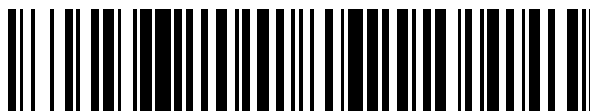


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 046**

51 Int. Cl.:

**C07D 513/14** (2006.01)

**C07D 471/14** (2006.01)

**C07D 498/14** (2006.01)

**C07D 495/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2006 E 06789386 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 1928887**

54 Título: **Procedimientos de preparación de análogos de quinolona**

30 Prioridad:

**05.08.2005 US 705966 P**

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

**16.02.2015**

73 Titular/es:

**SENHWA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)  
9F, No. 205-1, Peishin Road, Section 3, Hsintien  
District  
New Taipei City , TW**

72 Inventor/es:

**CHUA, PETER, C.;  
NAGASAWA, JOHNNY, Y.;  
SCHWAEBE, MICHAEL y  
PIERRE, FABRICE**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 529 046 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

Procedimientos de preparación de análogos de quinolona

5 **Antecedentes**

El documento WO 2006/034113 (publicación fechada el 30/03/2006 de PCT/US2005/033323 presentada el 16/09/2005 y que reivindica las fechas de prioridad 17/04/2004, 22/12/2004 y 09/06/2005) desvela análogos de quinolona que pueden inhibir la proliferación celular y/o inducir apoptosis celular.

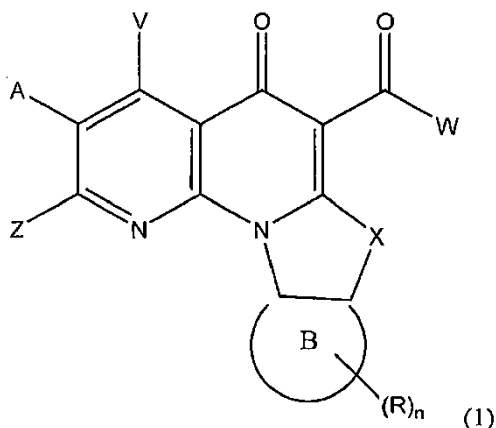
10

**Resumen de la invención**

15

La presente invención se refiere a procedimientos de preparación de análogos de quinolona. Los compuestos preparados según los procedimientos de la presente invención pueden presentar una o más de las siguientes actividades: inhibir la proliferación celular, inducir apoptosis celular y estabilizar una estructura de cuádruplex.

La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto que tiene la fórmula 1:

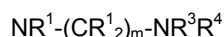


20

y sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

25

A, V y Z son independientemente H, halógeno, azido, R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, SR<sup>2</sup>, OR<sup>2</sup> o NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; o en el que A y Z, o V y Z, pueden formar un anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido y/o condensado con un anillo cíclico; W es NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> o una amina de fórmula

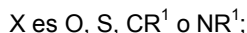


30

en la que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>; m es 1-6; y

R<sup>4</sup> es H, un alquilo C<sub>1-10</sub> o alqueno C<sub>2-10</sub> que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos no adyacentes seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con N pueden formar un anillo opcionalmente sustituido que contiene uno o más N, O o S;

35



40

cada R<sup>2</sup> es H, o un alquilo C<sub>1-10</sub> o alqueno C<sub>2-10</sub> cada uno opcionalmente sustituido con un halógeno, uno o más heteroátomos no adyacentes, un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico, un arilo o heteroarilo, en el que cada anillo está opcionalmente sustituido;

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con N pueden formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene uno o más N, O o S;

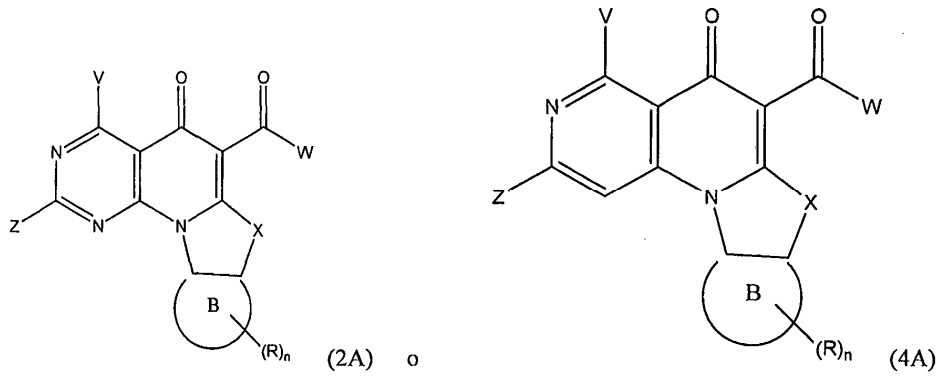
45

R es un sustituyente en cualquier posición sobre B; y es H, OR<sup>2</sup>, amino, alcoxi, amido, ciano o un sustituyente inorgánico; o R es alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, -CONHR<sup>1</sup>, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomos no adyacentes; o dos R adyacentes se ligan para obtener un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido de 5-6 miembros, opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido adicional;

50

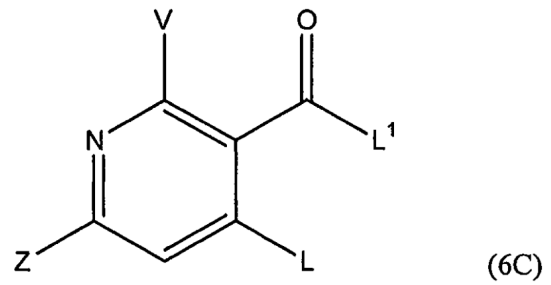
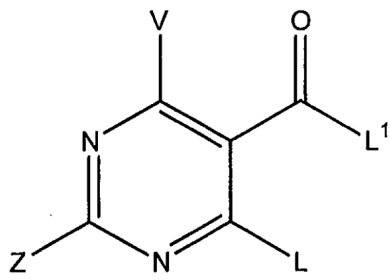
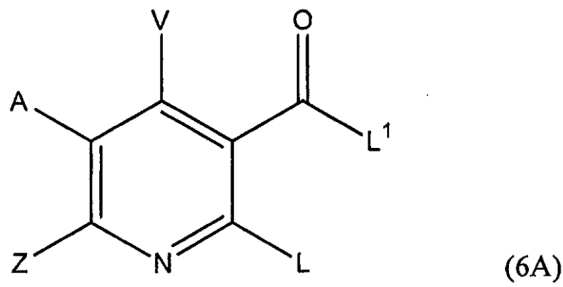
B es un anillo opcionalmente sustituido, que puede ser aromático o no aromático, y puede ser monocíclico o estar condensado con un anillo único o múltiple, en el que dicho anillo único o múltiple puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos; n es 0-6;

o un compuesto que tiene la fórmula (2A) o (4A):



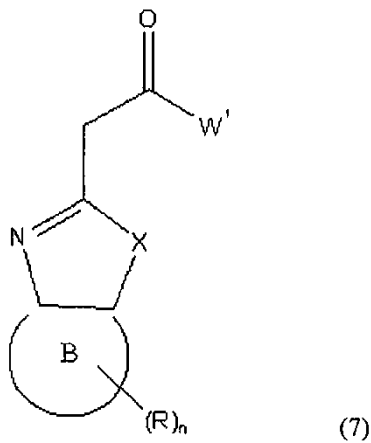
5 en el que m, n, V, Z, X, W, B y R son como se han definido en la fórmula (1), que comprende:

poner en contacto un compuesto que tiene la fórmula (6A), (6B) o (6C)



10

en el que cada L y L<sup>1</sup> es un grupo saliente; y A, V y Z son como se han definido en la fórmula (1); con un compuesto que tiene la fórmula (7) o tautómeros del mismo



en el que n, X, B y R son como se han definido en la fórmula (1); y

W' es  $OR^6$  en la que  $R^6$  es un alquilo  $C_{1-10}$ ; o W' es  $NR^1R^2$  en la que  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido en la fórmula (1);

5 en el que dicho compuesto que tiene la fórmula (6A), (6B) o (6C) se pone en contacto con dicho compuesto que tiene la fórmula (7) o tautómeros del mismo en presencia de una base; y en el que cuando W' en el compuesto que tiene la fórmula (7) es  $OR^6$ ,

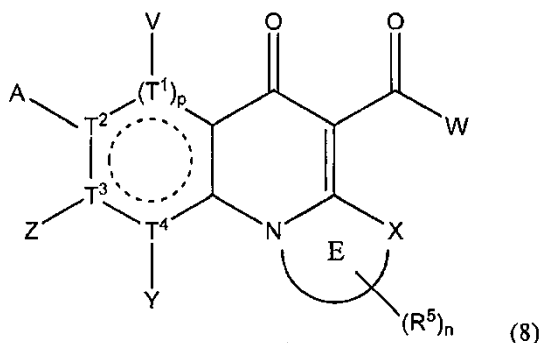
el procedimiento comprende además la etapa de poner en contacto dicho compuesto producido poniendo en contacto dicho compuesto que tiene la fórmula (6A), (6B) o (6C) con dicho compuesto que tiene la fórmula (7) o tautómeros del mismo en presencia de una base,

10 con una amina de fórmula  $HNR^1R^2$  o una amina de fórmula  $HNR^1-(CR^1_2)_m-NR^3R^4$ , siempre que dicha amina no sea  $NH_3$ ,

para proporcionar un compuesto de fórmula (1), (2A) o (4A)

y

15 (b) un procedimiento de preparación de un compuesto que tiene la fórmula (8)



20 en el que V, A, Z e Y si están unidos a C son independientemente H, halógeno, azido,  $R^2$ ,  $CH_2R^2$ ,  $SR^2$ ,  $OR^2$ ,  $NR^1R^2$ ; o están ausentes si están unidos a N;

$T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$  y  $T^4$  son independientemente C, N o S;

W es  $NR^1R^2$  o  $NR^1-(CR^1_2)_m-NR^3R^4$ ;

X es O, S,  $CR^1$  o  $NR^1$ ;

25 E junto con N y X forma un anillo que puede condensarse con un anillo único o múltiple, en el que el anillo único o anillo múltiple contiene opcionalmente uno o más heteroátomos;

n es 1-6;

p es 0-1;

$R^1$  y  $R_3$  son independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

30 cada  $R^2$  es H, o un alquilo  $C_{1-10}$  o alquenoilo  $C_{2-10}$  cada uno opcionalmente sustituido con un halógeno, uno o más heteroátomos no adyacentes, un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico, un arilo o heteroarilo, en el que cada anillo está opcionalmente sustituido;

o  $R^1$  y  $R^2$  junto con N pueden formar un anillo opcionalmente sustituido que contiene uno o más N, O o S;

$R^4$  es H, un alquilo  $C_{1-10}$  o alquenoilo  $C_{2-10}$  que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos no adyacentes seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con un anillo carbocíclico o heterocíclico; o  $R^3$  y  $R^4$  junto con

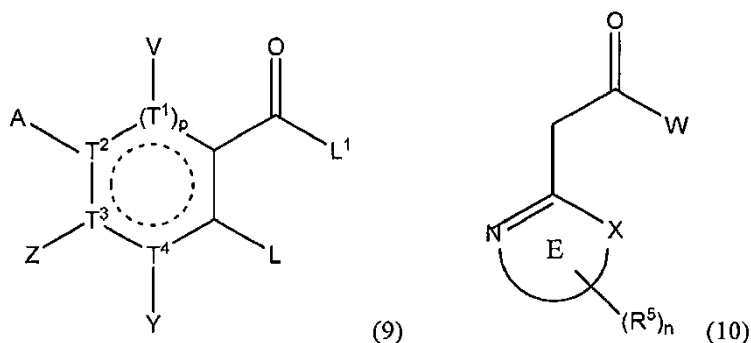
35 N pueden formar un anillo opcionalmente sustituido;

m es 1-6;

$R^5$  es un sustituyente en cualquier posición sobre E; y es H,  $OR^2$ , amino, alcoxi, amido, halógeno, ciano o un sustituyente inorgánico; o  $R^5$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ ,  $-CONHR^1$ , cada uno opcionalmente sustituido con uno o

40 más heteroátomos no adyacentes; o dos  $R^5$  adyacentes se ligan para obtener un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido de 5-6 miembros, opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido adicional;

que comprende poner en contacto un compuesto que tiene una fórmula (9) con un compuesto que tiene la fórmula (10) o tautómeros del mismo:



en los que  $m_1$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $V$ ,  $A$ ,  $Z$ ,  $Y$ ,  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$ ,  $T^4$ ,  $X$ ,  $W$ ,  $E$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido en la fórmula (8); y cada  $L$  y  $L^1$  es un grupo saliente.

5

En el procedimiento anterior, el compuesto que tiene la fórmula (6A), (6B) o (6C) puede ponerse en contacto con un compuesto de fórmula (7) o tautómeros del mismo en presencia de una base y átomo de coordinación, tal como el metal de coordinación de un ácido de Lewis.

10 En ejemplos particulares, la base es una base no nucleófila que tiene un pKa de menos de 20. Pueden usarse diversas bases conocidas en la técnica para poner en práctica los procedimientos de la invención, que incluyen, pero no se limitan a, trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIEA), diazabicycloundeceno (DBU), carbonato de cesio, 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (Proton sponge) y dimetilaminopiridina (DMAP).

15 Ácidos de Lewis adecuados para su uso en poner en práctica los procedimientos de la invención pueden seleccionarse realizando una reacción de prueba, y observando la cantidad de producto de reacción producida, como se describe más adelante. En una realización, el ácido de Lewis tiene la fórmula  $ML_n$ , en la que  $L$  es un átomo de halógeno o un radical orgánico,  $n$  es 3-5 y  $M$  es un metal del grupo II, tal como  $MgCl_2$ . Otros grupos  $M$  incluyen, pero no se limitan a, átomo elemental del grupo III (por ejemplo, B), un átomo elemental del grupo IV, As, Sb, V o Fe.

20

En el procedimiento anterior, el compuesto que tiene la fórmula (1), (2A) o (4A), en la que  $W$  es  $OR^6$  y  $R^6$  es un alquilo  $C_{1-6}$ , puede ponerse adicionalmente en contacto con una amina de fórmula



25

en la que  $R^1$  y  $R^3$  son independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ;  $n$  es 1-6; y

$R^4$  es H, un alquilo  $C_{1-10}$  o alqueno  $C_{2-10}$  que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos no adyacentes seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con un anillo carbocíclico o heterocíclico; o  $R^3$  y  $R^4$  junto con N pueden formar un anillo opcionalmente sustituido que contiene uno o más N, O o S.

30

En la fórmula anterior (3),  $R^3$  y  $R^4$  junto con N pueden formar una piperidina, pirrolidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, imidazol o aminotiadiazol opcionalmente sustituido.

35 En el procedimiento anterior, el compuesto que tiene la fórmula (1), (2A) o (4A), en la que  $W$  es  $OR^6$  y  $R^6$  es un alquilo  $C_{1-6}$ , puede adicionalmente ponerse en contacto con una amina de fórmula  $HNR^1R^2$ , siempre que dicha amina no sea  $NH_3$ . En la amina  $HNR^1R^2$ , el sustituyente  $R^1$  puede ser H, y  $R^2$  es un alquilo  $C_{1-10}$  opcionalmente sustituido con un heteroátomo, un cicloalquilo  $C_{3-6}$ , arilo o un anillo heterocíclico de 5-14 miembros que contiene uno o más N, O o S; o  $R^1$  y  $R^2$  junto con N pueden formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene uno o más N, O o S. En un ejemplo,  $R^2$  es un alquilo  $C_{1-10}$  sustituido con morfolina, tiomorfolina, imidazol, aminotiadiazol, pirrolidina, piperazina, piridina o piperidina; o  $R^1$  y  $R^2$  junto con N forman piperidina, pirrolidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, imidazol o aminotiadiazol.

40

45 En cada una de las fórmulas anteriores, B puede ser un fenilo opcionalmente sustituido. Además, cada R en las fórmulas anteriores puede ser H o halógeno. El sustituyente X en cada una de las fórmulas anteriores puede ser  $NR^1$  o S. En otros ejemplos, uno de A y V en cada una de las fórmulas anteriores es H o halógeno, tal como flúor o cloro. En cada uno de las fórmulas anteriores, cada Z puede ser H, halógeno, o  $SR^2$  en la que  $R^2$  es alquilo  $C_{1-10}$ .

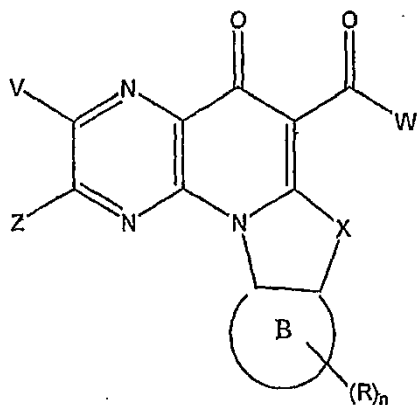
50

En las fórmulas (6A), (6B) o (6C) anteriores, cada L y  $L^1$  es un grupo saliente adecuado tal como halógeno, sulfonato, sulfóxido, sulfona, aciloxi, fosfonato, imidazol, benzotriazol o imida. Otros grupos salientes que pueden ser adecuados para su uso en los procedimientos de la invención incluyen, pero no se limitan a, tosilato, alquilsulfonilo, carbonato, acetato, carbamato, trifluoroacetato, fosfato, metoxi o metoxi activado, nitro, boro, o un boro sustituido tal como ésteres de boronato.

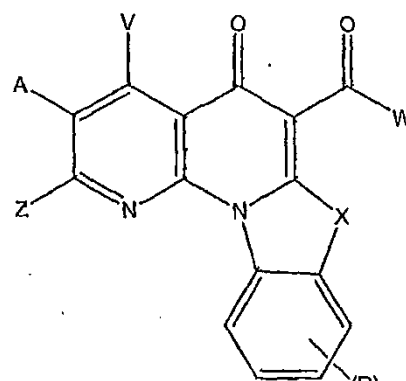
55

En los procedimientos anteriores, un compuesto que tiene la fórmula (6A), (6B) o (6C) puede ponerse en contacto con un compuesto que tiene la fórmula (7) para formar una mezcla, y adicionalmente poner en contacto la mezcla con una base. La mezcla puede enfriarse a una temperatura por debajo de temperatura ambiente antes de la adición de la base. Alternativamente, la base puede añadirse a la mezcla a temperatura ambiente o a una temperatura por encima de la temperatura ambiente. En ejemplos particulares, la base es una amina, tal como trietilamina.

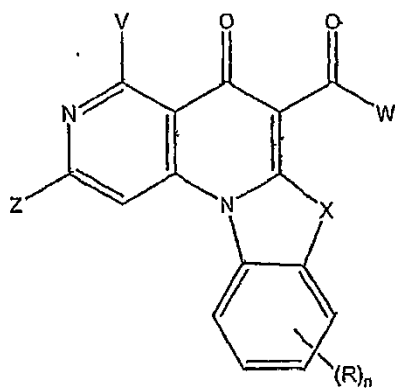
En un aspecto, los procedimientos de la presente invención pueden usarse para preparar un compuesto que tiene la fórmula (2B), (4), (4B) o (5A):



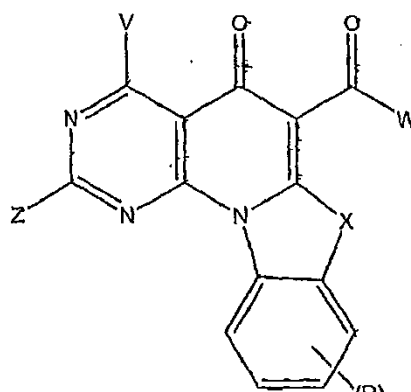
(2B)



(4)



(4B)



(5A)

en el que n, W, V, A, Z, X, B y R son como se han definido en la fórmula (1)

En el procedimiento anterior para producir un compuesto que tiene la fórmula (8), el compuesto que tiene la fórmula (9) puede ponerse en contacto con un compuesto de fórmula (10) o tautómeros del mismo en presencia de una base y átomo de coordinación, tal como el metal de coordinación de un ácido de Lewis. Pueden usarse diversas bases y ácidos de Lewis, tales como aquellos previamente descritos y que serían conocidas para aquellos expertos en la materia.

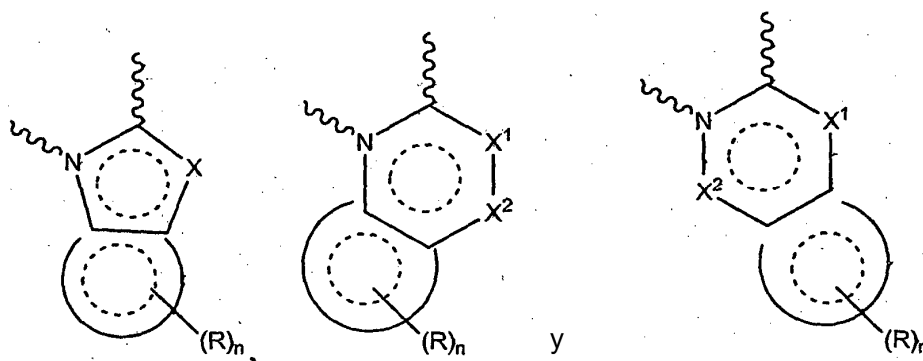
En la fórmula anterior (8), cada  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$  y  $T^4$  puede ser C. En otra realización,  $T^1$  es N, y cada  $T^2$ ,  $T^3$  y  $T^4$  es C. En otra realización más,  $T^2$  es N, y cada  $T^1$ ,  $T^3$  y  $T^4$  es C. En otras realizaciones, cada  $T^1$  y  $T^3$  es N, y cada  $T^2$  y  $T^4$  es C. En otra realización, cada  $T^1$  y  $T^4$  es N, y cada  $T^2$  y  $T^3$  es C. En otra realización más, cada  $T^1$ ,  $T^2$  y  $T^3$  es  $CR^1$ , y  $T^4$  es N.

En otra realización más, p en la fórmula (8) es 0,  $T^2$  y  $T^3$  son C y  $T^4$  es S.

En la fórmula anterior (9), cada L y  $L^1$  puede ser halógeno, tosilato, alquilsulfonilo, carbonato, acetato, carbamato, trifluoroacetato, fosfato, metoxi o metoxi activado, nitro, boro, o un boro sustituido tal como ésteres de boronato. Otros grupos salientes que pueden ser adecuados para su uso en los procedimientos de la invención incluyen, pero no se limitan a, sulfonato, sulfóxido, sulfona, aciloxi, fosfonato, imidazol, benzotriazol o imida. En realizaciones particulares, cada L y  $L^1$  es halógeno.

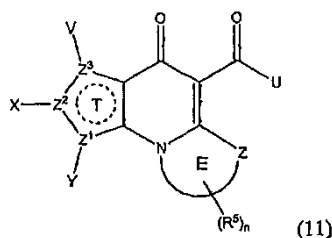
En la fórmula anterior (10), W puede ser  $OR^6$  y  $R^6$  es un alquilo  $C_{1-6}$ . Además, el doble enlace ligado al N en la fórmula (10) puede estar deslocalizado, y el compuesto puede convertirse en su isómero tautomérico.

En la fórmula anterior (8) y (10), E junto con N puede ser un heteroarilo de 5-6 miembros, o E puede seleccionarse del grupo que consiste en



5 en el que X es O, S, CR<sup>1</sup> o NR<sup>1</sup>;  
X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son independientemente CR<sup>1</sup> o NR<sup>1</sup>;  
cada R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
R y n son como se han definido en la fórmula (8).

10 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto que tiene la fórmula (11):



15 y sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo; en el que V, X e Y están ausentes si están unidos a un heteroátomo distinto de nitrógeno, e independientemente H, halógeno, azido, R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, SR<sup>2</sup>, OR<sup>2</sup> o NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> si están unidos a C o N; o

en el que V y X, o X e Y, pueden formar un anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido y/o condensado con un anillo cíclico;

20 Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> son C, N o S;

Z es O, S, CR<sup>1</sup> o NR<sup>1</sup>;

E junto con N y Z forma un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que está condensado con un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, en el que dicho arilo o heteroarilo puede ser monocíclico o estar condensado con un anillo único o múltiple, y en el que dicho anillo único o múltiple contiene opcionalmente uno o más heteroátomos;

25 el anillo T es un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido;

U es NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> o NR<sup>1</sup>-(CR<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

en la que en cada NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con N pueden formar un anillo opcionalmente sustituido que contiene uno o más N, O o S;

30 R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>2</sup> es H, o un alquilo C<sub>1-10</sub> o alquenilo C<sub>2-10</sub> cada uno opcionalmente sustituido con un halógeno, uno o más heteroátomos no adyacentes seleccionados de N, O y S, un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico, un arilo o heteroarilo, en el que cada anillo está opcionalmente sustituido;

35 R<sup>4</sup> es H, un alquilo C<sub>1-10</sub> o alquenilo C<sub>2-10</sub> que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos no adyacentes seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con N pueden formar un anillo opcionalmente sustituido;

m es 1-6;

cada R<sup>5</sup> es un sustituyente en cualquier posición sobre W; y es H, OR<sup>2</sup>, amino, alcoxi, amido, halógeno, ciano o un sustituyente inorgánico; o R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, -CONHR<sup>1</sup>, cada uno opcionalmente sustituido con

40 halógeno, carbonilo o uno o más heteroátomos no adyacentes; o dos R<sup>5</sup> adyacentes están ligados para obtener un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido de 5-6 miembros, opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido adicional; y n es 1-6.

45

En otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en el que V, X e Y están ausentes si están unidos a un heteroátomo distinto de nitrógeno, e independientemente H, halógeno, azido, R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, SR<sup>2</sup>, OR<sup>2</sup> o NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> si están unidos a C o N; o

5 en el que V y X, o X e Y, pueden formar un anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido y/o condensado con un anillo cíclico;

Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> son C, N, O o S;

Z es O, S, NR<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub> o C=O;

E junto con N y Z forma un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que está condensado con un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, en el que dicho arilo o heteroarilo puede ser monocíclico o estar condensado con un anillo único o múltiple, y en el que dicho anillo único o múltiple contiene opcionalmente uno o más heteroátomos;

U es R<sup>2</sup>, OR<sup>2</sup>, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, NR<sup>1</sup>-(CR<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> o SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-(CR<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

en la que en cada NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con N pueden formar un anillo opcionalmente sustituido;

en NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con N pueden formar un anillo opcionalmente sustituido;

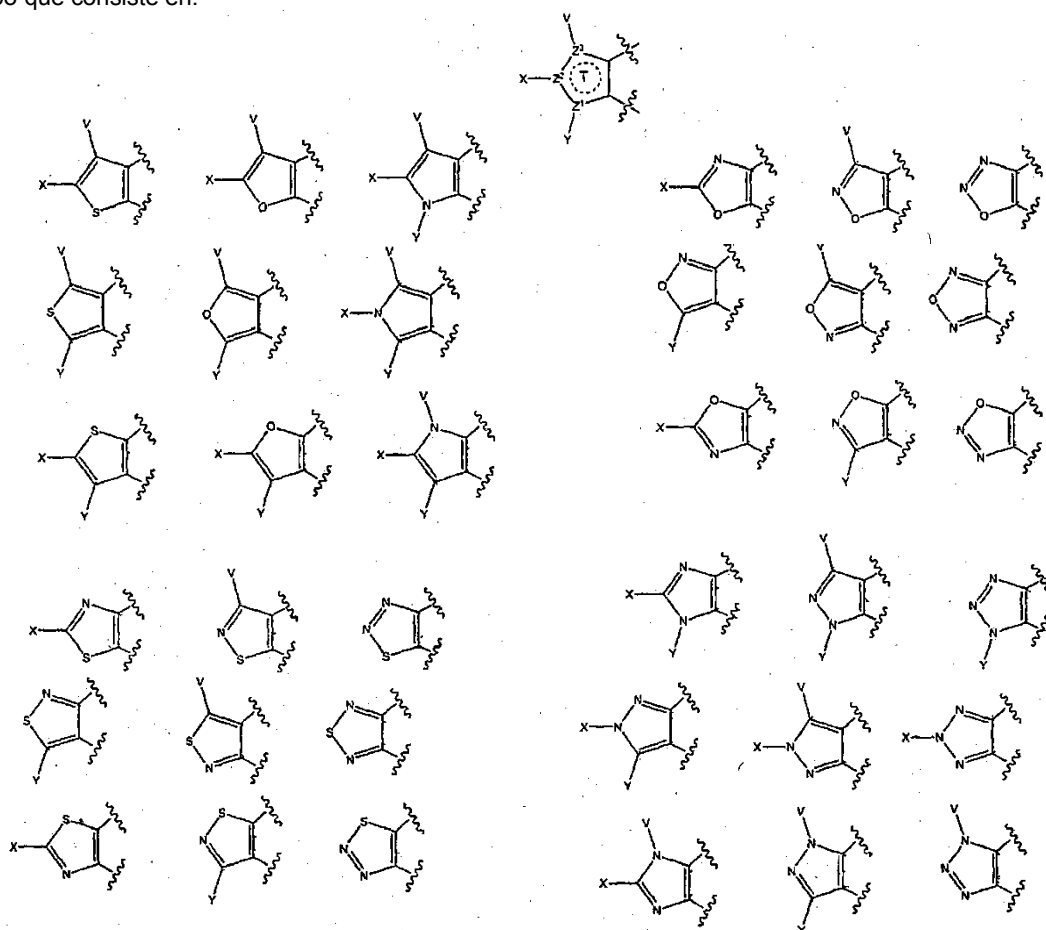
15 R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>2</sup> es H, o un alquilo C<sub>1-10</sub> o alqueno C<sub>2-10</sub> cada uno opcionalmente sustituido con un halógeno, uno o más heteroátomos no adyacentes seleccionados de N, O y S, un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico, un arilo o heteroarilo, en el que cada anillo está opcionalmente sustituido; o R<sup>2</sup> es un anillo opcionalmente sustituido carbocíclico, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo; o R<sup>2</sup> es COR<sup>1</sup> o S(O)<sub>x</sub>R<sup>1</sup> en la que x es 1-2;

20 R<sup>4</sup> es H, un alquilo C<sub>1-10</sub> o alqueno C<sub>2-10</sub> que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos no adyacentes seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con N pueden formar un anillo opcionalmente sustituido;

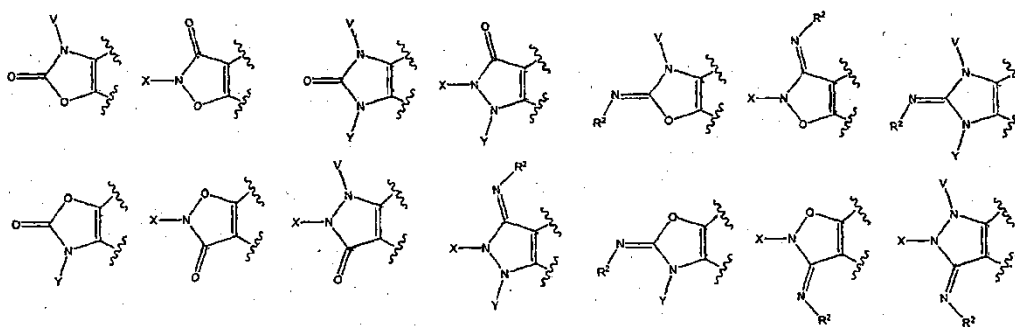
25 cada R<sup>5</sup> es un sustituyente en cualquier posición sobre W; y es H, OR<sup>2</sup>, amino, alcoxi, amido, halógeno, ciano o un sustituyente inorgánico; o R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, -CONHR<sup>1</sup>, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, carbonilo o uno o más heteroátomos no adyacentes; o dos R<sup>5</sup> adyacentes se ligan para obtener un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido de 5-6 miembros, opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido adicional; y n es 1-6.

30 En la fórmula anterior (11), el anillo T puede formar un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



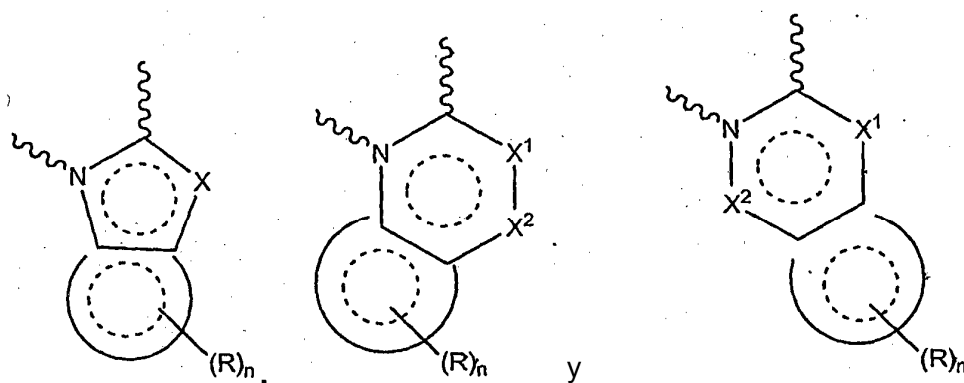
35





En la fórmula anterior (11), E junto con N y Z puede formar un anillo de 5 o 6 miembros que está condensado con un fenilo, o E puede seleccionarse del grupo que consiste en

5



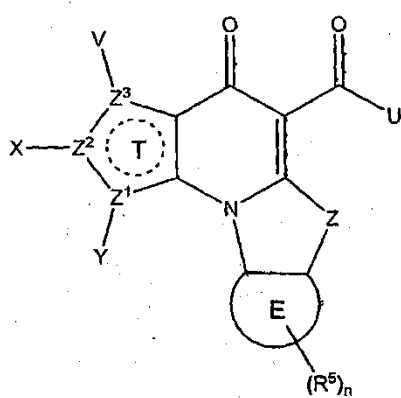
en el que X es O, S, CR<sup>1</sup> o NR<sup>1</sup>;  
X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son independientemente CR<sup>1</sup> o NR<sup>1</sup>;  
cada R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

10

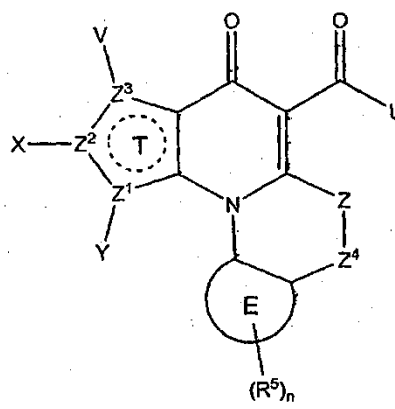
R y n son como se han definido en la fórmula (8).

En una realización, los procedimientos de la invención pueden usarse para preparar compuestos que tienen la fórmula general (12A) o (12B):

15



(12A)

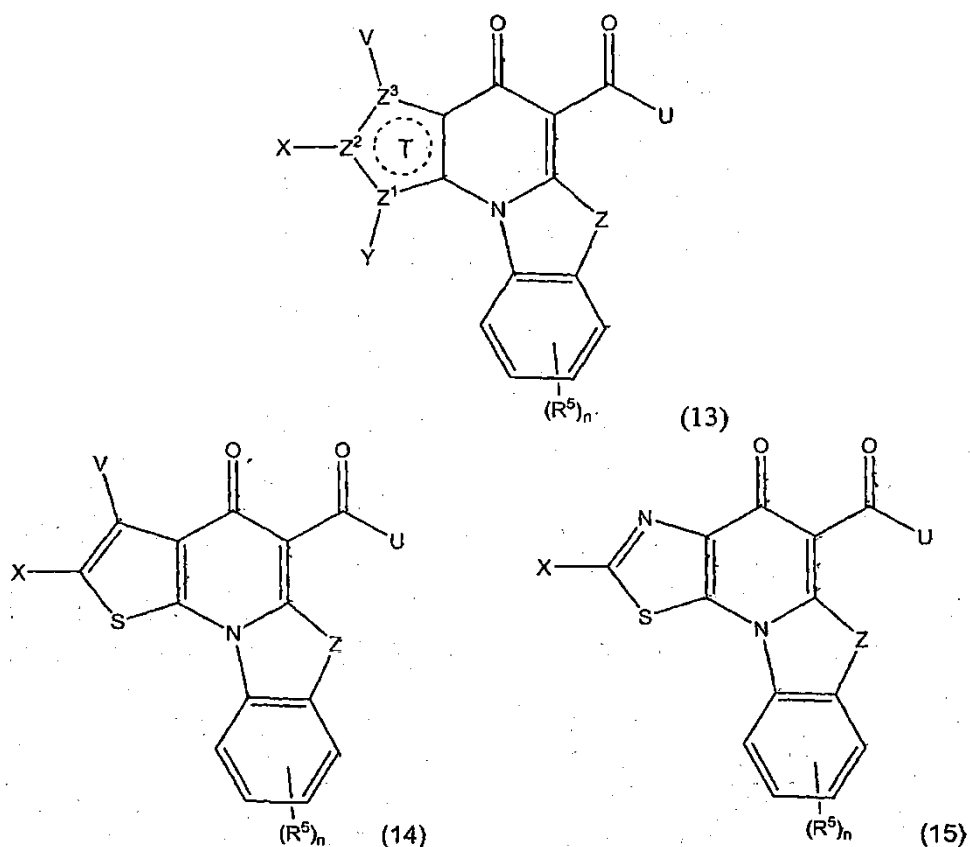


(12B)

en los que U, V, E, X, Y, Z, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y n son como se han descrito en la fórmula (11);  
Z<sup>4</sup> es CR<sup>6</sup>, NR<sup>2</sup> o C=O; y  
Z y Z<sup>4</sup> pueden formar opcionalmente un doble enlace.

20

En otra realización más, los procedimientos de la invención pueden usarse para preparar compuestos que tienen la fórmula general (13), (14) y (15)



en los que U, V, X, Y, Z, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y n son como se han descrito en la fórmula (11).

5

Los compuestos preparados según los procedimientos de la presente invención son útiles para mejorar un trastorno proliferativo de células tal como un tumor o un cáncer; o son productos intermedios para tales compuestos. El cáncer puede ser cáncer pancreático, que incluye tumores no endocrinos y endocrinos. Ejemplos ilustrativos de tumores no endocrinos incluyen, pero no se limitan a, adenocarcinomas, carcinomas de células acinosas, carcinomas adenoescamosos, tumores de células gigantes, neoplasias papilares mucinosas intraductales, cistadenocarcinomas mucinosos, pancreatoblastomas, cistadenomas serosos, tumores sólidos y pseudopapilares. Un tumor endocrino puede ser un tumor de células de los islotes.

10

Los compuestos preparados según los procedimientos de la presente invención también son útiles para reducir la proliferación celular y/o inducir la muerte celular, tales como apoptosis o muerte de células apoptóticas, en un sistema o un sujeto; o son productos intermedios para tales compuestos. El sistema puede ser una célula o un tejido. En una realización, el sistema incluye una célula pancreática, tal como una célula de un sujeto o una célula cultivada (por ejemplo, *in vitro* o *ex vivo*). En realizaciones particulares, el sistema incluye una célula de cáncer pancreático. En una realización, el sistema es una línea celular tal como PC3, HCT116, HT29, MIA Paca-2, HPAC, Hs700T, Panc10.05, Panc 02.13, PL45, SW 190, Hs 766T, CFPAC-1 y PANC-1. El sujeto puede ser humano o animal. Además, los compuestos preparados según los procedimientos de la presente invención son útiles para reducir los títulos microbianos y/o para mejorar una infección microbiana; o son productos intermedios para tales compuestos. Los títulos microbianos pueden ser títulos virales, bacterianos o fúngicos.

20

## 25 Definiciones

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un compuesto que contiene carbono.

Como se ha especificado en el presente documento, los alquilos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, grupos OR<sup>1</sup>, amino, amido, halógeno, =O, arilo, heterocíclicos, o sustituyentes inorgánicos.

30

Como se usa en el presente documento, el término "carbociclo" se refiere a un compuesto cíclico que contiene solo átomos de carbono en el anillo, mientras que un "heterociclo" se refiere a un compuesto cíclico que comprende un heteroátomo. Las estructuras carbocíclicas y heterocíclicas engloban compuestos que tienen sistemas monocíclicos, bicíclicos o de múltiples anillos.

35

Como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a un sustituyente de hidrocarburo poliinsaturado, normalmente aromático, mientras que un “heteroarilo” o “heteroaromático” se refieren a un anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Las estructuras de arilo y heteroarilo engloban compuestos que tienen sistemas monocíclicos, bicíclicos o de múltiples anillos.

5 Como se usa en el presente documento, el término “heteroátomo” se refiere a cualquier átomo que no es un carbono o hidrógeno, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre.

10 Ejemplos ilustrativos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, 2,3-dihidrofurano, pirano, tetrahidropirano, benzofurano, isobenzofurano, 1,3-dihidro-isobenzofurano, isoxazol, 4,5-dihidroisoxazol, piperidina, pirrolidina, pirrolidin-2-ona, pirrol, piridina, pirimidina, octahidro-pirrol[3,4-*b*]piridina, piperazina, pirazina, morfolina, tiomorfolina, imidazol, imidazolidin-2,4-diona, 1,3-dihidrobencimidazol-2-ona, indol, tiazol, benzotiazol, tiadiazol, tiofeno, 1,1-dióxido de tetrahidro-tiofeno, diazepina, triazol, guanidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H- $\beta$ -carbolina, oxirano, oxetano, tetrahidropirano, dioxano, lactonas, aziridina, azetidina, piperidina, lactamas, y también pueden englobar heteroarilos. Otros ejemplos  
15 ilustrativos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, furano, pirrol, piridina, pirimidina, imidazol, bencimidazol y triazol.

20 Como se usa en el presente documento, el término “ácido de Lewis” se refiere a cualquier especie que pueda aceptar un par de electrones, tal como iones metálicos y moléculas deficientes en electrones. En un ejemplo, los procedimientos de la presente invención usan un ácido de Lewis tal como cloruro de magnesio. Pueden usarse otros ácidos de Lewis en la práctica de los procedimientos de la presente invención, que incluyen especies que tienen la fórmula  $ML_n$ , en la que L es un átomo de halógeno o un radical orgánico tal como un grupo alquilo, n es 3-5 y M es un átomo elemental del grupo III (por ejemplo, B, Al, Ga, In), o un átomo elemental del grupo IV (por ejemplo, Zr, Ti, Sn). También se observa fuerte acidez de Lewis para ciertos átomos elementales del grupo V (por ejemplo, As, Sb, V) y átomos elementales del grupo VIII (por ejemplo, Fe). Los átomos elementales del grupo II (por ejemplo, Zn, Cd) generalmente muestran acidez de Lewis moderada. Ácidos de Lewis particulares que pueden usarse para poner en práctica los procedimientos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a:  $MgL_2$ ;  $BL_3$ ;  $AlL_3$ ;  $FeL_3$ ;  $GaL_3$ ;  $SbL_5$ ;  $InL_3$ ;  $ZrL_4$ ;  $SnL_4$ ;  $TiL_4$ ;  $TiL_3$ ;  $AsL_3$ ;  $SbL_3$  (véase, por ejemplo, D.P.N. Satchell & R.S. Satchell, Quantitative  
25 Aspects of the Lewis Acidity of Covalent Metal Halides and their Organo Derivatives, 69 CHEM. REV. 251, 253-55 (1969)).

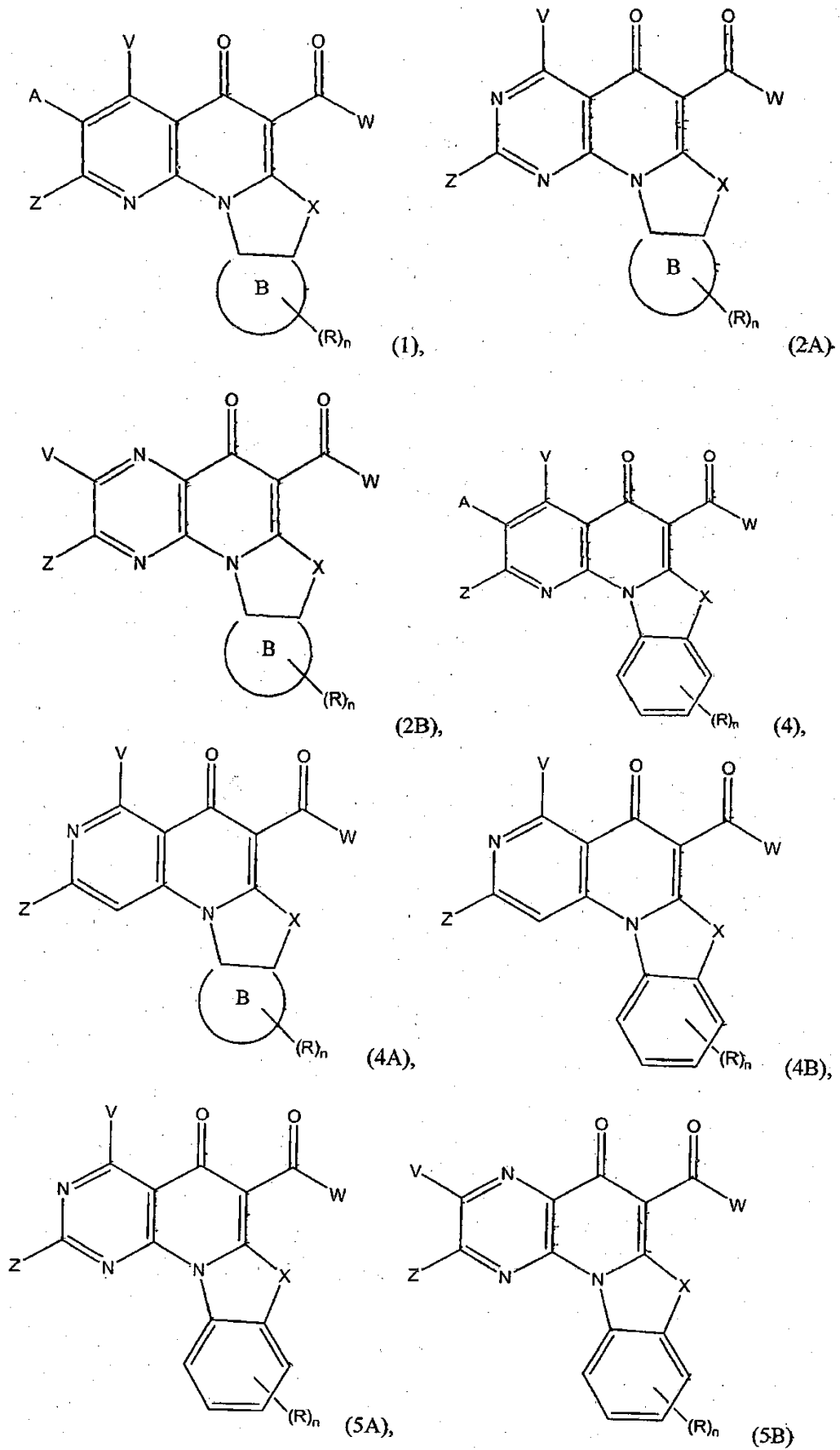
30 Como se usa en el presente documento, el término “apoptosis” se refiere a una auto-destrucción de células intrínseca o programa de suicidio. En respuesta a un estímulo desencadenante, las células experimentan una cascada de acontecimientos que incluyen encogimiento de células, vesiculación de membranas celulares y condensación y fragmentación cromática. Estos acontecimientos culminan en la conversión de células en agrupaciones de partículas unidas a membrana (cuerpos apoptóticos), que después son engullidos por macrófagos.

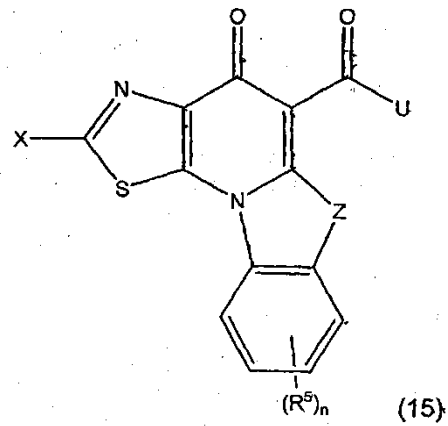
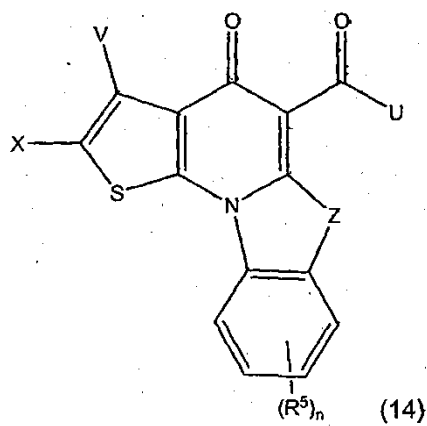
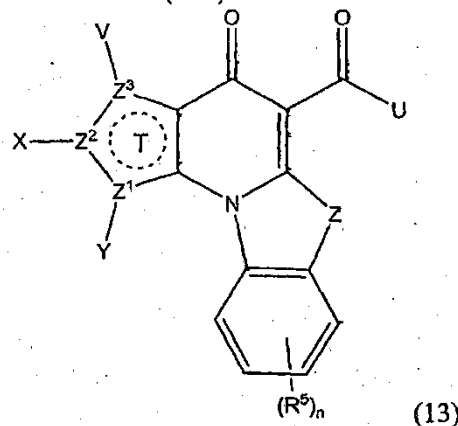
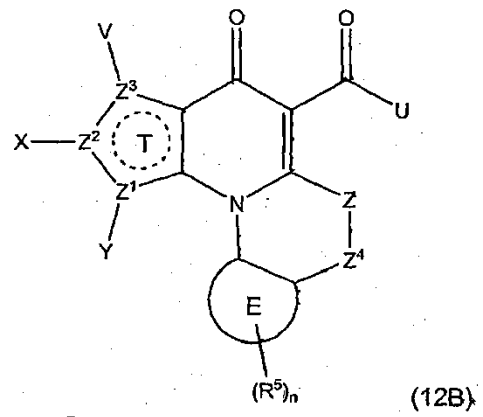
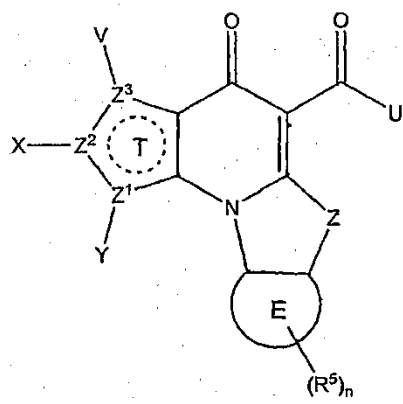
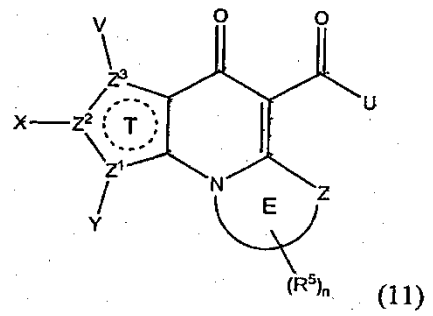
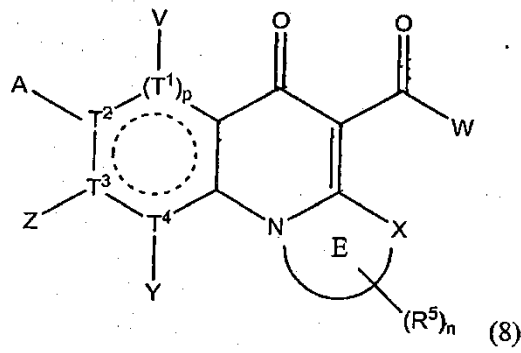
#### 40 Descripción de la invención

La presente invención se refiere a la preparación de compuestos que tienen una cualquiera de las fórmulas (1), (2A), (2B), (4), (4A), (4B), (5A), (5B), (8), (11), (12A), (12B) y 13-15, y sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos pueden interactuar con regiones de ADN que pueden formar cuádruplex, y también pueden usarse para el tratamiento de trastornos proliferativos de células.

45 En los procedimientos anteriores, los reactivos en presencia de una base y átomo de coordinación, tal como el átomo de coordinación de un ácido de Lewis. Aunque el mecanismo no es necesario para poner en práctica la invención, el uso de un metal de coordinación o ácido permite que el hidrógeno sobre el carbono  $\alpha$  en la fórmula (7) y (10) se vuelva más ácido, facilitando así su eliminación por una base débil (en este caso una base de trialkilamina). Por tanto, el anión (producto intermedio reactivo) puede generarse bajo condiciones más suaves y reaccionar con el otro reactante. A continuación, el metal de coordinación orienta (mantiene) los productos resultantes en una conformación que facilita la formación del segundo enlace, permitiendo que se produzca bajo condiciones más suaves. En esta etapa, de nuevo, el hidrógeno que queda sobre el carbono  $\alpha$  se vuelve más ácido, y la molécula está en una conformación en la que los átomos reactivos se mantienen más estrechamente juntos,  
50 ayudando a vencer barreras entrópicas.

Los compuestos de la presente invención que tienen la fórmula (1), (2A), (2B), (4), (4A), (4B), (5A), (5B), (8), (11), (12A), (12B) y 13-15 se reproducen a continuación:





5 en los que cada sustituyente es como se ha definido anteriormente.

En la fórmula anterior (4), X puede ser NR<sup>1</sup>;

A y V pueden ser independientemente H o halógeno;

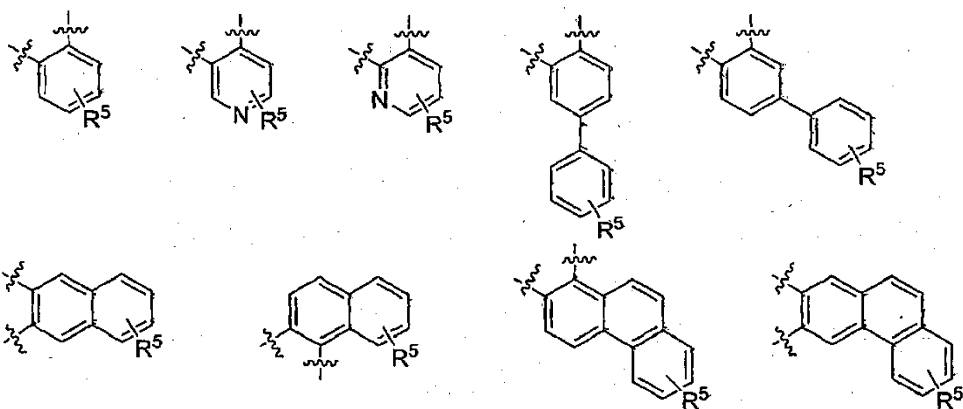
Z puede ser un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo; y R puede ser un sustituyente en cualquier posición sobre el anillo condensado; y es H, OR<sup>2</sup>, ciano, halógeno o un sustituyente inorgánico; o alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenoil C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, =O o uno o más heteroátomos.

5

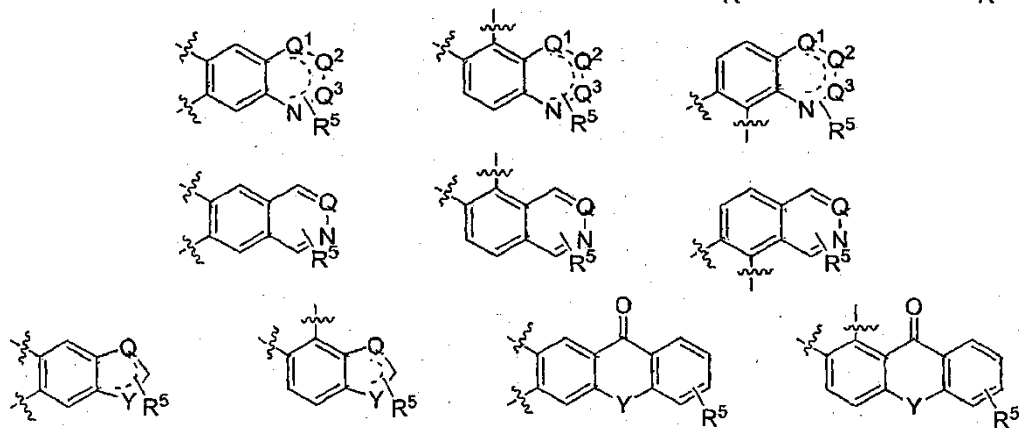
En la fórmula anterior (4), Z puede ser un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene N, O o S, y opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, alcoxi o acetilo.

10

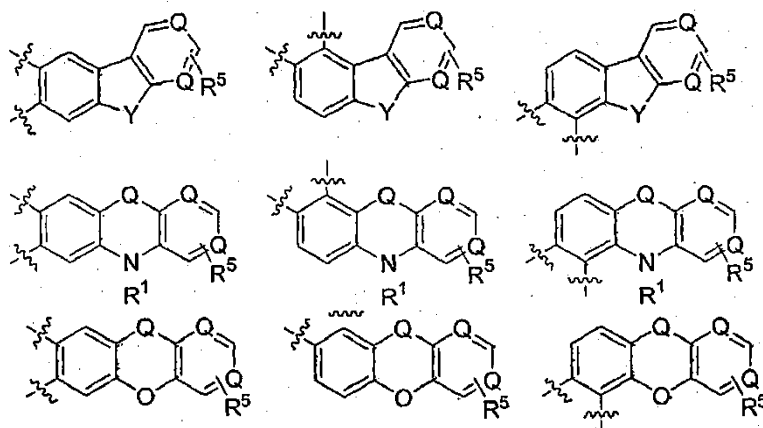
En cada una de las fórmulas anteriores, el anillo B en la fórmula (1), (2A), (2B), (4A), (7) o (8), o el anillo E en la fórmula (11), (12A) y (12B), pueden seleccionarse del grupo que consiste en:

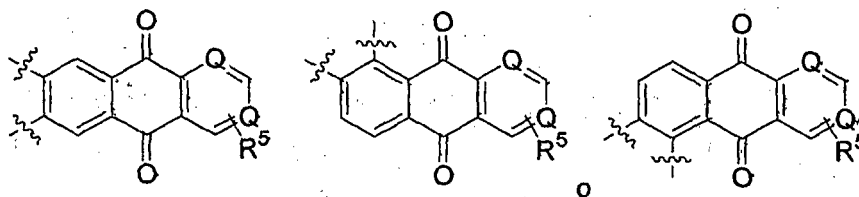


15



20





en los que cada Q, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> y Q<sup>3</sup> es independientemente CH o N;

Y es independientemente O, CH, C=O o NR<sup>1</sup>;

5 R<sup>1</sup> es como se define en la fórmula (1); y

R<sup>5</sup> es un sustituyente en cualquier posición sobre el anillo B o E; y es H, OR<sup>2</sup>, amino, alcoxi, amido, halógeno, ciano o un sustituyente inorgánico; o R es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, -CONHR<sup>1</sup>, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomos no adyacentes; o dos R<sup>5</sup> adyacentes se ligan para obtener un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido de 5-6 miembros, opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido adicional.

En una realización, B o E es un fenilo opcionalmente sustituido. En ejemplos particulares, cada R<sup>5</sup> en cada una de las fórmulas anteriores es H o halógeno.

15 En cada una de las fórmulas anteriores, uno de A (si está presente) o V puede ser H o halógeno. En ejemplos particulares, uno de A o V puede ser H o flúor.

En cada una de las fórmulas anteriores, Z puede ser H, halógeno o SR<sup>2</sup>, en la que R<sup>2</sup> es un alquilo C<sub>1-10</sub> o alquenilo C<sub>2-10</sub> opcionalmente sustituido con un heteroátomo, un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico, un arilo o un heteroarilo. En un ejemplo, R<sup>2</sup> es un alquilo C<sub>1-10</sub>.

20

En cada una de las fórmulas anteriores, X puede ser NR<sup>1</sup> o S.

En algunas realizaciones, Z, A y V en cada una de las fórmulas anteriores puede ser independientemente H. En otras realizaciones, dos de A, Z y V son H, y algunas veces solo uno de A, Z y V es H. En ciertas realizaciones, solo uno de A, Z y V es un halógeno (por ejemplo, flúor), y algunas veces dos de A, Z y V son halógeno. En otras realizaciones, Z, A y V en cada una de las fórmulas anteriores es SR<sup>2</sup>, que puede oxidarse a SO<sub>2</sub>R, que puede sustituirse fácilmente con otro nucleófilo, tal como OR o un grupo amino.

25

En algunas realizaciones, W es un grupo OR<sup>6</sup>, que puede sustituirse con -R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CHR<sup>2</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que R<sup>7</sup> es N o CR<sup>1</sup> en la que R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>8</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>, y en la que en el resto -CHR<sup>2</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, uno de R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> junto con el C pueden formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo opcionalmente sustituido, o en la que en el resto -CHR<sup>2</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> cada R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> junto con el N pueden formar un anillo carbocíclico, heterocíclico, de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. En alguna realización, W no es NH<sub>2</sub>.

30

35

En cada una de las fórmulas anteriores, uno, dos, tres o todos de V, Z y A (si están presentes) pueden seleccionarse independientemente de un resto NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en el que R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es un alquilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido con un heteroátomo, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo o un anillo heterocíclico de 5-14 miembros que contiene uno o más N, O o S. En algunas realizaciones, W es un resto NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> y uno de A o Z es el mismo o un resto NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> diferente en comparación con W. Si más de un resto NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> está presente en un compuesto dentro de la invención, como cuando tanto A como W son NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en un compuesto según la fórmula (1), por ejemplo, cada R<sup>1</sup> y cada R<sup>2</sup> están seleccionados independientemente.

40

En un ejemplo, R<sup>2</sup> es un alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido con un anillo heterocíclico de 5-14 miembros opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R<sup>2</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido con morfolina, tiomorfolina, imidazol, aminotiadiazol, pirrolidina, piperazina, piridina o piperidina. Alternativamente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con N pueden formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene uno o más N, O o S. Por ejemplo, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con N pueden formar piperidina, pirrolidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, imidazol o aminotiadiazol.

45

Ejemplos ilustrativos de anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos incluyen, pero no se limitan a, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, 2,3-dihydrofurano, tetrahydropirano, benzofurano, isobenzofurano, 1,3-dihydroisobenzofurano, isoxazol, 4,5-dihydroisoxazol, piperidina, pirrolidina, pirrolidin-2-ona, pirrol, piridina, pirimidina, octahidro-pirrol[3,4-b]piridina, piperazina, pirazina, morfolina, tiomorfolina, imidazol, aminotiadiazol, imidazolidina-2,4-diona, bencimidazol, 1,3-dihydrobencimidazol-2-ona, indol, tiazol, benzotiazol, tiadiazol, tiofeno, 1,1-dióxido de tetrahydro-tiofeno, diazepina, triazol, diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano y 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-β-carbolina.

50

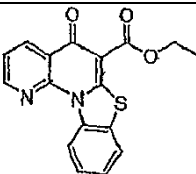
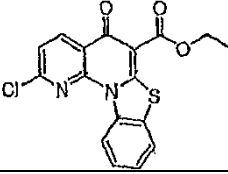
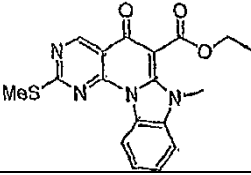
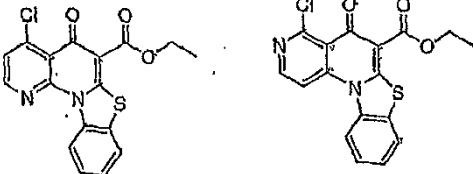
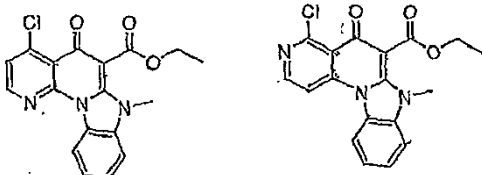
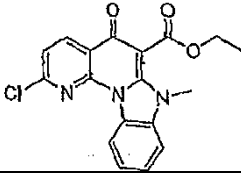
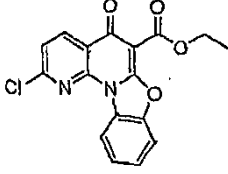
55

En cada una de las fórmulas anteriores, cada resto opcionalmente sustituido puede estar sustituido con uno o más de halógeno, OR<sup>2</sup>, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, carbamato, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno,

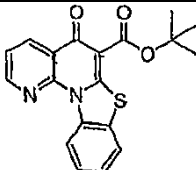
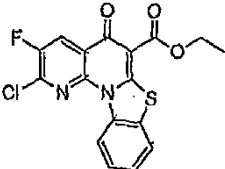
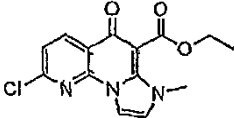
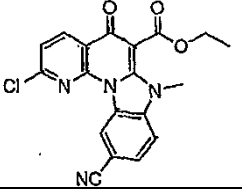
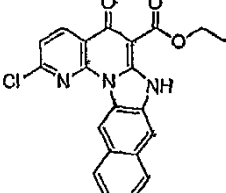
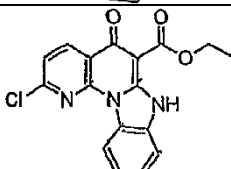
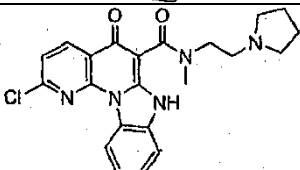
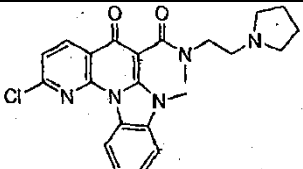
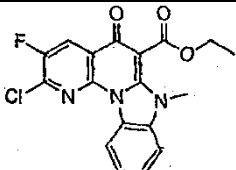
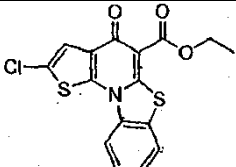
C=O, arilo o uno o más heteroátomos; sustituyentes inorgánicos, anillo de arilo, carbocíclico o heterocíclico.

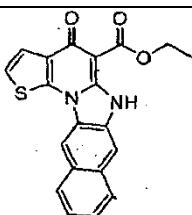
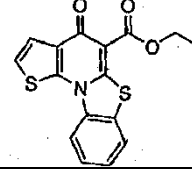
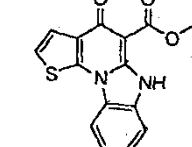
- Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales. Como se usa en el presente documento, un compuesto quiral es un compuesto que es diferente de su imagen especular, y tiene un enantiómero. Además, los compuestos pueden ser racémicos, o un enantiómero o estereoisómero aislado. Los procedimientos de síntesis de compuestos quirales y la resolución de una mezcla racémica de enantiómeros son muy conocidos para aquellos expertos en la materia. Véase, por ejemplo, March, "Advanced Organic Chemistry", John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, (1985), que se incorpora en el presente documento por referencia.
- 10 Ejemplos ilustrativos de compuestos que pueden usarse en o prepararse mediante los procedimientos de la invención se muestran en la Tabla 1, y en los ejemplos. La presente invención también engloba otros compuestos que tienen una cualquiera de las fórmulas (1), (2), (2A), (2B), (4), (4A), (4B), (5A), (5B), (8), (11), (12A), (12B) y 13-15 que comprende los sustituyentes V, A, Z, Y y W independientemente seleccionados de los sustituyentes ejemplificados en la Tabla 1 y en los ejemplos. Así, la presente invención no se limita a la combinación específica de sustituyentes descritos en las diversas realizaciones a continuación.

Tabla 1

	EM	Rendimiento:
	325,3	77 %
	359,3 (M+H) <sup>+</sup>	76 %
	369,3 (M+H) <sup>+</sup>	62 %
	359,3 (M+H) <sup>+</sup>	90 % (mezcla 2:1)
	356,3 (M+H) <sup>+</sup>	92 %
	356,4 (M+H) <sup>+</sup>	90 %
	377,4	68 %



	EM	Rendimiento:
	353,2	12 %
	377,3	97 %
	306,7	10 %
	381,0	68 %
	392,2	97 %
	342,2	41 %
	424,1	43 %
	438,6	62 %
	374,5	45 %
	364,2	56 %

	EM	Rendimiento:
	363,2	34 %
	330,0	44 %
	313,1	29 %

Los compuestos descritos en el presente documento pueden interactuar con regiones de ADN que pueden formar cuádruplex; o son productos intermedios útiles para tales compuestos. Debido a que las regiones de ADN que pueden formar cuádruplex son reguladoras de procesos biológicos tales como la transcripción de oncogenes, pueden utilizarse moduladores de la actividad biológica de cuádruplex como terapéuticos para el cáncer. Las moléculas que interactúan con regiones de ADN que pueden formar cuádruplex pueden ejercer un efecto terapéutico sobre ciertos trastornos proliferativos de células y afecciones relacionadas. Particularmente, la expresión oncogénica anormalmente elevada puede producir trastornos proliferativos de células, y las estructuras de cuádruplex normalmente regulan por disminución la expresión oncogénica. Ejemplos de oncogenes incluyen, pero no se limitan a, MYC, HIF, VEGF, ABL, TGF, PDGFA, MYB, SPARC, HUMTEL, HER, VAV, RET, H-RAS, EGF, SRC, BCL1, BCL2, DHFR, HMGA, y otros oncogenes conocidos para un experto en la materia. Además, los compuestos descritos pueden inducir muerte celular (por ejemplo, apoptosis) y no interactúan con regiones de ADN que pueden formar cuádruplex; o son productos intermedios útiles para tales compuestos.

Las moléculas que se unen a regiones de ADN que pueden formar cuádruplex pueden ejercer un efecto biológico según diferentes mecanismos, que incluyen, por ejemplo, estabilizar una estructura de cuádruplex nativo, inhibir la conversión de un ADN cuádruplex nativo en un ADN dúplex bloqueando la escisión de hebras y estabilizar una estructura de cuádruplex nativo que tiene una sustitución de nucleótidos desestabilizantes del cuádruplex y otras interacciones específicas de secuencia. Así, los compuestos que se unen a regiones de ADN que pueden formar cuádruplex descritos en el presente documento pueden administrarse a células, tejidos u organismos con el fin de regular por disminución la transcripción de oncogenes y así tratar los trastornos proliferativos de células.

El determinar si la actividad biológica de ADN nativo que puede formar cuádruplex se modula en una célula, tejido u organismo puede llevarse a cabo monitorizando la actividad biológica del cuádruplex. Las regiones formadoras de cuádruplex de actividad biológica de ADN pueden monitorizarse en células, tejidos u organismos, por ejemplo, detectando una disminución o aumento en la transcripción génica en respuesta a poner en contacto el ADN formador de cuádruplex con una molécula. La transcripción puede detectarse observando directamente los transcritos de ARN u observando polipéptidos traducidos por transcritos, que son procedimientos muy conocidos en la técnica.

Las moléculas que interactúan con ADN formador de cuádruplex y ácidos nucleicos formadores de cuádruplex pueden utilizarse para tratar muchos trastornos proliferativos de células. Los trastornos proliferativos de células incluyen, por ejemplo, cánceres colorrectales y trastornos neoplásicos hematopoyéticos (es decir, enfermedades que implican células hiperplásicas/neoplásicas de origen hematopoyético tales como aquellas que se originan de linajes mieloides, linfoides o eritroides, o células precursoras de las mismas). Las enfermedades pueden producirse a partir de leucemias agudas malamente diferenciadas, por ejemplo, leucemia eritroblástica y leucemia megacarioblástica aguda. Trastornos mieloides adicionales incluyen, pero no se limitan a, leucemia promieloide aguda (LPMA), leucemia mielógena aguda (LMA) y leucemia mielógena crónica (LMC) (Vaickus, Crit. Rev. in Oncol./Hematol. 11:267-297 (1991)). Tumores malignos linfoides incluyen, pero no se limitan a, leucemia linfoblástica aguda (LLA), que incluye LLA de linaje B y LLA de linaje T, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia prolinfocítica (LPL), leucemia de células pilosas (LCP) y macroglobulinemia de Waldenstrom (MW). Formas adicionales de linfomas malignos incluyen, pero no se limitan a, linfoma no Hodgkin y variantes del mismo, linfomas periféricos de linfocitos T, leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto (LTA), linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT), leucemia linfocítica granular grande (LLGG), enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Reed-Sternberg. Los trastornos proliferativos de células también incluyen cánceres colorrectales, de mama, pulmón, hígado, páncreas, ganglio linfático, colon,

próstata, cerebro, cabeza y cuello, piel, hígado, riñón y corazón. Los compuestos que interactúan con regiones de ADN que pueden formar cuádruplex también pueden utilizarse para elegir como diana procesos y condiciones relacionados con el cáncer, tales como elevada angiogénesis, inhibiendo la angiogénesis en un sujeto.

5 Los compuestos que interactúan con las regiones formadoras de cuádruplex del ADN también pueden usarse para reducir una infección microbiana, tal como una infección viral. Los retrovirus ofrecen una riqueza de posibles dianas para los terapéuticos dirigidos al G-cuádruplex. Las estructuras de G-cuádruplex participan en elementos funcionales en al menos dos estructuras secundarias formadas por tanto ARN viral como ADN en el VIH, la estructura de conector de dímeros (DLS) y la tapa de ADN central (CDF). Adicionalmente, los aptámeros de ADN que pueden  
10 adoptar tanto estructura de cuádruplex inter- como intramolecular pueden inhibir la replicación viral. En un ejemplo, los aptámeros de ADN pueden inhibir la replicación viral eligiendo como diana la proteína de la envuelta (putativamente). En otro ejemplo, los aptámeros de ADN inhiben la replicación viral eligiendo como diana la integrasa del VIH, respectivamente, sugiriendo la participación de estructuras de cuádruplex nativo en la interacción con la enzima integrasa.

15 Las estructuras de conector de dímeros, que son comunes a todos los retrovirus, sirven para unir juntas dos copias del genoma viral por una interacción no covalente entre los dos extremos 5' de las dos secuencias de ARN viral. El dímero genómico se asocia establemente a la proteína gag en la partícula viral madura. En el caso del VIH, el origen de esta unión no covalente puede buscarse en una secuencia de 98 pares de bases que contiene varias series de al menos dos guaninas consecutivas (por ejemplo, 3' para la formación de dímeros de ARN *in vitro*). Una dependencia de cationes (potasio) observada para la formación y estabilidad del dímero *in vitro*, además del fracaso en dimerizar eficazmente una secuencia antisentido, ha revelado que la estructura de unión más probable sea un G-cuádruplex intermolecular.

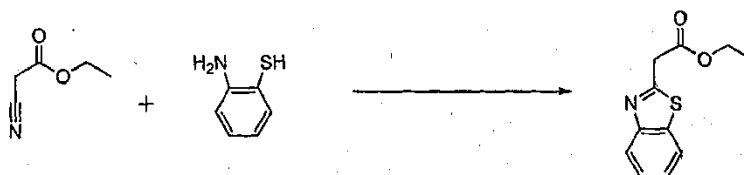
25 Antes de la integración en el genoma del huésped, el ADN viral transcrito de forma inversa forma un complejo de pre-integración (PIC) con al menos dos proteínas virales importantes, la integrasa y la transcriptasa inversa, que se transporta posteriormente al núcleo. La tapa de ADN central (CDF) se refiere a la cola monocatenaria de 99 bases de longitud de la cadena +, que se produce cerca del centro del ADN dúplex viral, que se sabe que desempeña una función en la importación nuclear del PIC. Se conocen miméticos de oligonucleótidos de CDF que forman  
30 estructuras de G-cuádruplex intermoleculares en sistemas libres de células.

Así, los compuestos que reconocen regiones formadoras de cuádruplex pueden usarse para estabilizar la estructura de conector de dímeros y así prevenir el desacoplamiento de las dos hebras de ARN. Por tanto, uniéndose a la estructura de cuádruplex formada por el CDF, puede alterarse el reconocimiento de proteínas y/o acontecimientos  
35 de unión para el transporte nuclear del PIC. En cualquier caso, puede existir una ventaja sustancial con respecto a los otros terapéuticos antivirales. Las pautas de terapéuticos anti-retrovirales altamente activas (HAART) se basan en el uso de combinaciones de fármacos dirigidas hacia la proteasa del VIH e integrasa del HIV. El requisito para la pauta multi-fármaco es minimizar la aparición de resistencia, que normalmente se desarrolla rápidamente cuando se usan agentes en aislamiento. La fuente de tal rápida resistencia es la infidelidad de la enzima transcriptasa inversa  
40 que hace una mutación aproximadamente una vez en cada 10.000 pares de bases. Una ventaja de elegir como diana las estructuras de cuádruplex virales con respecto a dianas de proteína es que el desarrollo de resistencia es lento o es imposible. Una mutación puntual del cuádruplex diana puede comprometer la integridad de la estructura de cuádruplex y conducir a una copia no funcional del virus. Un único agente terapéutico basado en este concepto puede sustituir las pautas multi-fármaco actualmente empleadas, con los beneficios concomitantes de costes  
45 reducidos y eliminación de interacciones fármaco/fármaco peligrosas.

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, la invención.

#### Ejemplo 1

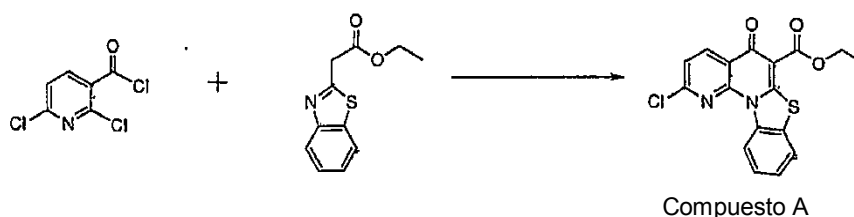
50



Se preparó 2-(benzotiazol-2-il)acetato de etilo mediante el procedimiento de Abbotto, Bradamante y col. (J. Org. Chem. 2002, 16, 5753). Una mezcla pura de 2-aminotiofenol (6,94 g, 50 mmoles) y cianoacetato de etilo (5,65 g, 50 mmoles) se calentó a 120 °C durante 3 horas, momento en el cual el análisis por CCF indicó que la reacción se  
55 había completado como se juzga por la desaparición de material de partida. La mezcla naranja oscura se diluyó con acetato de etilo/hexanos y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 10-20 % de acetato de etilo/hexanos ( $R_f=0,35$ , 10 % de acetato de etilo/hexanos) como eluyente. Después de la concentración por evaporador rotatorio, pudo obtenerse 2-(benzotiazol-2-il)acetato de etilo como un aceite amarillo con un rendimiento del 72 % (7,97 g).  
60 CL-EM: 222,3 (M+H)<sup>+</sup>.



Se suspendió ácido 2,6-dicloropicolínico (2,70 g, 11 mmoles) en diclorometano (10 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (1,74 g, 14 mmoles). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 2 gotas de dimetilformamida. Después de una emisión de gases vigorosa inicial, se retiró el baño de hielo y la disolución se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se inactivó una alícuota con metanol y se analizó por CL-EM, indicando que todo el ácido se había convertido en el cloruro de ácido. La disolución se concentró sobre un evaporador rotatorio dando el cloruro de ácido como un sólido cristalino marrón claro que se usó en la posterior etapa sin más purificación. CL-EM: 206,2 (éster metílico M+H)<sup>+</sup>.



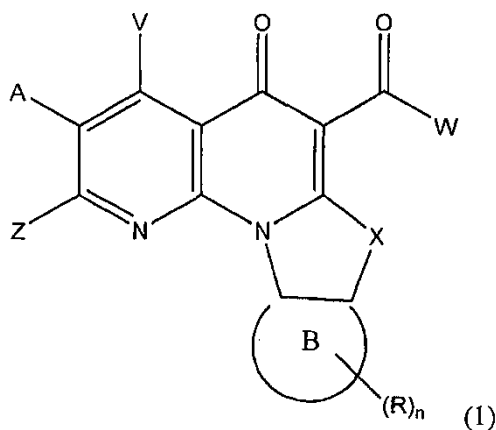
Se añadió tetrahidrofurano (25 ml) a una mezcla de 2-(benzotiazol-2-il)acetato de etilo, cloruro de magnesio (2,21 g, 10 mmoles) y cloruro de 2,6-dicloropicolinilo (11 mmoles). La suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota trietilamina (2,02 g, 20 mmoles) a una tasa tal que la temperatura interna no subiera por encima de 10 °C como se mide con una sonda de termopar interna. Una vez se había completado la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó con agitación mientras que se calentaba a temperatura ambiente. Aunque ciertos aductos requieren calor y/o base adicional para producir el ciclado, este ejemplo con cloruro de ácido 2,6-dicloropicolínico se cicló espontáneamente de forma que después de 5 horas de agitación a temperatura ambiente pudo aislarse el compuesto A diluyendo la mezcla de reacción con agua, extracción con diclorometano (2 x 150 ml) y secando la fase orgánica resultante con sulfato de sodio. La purificación por trituración con éter dietílico dio 2,71 g (76 % basado en 2-(benzotiazol-2-il)acetato de etilo) como cristales beis esponjosos. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9,55 (1H, d, 8,4 Hz), 8,86 (1H, d, 8,4 Hz), 7,77 (1H, dd, 7,6, 1,2 Hz), 7,61 (1H, m), 7,56 (1H, d, 8,4 Hz), 7,49 (1H, m), 4,53 (2H, q, 7,2 Hz), 1,50 (3H, t, 7,2 Hz). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 171,1, 167,4, 163,1, 152,9, 148,4, 140,5, 137,7, 128,5, 127,8, 126,6, 123,1, 122,1, 121,7, 120,5, 106,3, 62,0, 14,7. CL-EM: 359:3 (M+H)<sup>+</sup>.

Se entiende que la anterior descripción detallada y ejemplos adjuntos son simplemente ilustrativos, y no deben tomarse como limitaciones del alcance de la invención. Diversos cambios y modificaciones a las realizaciones desveladas serán evidentes para aquellos expertos en la materia.

REIVINDICACIONES

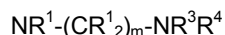
1. Un procedimiento seleccionado de:

5 (a) un procedimiento de preparación de un compuesto que tiene la fórmula 1:



10 y sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

A, V y Z son independientemente H, halógeno, azido,  $R^2$ ,  $CH_2R^2$ ,  $SR^2$ ,  $OR^2$  o  $NR^1R^2$ ; o en el que A y Z, o V y Z, pueden formar un anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido y/o condensado con un anillo cíclico;  
 15 W es  $NR^1R^2$  o una amina de fórmula



en la que  $R^1$  y  $R^3$  son independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

m es 1-6; y

20  $R^4$  es H, un alquilo  $C_{1-10}$  o alquenoilo  $C_{2-10}$  que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos no adyacentes seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con un anillo carbocíclico o heterocíclico; o  $R^3$  y  $R^4$  junto con N pueden formar un anillo opcionalmente sustituido que contiene uno o más N, O o S;

X es O, S,  $CR^1$  o  $NR^1$ ;

25 cada  $R^2$  es H, o un alquilo  $C_{1-10}$  o alquenoilo  $C_{2-10}$  cada uno opcionalmente sustituido con un halógeno, uno o más heteroátomos no adyacentes, un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico, un arilo o heteroarilo, en el que cada anillo está opcionalmente sustituido;

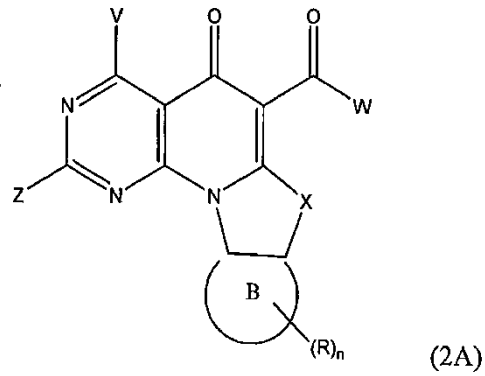
o  $R^1$  y  $R^2$  junto con N pueden formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene uno o más N, O o S;

30 R es un sustituyente en cualquier posición sobre B; y es H,  $OR^2$ , amino, alcoxi, amido, ciano o un sustituyente inorgánico; o R es alquilo  $C_{1-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ ,  $-CONHR^1$ , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomos no adyacentes; o dos R adyacentes se ligan para obtener un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido de 5-6 miembros, opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido adicional;

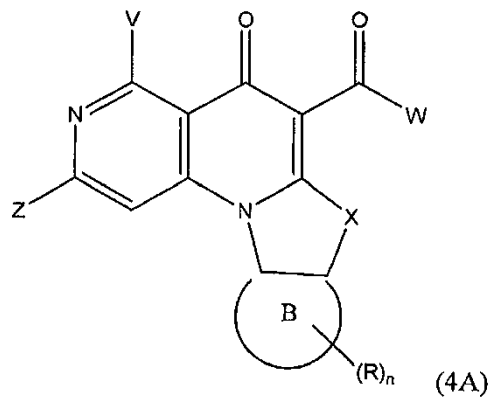
35 B es un anillo opcionalmente sustituido, que puede ser aromático o no aromático, y puede ser monocíclico o estar condensado con un anillo único o múltiple, en el que dicho anillo único o múltiple puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos;

n es 0-6;

o un compuesto que tiene la fórmula (2A) o (4A):



o

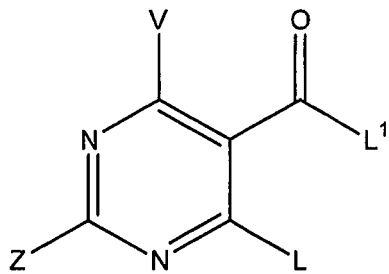
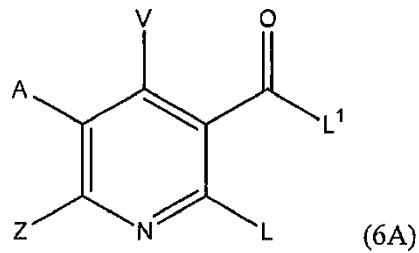


5

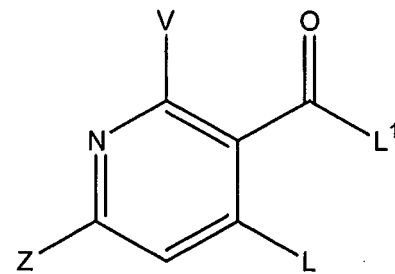
en el que m, n, V, Z, X, W, B y R son como se han definido en la fórmula (1), que comprende:

10

poner en contacto un compuesto que tiene la fórmula (6A), (6B) o (6C)

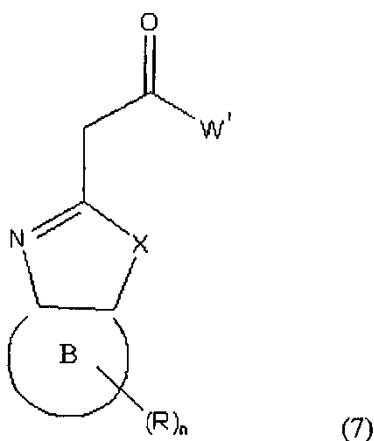


o



15

en el que cada L y L<sup>1</sup> es un grupo saliente; y A, V y Z son como se han definido en la fórmula (1); con un compuesto que tiene la fórmula (7) o tautómeros del mismo



en el que n, X, B y R son como se han definido en la fórmula (1); y  
 W' es OR<sup>6</sup> en la que R<sup>6</sup> es un alquilo C<sub>1-10</sub>; o W' es NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido en la  
 fórmula (1);

en el que dicho compuesto que tiene la fórmula (6A), (6B) o (6C) se pone en contacto con dicho compuesto  
 que tiene la fórmula (7) o tautómeros del mismo en presencia de una base; y en el que cuando W' en el  
 compuesto que tiene la fórmula (7) es OR<sup>6</sup>,

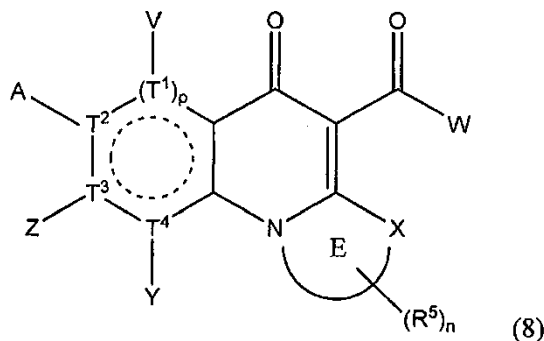
el procedimiento comprende además la etapa de poner en contacto dicho compuesto producido poniendo en  
 contacto dicho compuesto que tiene la fórmula (6A), (6B) o (6C) con dicho compuesto que tiene la fórmula (7) o  
 tautómeros del mismo en presencia de una base,

con una amina de fórmula HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> o una amina de fórmula HNR<sup>1</sup>-(CR<sup>1</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, siempre que dicha amina no  
 sea NH<sub>3</sub>,

para proporcionar un compuesto de fórmula (1), (2A) o (4A)

y

(b) un procedimiento de preparación de un compuesto que tiene la fórmula (8)



en el que V, A, Z e Y si están unidos a C son independientemente H, halógeno, azido, R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, SR<sup>2</sup>, OR<sup>2</sup>,  
 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; o están ausentes si están unidos a N;

T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> y T<sup>4</sup> son independientemente C, N o S;

W es NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> o NR<sup>1</sup>-(CR<sup>1</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

X es O, S, CR<sup>1</sup> o NR<sup>1</sup>;

E junto con N y X forma un anillo, que puede condensarse con un anillo único o múltiple, en el que el anillo  
 único o anillo múltiple contiene opcionalmente uno o más heteroátomos;

n es 1-6;

p es 0-1;

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>2</sup> es H, o un alquilo C<sub>1-10</sub> o alqueno C<sub>2-10</sub> cada uno opcionalmente sustituido con un halógeno, uno o  
 más heteroátomos no adyacentes, un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico, un arilo o heteroarilo, en el que  
 cada anillo está opcionalmente sustituido;

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con N pueden formar un anillo opcionalmente sustituido que contiene uno o más N, O o S;

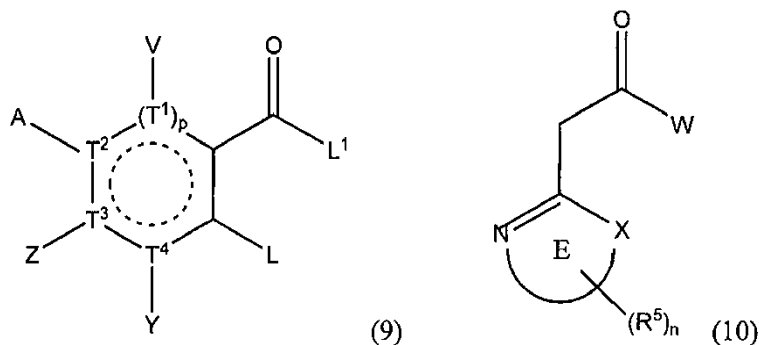
R<sup>4</sup> es H, un alquilo C<sub>1-10</sub> o alqueno C<sub>2-10</sub> que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos no adyacentes  
 seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto  
 con N pueden formar un anillo opcionalmente sustituido;

m es 1-6;

R<sup>5</sup> es un sustituyente en cualquier posición sobre E; y es H, OR<sup>2</sup>, amino, alcoxi, amido, halógeno, ciano o un  
 sustituyente inorgánico; o R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, -CONHR<sup>1</sup>, cada uno opcionalmente sustituido con

uno o más heteroátomos no adyacentes; o dos R<sup>5</sup> adyacentes se ligan para obtener un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido de 5-6 miembros, opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido adicional;

5 que comprende poner en contacto un compuesto que tiene una fórmula (9) con un compuesto que tiene la fórmula (10) o tautómeros del mismo:



10 en el que m, n, p, V, A, Z, Y, T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, X, W, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido en la fórmula (8); y cada L y L<sup>1</sup> es un grupo saliente.

15 2. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (a) y en el que la amina usada en la etapa de poner en contacto adicionalmente el compuesto producido poniendo en contacto el compuesto de fórmula (6A), (6B) o (6C) con el compuesto de fórmula (7) o tautómeros del mismo en presencia de una base, es una amina de fórmula



20 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>; m es 1-6; y R<sup>4</sup> es H, un alquilo C<sub>1-10</sub> o alqueno C<sub>2-10</sub> que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos no adyacentes seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con N pueden formar un anillo opcionalmente sustituido que contiene uno o más N, O o S.

25 3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con N forman una piperidina, pirrolidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, imidazol o aminotiadiazol opcionalmente sustituido.

30 4. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (a) y en el que R<sup>1</sup> es H, y R<sup>2</sup> es un alquilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido con un heteroátomo, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo o un anillo heterocíclico de 5-14 miembros que contiene uno o más N, O o S; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con N pueden formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene uno o más N, O o S.

35 5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que R<sup>2</sup> es un alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido con morfolina, tiomorfolina, imidazol, aminotiadiazol, pirrolidina, piperazina, piridina o piperidina; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con N forman piperidina, pirrolidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, imidazol o aminotiadiazol.

6. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (a) y en el que B en cada fórmula en la reivindicación 1 es un fenilo opcionalmente sustituido.

40 7. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (a) y en el que cada R en cada fórmula en la reivindicación 1 es H.

8. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (a) y en el que cada X es NR<sup>1</sup> o S.

45 9. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (a) y en el que uno de A y V es H o halógeno, y opcionalmente en el que dicho halógeno es flúor o cloro.

10. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (a) y en el que cada Z es H, halógeno, o SR<sup>2</sup> en la que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>.

50 11. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (a) y que comprende poner en contacto dicho compuesto que tiene la fórmula (6A), (6B) o (6C) y dicho compuesto que tiene la fórmula (7) para formar una mezcla, y poner en contacto dicha mezcla con dicha base.

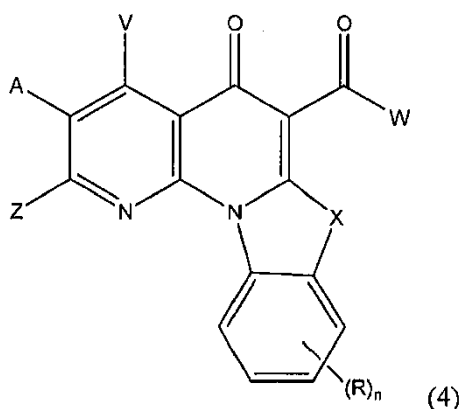


12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que dicha mezcla se enfría a una temperatura por debajo de temperatura ambiente, y dicha base se pone en contacto con dicha mezcla.

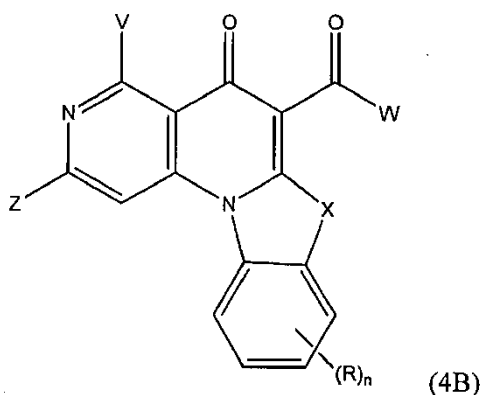
13. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que dicha base se pone en contacto con dicha mezcla a temperatura ambiente o a una temperatura por encima de la temperatura ambiente.

14. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (a) y en el que dicha base es una amina, opcionalmente trialkilamina.

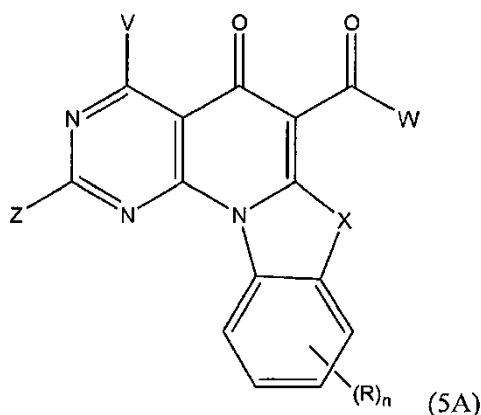
10 15. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (a) y comprende poner en contacto dicho compuesto que tiene la fórmula (6A), (6B) o (6C) con dicho compuesto que tiene la fórmula (7), y producir un compuesto que tiene la fórmula (4)



15 en el que n, W, V, A, Z, X, y R son como se han definido en la fórmula (1) en la reivindicación 1; fórmula (4B)



20 en el que n, W, V, Z, X, B y R son como se han definido en la fórmula 1 en la reivindicación 1; o fórmula (5A)

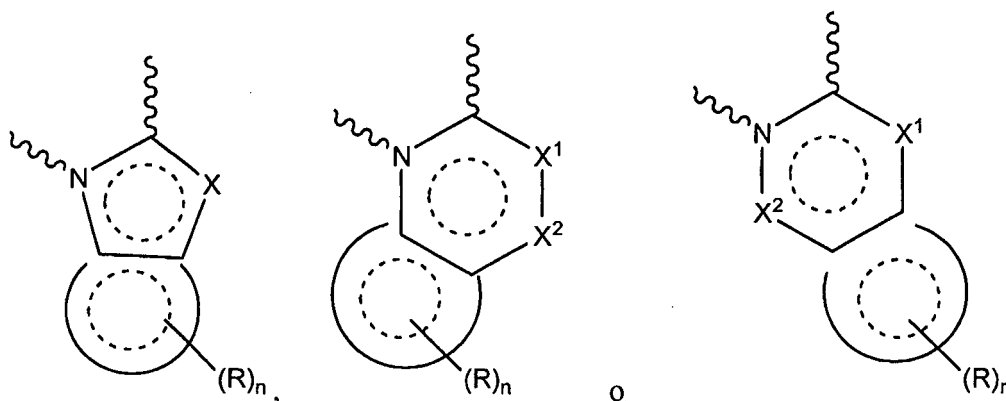


en el que n, W, V, Z, X, y R son como se han definido en la fórmula 1 en la reivindicación 1.

16. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (a) y en el que el compuesto que tiene la fórmula (6A), (6B) o (6C) se pone en contacto con un compuesto de fórmula (7) o tautómeros del mismo en presencia de una base y átomo de coordinación.

5 17. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (b) y comprende poner en contacto dicho compuesto que tiene la fórmula (9) con dicho compuesto que tiene la fórmula (10) en presencia de una base.

18. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (b) y en el que B es



10

en el que X es O, S, CR<sup>1</sup> o NR<sup>1</sup>;

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son independientemente CR<sup>1</sup> o NR<sup>1</sup>; cada R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

15 19. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (b) y en el que

(i) cada T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> y T<sup>4</sup> es C; o

(ii) T<sup>1</sup> es N, y cada T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> y T<sup>4</sup> es C; o

(iii) T<sup>2</sup> es N, y cada T<sup>1</sup>, T<sup>3</sup> y T<sup>4</sup> es C; o

20 (iv) cada T<sup>1</sup> y T<sup>3</sup> es N, y cada T<sup>2</sup> y T<sup>4</sup> es C; o

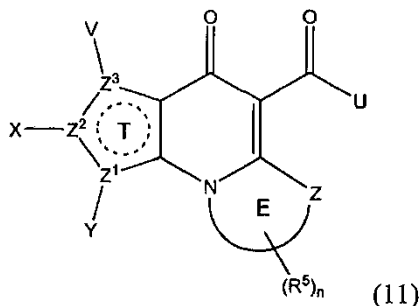
(v) cada T<sup>1</sup> y T<sup>4</sup> es N, y cada T<sup>2</sup> y T<sup>3</sup> es C; o

(vi) cada T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup> y T<sup>3</sup> es C, y T<sup>4</sup> es N.

25 20. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (b) y en el que cada grupo saliente es independientemente halógeno, tosilato, alquilsulfonilo, carbonato, acetato, carbamato, trifluoroacetato, fosfato, metoxi, metoxi activado, nitro, boro, o un boro sustituido.

21. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que cada L y L<sup>1</sup> es halógeno.

30 22. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (b) y en el que dicho compuesto de fórmula (8) tiene la fórmula (11)



35 y sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo; en el que V, X e Y están ausentes si están unidos a un heteroátomo distinto de nitrógeno, e independientemente H, halógeno, azido, R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, SR<sup>2</sup>, OR<sup>2</sup> o NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> si están unidos a C o N; o en el que V y X, o X e Y, pueden formar un anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido y/o condensado con un anillo cíclico;

40 Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> son C, N o S;

Z es O, S, CR<sup>1</sup> o NR<sup>1</sup>;

E junto con N y Z forma un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que está condensado con un arilo o

heteroarilo opcionalmente sustituido, en el que dicho arilo o heteroarilo puede ser monocíclico o estar condensado con un anillo único o múltiple, y en el que dicho anillo único o múltiple contiene opcionalmente uno o más heteroátomos;

el anillo T es un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido;

5 U es  $NR^1R^2$  o  $NR^1-(CR^2)_m-NR^3R^4$ ;

en el que en cada uno de  $NR^1R^2$ ,  $R^1$  y  $R^2$  junto con N pueden formar un anillo opcionalmente sustituido que contiene uno o más N, O o S;

$R^1$  y  $R^3$  son independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

10 cada  $R^2$  es H, o un alquilo  $C_{1-10}$  o alquenilo  $C_{2-10}$  cada uno opcionalmente sustituido con un halógeno, uno o más heteroátomos no adyacentes seleccionados de N, O y S, un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico, un arilo o heteroarilo, en el que cada anillo está opcionalmente sustituido;

$R^4$  es H, un alquilo  $C_{1-10}$  o alquenilo  $C_{2-10}$  que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos no adyacentes seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con un anillo carbocíclico o heterocíclico; o  $R^3$  y  $R^4$  junto con N pueden formar un anillo opcionalmente sustituido;

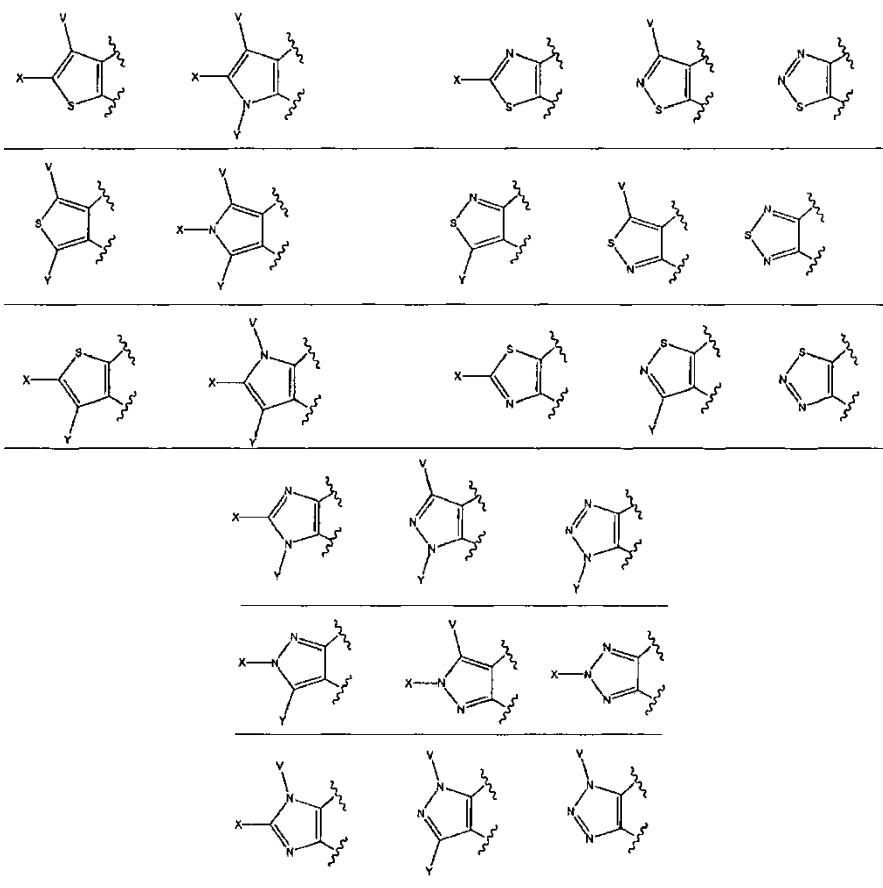
15 m es 1-6;

cada  $R^5$  es un sustituyente en cualquier posición sobre W; y es H,  $OR^2$ , amino, alcoxi, amido, halógeno, ciano o un sustituyente inorgánico; o  $R^5$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ ,  $-CONHR^1$ , cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, carbonilo o uno o más heteroátomos no adyacentes; o dos  $R^5$  adyacentes se ligan para obtener un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido de 5-6 miembros, opcionalmente condensado con un anillo

20 carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido adicional; y n es 1-6.

23. El procedimiento de la reivindicación 22, en el que el anillo T está seleccionado del grupo que consiste en:

25

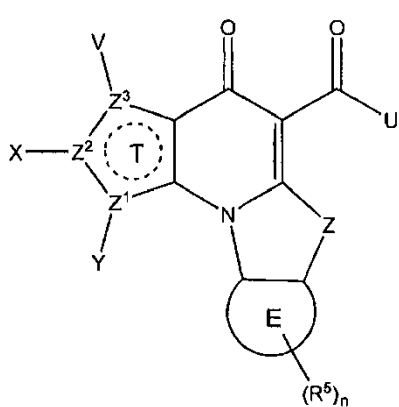


30

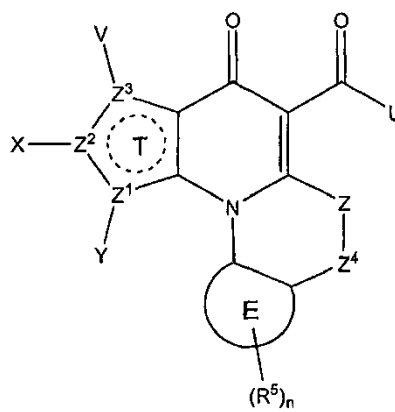
en el que V, X e Y son como se han definido en la fórmula (11).

35

24. El procedimiento de la reivindicación 22, en el que dicho compuesto tiene la fórmula (12A) o (12B)



(12A)



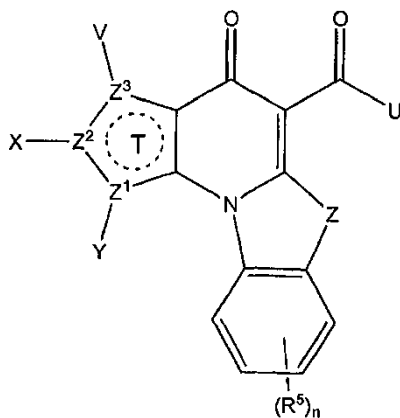
(12B)

en el que U, V, E, X, Y, Z, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, T y n son como se han descrito en la fórmula (11);

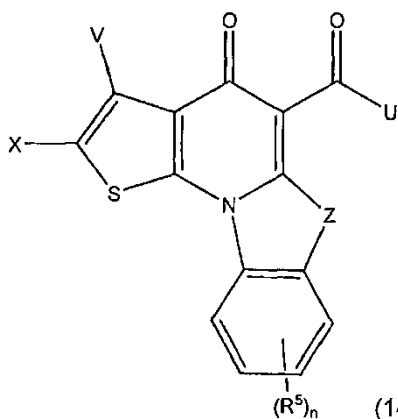
Z<sup>4</sup> es CR<sup>6</sup>, NR<sup>2</sup> o C=O en la que R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>; y

5 Z y Z<sup>4</sup> pueden formar opcionalmente un doble enlace.

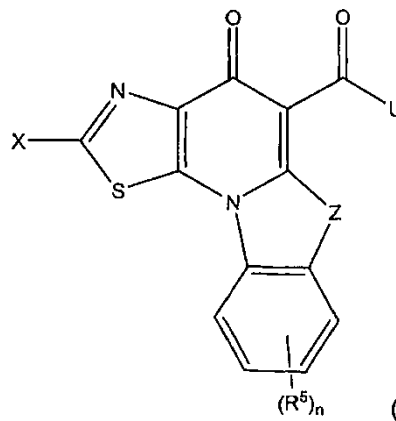
25. El procedimiento de la reivindicación 22, en el que dicho compuesto tiene la fórmula (13), (14) o (15)



(13)



(14)



(15)

10

en el que U, V, X, Y, Z, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, T y n son como se han descrito en la fórmula (11).

26. El procedimiento de la reivindicación 1, que es el procedimiento (b) y en el que el compuesto que tiene la fórmula (9) se pone en contacto con un compuesto de fórmula (10) o tautómeros del mismo en presencia de una base y átomo de coordinación.

15

27. El procedimiento de la reivindicación 16 o 26, en el que dicha base tiene un pKa inferior a 20.

28. El procedimiento de la reivindicación 16 o 26, en el que dicha base es trietilamina, diisopropilamina, diazabicycloundeceno, carbonato de cesio, 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno o dimetilaminopiridina (DMAP).

20

29. El procedimiento de la reivindicación 16 o 26, en el que dicho átomo de coordinación es el metal de coordinación de un ácido de Lewis.

5 30. El procedimiento de la reivindicación 29, en el que dicho ácido de Lewis tiene la fórmula  $ML_n$ , en la que L es un átomo de halógeno o un radical orgánico, n es 3-5 y M es un metal del grupo II, átomo elemental del grupo III, un átomo elemental del grupo IV, As, Sb, V o Fe.

31. El procedimiento de la reivindicación 30, en el que dicho átomo elemental del grupo III es B, o en el que dicho ácido de Lewis es  $MgCl_2$ .