $C[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$NRheteroarilo, $C[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_n$heteroarilo, $CHO(CH_2)_nNR_2$, $CHX(CH_2)_nNR_2$, $NCO(CH_2)_nNR_2$,

R^6 representa arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos arilo o heteroarilo, que pueden estar sustituidos con halógeno, NO_2, CN, A, OR, OCOR, COR, NR_2, CF_3, OCF_3, $OCH(CF_3)_2$, halógeno, NO_2, CN, OR, A, -$(CY_2)_n$-OR, -OCOR, -$(CY_2)_n$-CO_2R, -$(CY_2)_n$-CN, -NCOR, COR o -$(CY_2)_n$-NR_2, y

R^7 representa (C=O)-R, (C=O)-NR_2, (C=O)-OR, H o A,

k, l y p representan 0, 1 ó 2, y preferiblemente 0 ó 1, donde k+l+p es distinto de 0 o k+l es distinto de 0, y preferiblemente k+l+p o k+l = 1 ó 2, preferiblemente = 2,

m representa 0, 1 ó 2

n representa 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7

s representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, preferiblemente 0

t representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, preferiblemente 0, 1, 2, 3 ó 4, en especial preferiblemente 0 ó 1,

al igual que sus solvatos, tautómeros, sales y esteroisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

Otro objeto de la invención son las formas ópticamente activas, los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Se entienden por solvatos de los compuestos, los depósitos de moléculas de disolvente en compuestos de la fórmula I que se forman por su poder de atracción mutua.

Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos, o alcoholatos.

Se describen compuestos semejantes, por ejemplo en Tetrahedron Lett. 1988, 29, 5855-5858, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 217-219, J. Org. Chem. 1997, 62, 4880-4882, J. Org. Chem. 1999, 64, 6462-6467, Chem. Lett. 1995, 423-424, J. Org. Chem. 2000, 65, 5009-5013, Chem. Lett. 2003, 32, 222-223, US 2003149069A1, aunque no en relación con enfermedades cancerosas y/o sin las características esenciales de la invención.

La expresión “cantidad efectiva” denota la cantidad de un medicamento o un agente activo que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, un sistema, un animal o un hombre que es buscada o deseada, por ejemplo, por un investigador o un médico.

Más aún, la expresión “cantidad efectiva para el uso terapéutico” designa una cantidad que produce al menos uno de los siguientes efectos en un hombre o en otro mamífero (en comparación con otro sujeto que no ha recibido esta cantidad):

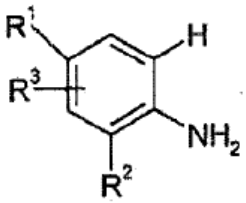
mejoramiento de la terapia, la curación, la prevención o la erradicación de una enfermedad, un cuadro de enfermedad, un estado de enfermedad, una afección, un trastorno o sus efectos secundarios, o también el alivio de la progresión de una enfermedad, una afección o un trastorno.

La descripción de una “cantidad efectiva para el uso terapéutico” incluye aquellas cantidades que son efectivas para elevar o reforzar la función fisiológica normal.

Otro objeto de la invención es el uso de mezclas de los compuestos indicados en las reivindicaciones, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en una relación de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

En particular preferiblemente, se trata de mezclas de estereoisómeros de los compuestos.

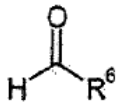
Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, al igual que un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula I, de acuerdo con las reivindicaciones, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II



II

en donde R^1, R^2 y R^3 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III

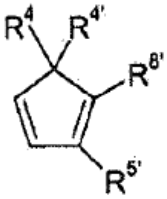


III

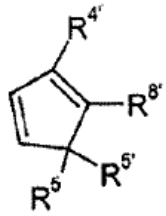
en donde R^6 tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y

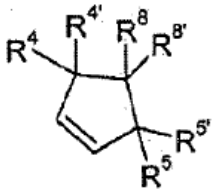
con un compuesto de la fórmula IV, IV1 o IVa



IV



IV1



IVa

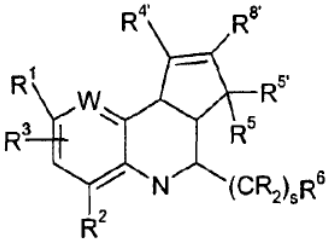
en donde R^4, $R^{4'}$, R^5, $R^{5'}$, R^8, $R^{8'}$ tienen los significados indicados en la reivindicación 8, preferiblemente en presencia de un ácido protónico o un ácido de Lewis, como por ejemplo ácido trifluoreacético, hexafluorisopropanol, cloruro de bismuto (III), triflato de iterbio (III), triflato de escandio (III) o nitrato de ceramonio (IV),

y opcionalmente se introduce un radical distinto de H en R^7 según métodos convencionales.

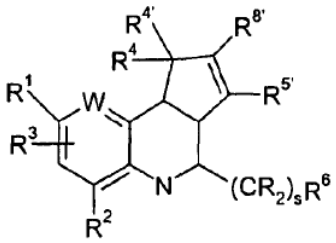
Preferiblemente, las mezclas de diastereómeros y enantiómeros de los compuestos de la fórmula I que se pueden obtener de acuerdo con los procedimientos descritos previamente se separan por cromatografía o cristalización.

Las bases y los ácidos de los compuestos de la fórmula I que se pueden obtener de acuerdo con los procedimientos descritos previamente se metabolizan para dar sus sales.

Los compuestos de la fórmula I donde R^4 y R^8, o R^5 y R^8 forman juntos un enlace, tal como en los compuestos de la fórmula I1 y I2:



1



2

se obtienen preferiblemente mediante la conversión de los compuestos de la fórmula I IV o IV1 de acuerdo con el procedimiento acorde a la invención.

Los compuestos de las fórmulas 1 y 2 pueden convertirse en otros compuestos de la fórmula I de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, por medio de una epoxidación y tratamiento con nucleófilos, tales como, por ejemplo, aminas, tioles, hidróxidos o reactivos organometálicos, tales como, por ejemplo, el reactivo de Grignard y los compuestos orgánicos de litio. Los epóxidos también pueden abrirse por reducción, con lo que se obtiene un grupo OH. Del mismo modo es posible modificar los compuestos de las fórmulas 1 y 2 por bis-hidroxidación. Los grupos OH también pueden convertirse en grupos salientes, por ejemplo, con cloruro de metansulfonilo, y pueden modificarse nuevamente mediante una conversión con nucleófilos.

Los radicales R, R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$, R^5, $R^{5'}$, R^6, R^7, X, Y, R^8, $R^{8'}$, Q, R^a, Z, W, m y n mencionados previamente y más adelante tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre y cuando no se indique expresamente algo diferente. Cuando ciertos radicales aparecen varias veces dentro de un compuesto, los radicales adoptan, independientemente uno de otro, el significado mencionado.

A representa alquilo, preferiblemente no está ramificado (es lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono. A representa preferiblemente metilo, también etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butilo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluormetilo.

En particular muy preferiblemente, A representa un alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, trifluormetilo, pentafluoretilo o 1,1,1-trifluoretilo. A también representa cicloalquilo.

Cicloalquilo representa preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, cilopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, pero preferiblemente ciclopentilo.

R^1 representa preferiblemente A, CF_3, OCF_3, SA, SCN, CH_2CN, -OCOA, halógeno, SCF_3, preferiblemente también t-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, isopropilo, etilo o metilo. Preferiblemente R^1 representa t-butilo, isopropilo, etilo, CF_3, metilo, Br, Cl, SCF_3, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, n-propilo, OCH_3, SCH_3, n-butilo, -SCN, CH_2CN. En particular preferiblemente, R^1 representa t-butilo, isopropilo, etilo o CF_3.

R^2 representa preferiblemente halógeno, A o OA, en especial Br, ciclopropilo, OCH_3. Además, se prefieren especialmente H o F.

R^3 representa preferiblemente H o A, preferiblemente H. R^3 se localiza preferiblemente en la posición 5. R^3 representa preferiblemente H o F.

En los compuestos de la fórmula I particularmente preferidos, R^2 y R^3 tienen simultáneamente el significado de H. En otros compuestos de la fórmula I preferidos, uno de los radicales R^2 y R^3 representan H, y el otro radical representa F.

En particular preferiblemente, e independientemente uno del otro, R^4, $R^{4'}$, R^5, $R^{5'}$, R^8, $R^{8'}$ tienen uno de los siguientes significados: $X(CH_2)_n$-E-$(CH_2)_nR^1$, $X(CH_2)_n$-E-$(CH_2)_nR^a$, donde uno o más grupos CH_2 también pueden estar reemplazados por O o NR^1. En particular muy preferiblemente, estos radicales representan OR, NR_2, $NH(CH_2)_nOR$, $NH(CH_2)_nNR_2$,

,

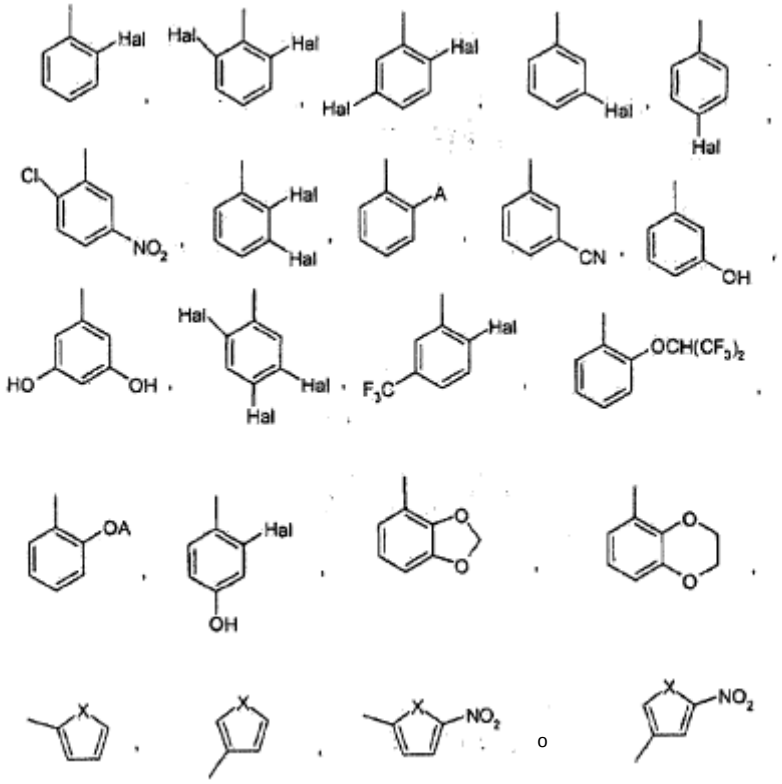
$O(CH_2)_nOR$, $O(CH_2)_nNR_2$, $X(CH_2)_nX(CH_2)_nXR$.

También se prefieren aquellos compuestos, donde R^4 representa OH y R^8 tiene uno de los significados preferidos indicados con anterioridad.

También se prefieren compuestos cuando solamente uno o dos de los grupos R^4, $R^{4'}$, R^5, $R^{5'}$, R^8, $R^{8'}$ no representan H, o solamente uno de los grupos no representa H.

R^a representa preferiblemente 1-piperazinilo, N-morfolinilo, NHR o NR_2.

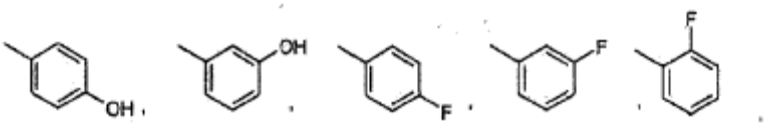
R^6 representa preferiblemente fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, pirimidilo, furilo o tienilo no sustituido o mono- o poli-sustituido con uno o más grupos halógeno, CN, NO_2, OH, CF_3, $OCH(CF_3)_2$, $OCOCH_3$ o A. Preferiblemente R^6, no es un radical heteroaromático. R^6 representa preferiblemente uno de los siguientes grupos:

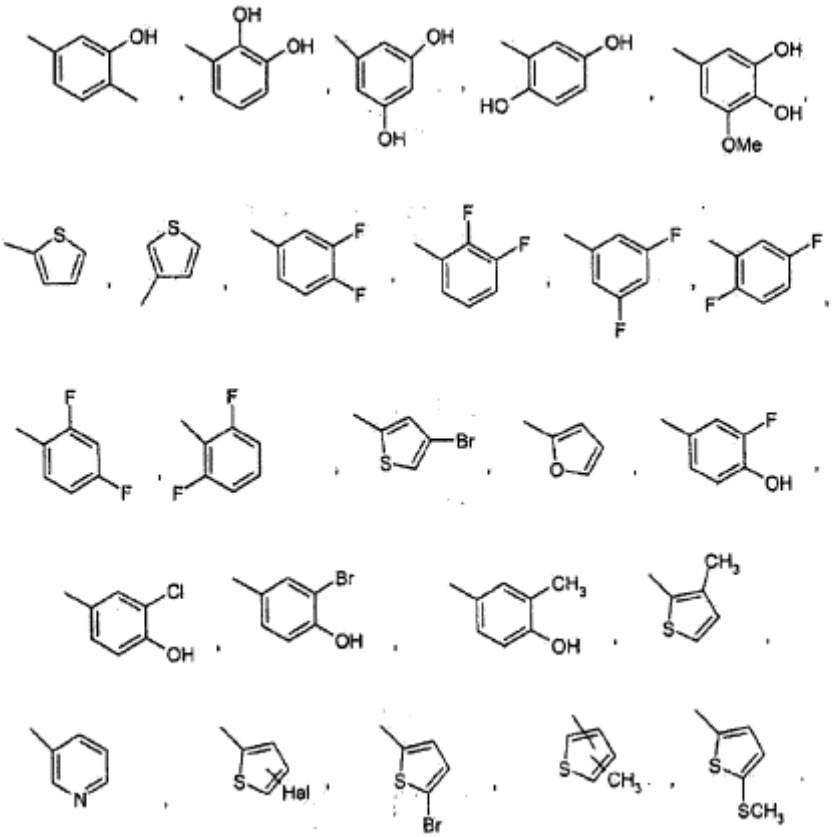


en donde

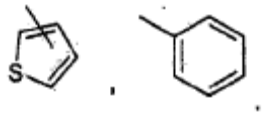
X representa O, S o NR, y preferiblemente representa O ó S, A tiene el significado indicado previamente, pero preferiblemente representa metilo, y halógeno representa preferiblemente F o Cl.

Además se prefieren particularmente compuestos según la reivindicación 5, en donde R^6 tiene uno de los siguientes significados:





y/o



R^7 representa preferiblemente H o A, en especial H.

Arilo representa preferiblemente fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido por uno, dos o más grupos halógeno, A, OH, OA, NH_2, NO_2, CN, COOH, COOA, $CONH_2$, NHCOA, $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2NH_2, SO_2A, $-CH_2$-COOH o $-OCH_2$-COOH.

Arilo representa preferiblemente fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromfenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metil¬sulfonil)-fenilo, adicionalmente preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromfenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-iodofenilo, 3,6-diclor-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromfenilo, 2,5-difluor-4-bromfenilo, 3-brom-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Heteroarilo representa preferiblemente un heterociclo aromático mono o binucleado no sustituido, o sustituido con uno, dos o tres grupos halógeno, A, NO_2, NHA, NA_2, OA, COOA o CN, con uno o más átomos de N, O y/o S.

Heteroarilo representa con particular preferencia, un heterocíclico mononucleado saturado o aromático con un átomo de N, S u O, que puede no estar sustituido o puede estar mono-, di- o tri- sustituido con halógeno, A, NHA, NA_2, NO_2, COOA o bencilo.

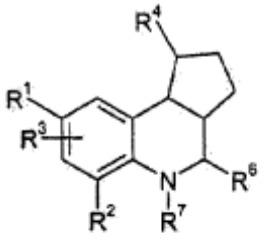
No obstante otras sustituciones, heteroarilo no sustituido representa, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, adicionalmente preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, adicionalmente preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-il o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Halógeno representa preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, en particular preferiblemente F o Cl.

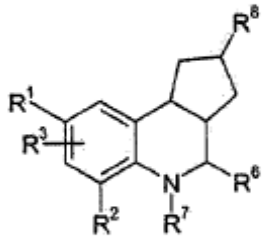
En la presente invención, los radicales que aparecen más de una vez pueden ser iguales o diferentes, es decir, son independientes entre sí.

Los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más centros quirales, por lo que pueden tomar distintas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

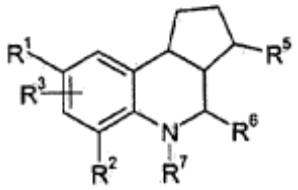
Los compuestos de la fórmula I indicados en las reivindicaciones particularmente preferidos son aquellos de las fórmulas parciales IA, IB e IC:



IA



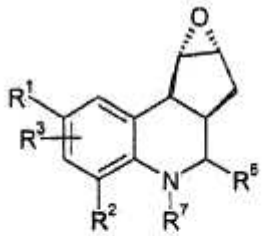
IB



IC

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7 y R^8 tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

Los compuestos de la fórmula I indicados en las reivindicaciones particularmente preferidos son aquellos de las fórmulas parciales IA2 a IA5:

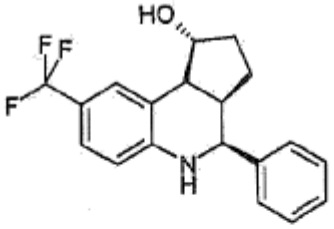


IA2

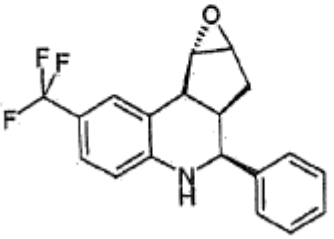
IA5

donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 y R^8 tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

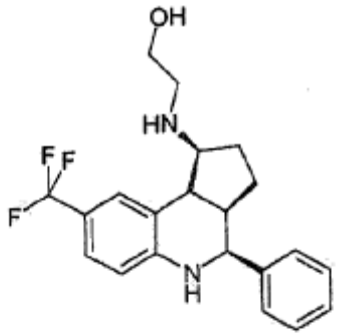
En consecuencia, un objetivo de la invención lo constituyen preferiblemente aquellos compuestos de la fórmula I en los que al menos uno de los radicales mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados con anterioridad. Algunos grupos de compuestos preferidos pueden representarse con las siguientes fórmulas parciales I2 a I9, I12 a I40:



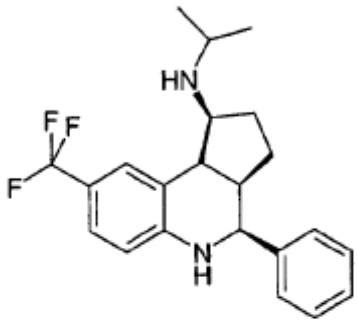
I2



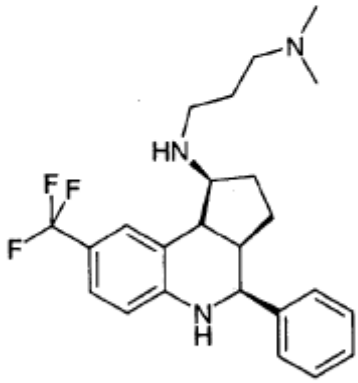
I3



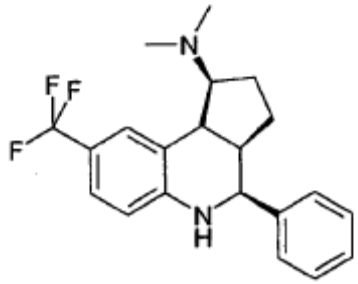
I4



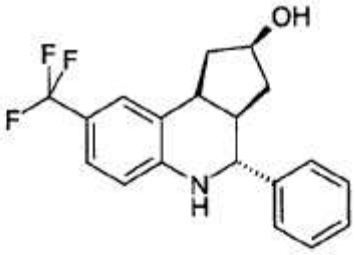
I5



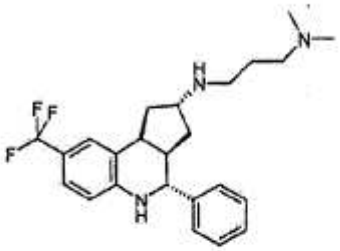
I6



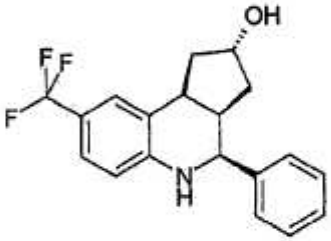
I7



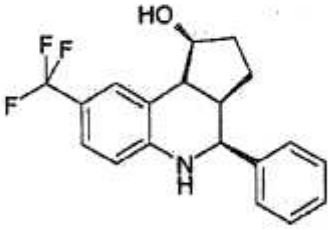
I8



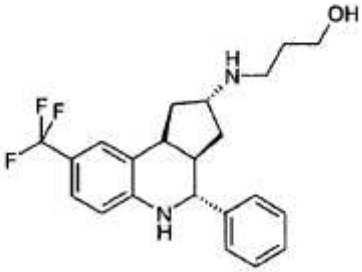
I9



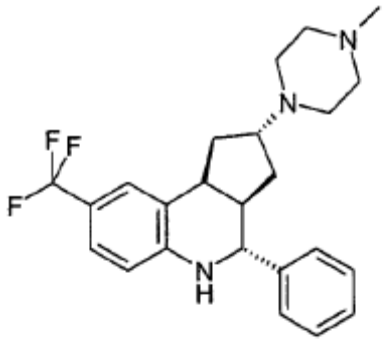
I12



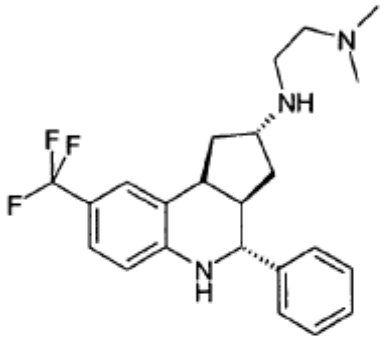
I13



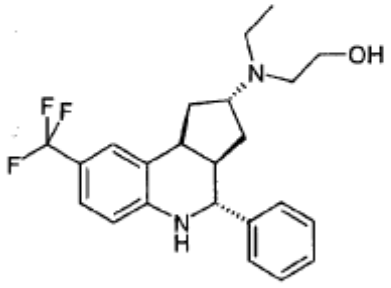
I14



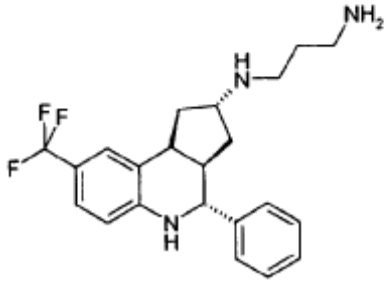
I15



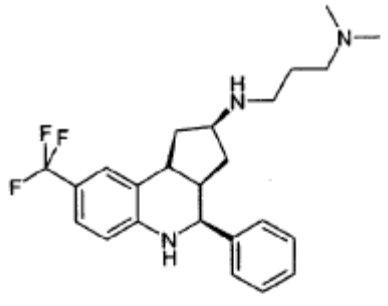
I16



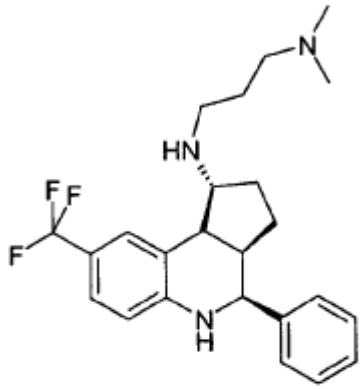
I17



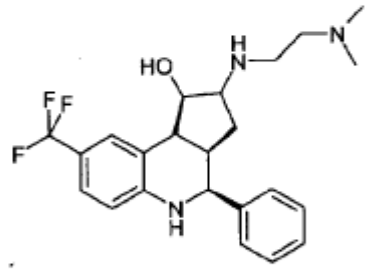
I18



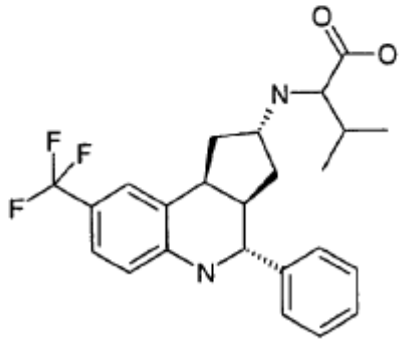
I19



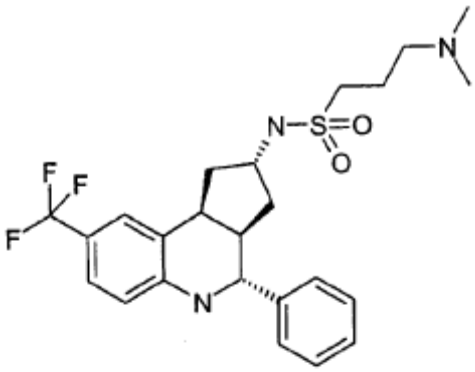
I20



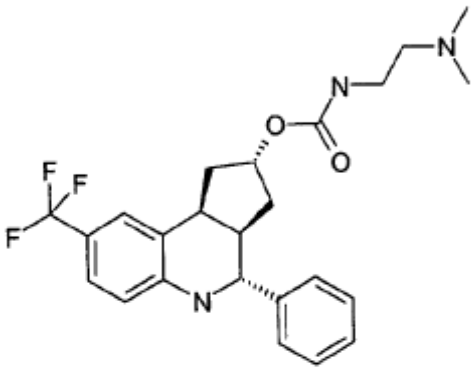
I21



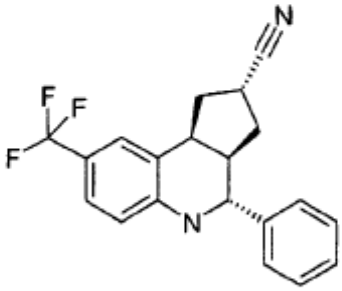
I22



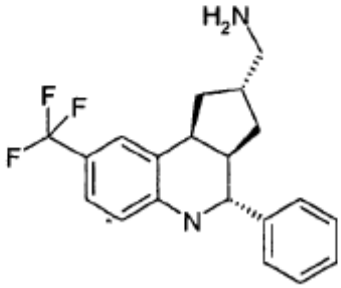
I23



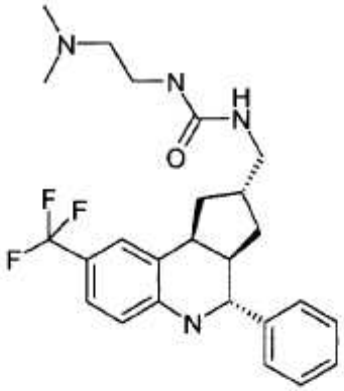
I24



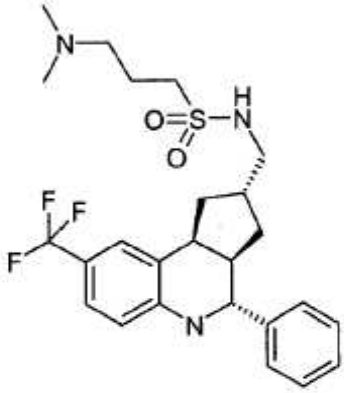
I25



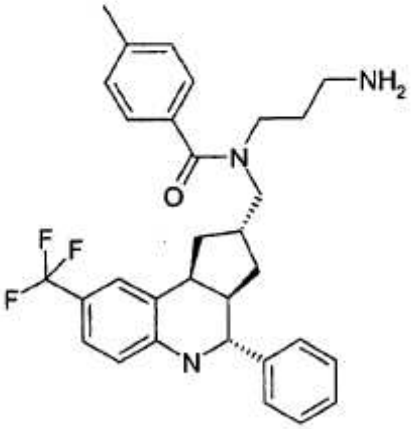
I26



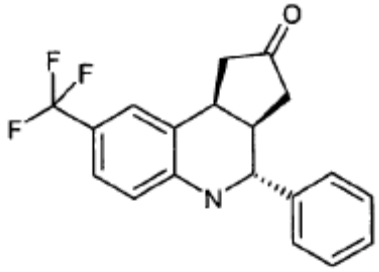
127



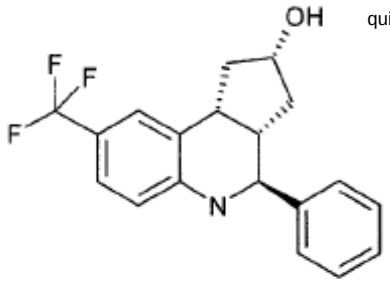
128



129

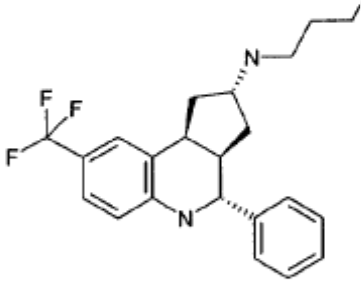


I30



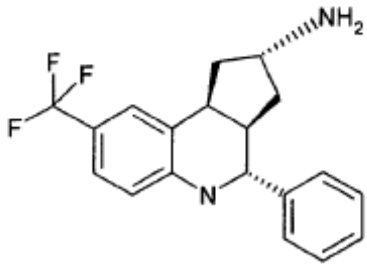
quiral

I31



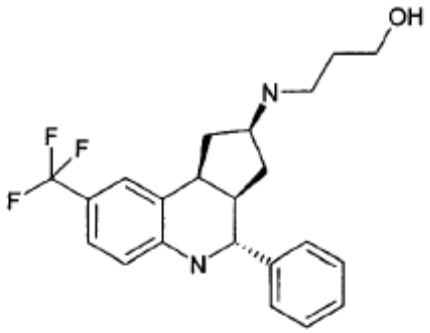
OHquiral

I32



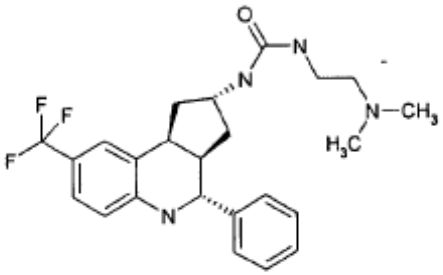
quiral

I33



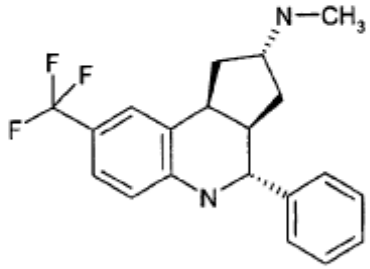
I34

quiral



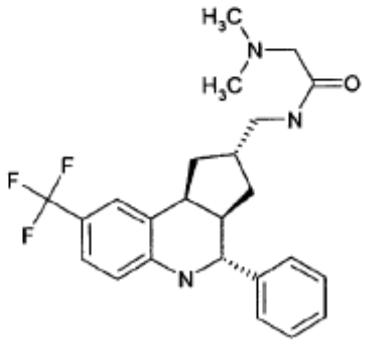
I35

quiral

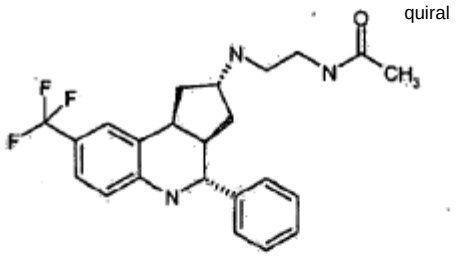


I36

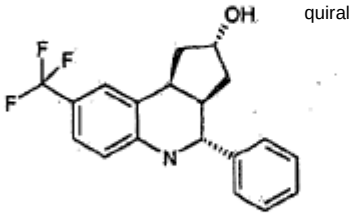
quiral



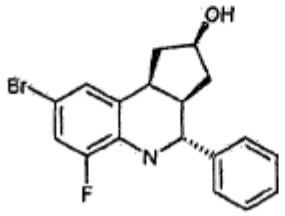
I37



I38



I39



I40

Otro objeto preferido de la invención lo constituyen los solvatos, tautómeros y/o las sales aceptables para el uso farmacéutico de los compuestos I2 a I9, I12 a I40, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

Otro objeto preferido de la invención lo constituyen los solvatos, los tautómeros y/o las sales de todos los estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico de los compuestos I2 a I9, I12 a I40, indicados previamente, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

Una referencia a los compuestos de la fórmula I incluye la referencia a todas las fórmulas parciales correspondientes, en especial las fórmulas parciales IA, IB e IC, así como las fórmulas parciales IA2 e IA5, siempre que no se indique algo diferente.

Los compuestos de la fórmula I, y también los materiales de partida para su preparación, se preparan de acuerdo con métodos conocidos, tal como se describe en la literatura (por ejemplo, en los trabajos de referencia, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y bajo condiciones de reacción conocidas y apropiadas para las conversiones mencionadas. Para esto también pueden utilizarse variantes conocidas no especificadas en la presente documentación.

Si así se desea, los materiales de partida pueden prepararse in situ, de modo que no sea necesario aislarlos a partir de la mezcla de reacción, sino que puedan convertirse inmediatamente en los compuestos de la fórmula I.

La conversión se realiza normalmente en un disolvente inerte, preferiblemente en presencia de un ácido protónico o un ácido de Lewis, tal como TFA, HFIP, sales de bismuto (III), sales de iterbio (III) o CAN. Según las condiciones empleadas, el tiempo de reacción varía entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción varía entre aproximadamente 0º y 180º, normalmente entre 0º y 100º, en particular preferiblemente entre 15º y 35ºC.

Como disolventes inertes pueden utilizarse, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; nitrilos, tales como acetonitrilo; disulfuro de carbono; ácidos carbónicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos de nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno, o mezclas de los disolventes mencionados.

Los compuestos de la fórmula I, en los que R^7 tiene un significado distinto de H, se transforman preferiblemente por alquilación o acilación a partir de los compuestos de la fórmula I, en los que R^7 representa H.

Si se lo desea, en un compuesto de la fórmula I puede liberarse un grupo funcional amino y/o hidroxilo modificado por solvólisis o hidrogenólisis, de acuerdo con métodos convencionales. Esto puede realizarse, por ejemplo, con NaOH o KOH en agua, agua-THF o agua-dioxano, a temperaturas de entre 0 y 100º.

La reducción de un éster para formar aldehído o alcohol, o la reducción de un nitrilo para formar aldehído o amina, se realiza de acuerdo con métodos conocidos por aquél entrenado en la técnica y descritos en los trabajos de referencia de química orgánica.

Los mencionados compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse en su forma final distinta de sal. Por otro lado, en la presente invención también se contempla el uso de estos compuestos en forma de sales inofensivas desde el punto de vista farmacéutico, que pueden obtenerse por derivación a partir de distintos ácidos y bases orgánicas e inorgánicas, de acuerdo con procedimientos conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Las formas de sales inofensivas desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la fórmula I se preparan mayormente de forma convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contenga un grupo de ácido carbónico, podrá prepararse una sal apropiada convirtiendo el compuesto con una base apropiada en la sal de adición básica correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinos térreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo, etanoato de potasio y propanoato de sodio; y también distintas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se incluyen además las sales de aluminios de los compuestos de la fórmula I. Con determinados compuestos de la fórmula I es posible preparar sales de adición ácida, las cuales se preparan convirtiendo estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos inofensivos desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, ácidos halógenos, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ioduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como sulfonatos de alquilo y monoarilo, tales como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno, y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, tales como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y semejantes. Por consiguiente, entre las sales de adición ácida de los compuestos de la fórmula I inofensivas desde el punto farmacéutico se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrógenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, iodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, ioduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrógenonfosfato, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no constituye una limitación.

También se incluyen las sales básicas de los compuestos de acuerdo con la invención, tales como, sin limitaciones, las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc. Entre las sales mencionadas previamente se prefieren las sales de amonio; las sales de los metales alcalinos sodio y potasio, y las sales de los metales alcalinos térreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I derivadas de bases orgánicas no tóxicas inofensivas desde el punto de vista farmacéutico incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas las aminas sustituidas de ocurrencia natural, las aminas cíclicas y las resinas de intercambio iónica básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenci-letilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietano-lamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilami-noetanol, 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 y tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no constituye una limitación.

Los compuestos de la presente invención que comprenden grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con medios tales como halogenuros de (C_1-C_4) alquilo, por ejemplo, cloruro, bromuro e ioduro de metilo, etilo, isopropilo y ter-butilo; sulfatos de di(C_1-C_4)alquilo, por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; halogenuros de (C_{10}-C_{18}) alquilo, por ejemplo, cloruro, bromuro e ioduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y también halogenuros de aril-(C_1-C_4)alquilo, por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con estas sales pueden prepararse compuestos de acuerdo con la invención de carácter tanto soluble en agua como soluble en aceite.

Entre las sales farmacéuticas preferidas mencionadas anteriormente se incluyen las sales de acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato,

mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, sin que esto signifique una limitación.

Las sales de adición ácida de los compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, con lo que se prepara la sal deseada de forma convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base, y aislando la base libre de forma convencional. La forma de base libre difiere de su forma de sal correspondiente en cuanto a ciertas propiedades físicas determinadas, tales como la solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden a las bases libres respectivas en todos los aspectos restantes.

Como se ha mencionado, las sales de adición básica de los compuestos de la fórmula I inofensivas desde el punto de vista farmacéutico se preparan con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinos térreos, o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son la N,N'-dibenciletilendiamina, la clorprocaína, la colina, la dietanolamina, la etilendiamina, la N-metil-d-glucamina y la procaína.

Las sales de adición básicas de los compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, con la que se obtiene la sal de forma convencional. El ácido libre puede regenerarse de forma convencional, poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre. Las formas de ácidos libres difieren de sus formas de sales correspondientes en propiedades físicas determinadas, tales como la solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden a las formas de ácidos libres respectivas en todos los aspectos restantes.

Cuando un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que permite formar esta sal inofensiva desde el punto de vista farmacéutico, la invención también puede abarcar sales múltiples. Las formas de sales múltiples típicas incluyen, por ejemplo, las sales de bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, sin que estas constituyan una limitación.

Con relación a lo establecido con anterioridad, puede observarse que la expresión “sal inofensiva desde el punto de vista farmacéutico” designa en este contexto un agente activo, que contiene un compuesto de la fórmula I bajo la forma de una sal, preferiblemente cuando esta forma de sal del agente activo presenta propiedades farmacocinéticas superiores a las de la forma libre del agente activo, o a las de otra forma de sal del agente activo utilizada previamente. La forma de sal del agente activo inofensiva desde el punto de vista farmacéutico puede conferir una propiedad farmacocinética deseada a este agente activo, propiedad de la que carecía previamente dicho agente activo, y aún puede influir positivamente la farmacodinámica de este agente activo en relación a su efectividad terapéutica en el organismo.

Otro objeto de la invención son los medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I indicado en las reivindicaciones y/o sus solvatos y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, al igual que sustancias vehículo y/o coadyuvantes opcionales.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de un agente activo. Una de estas unidades puede contener, por ejemplo, entre 0,5 mg y 1 g, preferiblemente entre 1 mg y 700 mg, en particular preferiblemente entre 5 mg y 100 mg de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo del estado de enfermedad, la ruta de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o es posible administrar las formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis, cada una de las cuales comprende una cantidad predeterminada de un agente activo. Las formulaciones de unidades de dosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o parcial, como se indicó previamente, o una fracción correspondiente del agente activo indicado. Adicionalmente, estas formulaciones farmacéuticas pueden prepararse con uno de los procedimientos conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar de modo que puedan administrarse por una ruta arbitraria apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Estas formulaciones pueden preparare de acuerdo con procedimientos conocidos por aquellos entrenados en la técnica farmacéutica, en los que, por ejemplo, se combina el agente activo con la o las sustancias vehículo o la o las sustancias coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración oral pueden prepararse como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o caldos comestibles; o emulsiones fluidas de aceite en agua o de agua en aceite.

Para una administración oral en forma de tabletas o cápsulas, pueden combinarse los componentes del agente activo, por ejemplo, con un vehículo oral, no tóxico e inofensivo desde el punto de vista farmacéutico, tal como, por

ejemplo, etanol, glicerina y agua, entre otros. Los polvos pueden prepararse moliendo el compuesto hasta que obtener partículas finas apropiadas, y mezclándolo con vehículos farmacéuticos molido de forma similar, tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Del mismo modo, también puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas pueden obtenerse preparando una mezcla de polvos como se describió previamente, y colocándola en cápsulas de gelatina moldeadas. Pueden agregarse deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente dispersado, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol, en forma sólida, antes de realizar el relleno con la mezcla de polvos. Del mismo modo puede agregarse un agente de disgregación o un agente que favorece la disolución, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento una vez ingerida la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, podrán incluirse en la mezcla aglutinantes, lubricantes y agentes de disgregación apropiados, al igual que colorantes. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes basados en maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras, entre otros. Entre los lubricantes que pueden usarse en estas formas de dosificación se incluyen el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio, el benzoato de sodio, el acetato de sodio y el cloruro de sodio, entre otros. Los agentes que favorecen la disgregación incluyen, sin que impliquen una limitaciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita y goma Xanthan, entre otros. Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o comprimiendo en seco una mezcla de polvos, agregando un lubricante y un agente que favorece la disgregación, y comprimiendo la mezcla para obtener tabletas. Una mezcla de polvos se prepara mezclando apropiadamente un compuesto molido con un diluyente o una base, tal como se describió previamente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboxi-metilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la reabsorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvos puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de Acadia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos, y prensándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, es posible procesar la mezcla de polvos con una máquina productora de tabletas, con lo que se obtienen grumos de forma irregular que se quiebran para obtener granulados. Los granulados pueden lubricar mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para impedir que se adhieran a los moldes de la máquina productora de tabletas. Luego se comprime la mezcla lubricada formado tabletas. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con un vehículo inerte de flujo libre, y luego pueden comprimirse sin un procesamiento adicional de granulado o compresión en seco. Puede haber una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sello de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las distintas unidades de dosis.

Los líquidos orales, tales como, por ejemplo, las soluciones, los jarabes y los elíxires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, cada una de las cuales contiene una cantidad dada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor apropiado, mientras que los elíxires pueden prepararse utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. De igual modo, pueden agregarse disolventes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcohol isoestearílico etoxilado y éter de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, tales como, por ejemplo, aceite de menta, edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales, entre otros.

Las formulaciones de las unidades de dosis para administración oral pueden colocarse en microcápsulas. También puede prepararse la formulación de modo de prolongar o retardar la liberación, tal como, por ejemplo, recubriendo o embebiendo el material particulado en polímeros o ceras, entre otros.

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales y solvatos, pueden prepararse también en forma de sistemas de administración con liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden prepararse con distintos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterina, estearilamina o fosfatidilcolina.

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales y sus solvatos, pueden también aplicarse unidos a anticuerpos monoclonales, que se usan como vehículos individuales para las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden unirse con polímeros solubles como vehículos puntuales de medicamentos. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspartamidofenol o polietilenoxidpolilisina, sustituida con radicales de palmitoilo. Además, los compuestos pueden ser estar unidos a una clase de polímeros degradables en un medio biológico, que pueden ser apropiados para realizar una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoéster, poliacetal, polidihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Para una administración transdérmica, pueden emplearse formulaciones farmacéuticas adaptadas como emplastos autónomos, para ofrecer un contacto cercano más prolongado con la epidermis del receptor. De este modo, por ejemplo, se puede introducir el agente activo de un emplasto por iontoforesis, tal como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Para una administración tópica, pueden formularse los compuestos como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, rocíos, aerosoles o aceites.

Para tratar los ojos u otros tejidos expuestos al exterior, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como pomadas o cremas tópicas. Para formularlo como pomada, es posible combinar el agente activo con una base de crema basada en parafina o agua. Como alternativa, puede formularse el agente activo como una crema con una base de crema de aceite en agua o de agua en aceite.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicar en los ojos se cuentan las gotas para los ojos, donde el agente activo está disuelto o suspendido en un vehículo apropiado, preferiblemente un disolvente acuoso.

Para la aplicación tópica en la boca, las formulaciones farmacéuticas apropiadas incluyen comprimidos que se disuelven en la boca, pastillas y enjuagues bucales.

Para la administración rectal, las formulaciones farmacéuticas apropiadas pueden tomar la forma de supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal donde la sustancia vehículo es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de entre 20 y 500 micrómetros, que se aplica a la manera de por ejemplo rapé, por inhalación rápida a través de las narinas, sosteniendo cerca de la nariz un recipiente que contiene dicho polvo. Las formulaciones adaptadas para una administración en forma de rocío nasal o gotas nasales, con un fluido como sustancia vehículo, incluyen soluciones del agente activo en agua o aceite.

Para la administración por inhalación, las formulaciones farmacéuticas apropiadas incluyen polvos o neblinas de partículas finas, que pueden producirse con diversos tipos de dispositivos de dosificación a presión, tales como aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Para la administración vaginal, las formulaciones farmacéuticas pueden tomar la forma de diafragmas, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulación tipo rocío.

Para una administración parenteral, las formulaciones farmacéuticas apropiadas incluyen disolventes para inyección estériles acuosos y no acuosos, que contienen antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos, gracias a los cuales se tornan isotónicas con la sangre del receptor a tratar; también suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden tomar la forma de recipientes con dosis individuales o múltiples, por ejemplo, ampollas y recipientes no sellado, y pueden almacenarse en estado congelado y seco (liofilizado), de modo que solamente sea necesaria la adición de vehículos fluidos estériles, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de utilizarlas. Las soluciones y suspensiones inyectables de acuerdo con estas formulaciones pueden prepararse con polvos estériles, granulados y tabletas.

Se comprenderá que las formulaciones pueden contener otros medios convencionales conocidos en la técnica, relacionados con cada tipo de formulación, además de los componentes mencionados previamente; por ejemplo, para la administración oral, las formulaciones apropiadas pueden contener saborizantes apropiados.

Una cantidad efectiva para el uso terapéutico de un compuesto de la fórmula I depende de un conjunto de factores, por ejemplo, la edad y el peso del animal, el estado de enfermedad exacto, las necesidades del tratamiento, la severidad de la enfermedad, la composición y la ruta de administración de la formulación, y será determinada por el médico o el veterinario a cargo. Sin embargo, una cantidad efectiva para el uso terapéutico de un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento de crecimientos neoplásicos, por ejemplo, carcinoma de colon o mama, varía en general en un rango de 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día, en especial típicamente en un rango de 1 y 10 mg/kg de peso corporal por día. De este modo, para un mamífero adulto de 70 kg de peso, la cantidad efectiva diaria comúnmente variará entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad podrá administrarse como una dosis individual por día, o más comúnmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis total permanezca igual. Puede determinarse per se una cantidad efectiva de una sal o un solvato, o un derivado funcional desde el punto de vista fisiológico de ésta, como fracción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención. Puede asumirse que otras dosificaciones similares serán apropiadas para el tratamiento otros estados de enfermedad mencionados previamente.

Otro objeto de la invención lo constituyen los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I indicado en las reivindicaciones, y/o sus solvatos y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, y al menos otro ingrediente activo.

De forma preferente, pero no exclusivamente, los medicamentos de la Tabla 1 pueden combinarse con los compuestos de la fórmula I indicados en las reivindicaciones. También puede prepararse una combinación de los compuestos de la fórmula I indicados en las reivindicaciones y los medicamentos de la Tabla 1 con compuestos de la fórmula V.

Tabla 1.		
Medio de alquilación	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfan	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalan	Fosfato de estramustina
	Hexametilmelamina	Mecloretamina
	Tiotepa	Estreptozocina
	Clorambucil	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	
Medio de platinación	Cisplatina	Carboplatina
	Oxaliplatina	ZD-0473 (AnorMED)
	Spiroplatina	Lobaplatina (Aetema)
	Carboxiftalatopla-tino tetraplatina	
		Satraplatina (Johnson Matthey)
	Ormiplatina	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
		SM-11355 (Sumitomo)
	Iproplatina	AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Deoxicoformicina
	5-fluoruracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2-clorodesoxi-adenosina	Raltitrexed
	6-mercaptopurina	
	6-tioguanina	Hidroxiurea
		Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
		Irofulven (MGI
	2-fluordesoxi-citidina	Pharma)
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann-La
		Roche)
	Idatrexato	Etinilcitidina (Taiho)

Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirrubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantrona Irinotecan (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogos de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Mesilato de exatecan (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma-Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorrubicina (Adriamicina) Desoxirrubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirrubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazona Plicamicinap Porfiromicina Cianomorfolinodoxorrubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de Bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott)

	(NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) Prodroga CA-4 (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrazol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Soluciones isotópicas) Timectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Paligent)

Inhibidores de Farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetil-butirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa Inhibidores de Ribonucleósidorreductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for health)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor endotelina-A	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Inmunmoduladores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (PeplinBiotech) Vacunas Synchrovax (CTL Immuno)	Terapia con Dexosom (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !-aletina (Dovetail)

	Vacuna contra melanomas (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	CLL-Thera (Vasogen)
Medios hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianisen Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotid Nilutamida Mitotan P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
Medios fotodinámicos	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinio (Pharmaciclics)	Pd-bacteriofeofórbido (Yeda) Texafirina de lutecio Pharmaciclics) Hipericina
Inhibidores de tirosinquinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDl839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-eGF (Abgenix)

	PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	IMC-1C11 (ImClone)
Varios	SR-27897 (inhibidor de CCK-a, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de amP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, GlicoGenesys) G17DT-Immunogen (inhibidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (Oxigenator, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmilifen (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamin (agonista del receptor de histamina-h2, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitid (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulador de ribonucleasa, Alfacell) Galarrubicina (inhibidor de la síntesis de ARN,Dong-a) Tirapazamin (reductor, SRI International) N-acetilcisteína (reductor, Zambon) R-flurbiprofen (inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodrónico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulador de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (potenciador de la hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (Triclosan-enjuague bucal, Endo) Triacetiluridina (prodroga de uridina, Wellstat)

	WX-UK1 (activador del plasminógeno, Wilex) PBI-1402 (estimulador de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasomas, Millennium) SRL-172 (estimulador de las células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de glutatión-S-transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulador de PKC, GPC Biotech) CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife) SDX-101 (potenciador de la apoptosis, Salmedix) Ceflatonin a(potenciador de la apoptosis, ChemGenex)	SN-4071 (medio para tratar sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon) Doranidazol (potenciador de la apoptosis, Pola) CHS-828 (medio citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH) MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA) Apomin (potenciador de la apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (potenciador de la apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche) Brostalicina (potenciador de la apoptosis, Pharmacia)

Preferiblemente, los compuestos de la fórmula I indicados en las reivindicaciones se combinan con medicamentos anticáncer conocidos:

Entre estos medicamentos anticáncer conocidos se incluyen los siguientes: moduladores de los receptores de estrógenos, moduladores de los receptores de andrógenos, moduladores de los receptores de retinoides, agentes cititóxicos, medios antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteintransferasa, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la angiogénesis. Estos compuestos son especialmente apropiados para un uso combinado con radioterapia. En la técnica se han descrito los efectos sinérgicos de la inhibición del VEGF con radioterapia (véase la solicitud WO 00/61186).

Los “moduladores de los receptores de estrógenos” designan compuestos que alteran o inhiben la unión de los estrógenos con sus receptores, independientemente de cómo ocurra. Los moduladores de los receptores de estrógenos incluyen, por ejemplo, tamoxifen, raloxifen, idoxifen, LY353381, LY 117081, toremifen, fulvestrant, 2,2-dimetilpropanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenilo, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenil-hidrazona y SH646, sin que ello implique una limitación.

Los “moduladores de los receptores de andrógenos” designan compuestos que alteran o inhiben la unión de los andrógenos con sus receptores, independientemente de cómo ocurra. Los moduladores de los receptores de andrógenos incluyen, por ejemplo, finasteride y otros inhibidores de la 5α-reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abirateron.

Los “moduladores de los receptores de retinoides” designan compuestos que alteran o inhiben la unión de los retinoides con sus receptores, independientemente de cómo ocurra. Estos moduladores de los receptores de

retinoides incluyen, por ejemplo, bexaroteno, tretinoina, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α-difluormetilornitina, ILX23-7553, trans-n-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

Los “agentes citotóxicos” designan compuestos que primariamente conducen a la muerte celular a través de un impacto directo sobre las funciones celulares, o que inhiben o alteran la división celular, y entre ellos se incluyen los medios de alquilación, los factores de necrosis tumoral, los medios intercaladores, los inhibidores de la microtubulina y los inhibidores de la topoisomerasa.

Entre los agentes citotóxicos se incluyen, por ejemplo, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromdulcit, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, tosilato de improsulfan, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulven, dexifosfamida, cis-amindiclor(2-metilpiridin)platina, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis[diamin(cloro)platina(II)], diarizi-dinilesapermin, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilami¬no-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, ida-rrubicina, daunorrubicina, bisantren, mitoxantron, pira-rrubicina, pinafida, valrrubicina, amrrubicina, antineo-plastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicar¬mino¬micina, anamicina, galarrubicina, elinafid, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonildaunorrubicina (véase la solicitud WO 00/50032), sin que ello implique una limitación

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

Los inhibidores de la topoisomerasa son, por ejemplo, topotecan, hicaptamina, irinotecan, rubitecan, 6-etoxi-propionil-3',4'-o-exo-benciliden-chartreusin, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecan, 7-[2-(N-isopropilami-no)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxan, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilami¬no)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimetilamino)etil]-n-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-me-toxibenzo[c]fenanthridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxietilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanthen-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Los “medios antiproliferativos” incluyen oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido, tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, y también antimetabolitos, tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, citarabina-OCfosfato, fosteabin-hidrato de sodio, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluormetilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobenzofuril)sulfonil]-n'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-b-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutamínico, aminopterina, 5-flurouracilo, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxan, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-n4-palmitoil-1-b-d-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehidtiosemicarbazona. Los “medios antiproliferativos” también incluyen otros anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento, como se ha indicado en la definición de “inhibidores de la angiogénesis”, tales como trastuzumab, al igual que genes supresores de tumores, tales como p53, que pueden introducirse mediante una transferencia genética mediada por virus recombinantes (véase, por ejemplo, la Patente de los EEUU Nº 6069134).

Se prefiere especialmente el uso del compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades tumorales.

El tumor se selecciona preferiblemente del grupo de tumores del epitelio pavimentoso, la vejiga, la vesícula biliar, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el cuello uterino, la glándula tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o los pulmones.

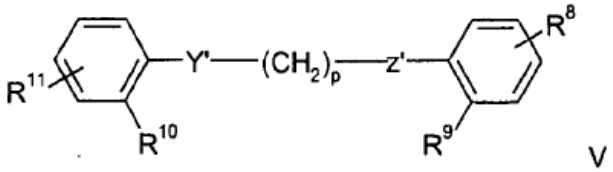
Además, el tumor se selecciona preferiblemente del grupo que comprende adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células pulmonares, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

También se prefiere su uso para el tratamiento de un tumor del sistema circulatorio y el sistema inmune, preferiblemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo que comprende leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

La invención también abarca un procedimiento para tratar un paciente que padece un neoplasma, tal como un cáncer, que comprende administrar

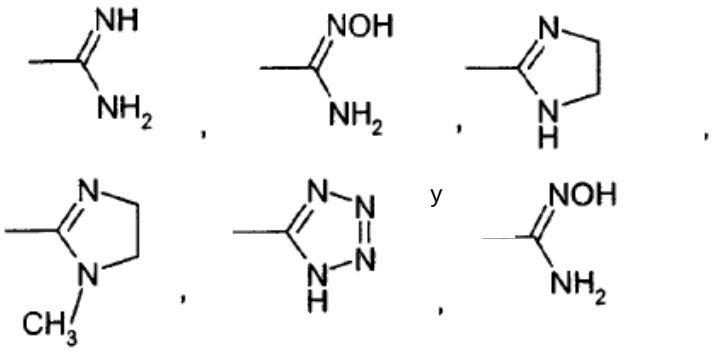
a) uno o más compuestos de la fórmula I indicados en las reivindicaciones:

b) uno o más de los compuestos de la fórmula V o sus sales de adición ácida, preferiblemente clorhidratos:



V

donde Y' y Z' representan O ó N, cada uno independientemente del otro, R^6 y R^7 representan H, OH, halógeno, OC1-10-alquilo, OCF_3, NO_2 o NH_2, cada uno independientemente del otro, n representa un número entero entre 2 y 6, inclusive, y R^8 y R^9 están preferiblemente en la posición meta o para, y se seleccionan entre los grupos:



cada uno independientemente del otro, donde el primer y el segundo compuesto se administran simultáneamente o con un intervalo de 14 días, en cantidades suficientes para inhibir el crecimiento del neoplasma.

La combinación de los compuestos de la fórmula I con los compuestos de la fórmula V y otros análogos de pentamidina produce un efecto sinérgico en la inhibición de neoplasias. Se mencionan combinaciones que contienen compuestos de la fórmula V, por ejemplo, en la solicitud WO 02058684.

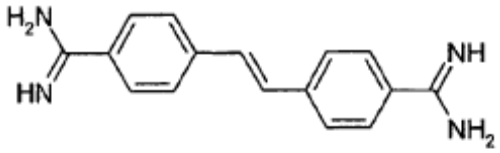
En la actualidad, aún no está claro el mecanismo de acción de la pentamidina o sus derivados: la pentamidina o sus derivados tienen efectos pleiotrópicos evidentes que resultan en una reducción de la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Brevemente, se describe que la pentamidina es un inhibidor efectivo de las fosfatasas PRL1, 2 y 3 (Pathak et al., 2002) y las fosfatasas de tirosina, y su sobreexpresión acompaña los tumores neoplásticos malignos en los seres humanos. Por otro lado, la pentamidina es un medicamento que se une al segmento corto del ADN (Puckowska et al., 2004), y su efecto se verifica a través de la alteración de la expresión genética y/o la síntesis de ADN.

Los experimentos adjuntos indican que:

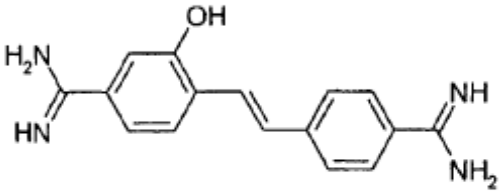
- Tanto la pentamidina como los compuestos de la fórmula I retardan el ciclo celular en G2/M.

- La combinación de pentamidina y compuestos de la fórmula I presenta efectos desde aditivos hasta sinérgicos sobre la proliferación.

Otros análogos de pentamidina apropiados abarcan stilbamidina (G-1) e hidroxistilbamidina (G-2), y sus análogos de indol (por ejemplo, G-3):

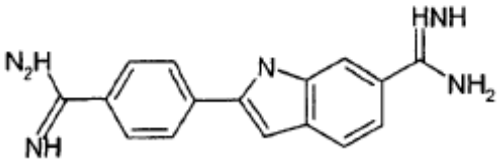


(G-1)



(G-2)

y



(G-3)

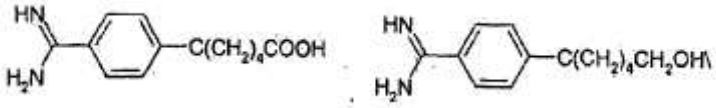
Cada unidad de amidina, independientemente una de la otra, puede ser reemplazada por una de las unidades definidas previamente como R^8 y R^{11}. Como en el caso del benzimidazol y la pentamidina, también son apropiadas las sales de stilbamidina, hidroxistilbamidina y sus derivados de indol para el procedimiento de acuerdo con la invención. Preferiblemente, las sales abarcan, por ejemplo, las sales de diclorhidrato y metansulfonato.

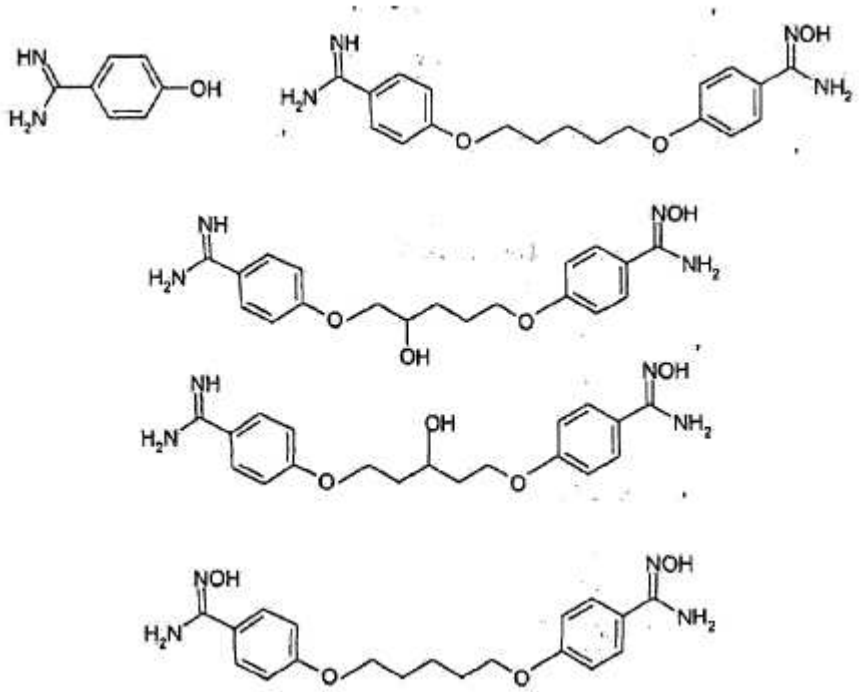
Aún otros análogos incluyen aquellos de acuerdo con una fórmula que se define en una de las Patentes de los EEUU Nº 5428051, 5521189, 5602172, 5643935, 5723495, 5843980, 6172104 y 6326395, o la solicitud de patente de los EEUU con publicación Nº 2002/0019437 A1, que se incorporan por completo a la presente a modo de referencia. Los ejemplos de análogos comprenden 1,5-bis-(4'-(N-hidroxiamidino)fenoxi) pentano, 1,3-bis-(4'-(N-hidroxiamidino)-fenoxi)propano, 1,3-bis-(2'-metoxi-4'-(N-hidroxiamidino)-fenoxi)propano, 1,4-bis-(4'-(N-hidroxiamidino)fenoxi)butano, 1,5-bis-(4'-(N-hidroxiamidino)fenoxi)pentano, 1,4-bis-(4'-(N-hidroxiamidi--no)-fenoxi)butano, 1,3-bis-(4'-(4-hidroxiamidino)fenoxi)-propano, 1,3-bis-(2'-metoxi-4'-(N-hidroxiamidino)fenoxi)-propano, 2,5-bis-[4-amidinofenil]furano, 2,5-bis-[4-amidinofenil]furan-bis-amidoxima, 2,5-bis-[4-amidinofenil]-furan-bis-o-metilamidoxima, 2,5-bis-[4-amidinofenil]furan-bis-o-etilamidoxima, 2,8-diamidinodibenzotiofeno, 2,8-bis-(N-isopropilamidino)carbazol, 2,8-bis-(N-hidroxiamidino)-carbazol, 2,8-bis-(2-imidazolinil)dibenzotiofeno, 2,8-bis-(2-imidazolinil)-5,5-dioxodibenzotiofeno, 3,7-diamidinodi-benzotiofeno, 3,7-bis-(N-isopropilamidino)dibenzotiofeno, 3,7-bis-(N-hidroxiamidino)-dibenzotiofeno, 3,7-diaminodi-benzotiofeno, 3,7-dibromdibenzotiofeno, 3,7-dicianodi-benzotiofeno, 2,8-diamidinodibenzofurano, 2,8-di-(2-imidazolinil)dibenzofurano, 2,8-di-(N-isopropilamidino)-dibenzofurano, 2,8-di-(N-hidroxilamidino)dibenzofurano, 3,7-di-(2-imidazolinil)dibenzofurano, 3,7-di-(isopropilami-dino)dibenzofurano, 3,7-di-(A-hidroxilamidino)dibenzofurano, 2,8-dicianodibenzofurano, 4,4'-dibrom-2,2'-dinitrobifenilo, 2-metoxi-2'-nitro-4,4'-dibrombifenilo, 2-metoxi-2'-amino-4,4'-dibrombifenilo, 3,7-dibromdibenzofurano, 3,7-dicianodibenzofurano, 2,5-bis-(5-amidino-2-benzimi-dazolil)pirrol, 2,5-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimi-dazolil]pirrol, 2,6-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimida-zolil]piridina, 1-metil-2,5-bis-(5-amidino-2-benzimidazo-lil)pirrol, 1-metil-2,5-bis-[5-(2-imidazolil)-2-benzimida-zolil]pirrol, 1-metil-2,5-bis-[5-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-2-benzimidazolil]pirrol, 2,6-bis-(5-amidino-2-benzimidazoil)piridina, 2,6-bis-[5-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-2-benzimidazolil]piridina, 2,5-bis-(5-amidino-2-benzimidazolil)furano, 2,5-bis-[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]furano, 2,5-bis-(5-n-isopropilamidino-2-benzimidazolil)furano, 2,5-bis-(4-guanilfenil)furano, 2,5-bis(4-guanilfenil)-3,4-dimetilfurano, 2,5-di-p-[2-(3,4,5,6-tetrahidropirimidil)fenil]furano, 2,5-bis-[4-(2-imidazolinil)fenil]furano, 2,5-[bis-{4-(2-tetrahidropirimi-dinil)}fenil]-p-(toliloxi)furano, 2,5-[bis-{4-(2-imidazoli-nil)}-fenil]-3-p-(toliloxi)furano, 2,5-bis-{4-[5-(N-2-amino-etilamido)benzimidazol-2-il]fenil}furano, 2,5-bis-[4-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-benzimidazol-2-il)fenil]furano,

2,5-bis-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il)fenil]-furano, 2,5-bis-(4-N,N-dimetilcarboxhidrazidfenil)furano, 2,5-bis-{4-[2-(N-2-hidroxietil)imidazolinil]fenil}furano, 2,5-bis-[4-(N-isopropilamidino)fenil]furano, 2,5-bis-{4-[3-(dimetilaminopropil)amidino]fenil}furano, 2,5-bis-{4-[N-(3-aminopropil)amidino]fenil}furano, 2,5-bis-[2-(imidazolinil)fenil]-3,4-bis-(metoximetil)furano, 2,5-bis-[4-n-(dimetilaminoetil)guanil]-fenilfurano, 2,5-bis-{4-[(N-2-hidroxietil)guanil]fenil}furano, 2,5-bis-[4-n-(ciclopropil-guanil)fenil]furano, 2,5-bis-[4-(N,N-dietilaminopropil)-guanil]fenilfurano, 2,5-bis-{4-[2-(N-etilimidazolinil)]-fenil}furano, 2,5-bis-{4-[N-(3-pentilguanil)]}fenilfurano, 2,5-bis-[4-(2-imidazolinil)fenil]-3-metoxifurano, 2,5-bis-[4-(N-isopropilamidino)fenil]-3-metilfurano, bis-[5-amidino-2-benzimidazolil]metano, bis-[5-(2-imidazolil)-2-benzimida-zolil]metano, 1,2-bis-[5-amidino-2-benzimidazolil]etano, 1,2-bis-[5-(2-imidazolil)-2-benzimidazolil]etano, 1,3-bis-[5-amidino-2-benzimidazolil]propano, 1,3-bis-[5-(2-imidazolil)-2-benzimidazolil]propano, 1,4-bis-[5-amidino-2-benzimidazolil]propano, 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-benzimidazolil]butano, 1,8-bis-[5-amidino-2-benzimidazolil]octano, trans-1,2-bis-[5-amidino-2-benzimidazolil]eteno, 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-benzimidazolil]-1-buteno, 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-benzimidazolil]-2-buteno, 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-benzimidazolil]-1-metilbutano, 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-benzimidazolil]-2-etilbutano, 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-benzimidazolil]-1-metil-1-buteno, 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-benzimidazolil]-2,3-dietil-2-buteno, 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-benzimidazolil]-1,3-butadieno, 1,4-bis-[5-(2-imidazolil)-2-benzimidazolil]-2-metil-1,3-butadieno, Bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]metano, 1,2-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]etano, 1,3-bis-[5-amidino-2-benzimidazolil]propano, 1,3-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]propano, 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]butano, 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]-1-buteno, 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]-2-buteno, 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]-1-metilbutano, 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]-2-etilbutano, 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]-1-metil-1-buteno, 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]-2,3-dietil-2-buteno, 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]-1,3-butadieno y 1,4-bis-[5-(2-pirimidil)-2-benzimidazolil]-2-metil-1,3-butadieno, 2,4-bis-(4-guanilfenil)pirimidin, 2,4-bis-(4-imidazolin-2-il)pirimidin, 2,4-bis-[(tetrahidropirimidinil-2-il)fenil]pirimidin, 2-(4-[N-i-propilguanil]fenil)-4-(2-metoxi-4-[N-i-propilguanil]fenil)pirimidin, 4-(N-ciclopentilamidino)-1,2-fenilendiamina, 2,5-bis-[2-(5-amidino)benzimidazoil]furano, 2,5-bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazoil]furano, 2,5-bis-[2-(5-n-isopropilamidino)-benzimidazoil]furano, 2,5-bis-[2-(5-N-ciclopentilamidino)-benzimidazoil]furano, 2,5-bis[2-(5-amidino)benzimidazoil]pirrol, 2,5-bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazoil]pirrol, 2,5-bis-[2-(5-n-isopropilamidino)-benzimidazoil]pirrol, 2,5-bis-[2-(5-N-ciclopentilamidino)-benzimidazoil]pirrol, 1-metil-2,5-bis-[2-(5-amidino)benzimidazoil]pirrol, 2,5-bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazoil]-1-metilpirrol, 2,5-bis-[2-(5-N-ciclopentilamidino)benzimidazoil]-1-metilpirrol, 2,5-bis-[2-(5-n-isopropilamidino)benzimidazoil]tiofeno, 2,6-bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazoil]piridina, 2,6-bis-[2-(5-amidino)benzimidazoil]-piridina, 4,4'-bis-[2-(5-n-isopropilamidino)benzimidazoil]-1,2-difeniletano, 4,4'-bis-[2-(5-N-Ciclopentilamidino)benzimidazoil]-2,5-difenilfurano, 2,5-bis-[2-(5-amidino)benzimidazoil]benzo-[b]-furano, 2,5-bis-[2-(5-N-ciclopentilamidino)benzimidazoil]benzo-[b]-furano, 2,7-bis-[2-(5-n-isopropilamidino)benzimi-dazoil]flúor, 2,5-bis-[4-(3-(N-morfolinopropil)carbamil)-fenil]furano, 2,5-bis-[4-(2-N,N-dimetilaminoetilcarbamil)-fenil]furano, 2,5-bis-[4-(3-N,N-dimetilaminopropilcarbamil)-fenil]furano, 2,5-bis-[4-(3-n-metil-3-n-fenilaminopropil-carbamil)fenil]furano, 2,5-bis-[4-(3-n,N8,N11-trimetilamino-propilcarbamil)fenil]furano, 2,5-bis-[3-amidinofenil]furano, 2,5-bis-[3-(N-isopropilamidino)amidinofenil]furano, 2,5-bis-[3-[(N-(2-dimetilaminoetil)amidino]fenilfurano, 2,5-bis-[4-(N-2,2,2-tricloretoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis-[4-(N-tioetilcarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis-[4-(N-benciloxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(N-fenoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis-[4-(N-(4-fluor)-fenoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis-[4-(N-(4-metoxi)fenoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis-[4-(1-acetoxietoxicarbonil)amidinofenil]furano y 2,5-bis-[4-(N-(3-fluor)fenoxicarbonil)amidinofenil]furano. En las patentes de los EEUU Nº 5428051, 5521189, 5602172, 5643935, 5723495, 5843980, 6172104 y 6326395, o la solicitud de patente de los EEUU y la publicación Nº 2002/0019437 A1 se describen procedimientos para preparar los compuestos mencionados previamente.

Los metabolitos de pentamidina también son apropiados para la combinación antiproliferativa de acuerdo con la invención. En el cuerpo, la pentamidina se metaboliza rápidamente en al menos siete metabolitos primarios. Algunos de estos metabolitos tienen uno o más efectos en común con la pentamidina. Los metabolitos de pentamidina presentan un efecto antiproliferativo cuando se los combina con un benzimidazol o un análogo de éste.

A continuación se ilustran siete análogos de pentamidina.





Las combinaciones acordes a la invención de compuestos de la fórmula I y fórmula V indicados en las reivindicaciones son apropiadas para el tratamiento de neoplasmas. Una terapia de combinación puede efectuarse sola en combinación con otra terapia (por ejemplo, operación, irradiación, quimioterapia, terapia biológica). Adicionalmente, una persona que presenta un mayor riesgo de desarrollar un neoplasma (por ejemplo, alguien que tiene una predisposición genética, o alguien que haya tenido un neoplasma) puede recibir un tratamiento profiláctico, para inhibir o demorar el desarrollo del neoplasma.

La dosificación y la frecuencia de administración de cada compuesto de la combinación pueden establecerse de forma independiente. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse tres veces por día por vía oral, mientras que el segundo compuesto se puede administrar una vez por día por vía intramuscular. Los compuestos también pueden formularse juntos, de modo que se proporciona una administración de ambos compuestos.

Las combinaciones antiproliferativas de acuerdo con la invención también pueden prepararse como componentes de un conjunto farmacéutico. Los dos medicamentos pueden formularse juntos o separados, y en cantidades de dosificación individuales.

En otro aspecto, la invención abarca un procedimiento para tratar un paciente que tiene un neoplasma, tal como un cáncer, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) y (V) indicado en las reivindicaciones, en combinación con un medio antiproliferativo. Los medios antiproliferativos apropiados abarcan aquellos indicados en la Tabla 1.

Las temperaturas indicadas previamente y a continuación se expresan en ºC. En los siguientes ejemplos, un "procesamiento convencional" denota lo siguiente: De ser necesario, se agrega agua; según la constitución del producto final, de ser necesario, se ajusta a un valor de pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valor de Rf en gel de sílice; Medio empleado: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masa (MS):

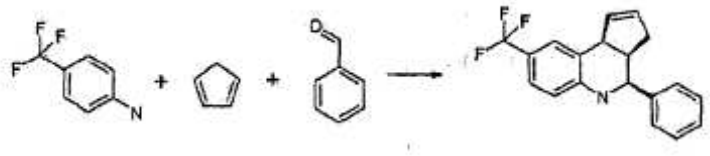
EI (impulso electrónico-ionización) M^+

FAB (bombardeo atómico rápido) $(M+H)^+$

ESI (ionización por chorro electrónico) $(M+H)^+$

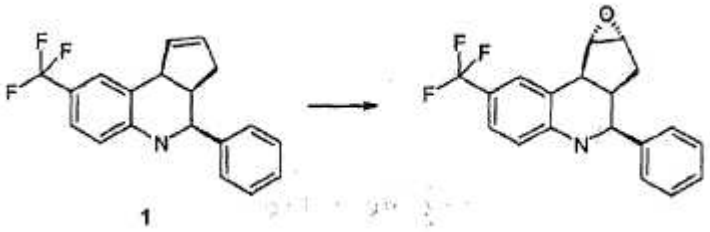
APCI-MS (ionización química a presión atmosférica – espectrometría de masa) $(M+H)^+$

Ejemplo de comparación 1:



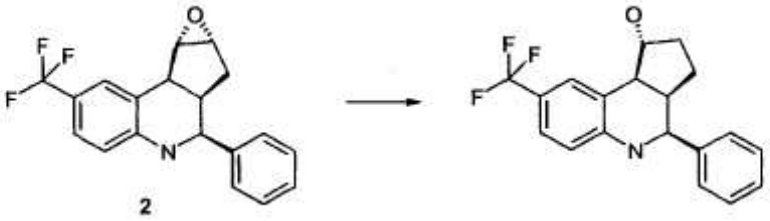
Se disuelven 4,84 g (30 mmol) de 4-trifluormetilanilina en 20 ml de acetonitrilo y se mezcla con 3,42 g (2,3 ml, 30 mmol) de ácido trifluoroacético (se obtiene la mezcla A), 1,98 g (2,47 ml, 30 mmol) de ciclopentadieno recién destilado y 3,18 g (3,05 ml, 30 mmol) de benzaldehído bajo enfriamiento con hielo. A esta solución se agrega la mezcla A enfriada previamente a 5ºC, se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. Luego se concentra la mezcla al vacío. La purificación por cromatografía en columna proporciona el producto deseado.

Ejemplo 2:



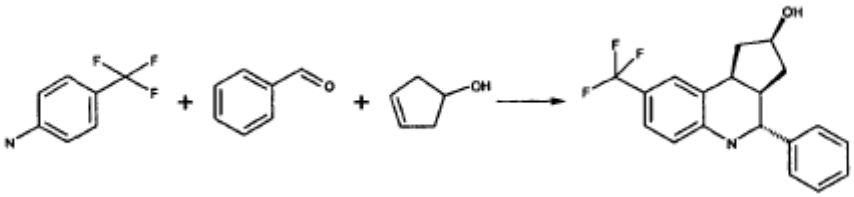
Se disuelven 631 mg (2,0 mmol) de 1 en 10 ml de diclorometano. Se agregan 0,69 g (2,20 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico al 55% y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego se combina la mezcla de reacción con 10 ml de NaOH 1 M y 10 ml de agua. Luego se seca la fase orgánica con $MgSO_4$, se extrae por filtración y se concentra al vacío. Lo remanente es el producto deseado.

Ejemplo 3:



Se disuelven 300 mg (0,9 mmol) de 2 en 10 ml de éter. A temperatura ambiente se agregan 1,2 ml (1,2 mmol) de una solución etérica de $LiAlH_4$ 1 M y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Luego se combina la mezcla de reacción con 10 ml de agua y se extrae con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 10 ml de agua y 10 ml de solución saturada de NaCl, se seca con $MgSO_4$ y luego se concentra al vacío. La purificación por cromatografía en columna proporciona el producto deseado.

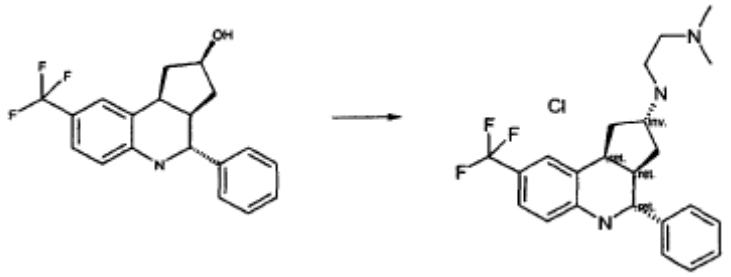
Ejemplo 4:



Se colocan 2,68 g (15,7 mmol) de aminobenzotrifluoruro, 1,77 g de benzaldehído (15,7 mmol) y 1,1 g (13 mmol) de 3-ciclopenten-1-ol con 736 mg (0,1 eq) de trifluorometansulfonato de indio (III) en un recipiente cerrado, y se

suspende con 2 ml de acetonitrilo. La mezcla se calienta en un dispositivo de síntesis a microondas Discover (CEM) con irradiación a 90ºC, a presión durante 40 minutos. Después de enfriar, se coloca la mezcla de reacción en gel de sílice y se purifica por cromatografía en columna RP. Se combinan las fracciones, se concentra hasta obtener un residuo acuoso y se seca por congelamiento. Se obtienen cristales claros.

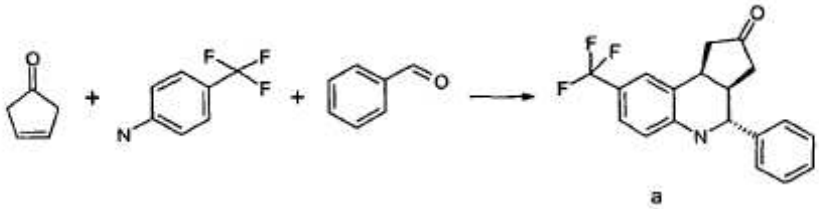
Ejemplo 5:



Se disuelven 58 mg (0,17 mmol) del compuesto de hidroxilo en 1 mL de diclorometano. A esta solución se agregan 37 mg (0,051 ml) de trietilamina (2,1 eq) y 30 mg (0,020 ml) de cloruro de metansulfonilo (1,5 eq). La mezcla se agita 1 hora a temperatura ambiente, se purifica al vacío, se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El residuo se disuelve en 1 ml de N,N-dimetiletilendiamina y se agita 2 horas a 90ºC. Después de enfriar, se combina la mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El residuo se purifica sobre una cromatografía en columna RP. Se combinan las fracciones, se concentra hasta obtener un residuo acuoso y se seca por congelamiento para preparar una sal con 1 eq de HCl. Se obtienen cristales claros.

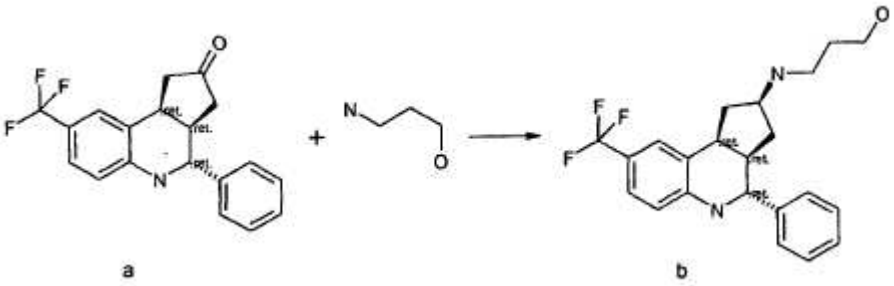
De forma análoga, los otros compuestos de la fórmula I se preparan utilizando los pasos elementales correspondientes.

Ejemplo 6:



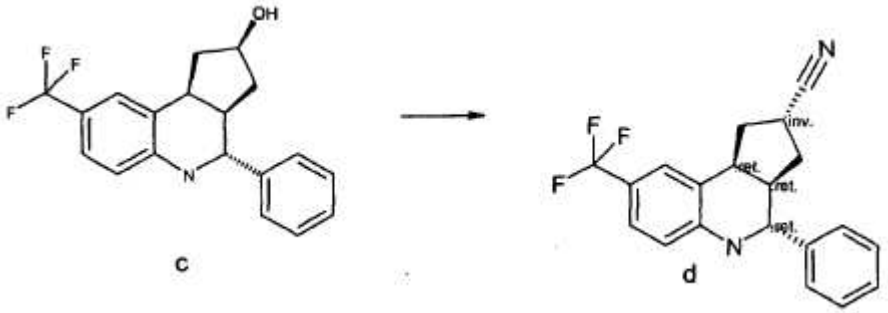
Se colocan 322 mg (1,89 mmol) de aminobenzotrifluoruro, 213 mg de benzaldehído (1,89 mmol) y 130 mg de 3-ciclopenten-1-ona (1,57 mmol) con 88 mg (0,1 eq) de trifluorometansulfonato de indio (III) en un recipiente cerrado, y se suspende con 0,5 mL de acetonitrilo. La mezcla se calienta en un dispositivo de síntesis a microondas Discover (CEM) con irradiación a 60ºC, a presión durante 40 minutos. Después de enfriar, se coloca la mezcla de reacción en gel de sílice y se purifica por cromatografía en columna RP. Se combinan las fracciones, se concentra hasta obtener un residuo acuoso y se seca por congelamiento. Se obtienen cristales claros.

Ejemplo 7:



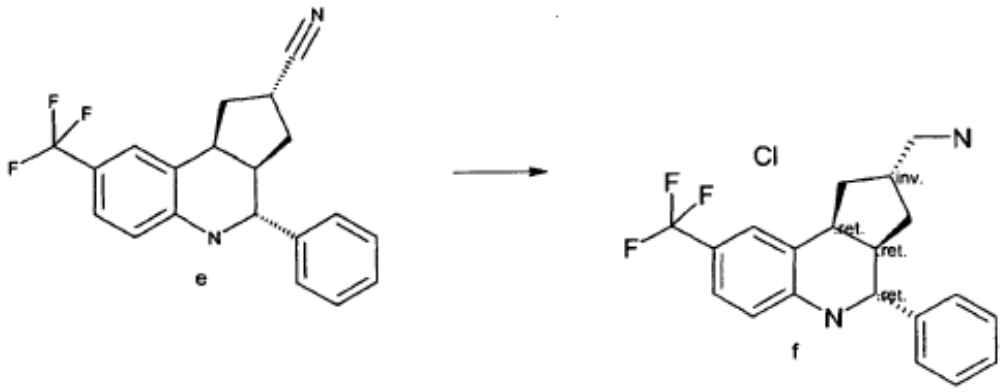
Se disuelven 40 mg (0,12 mmol) de la cetona (a) en dicloretano/THF (3/2), se mezcla con 0,14 mmol de 3-amino-1-propanol y 0,12 mmol de ácido acético glacial y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (0,22 mmol). Se continúa agitando la mezcla durante la noche, se vierte en agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas, se filtra y se extrae para obtener un residuo, se purifica por cromatografía en columna RP. Se combinan las fracciones, se concentra hasta obtener un residuo acuoso y se seca por congelamiento. Se obtienen cristales claros del producto b.

Ejemplo 8:



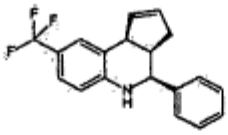
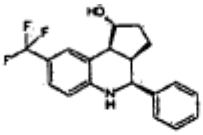
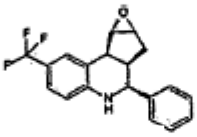
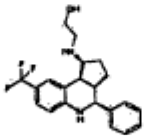
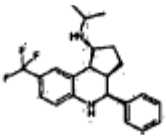
Se disuelven 58 mg (0,17 mmol) del compuesto de hidroxilo (c) en 1 mL de diclorometano. A esta solución se agregan 37 mg (0,051 ml) de trietilamina (2,1 eq) y 30 mg (0,020 ml) de cloruro de metansulfonilo (1,5 eq). Se agita la mezcla 1 hora a temperatura ambiente, se concentra al vacío, se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El residuo se disuelve con 1 mL de dimetilsulfóxido, se mezcla con cianuro de potasio (1,1 eq) y se agita a 90ºC durante la noche. Después de enfriar, se combina la mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna RP. Se combinan las reacciones, se concentra hasta obtener un residuo acoso y se seca por congelamiento. Se obtienen cristales marrones del compuesto (d) (Rendimiento: 35%; Rt = 6,10 minutos (Método B)).

Ejemplo 9:

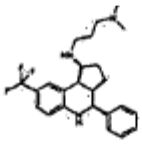
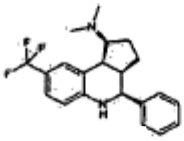
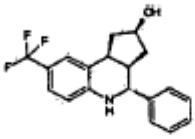
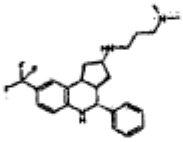
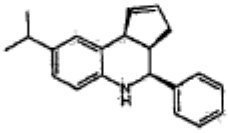
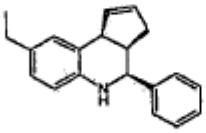
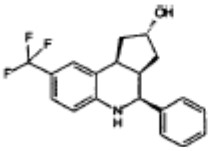
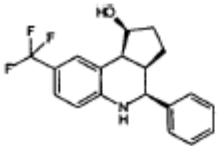


Se disuelven 48 mg (0,13 mmol) del nitrilo (e) en 1 mL de metanol. A esta solución se agregan 16,5 mg de cloruro de cobalto (II) (1 eq) y 25,5 mg de borohidruro de sodio (5,3 eq) por porciones. La mezcla se agita 1 hora a temperatura ambiente, se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El residuo se purifica con una cromatografía en columna RP. Se combinan las fracciones, se concentra hasta obtener un residuo acuoso y se seca por congelamiento para obtener una sal con 1 eq de HCl. Se obtienen cristales claros del compuesto (f) (Rendimiento: 32%; Rt = 4,85 minutos (Método B)).

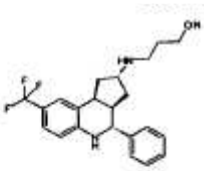
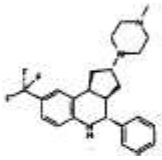
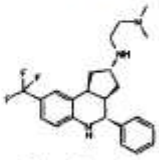
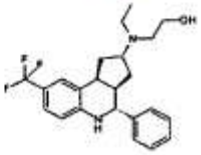
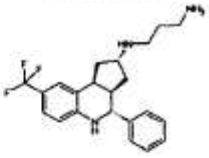
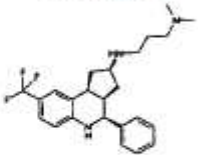
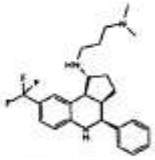
De forma análoga, los otros compuestos indicados en las reivindicaciones se obtienen mediante el uso de los pasos elementales correspondientes.

	QUÍMICA	$[M+1]^+$	Tiempo de retención[min](método)
Ejemplo de comparación	 Química 0	316	2,47 (A)
	 Química 1	334	2,00 (A)
	 Química 2	332	2,10 (A)
	 Química 1	377	4,15 (B)
	 Química 2	375	4,77 (B)

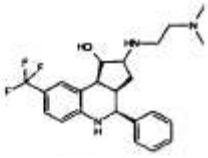
(continuación)

	QUÍMICA	$[M+1]^+$	Tiempo de retención[min](método)
	 Química 3	419	3,91 (B)
	 Química 4	361	5,05 (B)
	 Ouímica 5	334	5,60 (B)
	 Ouímica 6	419	4,14 (B)
Ejemplo de comparación	 Química 7	290	5,75 (B)
Ejemplo de comparación	 Química 8	276	5,50 (B)
	 Ouímica 9	334	5,52 (B)
	 Química 10	334	5,62 (B)

(continuación)

QUÍMICA	$[M+1]^+$	Tiempo de retención[min](método)
 Ouímica 11	391	4,63 (B)
 Ouímica 12	417	4,19 (B)
 Ouímica 13	404	4,20 (B)
 Ouímica 14	405	4,89 (B)
 Ouímica 15	390	4,04 (B)
 Química 16	419	4,07 (B)
 Química 17	419	3,77 (B)

(continuación)

QUÍMICA	$[M+1]^+$	Tiempo de retención[min](método)
 Química 19	420	3,88 (B)

Tiempo de retención: Determinación obtenida con los métodos de HPLC descritos más adelante

Métodos de HPLC

(A)

Columna: Chromolith SpeedROD, 50 x 4,6 mm^2 (Nº ^1.51450.0001) de Merck

Gradiente: 5,0 minutos, t = 0 minutos, A:B = 95:5, t = 4,4 minutos: A:B = 25:75,

t = 4,5 minutos hasta t = 5,0 minutos: A:B = 0:100

Flujo: 3,00 ml/minuto

Medio A: agua + 0,1% de TFA (ácido trifluoacético),

Medio B: acetonitrilo + 0,08% de TFA

Longitud de las cavidades: 220 nm

(B)

Columna: RP Select B Lichrospher (Nº ^1.50981.0001) de Merck

Gradiente: 5,0 minutos, t = 0 minutos, A:B = 80:20, t = 6,0 minutos: A:B = 0:100,

t = 6,0 minutos hasta t = 7,0 minutos: A:B = 0:100,

Flujo: 1,50 ml/minuto

Medio A: agua + 0,1% de TFA (ácido trifluoacético),

Medio B: acetonitrilo + 0,08% de TFA

Longitud de las cavidades: 220 nm

La abreviatura Rt se utiliza preferentemente para un tiempo de retención según uno de los métodos HPLC aquí mencionados.

Ejemplo A: Ensayo I

Es posible determinar la efectividad de los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, a través de la actividad de la Eg5-ATPasa, que se mide por medio de una reacción de regeneración enzimática del producto de ADP para obtener ATP mediante la piruvatoquinasa (PK), y luego por medio de la unión a un lactato deshidrogenasa dependiente de NADH (LDH). Se puede seguir la reacción de la unión a la LDH dependiente de NADH por medio de la variación de la extinción a 340 nm. Al mismo tiempo, la regeneración del ATP posibilita que la concentración de sustrato permanezca constante. La variación de la extinción por unidad de tiempo se analiza en forma gráfica, y se realiza una regresión lineal de la reacción en el rango lineal visual.

Ejemplo B: Ensayo II

La combinación del antiprotozoico pentamidina y los inhibidores de la quinesina-ATPasa Eg5/KSP resulta en efectos de inhibición potenciados en pruebas de proliferación celular con la línea celular de carcinoma de colon HCT116.

Los inhibidores de Eg5 alteran la actividad de la ATPasa e inhiben el desarrollo del ciclo celular debido a una falla en la división de los polos de los husos.

La determinación de la efectividad de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, en combinación con compuestos de la fórmula V y/o los medicamentos de la tabla I, puede demostrarse en ensayos de combinación, como se indica a continuación:

Se siembran 10^3 a 10^4 células de una línea celular definida (HCT116, Colo 205, MDA-MB 231, etcétera) por cavidad en una placa de microtitulación de 96 cavidades y se cultiva durante la noche bajo condiciones convencionales. Las sustancias de las combinaciones a evaluar se preparan como soluciones madre 10-50 mM en DMSO. Se combinan entre sí, series de dilución (que comprenden 3 pasos de dilución) de las sustancias individuales, en forma de un esquema de pipeteo (véase el esquema más adelante), manteniendo una concentración final de DMSO constante de 0,5 % (v/v). A la mañana siguiente, se combinan las células con las mezclas de sustancias, y se incuba otras 48 horas bajo condiciones de cultivo. Al final del cultivo, se realiza la coloración de las células con violeta cristal. Después de extraer el violeta cristal de las células fijadas, se midió la absorción a 550 nm por espectrofotometría. Puede usarse como medida cuantitativa de las células adherentes presentes.
Esquema

Compuestos de la fórmula I

Compuestos de la fórmula V

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		81 y	27 y	9 y	3 y	y	0					
B	81 x								V r	V	V	
C	27 x								0.5% DMSO	0.5% DMSO	0.5% DMSO	
D	9 x											
E	3 x											
F	x											
G	0											
H												

Ejemplo C: Viales para inyección

Una solución 100 g de un agente activo de la fórmula I y 5 g de hidrógenfosfato de disodio en 3 l de agua doblemente destilada con ácido clorhídrico 2 N se ajusta a pH 6,5, se filtra en forma estéril, se vierte en viales para inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se los cierra en forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de agente activo.

Ejemplo D: Supositorios

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

Ejemplo E: Solución

Se prepara una solución de 1 g de un agente activo de la fórmula I, 9,38 g de $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$, 28,48 g de $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua doblemente destilada. Se fija el pH en 6,8, se rellena hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo F: Pomada

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

Ejemplo G: Tabletas

Una mezcla de 1 kg de un agente activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se comprime para formar tabletas de forma convencional, de modo tal que cada tableta contenga 10 mg de agente activo.

Ejemplo H: Grageas

De forma análoga al ejemplo E se comprimen tabletas, que luego se recubren de forma convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo I: Cápsulas

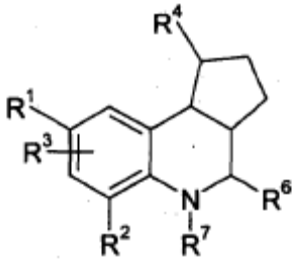
Se colocan 2 kg de un agente activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina duras de forma convencional, de modo que cada cápsula contenga 20 mg del agente activo.

Ejemplo J: Ampollas

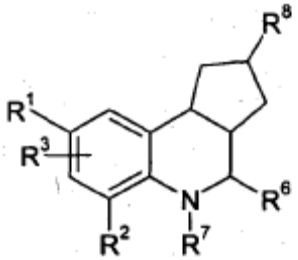
Se filtra en forma estéril una solución de 1 kg del agente activo de la fórmula I en 60 l de agua doblemente destilada, se la coloca en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra en forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de agente activo.

REIVINDICACIONES

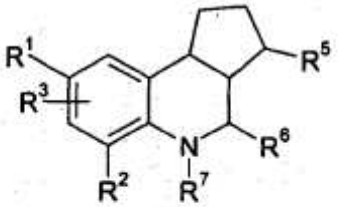
1. Compuestos de las fórmulas IA, IB, IC, IA2 e IA5:



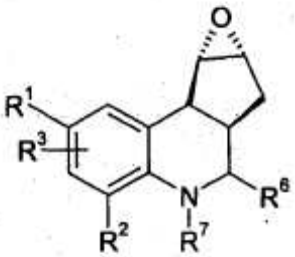
IA



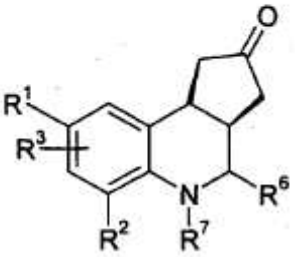
IB



IC



IA2



IA5

en donde

R^1, R^2, R^3, independientemente el uno del otro, representan H, A, arilo, heteroarilo, halógeno, $-(CY_2)_n$-SA, $-(CY_2)_n$-SCF_3, - $CY_2)_n$-SCN, $-(CY_2)_n$-CF_3, $-(CY_2)_n$-OCF_3, cicloalquilo, $-SCH_3$, -SCN, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OA, $-(CY_2)_n$-OH,$-(CY_2)_n$-CO_2R, $-(CY_2)_n$-CN, $-(CY_2)_n$-halógeno, $-(CY_2)_n$-NR_2, $(CY_2)_n$-OA, $(CY_2)_n$-OCOA, $-SCF_3$, $(CY_2)_n$-$CONR_2$, $-(CY_2)_n$-NHCOA, $-(CY_2)_n$-$NHSO_2A$, SF_5, $Si(CH_3)_3$, CO-$(CY_2)_n$-CH_3, $-(CY_2)_n$-N-pirolidona, $CH(CH_2)_nNRCOOR$, CHNRCOOR, NCO, $CH(CH_2)_nCOOR$, NCOOR, $CH(CH_2)_nOH$, $N(CH_2)_nOH$, $CHNH_2$, $CH(CH_2)_nNR_2$, $CH(CH_2)_nNR_2$, C(OH)R, CHNCOR, $CH(CH_2)_n$arilo, $CH(CH_2)_n$heteroarilo, $CH(CH_2)_nR^1$, $N(CH_2)_nCOOR$, $CH(CH_2)_nX(CH_2)_n$arilo, $CH(CH_2)_nX(CH_2)_n$heteroarilo, $N(CH_2)_nCONR_2$, $XCONR(CH_2)_nNR_2$, $N[(CH_2)_nXCOOR]CO(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nX$arilo, $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNR$arilo; $N[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_n$arilo, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$heteroarilo, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nX$heteroarilo, $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$heteroarilo, $N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_n$heteroarilo, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$heteroarilo, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNR$heteroarilo, o R^1 y R^3 también representan juntos -N-C(CF_3)=N-, -N-CR=N- o -N-N=N-y/o R^2 y R^3 también representan juntos -N-C(CF_3)=N-, -N-CR=N- o -N-N=N-,

Y representa H, A, halógeno

A representa alquilo o cicloalquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C, donde uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por halógeno,

Arilo representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, A, OH, OA, NH_2, NO_2, CN, COOH, COOA, $CONH_2$, NHCOA, $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2NH_2, SO_2A, $-CH_2$-COOH o $-OCH_2$-COOH,

Heteroarilo representa un heterociclo aromático mono o binucleado no sustituido, o mono-, di- o tri- sustituido con halógeno, A, NO_2, NHA, NA_2, OA, COOA o CN, con uno o más átomos de N, O y/o S

Halógeno representa F, Cl, Br o I

R representa H o A, en los radicales R terminales también representan juntos $-(CH_2)_5$-, $-(CH_2)_4$- o $-(CH_2)_n$-X-$(CH_2)_n$,

$-R^4$, R^5, R^8 , independientemente el uno del otro, presentan los siguientes significados: $X(CH_2)_n$-E-$(CH_2)_nR^a$, OR, NR_2, $NH(CH_2)_nOR$, $NH(CH_2)_nNR_2$, $O(CH_2)_nOR$, $O(CH_2)_nNR_2$, $X(CH_2)_nX(CH_2)_nXR$,

X representa un enlace simple, CH_2, O, S o NR,

E representa $-NR^1SO_2$-, $-SO_2NR^1$-, $-CONR^1$-, $-NR^1CO$-, -COO-, -OOC-, - NR^1CONR^1-, $-OCONR^1$-, $-NR^1COO$-, $-CSNR^1$-, $-NR^1CS$-, - NR^1CSNR^1-, $-SCONR^1$-, $-NR^1COS$- $-OCSNR^1$-, NR^1CSO-, $SCSNR^1$-, $-NR^1CSS$- o un enlace simple,

R^a representa NHR, NR_2, $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$arilo, heteroarilo, $-(CY_2)_n$-OH, $-(CY_2)_n$-CN o $-(CY_2)_n$-NHCOA,

R^6 representa fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, pirimidilo, furilo o tienilo no sustituido o mono- o polisustituido por halógeno, NO_2, CN, A, OH, $OCOCH_3$, CF_3, $OCH(CF_3)_2$, y

R^7 representa (C=O)-R, (C=O)-NR_2, (C=O)-OR, H o A,

n representa 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

al igual que sus solvatos, tautómeros, sales y esteroisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde

R^1 representa A, CF_3, OCF_3, SA, SCN, CH_2CN, -OCOA, halógeno, SCF_3, t-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, isopropilo, etilo o metilo.

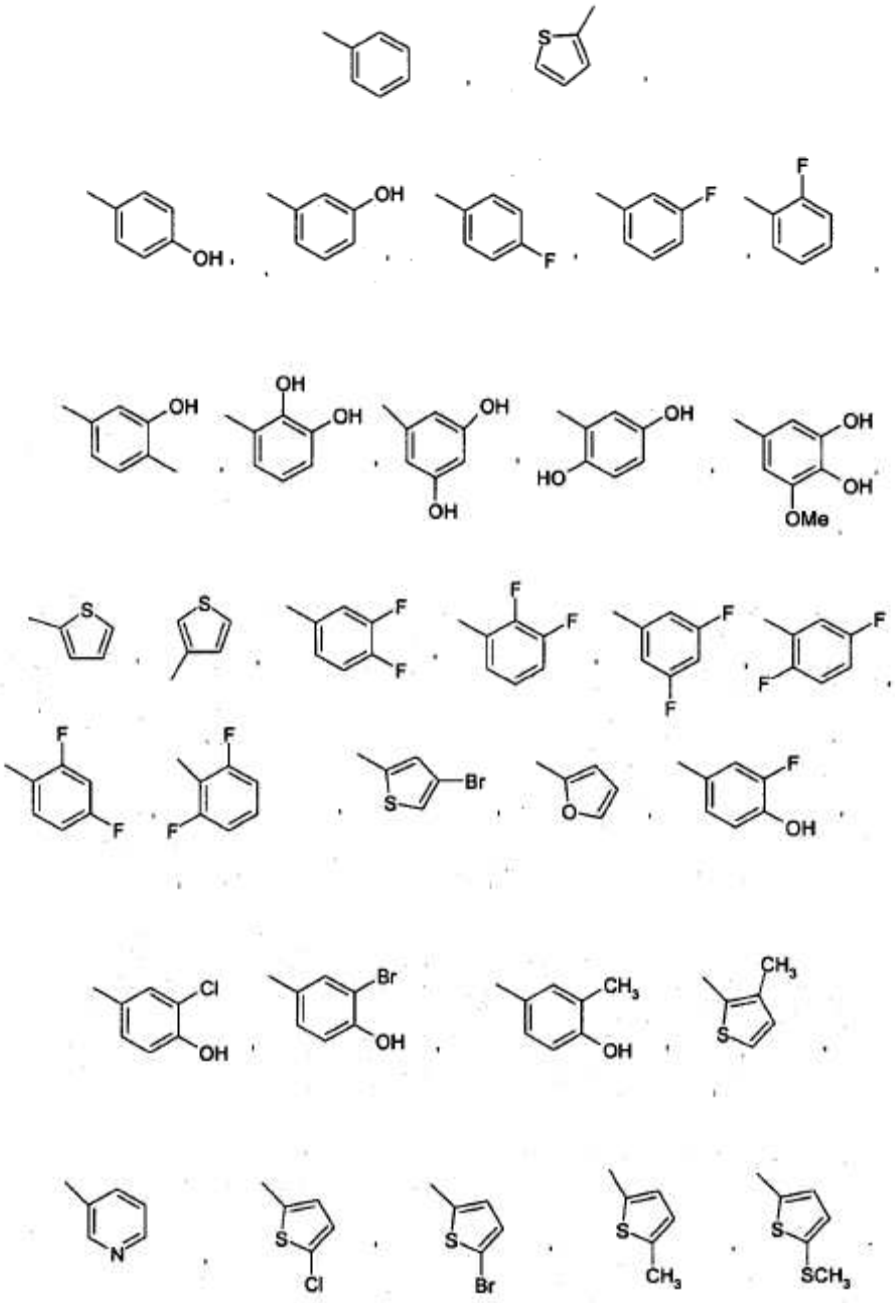
3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en donde

R^2, R^3, independientemente el uno del otro, representan H.

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

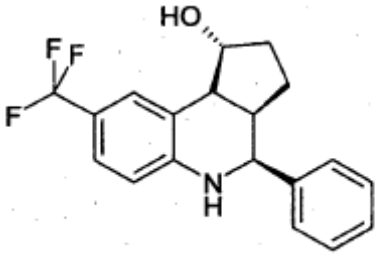
R^a representa 1-piperazinilo, N-morfolinilo, NHR o NR_2.

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-4, en donde R^6 representa uno de los siguientes grupos:

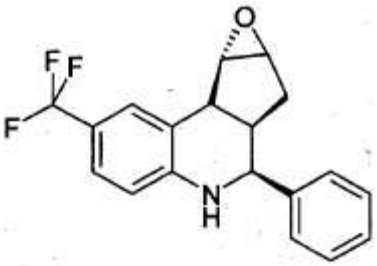


6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-5, en donde R^7 representa H.

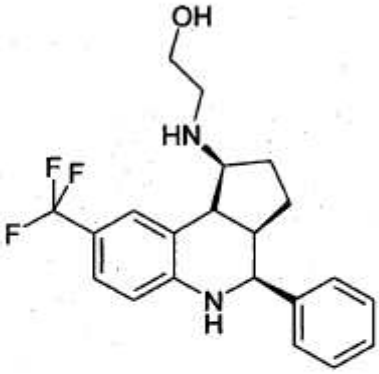
7. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-6 con las fórmulas parciales I2 a I9, I12 a I40.



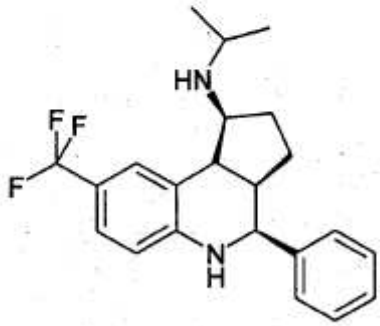
I2



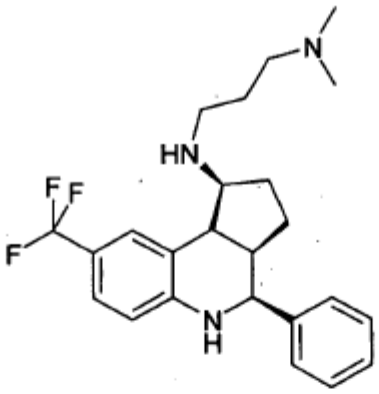
I3



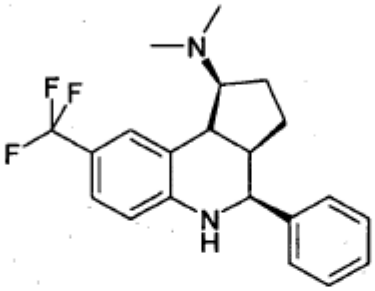
I4



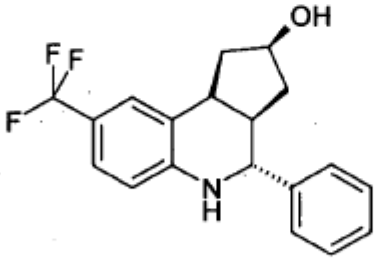
I5



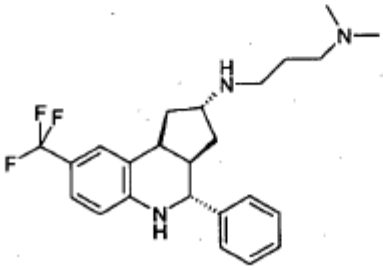
16



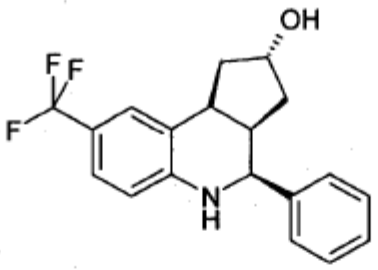
17



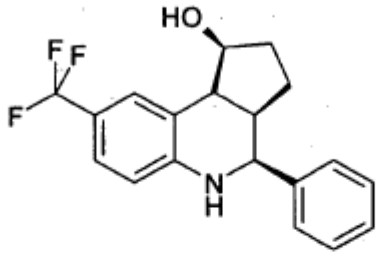
18



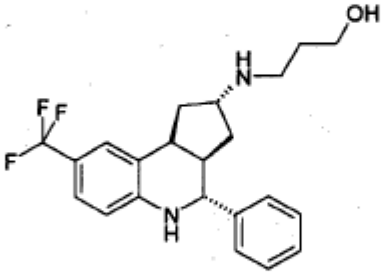
19



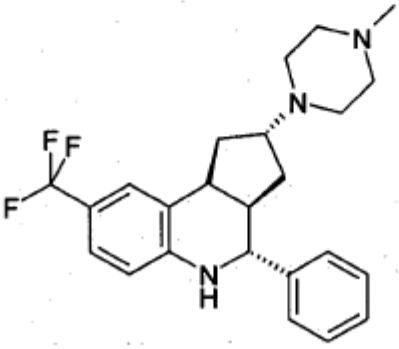
I12



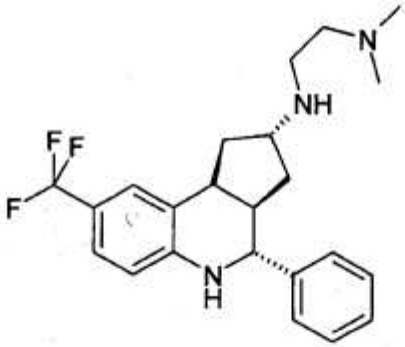
I13



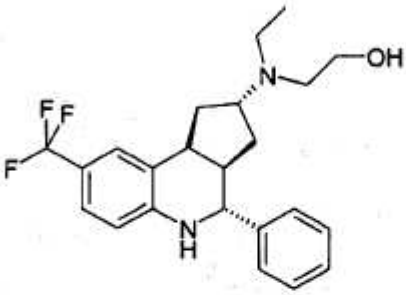
I14



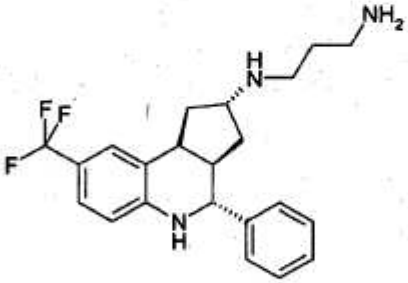
I15



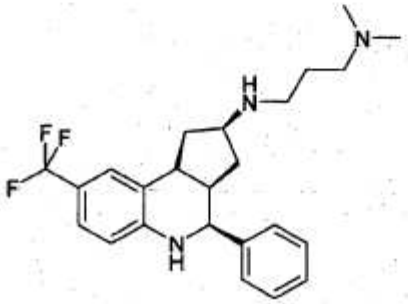
I16



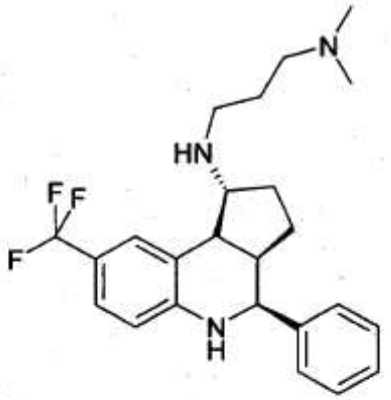
I17



I18

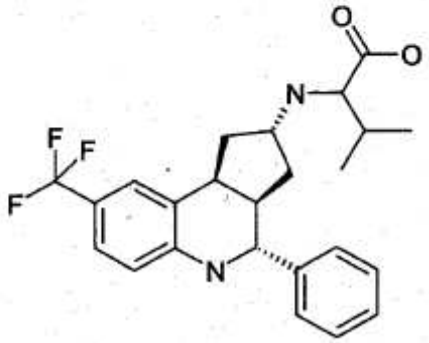


I19

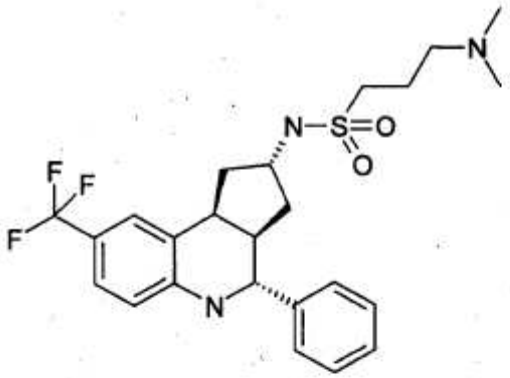


I20

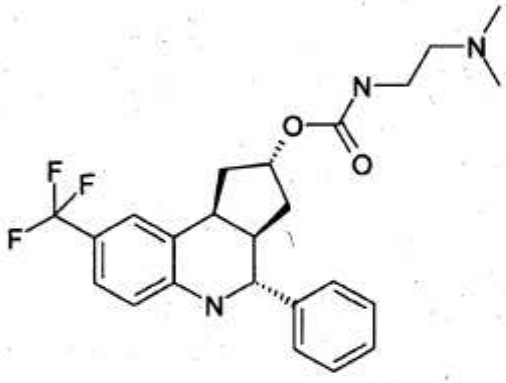
I21



I22

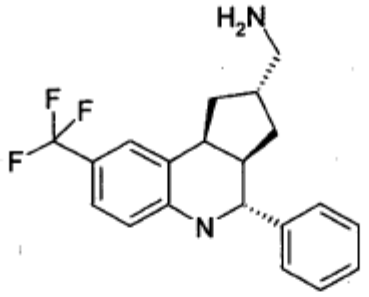


I23

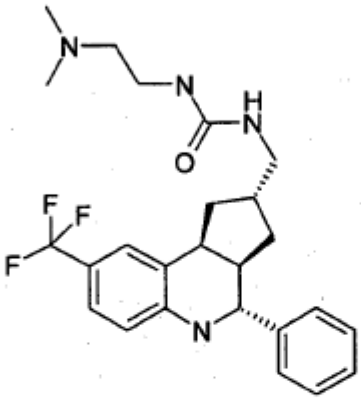


I24

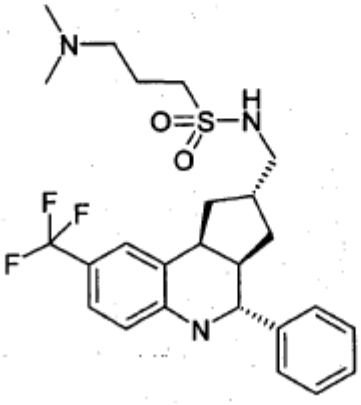
I25



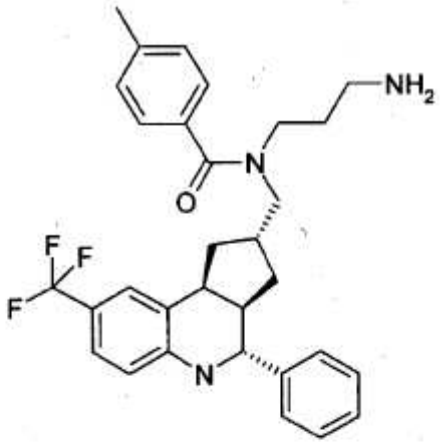
I26



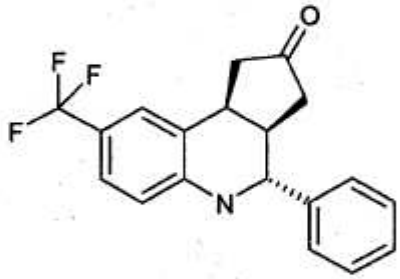
I27



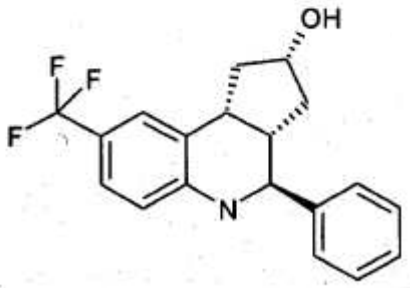
I28



I29



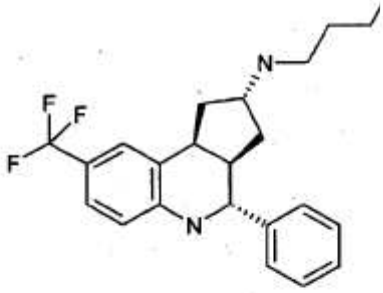
I30



quiral

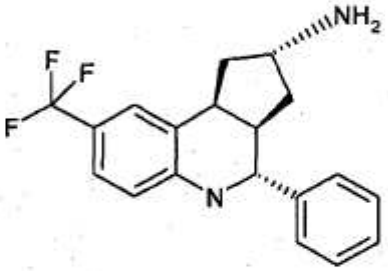
I31

OHquiral

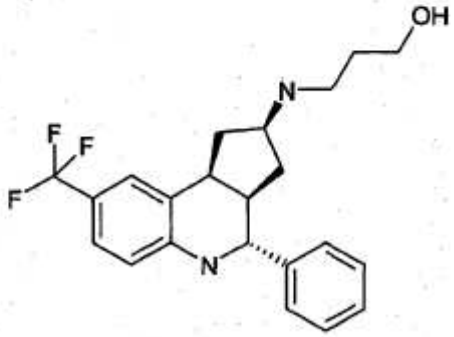


132

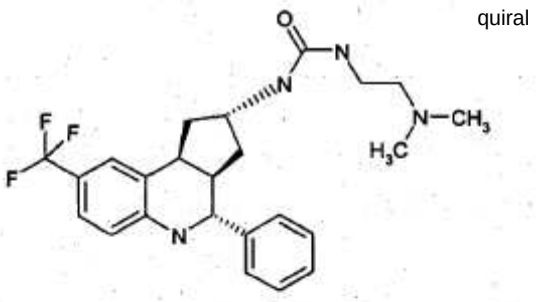
quiral



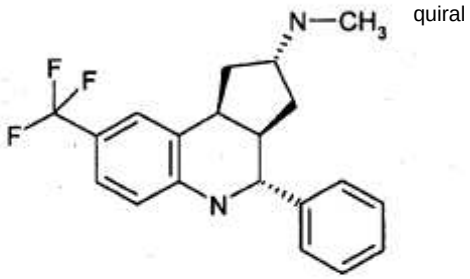
133



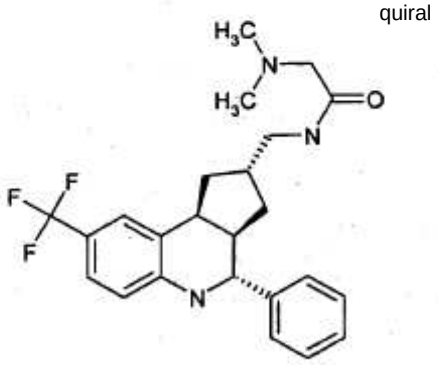
134


quiral
O
N
N
N—CH3
H3C
F
F
F
N

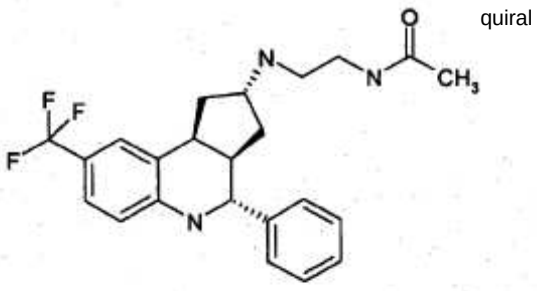
135


quiral
N—CH3
F
F
F
N

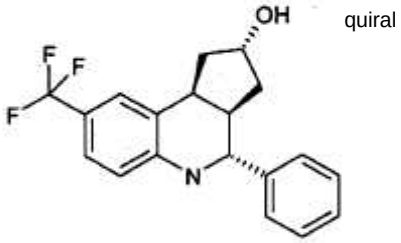
136


quiral
H3C
N
H3C
O
N
F
F
F
N

137



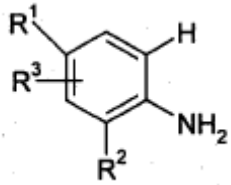
I38



I39

I40

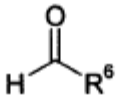
8. Procedimiento para preparar compuestos según las reivindicaciones 1-7, así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II



II

en donde R^1, R^2 y R^3 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



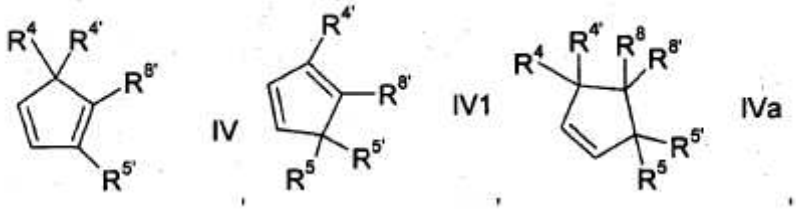
III

en donde

R^6 tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

y

con un compuesto de la fórmula IV, IV1, IVa



en donde R^4, R^5, R^8 tienen los significados indicados previamente, y en donde $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{8'}$ son H,

preferiblemente en presencia de un ácido protónico o un ácido de Lewis, como por ejemplo ácido trifluoreacético, hexafluorisopropanol, cloruro de bismuto (III), triflato de iterbio (III), triflato de escandio (III) o nitrato de ceramonio (IV),

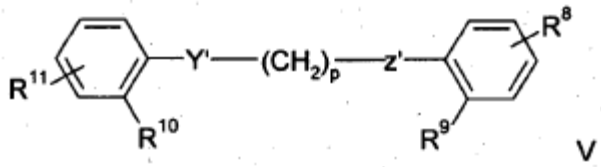
y opcionalmente se introduce un radical distinto de H en R^7 de acuerdo con métodos convencionales.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de un ácido protónico o un ácido de Lewis.

10. Procedimiento según la reivindicación 8 ó 9, caracterizado porque la reacción tiene lugar en presencia de ácido trifluoroacético, hexafluoroisopropanol, cloruro de bismuto (III), triflato de iterbio (III), triflato de escandio (III) o nitrato de ceramonio (IV).

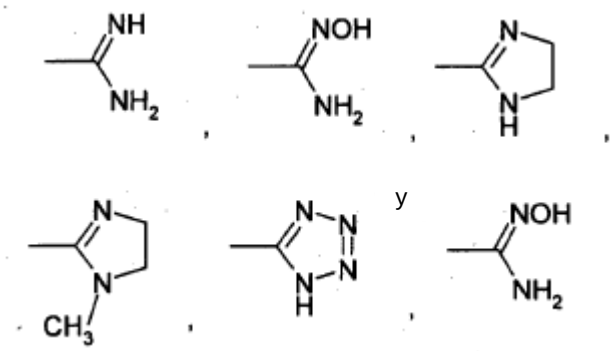
11. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1 a 7 y/o sus sales, sus solvatos, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, al igual que opcionalmente vehículos y/o coadyuvantes.

12. Mezcla que contiene uno o más compuestos según la reivindicación 1 a 7, al igual que una cantidad de uno o más compuestos de la fórmula V,



en donde

Y' y Z', respectivamente, representan O o N independientemente uno del otro, R^9 y R^{10}, respectivamente, representan H, OH, halógeno, OC1-10-alquilo, OCF_3, NO_2 o NH_2 independientemente uno del otro, n representa un número entero entre 2 y 6, inclusive, y R^8 y R^{11}, respectivamente, pueden estar en la posición meta o para, independientemente uno del otro, y se seleccionan del grupo que comprende:



13. Mezcla según la reivindicación 12, donde como compuesto de la fórmula V se utiliza pentamidina o una de sus sales.

14. Utilización de compuestos según la reivindicación 1 a 7, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros aceptables para el uso farmacéutico, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, o de la mezcla según la reivindicación 12, para preparar un medicamento para tratar enfermedades que pueden ser influidas por la inhibición, la regulación y/o la modulación de las motorproteínas mitóticas Eg5.

15. Utilización de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 7 o de la mezcla según la reivindicación 12 para preparar un medicamento para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades cancerosas.

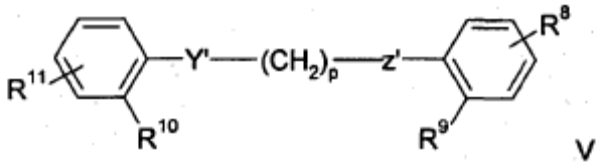
16. Utilización según la reivindicación 15, donde las enfermedades cancerosas están acompañadas por un tumor seleccionado entre tumores del epitelio pavimentoso, la vejiga, la vesícula biliar, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el epitelio uterino, la glándula tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o los pulmones.

17. Utilización según la reivindicación 16, donde el tumor se origina en el grupo que consiste en leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células pulmonares pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma y carcinoma de mama y colon.

18. Utilización según la reivindicación 15, donde la enfermedad cancerosa a tratar es un tumor del sistema circulatorio e inmune.

19. Utilización según la reivindicación 18, donde el tumor es del grupo que consiste en leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

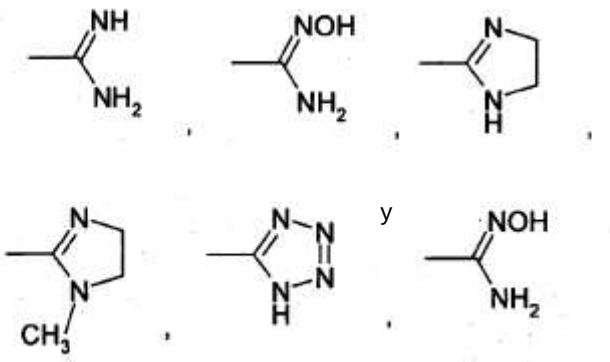
20. Utilización de compuestos según las reivindicaciones 1 a 7, y/o de sus sales y solvatos inofensivos desde el punto de vista fisiológico, para preparar un medicamento para tratar tumores en combinación con una cantidad efectiva para el uso terapéutico de uno o más compuestos de la fórmula V,



V

en donde

Y' y Z', respectivamente, representan O o N independientemente uno del otro, R^9 y $R1^0$, respectivamente, representan H, OH, halógeno, OC1-10-alquilo, OCF_3, NO_2 o NH_2 independientemente uno del otro, n representa un número entero entre 2 y 6, inclusive, y R^8 y R^{11}, respectivamente, pueden estar en la posición meta o para, independientemente uno del otro, y se seleccionan del grupo:



donde

los compuestos según las reivindicaciones 1 a 7 y los compuestos de la fórmula V se administran simultáneamente o con un intervalo de 14 días, en cantidades suficientes para inhibir el crecimiento de un tumor o de otras células hiperproliferativas.

21. Utilización según la reivindicación 20, donde como compuesto de la fórmula V se usa pentamidina o sus sales.

22. Utilización de compuestos según las reivindicaciones 1 a 7, y/o de sus sales y solvatos inofensivos desde el punto de vista fisiológico, para preparar un medicamento para tratar tumores, donde se administra una cantidad efectiva para el uso terapéutico de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 7 en combinación con radioterapia y un compuesto seleccionado del siguiente grupo 1) moduladores de los receptores de estrógenos, 2) moduladores de los receptores de andrógenos, 3) moduladores de los receptores de retinoides, 4) agentes cititóxicos, 5) medios antiproliferativos, 6) inhibidores de la prenil-proteintransferasa, 7) inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidores de la proteasa del VIH, 9) inhibidores de la transcriptasa inversa y 10) otros inhibidores de la angiogénesis.