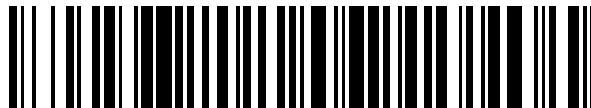


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 853**

51 Int. Cl.:

C07D 209/44 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2008 E 08785148 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2181092**

54 Título: **Derivados de 1,3-dihidro-isoindol**

30 Prioridad:

30.08.2007 DE 102007041116

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

01.04.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**EGGENWEILER, HANS-MICHAEL;
SIRRENBURG, CHRISTIAN y
BUCHSTALLER, HANS-PETER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 532 853 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 1,3-dihidro-isoindol

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

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

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

Proteínas de choque térmico (heat shock proteins, HSPs)

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

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

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

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

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

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

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

HSP90

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

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

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

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

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

Inhibidores conocidos de la HSP90

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

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

El derivado de geldanamicina 17 -allilamino-17-demetoxigeldamicina (17AAG) mostró una propiedad no modificada durante la inhibición de la HSP90, la degradación de proteínas "cliente" y la actividad antitumoral en cultivos de células y en xenoinjertos de modelos tumorales (Schulte y otros, 1998; Kelland y otros, 1999), pero tuvo una
45 citotoxicidad hepática marcadamente menos reducida que la geldanamicina (Page y otros, 1997). El 17AAG se investiga clínicamente en la actualidad en fase I/II. El radicicol, un antibiótico macrocíclico, mostró igualmente una revisión del fenotipo maligno inducido v-Src y v-Ha-Ras de fibroblastos (Kwon y otros, 1992; Zhao y otros, 1995). El radicicol degrada una pluralidad de proteínas de señalización como consecuencia de la inhibición de la HSP90 (Schulte y otros, 1998). Los ensayos basados en cristalografía de rayos X mostraron que el radicicol, igualmente, une dominios de terminales N de la HSP90 e inhibe la actividad intrínseca de la ATPasa (Roe y otros, 1998).

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

55 La inhibición de la HSP90 a través de novobiocina resulta en la degradación de una gran cantidad de proteínas de señalización dependientes de la HSP90 (Marcu y otros, 2000a). Con PU3, un inhibidor de la HSP90 derivado de

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

La HSP90 como diana terapéutica

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

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

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

25 La presente invención, en detalle, hace referencia a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la HSP90, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su utilización para el tratamiento de enfermedades asociadas a la HSP90, tales como enfermedades tumorales, enfermedades virales como hepatitis B (Waxman, 2002), inmunosupresión en caso de transplantes (Bijlmakers, 2000 y Yorgin, 2000); enfermedades inducidas por inflamación (Bucci, 2000) como artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes del tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal; fibrosis quística (Fuller, 2000); enfermedades asociadas a la angiogénesis (Hur, 2002 y Kurebayashi, 2001) como por ejemplo retinopatía diabética, hemangioma, angiogénesis endometrial y tumoral; enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes; isquemia; para la estimulación de la regeneración nerviosa (Rosen y otros, solicitud WO 02/09696; Degranco y otros, solicitud WO 99/51223; Gold, solicitud US 6,210,974 B1); enfermedades fibrogénicas, como por ejemplo esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación queloide, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar (Strehlow, solicitud WO 02/02123). La presente invención hace referencia además a la utilización de los compuestos acordes a la invención para la protección de las células normales contra la toxicidad ocasionada por la quimioterapia, así como a la utilización en caso de enfermedades, en las cuales el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación es un factor causal principal, como por ejemplo en el caso de tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer (Sittler, Hum. Mol. Genet., 10, 1307, 2001; Tratzelt y otros, Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 2944, 1995; Winkhofer y otros, J. Biol. Chem., 276, 45160, 2001). En la solicitud WO 01/72779 se describen compuestos de purina, así como su utilización para el tratamiento de enfermedades asociadas a la GRP94 (homóloga o paróloga con respecto a la HSP90), como enfermedades tumorales, donde el tejido canceroso comprende un sarcoma o carcinoma, seleccionado del grupo compuesto por fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfagiosarcoma, linfagioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma espino-celular, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del tracto biliar, corioncarinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de las cadenas pesadas.

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

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

Finalmente, en la solicitud WO 01/72779 se describe la utilización de una cantidad efectiva de un modulador de proteína GRP94 para preparar un medicamento, para modificar una reacción celular consecutiva en un estado isquémico en un sitio tisular en un individuo, a través del tratamiento de las células en el sitio tisular con el modulador de proteína GRP94, para reforzar en las células la actividad de la GRP94, tanto como para modificar una reacción celular consecutiva en un estado isquémico, donde la condición isquémica consecutiva, preferentemente, es la consecuencia de un paro cardíaco, asistolia, y arritmias ventriculares, operación del corazón, operación con bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, ataque de apoplejía, ataque de apoplejía tromboembólico, ataque de apoplejía hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonia, hipoglicemia, estado de epilepsia, un ataque epiléptico, ataque de ansiedad, esquizofrenia, un trastorno degenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en caso de recién nacidos, o en caso de que el sitio tisular consista en el tejido de un donante para un trasplante.

A. Kamal y otros, en Trends in Molecular Medicine, Vol. 10 Nº 6 de junio de 2004, describen aplicaciones terapéuticas y diagnósticas de la activación de la HSP90, entre otras cosas, para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y de enfermedades cardiovasculares.

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

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

En particular muestran propiedades inhibitorias de la HSP90.

Por tanto, son objeto de la presente invención los compuestos acordes a la invención como medicamentos y/o como componentes activos de los medicamentos en el tratamiento y/o en la profilaxis de las enfermedades mencionadas y la utilización de compuestos acordes a la invención para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas, como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas, el cual comprende el suministro de uno o varios compuestos acordes a la invención a un paciente que requiera una administración de esa clase.

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

ESTADO DEL ARTE

Otras hidroxibenzamidas como inhibidoras de la HSP90 se revelan en las solicitudes WO 2006/109085 A1 y WO 2006/117669 A1.

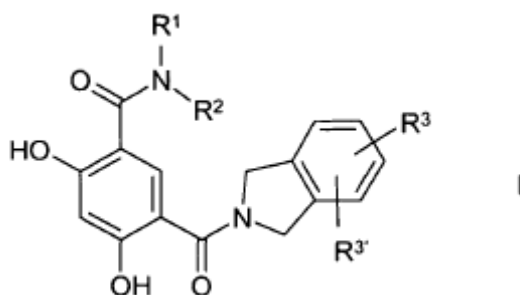
En la solicitud WO 00/53169 se describe la inhibición de la HSP90 con cumarina o con un derivado de cumarina.

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

Derivados de indazol que inhiben la HSP90 son conocidos a través de las solicitudes WO 06/010595 y WO 02/083648.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I



en donde

R¹ representa A,

R² representa A, (CH₂)_nAr o (CH₂)_nHet,

5 R¹ y R², junto con el átomo de N al que están unidos, representan isoindolilo,

R³ representa Hal, OH, CN, NO₂, C(O)H, NH₂, COOH, COOA, C≡CH, C≡C-CH₂OH, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, NHCONH₂, X-A, X-(CH₂)_nAr o X-(CH₂)_nHet, en donde X representa:

un enlace -O-, -CO-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)NA', -S-, -SO-, SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂NA', -NH-, -NA'-, -NHSO₂-, -NA'SO₂-, -NHCO-, -NA'CO-, -NHCONH- o -NA'CONH-,

10 R^{3'} representa H, A, Hal, OA o CN,

A, A', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno, dos o tres grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO₂, CO, NH, NR⁵ y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o R⁴,

15 o

cicloalquilo con 3-7 átomos de C,

A y A', junto con el átomo de N al que están unidos, representan también un heterociclo monocíclico saturado no sustituido o mono-, di-, o tri- sustituido por Hal, A, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA y/o =O (oxígeno de carbonilo), el cual puede contener además de 1 a 3 átomos de N, O y/o de S,

20 R⁴ representa COOR⁶, CN, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NHCOR⁶, NHCOOR⁶, NR⁶CONR⁶R⁷ u OR⁶,

R⁵ representa cicloalquilo con 3-7 átomos de C, cicloalquilalquilenos con 4-10 átomos de C, Alk o alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde uno, dos o tres grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por O, CO, S, SO, SO₂, NH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

25 R⁶, R⁷, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o alquilo con 1-5 átomos de C, en donde 1-3 grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por O, CO, S, SO, SO₂, NH, NMe ó NEt y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

R⁶ y R⁷, de forma conjunta representan también una cadena de alquilenos con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, en donde 1-3 átomos de C no contiguos pueden ser reemplazados por O, CO, S, SO, SO₂, NH, NR⁵, NCO⁵ o NCOOR⁵,

Alk representa alquilenos con 2-6 átomos de C,

30 Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituido por Hal, A, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nAr', (CH₂)_nHet', (CH₂)_nOA, (CH₂)_nOH, S(O)_mA, NO₂, (CH₂)_nNR⁶R⁷, NR⁵R⁶, CONR⁶R⁷, CONR⁵R⁶, SO₂NR⁶R⁷, SO₂NR⁵R⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷ y/o NR⁶SO₂R⁷,

Ar' representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, tri-sustituido por Hal, A, CN, fenilo, OA, OH, S(O)_mA, NO₂, NR⁶R⁷, NR⁵R⁶, CONR⁶R⁷, CONR⁵R⁶, SO₂NR⁶R⁷, SO₂NR⁵R⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷ y/o NR⁶SO₂R⁷,

5 Het representa un heterociclo mono- o bi-nuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, CN, Ar', Het', OA, OH, S(O)_mA, NO₂, NR⁶R⁷, NR⁵R⁶, CONR⁶R⁷, CONR⁵R⁶, SO₂NR⁶R⁷, SO₂NR⁵R⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷, NR⁶SO₂R⁷, =S, =NR⁸, =NR⁸R⁴ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

10 Het' representa un heterociclo mono- o bi-nuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por A, CN, Ar', OA, OH, S(O)_mA, NO₂, NR⁶R⁷, NR⁵R⁶, CONR⁶R⁷, CONR⁵R⁶, SO₂NR⁶R⁷, SO₂NR⁵R⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷, NR⁶SO₂R⁷, =S, =NR⁸, =NR⁸R⁴ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

R⁸ representa H o A,

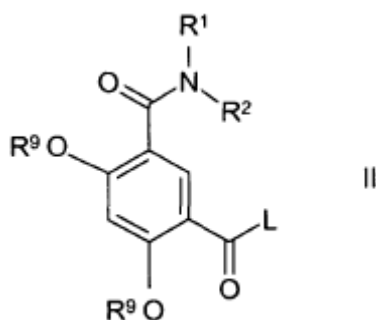
Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 0, 1 ó 2,

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

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

Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para producir compuestos de la fórmula I, así como sus solvatos, sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizados porque un compuesto de la fórmula II



20

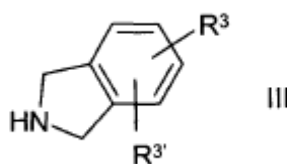
en donde

R¹ y R² representan lo indicado en la reivindicación 1,

R⁹ representa bencilo,

y L representa F, Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado de forma reaccionable,

25 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



en donde

R³ y R³ representan lo indicado en la reivindicación 1,

y seguidamente se disocian los grupos bencilo,

y/o

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

- 5 Los estereoisómeros son también objeto de la presente invención (isómeros E, Z), así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Como solvatos de los compuestos se entienden adiciones de moléculas inertes de disolventes en los compuestos, las cuales se conforman debido a su atracción recíproca. Por ejemplo, los mono- o di-hidratos o los alcoholatos son solvatos.

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

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

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

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

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

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

- 25 Para todos los radicales que se presentan de forma múltiple aplica que sus representaciones son independientes unas de otras. En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales o parámetros R¹, R², R³ y R³ representan lo indicado en la fórmula I, a menos que se indique otra cosa de forma explícita.

Me representa metilo.

Et representa etilo.

Carbamoilo representa aminocarbonilo.

BOC o Boc representa terc. butiloxicarbonilo.

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

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

- 40 A, A' respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-3 grupos CH₂ no contiguos pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH, NMe, o NEt, como por ejemplo 2-metoxietil o 3-metilamino-propil.

A, así como A', representa también alquilo cíclico (cicloalquilo). Cicloalquilo, de forma preferente, representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. De manera aún más preferente, alquilo cíclico representa ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo. Cicloalquilalquilenos representan por ejemplo ciclopropilmetileno o ciclohexilmetileno.

Asimismo, A, A', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan preferentemente alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o por R⁴.

Alk representa alqueno con 2-6 átomos de C, como por ejemplo vinilo o propeno.

5 R¹, de manera preferente, representa alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, como por ejemplo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec. butilo o terc. butilo.

R³, de manera preferente, representa Hal, OH, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONAA', C=CH, C≡C-CH₂OH, X-A, X-(CH₂)_nAr o X-(CH₂)_nHet,

en donde preferentemente X representa:

10 un enlace u -O-;

y en donde A y A' representan preferentemente alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C.

R³, de forma preferente, representa H.

R⁴ representa preferentemente COOR⁶, CN, CONR⁶R⁷, OR⁶ o NR⁶R⁷.

15 R⁶, R⁷, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan preferentemente H o alquilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de C.

Ar representa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p- acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)- fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p- clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, de forma aún más preferente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino- 5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenilo, 3- bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluor-4-metoxifenilo, 3-amino-6- metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo; de forma completamente preferente fenilo.

30 Ar' representa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p- acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)- fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p- clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, de forma aún más preferente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino- 5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenilo, 3- bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluor-4-metoxifenilo, 3-amino-6- metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo; de forma completamente preferente fenilo.

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

forma más preferente 1,3-benzodioxol- 5-il, 1,4-benzodioxano-6-il, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-il ó 2,1,3-benzoxadiazol-5-il.

Los radicales heterocíclicos pueden ser también parcial o completamente hidrogenados.

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

15 Het representa además preferentemente un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo), Het, de manera especialmente preferente, representa piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, morfolinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo).

20 Het' representa preferentemente un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo). Het', de manera especialmente preferente, representa piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, morfolinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo).

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

30 A este respecto, son objeto de la presente invención en particular aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los radicales mencionados posee la representación preferente, indicada anteriormente. Algunos grupos preferentes de compuestos pueden ser expresados a través de las siguientes subfórmulas la a lk correspondientes a la fórmula I, en donde los radicales que no se encuentran indicados en detalle poseen la representación indicada en la fórmula I, sin embargo donde

en la R¹ representa alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C,

en lb R³ representa Hal, OH, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONAA', C=CH, C=C-CH₂OH, X-A, X-(CH₂)_nAr o X-(CH₂)_nHet,

35 en donde X representa:

un enlace u -O-,

en lc R³ representa H;

40 en ld A, A', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o por R⁴,

en le R⁴ representa COOR⁶, CN, CONR⁶R⁷, OR⁶ o NR⁶R⁷,

en lf R⁶, R⁷, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o alquilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de C,

en lg Ar representa fenilo;

45 en lh Het representa un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

en li Het representa piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, morfolinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo no sustituido o mono-, di- o tri sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

en lj R¹ representa alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C,

R² representa A, (CH₂)_nAr o (CH₂)_nHet,

5 R⁷ y R², junto con el átomo de N al que están unidos, representan isoindolilo,

R³ representa Hal, OH, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONAA', C≡CH, C≡C-CH₂OH, X-A, X-(CH₂)_nAr o X-(CH₂)_nHet, en donde X representa:

un enlace u -O-,

R³ representa H,

10 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o por R⁴,

R⁴ representa COOR⁶, CN, CONR⁶R⁷, OR⁶ o NR⁶R⁷,

15 R⁶, R⁷, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o alquilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de C,

Ar representa fenilo,

Het representa un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal representa F, Cl, Br o I,

20 n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

en lk R¹ representa alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C,

R² representa A, (CH₂)_nAr o (CH₂)_nHet,

R¹ y R², junto con el átomo de N al que están unidos, representan isoindolilo,

25 R³ representa Hal, OH, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONAA', C≡CH, C≡C-CH₂OH, X-A, X-(CH₂)_nAr o X-(CH₂)_nHet, en donde X representa: un enlace u -O-,

R³ representa H,

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o por R⁴,

30 R⁴ representa COOR⁶, CN, CONR⁶R⁷, OR⁶ o NR⁶R⁷,

R⁶, R⁷, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o alquilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de C,

Ar representa fenilo,

35 Het representa piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, morfolinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo no sustituido o mono-, di- o tri sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal representa F, Cl, Br o I,

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

5 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción. Los compuestos acordes a la invención y también las sustancias iniciales para su preparación se producen por lo general de acuerdo con métodos conocidos, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en las publicaciones fundamentales, tal como en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, de la editoria Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y mediante condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para las reacciones mencionadas. Pueden aplicarse además otras variantes conocidas que no se encuentran descritas aquí de forma detallada.

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

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

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

15 En los compuestos de la fórmula II, de manera preferente, L representa F, Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente de forma reaccionable, como por ejemplo un éster activado, una imidazolida o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferentemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o aril-sulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente fenil- o p- toilsulfoniloxi). En los compuestos de la fórmula II, de manera preferente, L representa Cl.

20 La reacción tiene lugar generalmente en un disolvente inerte, en presencia de un medio fijador de ácido, preferentemente de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio. También puede ser conveniente agregar una base orgánica como trietilamina, dimetilaminina, piridina o quinolina.

25 Si un compuesto de la fórmula II, en donde L representa OH, se hace reaccionar con una amina, entonces preferentemente se agrega un reactivo de acoplamiento, antes y/o durante la reacción, por ejemplo etil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxilato o ácido propano fosfónico-cicloanhídrido.

La reacción tiene lugar de acuerdo con métodos que son conocidos por el experto. En primer lugar, la reacción tiene lugar en un disolvente adecuado.

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

35 Como disolvente se considera especialmente preferente el acetonitrilo o DMF.

40 El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos 0° y 150°, normalmente entre 15° y 120° y de forma especialmente preferente entre 50° y 100° C.

45 Es posible además convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I, convirtiendo un radical R3 en otro radical R3, por ejemplo reduciendo grupos nitro a grupos amino, por ejemplo a través de hidrogenación en níquel Raney o carbono Pd en un disolvente inerte como metanol o etanol, y/o convirtiendo un grupo éster en un grupo carboxi y/o un grupo aldehído en un amino alquilado a través de una aminación reductiva y/o esterificando grupos carboxi a través de una reacción con alcoholes y/o transformando un cloruro de ácido en una amida ácida a través de una reacción con una amina. Es posible además alquilar grupos amino y/o hidroxil libres de forma convencional con un cloruro o un anhídrido de ácido o con un halogenuro de alquilo no sustituido o sustituido, convenientemente en un disolvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas de entre -60° y +30°.

50 Las disociaciones de éter tienen lugar igualmente de acuerdo con métodos que son conocidos por el experto.

La reacción tiene lugar en un disolvente adecuado, tal como se indicó anteriormente, preferentemente añadiendo tribromuro de boro.

De forma especialmente preferente, la reacción tiene lugar en diclorometano a una temperatura de reacción de entre unos -30° y 50° , normalmente entre -20° y 20° , y especialmente entre -15° y 0° .

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

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

15 Asimismo, se consideran como sustancias iniciales preferentes aquellas que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxil portan un grupo de protección hidroxil, por ejemplo aquellas que corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo hidroxifenil contienen un grupo fenil $\text{R}''\text{O}$ - (en donde R'' representa un grupo protector de hidroxil).

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

20 El término "grupo protector de amino" por lo general es conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero los cuales pueden separarse con facilidad después de que haya tenido lugar la reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Se consideran como grupos típicos de esta clase los grupos acilo, arilo, aralcoximetil o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño no son críticos; no obstante se consideran preferentes aquellos con 1-20, en especial con 1-8 átomos de carbono. El término "grupo acilo", dentro del contexto del presente procedimiento, debe entenderse en el sentido más amplio. Dicha expresión comprende grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como en particular grupos alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo y, ante todo, aralcoxicarbonilo. Son ejemplos de grupos acilo de esta clase alcanilo, como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoilo, como fenilacetilo; aroilo, como benzoilo o toluilo; arilóxicarbonilo, como POA; alcóxicarbonilo, como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetóxicarbonilo, BOC, 2-yodoetóxicarbonilo; aralquilóxicarbonilo, como CBZ ("carbóbenzoxi"), 4-metóxicarbonilóxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo, como Mtr, Pbf o Pmc. Los grupos protectores de amino considerados como preferentes son BOC y Mtr, además de CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

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

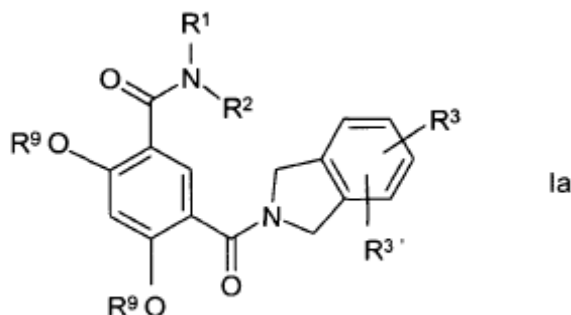
45 La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra - según el grupo protector utilizado- por ejemplo con ácidos fuertes, de forma conveniente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos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

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

5 El grupo tritilo se utiliza para la protección de los aminoácidos histidina, aspargina, glutamina y cisteína. Según el producto final deseado, la disociación se efectúa con TFA /10% tiofenol, donde el grupo tritilo es disociado de todos los aminoácidos mencionados; al utilizar TFA / anisol o TFA / tioanisol se disocia sólo el grupo tritilo de His, Asn y Gln, mientras que la cadena lateral Cys permanece. El grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo)- se utiliza para la protección de Arg. La disociación tiene lugar por ejemplo con TFA en diclorometano.

10 Los grupos protectores que pueden separarse hidrogenolíticamente (por ejemplo CBZ o bencilo), pueden disociarse por ejemplo a través del tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, de manera conveniente en un portador como carbón). Como disolventes son adecuados los arriba mencionados, en particular por ejemplo alcoholes como metanol, etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se efectúa por lo general a temperaturas de entre 0 y 100° y a una presión de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferentemente a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se logra por ejemplo de forma adecuada en 5 a 10 % en peso de Pd/C en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Son también objeto de la invención compuestos intermedios de la fórmula la



en donde

20 R¹ representa A,

R² representa A, (CH₂)_nAr o (CH₂)_nHet,

R¹ y R², junto con el átomo de N al que están unidos, representan isoindolilo,

R³ representa Hal, OH, CN, NO₂, C(O)H, NH₂, COOH, COOA, CONHA, CONAA', C≡CH, C≡C-CH₂OH, CONH₂, SO₂NH₂, NHCONH₂, X-A, X-(CH₂)_nAr o X-(CH₂)_nHet, en donde X representa:

25 un enlace -O-, -CO-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)NA', -S-, -SO-, SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂NA'-, -NH-, -NA'-, -NHSO₂-, -NA'SO₂-, -NHCO-, -NA'CO-, -NHCONH- o -NA'CONH-,

R³ representa H, A, Hal, OA o CN,

30 A, A', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno, dos o tres grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO₂, CO, NH, NR⁵ y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o R⁴,

o

cicloalquilo con 3-7 átomos de C,

35 A y A', junto con el átomo de N al que están unidos, representan también un heterociclo monocíclico saturado no sustituido o mono-, di-, o tri- sustituido por Hal, A, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA y/o =O (oxígeno de carbonilo), el cual puede contener además de 1 a 3 átomos de N, O y/o de S,

R⁴ representa COOR⁶, CN, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NHCOR⁶, NHCOOR⁶, NR⁶CONR⁶R⁷ u OR⁶,

R⁵ representa cicloalquilo con 3-7 átomos de C, cicloalquilalquileo con 4-10 átomos de C, Alk o alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde uno, dos o tres grupos CH₂ o CH pueden ser reemplazados por O, CO, S, SO, SO₂, NH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

- 5 R₆, R₇, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o alquilo con 1-5 átomos de C, en donde 1-3 grupos CH₂ o CH pueden ser reemplazados por O, CO, S, SO, SO₂, NH, NMe ó NEt y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

R⁶ y R⁷, de forma conjunta representan también una cadena de alquileo con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, en donde 1-3 átomos de C pueden ser reemplazados por O, CO, S, SO, SO₂, NH, NR⁵, NCOR⁵ o NCOOR⁵,

- 10 Alk representa alqueno con 2-6 átomos de C,

Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituido por Hal, A, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nAr', (CH₂)_nHet', (CH₂)_nOA, (CH₂)_nOH, S(O)_mA, NO₂, (CH₂)_nNR⁶R⁷, NR⁵R⁶, CONR⁶R⁷, CONR⁵R⁶, SO₂NR⁶R⁷, SO₂NR⁵R⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷ y/o NR⁶SO₂R⁷,

- 15 Ar' representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, tri-sustituido por Hal, A, CN, fenilo, OA, OH, S(O)_mA, NO₂, NR⁶R⁷, NR⁵R⁶, CONR⁶R⁷, CONR⁵R⁶, SO₂NR⁶R⁷, SO₂NR⁵R⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷ y/o NR⁶SO₂R⁷,

Het representa un heterociclo mono- o bi-nuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, CN, Ar', Het', OA, OH, S(O)_mA, NO₂, NR⁶R⁷, NR⁵R⁶, CONR⁶R⁷, CONR⁵R⁶, SO₂NR⁶R⁷, SO₂NR⁵R⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷, NR⁶SO₂R⁷, =S, =NR⁸, =NR⁸R⁴ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

- 20 Het' representa un heterociclo mono- o bi-nuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por A, CN, Ar', OA, OH, S(O)_mA, NO₂, NR⁶R⁷, NR⁵R⁶, CONR⁶R⁷, CONR⁵R⁶, SO₂NR⁶R⁷, SO₂NR⁵R⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷, NR⁶SO₂R⁷, =S, =NR⁸, =NR⁸R⁴ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

R⁸ representa H o A,

- 25 R⁹ representa bencilo,

Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 0, 1 ó 2,

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

- 30 Se consideran preferentes los compuestos intermedios de la fórmula la,

en donde

R¹ representa alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C,

R² representa A, (CH₂)_nAr o (CH₂)_nHet,

R¹ y R², junto con el átomo de N al que están unidos, representan isoindolilo,

- 35 R³ representa Hal, OH, COOH, CONHA, CONAA', C≡CH, C≡C-CH₂OH, X-A, X-(CH₂)_nAr o X-(CH₂)_nHet, en donde X representa: un enlace u -O-,

R³ representa H,

- 40 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o por R⁴,

R⁴ representa COOR⁶, CN, CONR⁶R⁷ o NR⁶R⁷,

R⁶, R⁷, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o alquilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de C,

R⁹ representa bencilo,

5 Ar representa fenilo,

Het representa un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

10 Se consideran como especialmente preferentes aquellos compuestos intermedios de la fórmula Ia, en donde Het representa piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, morfolinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo no sustituido o mono-, di- o tri sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo), así como sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

Las representaciones de los radicales de la fórmula Ia se indican como del modo antes mencionado para los compuestos de la fórmula I.

15 Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados acordes a la invención pueden utilizarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte, la presente invención comprende también la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden ser derivadas de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos especializados conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos acordes a la invención, en su mayor parte, se producen de modo convencional. Siempre que el compuesto acorde a la invención contenga un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar una sal de adición básica correspondiente. Las bases de esta clase son, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; hidróxidos de metales de tierra alcalina como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se consideran igualmente las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I, las sales de adición ácida pueden formarse debido a que estos compuestos son tratados con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I figuran las siguientes:

20 acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

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

resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

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

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

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

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

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

Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de esta clase, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas figuran por ejemplo el bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, sal disódica, y trihidrocioruro, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.
35

Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" debe entenderse como un componente activo que contiene un compuesto acorde a la invención en forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal, en comparación con la forma libre del componente activo o de otra forma de sal del componente activo utilizada anteriormente, proporciona a la sustancia activa propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del componente activo puede también otorgar a este componente activo primero una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influenciar positivamente la farmacodinámica de este componente activo con respecto a su efectividad terapéutica en el organismo.
40

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

Puesto que la efectividad farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos acordes a la invención puede ser diferente, puede ser conveniente utilizar enantiómeros. En estos casos, el producto final o ya los productos intermedios pueden ser separados en compuestos enantioméricos a través de estrategias químicas o físicas conocidas por el experto, o pueden ser empleados directamente de ese modo en la síntesis.
50

En el caso de aminas racémicas, a partir de la mezcla, se forman diastereómeros a través de la reacción con un agente separador ópticamente activo. Como agentes separadores son apropiados por ejemplo los ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido

mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-protegidos (por ej. N-benzoil prolina o N-bencenosulfonil prolina) o los diferentes ácidos sulfónicos de alcanfor ópticamente activos. Se considera también como ventajosa una separación cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente separador ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono, o polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados, fijados en gel de sílice). Como eluyentes son adecuadas las mezclas de disolventes acuosas o alcohólicas, como por ejemplo hexano/isopropanol/acetnitrilo, por ejemplo en una proporción de 82:15:3.

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

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

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

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

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

De este modo, en el caso de una administración por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o una cápsula, los componentes de la sustancia activa pueden combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta lograr un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente triturado farmacéuticamente de forma similar, por ejemplo con un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo almidón o manitol. Eventualmente pueden agregarse también aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se preparan realizando una mezcla en polvo tal como se describió más arriba y llenando con ella cápsulas de gelatina moldeada. Antes del proceso de llenado, a la mezcla en polvo se pueden agregar deslizantes y lubricantes, como por ejemplo ácido silícico, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. En caso necesario, puede añadirse también un agente disgregante o un agente solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de ingerir la cápsula.

Además, en caso de que sea necesario o si así se lo desea, pueden incorporarse a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes o colorantes. Entre los aglutinantes adecuados figuran el almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta lactosa, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo goma arábica, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosis figuran el oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, entre otros. Entre los agentes disgregantes, de forma no restrictiva, figuran el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o comprimiendo en seco una mezcla en polvo, añadiendo un lubricante y un agente disgregante y comprimiendo todo. Una mezcla en polvo se prepara mezclando de forma adecuada un compuesto triturado con un diluyente o con una base, tal como se describió anteriormente y, eventualmente, con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, con un alginato, gelatina o polivinil

5 pirrolidón, con un retardador de disolución, como por ejemplo parafina, con un acelerador de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolinita o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada por ejemplo humedeciendo un aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones a base de celulosa o materiales de polímeros, y prensándola a través de un tamiz. De forma alternativa con respecto a la granulación, la mezcla en polvo puede ser procesada por una pastilladora, donde se producen grumos conformados de forma irregular que se rompen en gránulos. Los granulados pueden ser lubricados agregando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir que se adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada es entonces prensada para formar los comprimidos. Los compuestos acordes a la invención pueden ser combinados también con un vehículo inerte de flujo libre y ser entonces prensados directamente para formar comprimidos sin la realización del paso de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos se les puede agregar colorantes para poder diferenciar entre unidades de dosis diferentes.

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

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

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

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

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

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

45 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos, por ejemplo de la boca y de la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como cremas o pomadas tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, el componente activo puede ser empleado con una base de crema parafínica o que pueda mezclarse con agua. De forma alternativa, el componente activo puede ser formulado para formar una crema con una base de crema de agua en aceite o una base de aceite en agua.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

50 Los agentes antineoplásticos, preferentemente, se seleccionan de las siguientes clases:

antraciclina, sustancia medicinal de la vinca, mitomicina, bleomicina, nucleósidos citotóxicos, epotilona, discodermolida, pteridina, etamsilat y podofilotoxina.

Con respecto a las clases mencionadas, se consideran especialmente preferentes, por ejemplo, la carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, dicloro metotrexato, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluoruracil, 6-mercaptapurina, gemcitabina, citosina arabinosida, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina, como por ejemplo etoposida, fosfato de etoposida o teniposida, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina y paclitaxel. Otros agentes antineoplásicos preferentes son seleccionados del grupo de la estramustina, carboplatina, ciclofosfamida, bleomicina, gemcitabina, ifosamida, melfalán, hexametilmelamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, CPT-11, topotecán, arabinosilcitosina, bicalutamida, flutamida, leuprolide, indol derivados de piridobenzó, interferonas e interleuquinas.

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

(a) una cantidad efectiva de un compuesto conforme a la invención y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción,

y

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

El conjunto comprende recipientes adecuados, como cajas o cajas de cartón, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede por ejemplo comprender ampollas separadas en las cuales respectivamente, disuelta o de forma liofilizada se encuentra presente una cantidad efectiva de un compuesto conforme a la invención y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

UTILIZACIÓN

Los presentes compuestos son adecuados como componentes activos farmacéuticos para mamíferos, en especial para seres humanos, en el tratamiento de enfermedades en las cuales la HSP90 desempeña un rol fundamental.

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

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

Los compuestos acordes a la invención pueden detener el crecimiento del cáncer, de células tumorales y de metástasis tumoral y, por lo tanto, son apropiados para la terapia de tumores.

La presente invención comprende además la utilización de los compuestos acordes a la invención y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para proteger a las células normales

contra la toxicidad ocasionada por la quimioterapia, así como para el tratamiento de enfermedades, en las cuales el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación es un factor causal principal, como por ejemplo en el caso de tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer.

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

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

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

Procedimiento de prueba para la medición de inhibidores de la HSP90

30 El enlace de la geldamicina o de la 17- alilamino-17-demetoxi-geldanamicina (17AAG) y su inhibición competitiva en HSP90 puede ser utilizado para determinar la actividad inhibitoria de los compuestos acordes a la invención (Carreras y otros, 2003, Chiosis y otros, 2002). En casos particulares se utiliza un ensayo de unión radioligante. Como radioligante se utiliza 17- alilamino geldanamicina, [3H]17AAG, marcada con tritio. Este ensayo de unión de filtro permite una búsqueda dirigida hacia los inhibidores que interfieren con el punto de unión del ATP.

Material

35 HSP90 α humana recombinante (E. coli exprimida, 95% de pureza); [3H]17AAG (17-allilamino-geldanamicina, [allilamino-2,3-³H. Actividad específica: 1,11x10¹² Bq/mmol (Moravek, MT-1717); Tampón de filtrado HEPES (50 mM HEPES, pH 7,0, 5mM MgCl₂, BSA 0,01 %) multimonitor-FB (1 μ m) placa de microtitulación (Millipore, MAFBNOB 50).

Método

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

40 La prueba es realizada bajo las siguientes condiciones:

Temperatura de reacción 22 °C

Tiempo de reacción: 30 min, agitar a 800 upm

Volumen de la prueba: 50 μ l

Concentraciones finales:

45 50 mM HEPES-HCl, pH7,0, 5 mM MgCl₂, 0,01 % (w/v) BSA

HSP90: 1,5 μ g/ensayo

[3H]17AAG: 0,08 μ M.

Al finalizar la reacción, el líquido sobrenadante en la placa microtituladora es aspirado con la ayuda de un conjunto de tubos de vacío (Multiscreen Separation System, Millipore) y el filtro es lavado dos veces. Las placas microtituladoras son medidas en un contador beta (Microbeta, Wallac) con centelleador (Microscint 20, Packard).

- 5 En base a los valores por "conteo por minuto"- se determina el % del control y, en base a ello, se calcula el valor IC-50 de un compuesto.

Tabla I

Inhibición de la HSP90 a través de algunos compuestos representativos de la fórmula I, acordes a la invención	
Compuestos de la fórmula I	IC ₅₀
Nº	
"A1"	A
"A2"	A (no acorde a la invención)
"A3"	A
"A6"	A
"A7"	A
"A8"	A
"A32"	A
"A33"	A
"A34"	A
"A35"	A
"A38"	A
"A39"	A
"A40"	A
"A41"	A
"A42"	A
"A43"	A
"A44"	A
"A45"	A
"A46"	A
"A47"	A
"A48"	A

Inhibición de la HSP90 a través de algunos compuestos representativos de la fórmula I, acordes a la invención	
Compuestos de la fórmula I	IC ₅₀
Nº	
"A49"	A
IC ₅₀ : 10 nM – 1 µM = A 1 µM – 10 µM = B > 10 µM = C	

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

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

10 Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características: Fuente de iones: electrospray (modo positivo); exploración con escáner 100-1000 m/z; fragmento-tensión: 60 V; gas-temperatura: 300°C, DAD: 220 nm.

Tasa de flujo: 2,4 ml/Min. El fragmento utilizado, después del DAD, redujo la tasa de flujo para MS a 0,75ml/Min.

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6

Disolvente: LiChrosoly-Qualität de la empresa Merck KGaA

15 Disolvente A: H₂O (0,01% TFA)

Disolvente B: ACN (0.008% TFA)

Gradiente:

20% B →100% B: 0 min a 2,8 min

100% B: 2,8 min a 3,3 min

20 100%B →20%B: 3,3 min a 4 min

Gradiente polar:

5% B →100% B: 0 min a 3,0 min

100% B: 3,0 min a 3,3 min

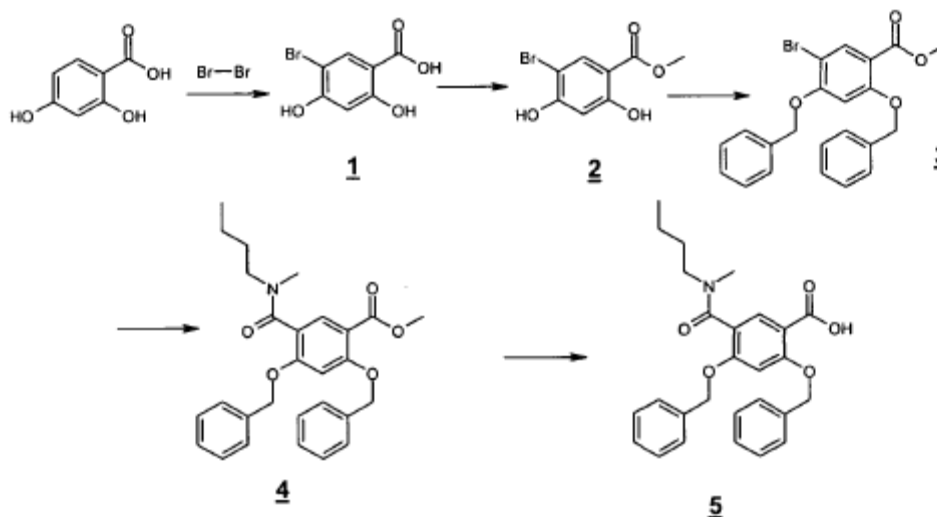
100%B →20%B: 3,3 min a 4 min

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

EJEMPLOS

Síntesis de compuestos iniciales

Producción de 5-[(N-metil-N-butil-amino)carbonil]-2,4-bis-benciloxi-ácido benzoico (5):



5-bromo-2,4-dihidroxi-ácido benzoico (1): 3,55 kg de 2,4-dihidroxi ácido benzoico se disuelven en 30 l de ácido acético. A continuación, a 15°C, se agrega mediante goteo una solución de 1060 ml de bromo en 10 l de ácido acético durante un período de 8 horas. Después se continúa agitando durante la noche a 20°C, se concentra en vacío, el residuo cristalino se suspende en 20 l de diclorometano y se agita durante 1 hora. La filtración y el secado al aire libre dan como resultado 4,9 kg de producto crudo blanco. La recrystalización a partir de 30 l de tolueno/acetronitrilo (1:1), después del secado, da como resultado 3,549 kg (66% de rendimiento) de 5-bromo-2,4-dihidroxi ácido benzoico (F. 210-211.5°; MW 233.0).

5-bromo-2,4-dihidroxi-éster metílico de ácido benzoico (2): 8,9 kg de 5-bromo-2,4-dihidroxi-ácido benzoico se disuelven en 70 l de metanol y se calientan a 55°C. A continuación se adicionan 800 ml de ácido sulfúrico (w=95-98%) y se agita durante 4 días con un reflujo leve, donde diariamente se agregan otros 500 ml de ácido sulfúrico (w=95-98%) (3 veces). La mezcla de reacción se mezcla con una solución refrigerada (5°C) de 9 kg de bicarbonato de sodio en 100 l de agua. La filtración y el secado en vacío a 50°C dan como resultado 7,87 kg (83%) de 5-bromo-2,4-dihidroxi-éster metílico de ácido benzoico (cristales blancos), MW 247.1.

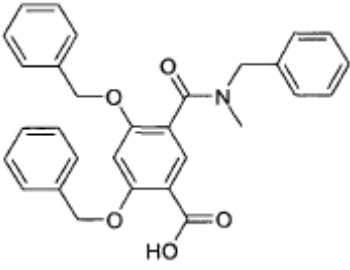
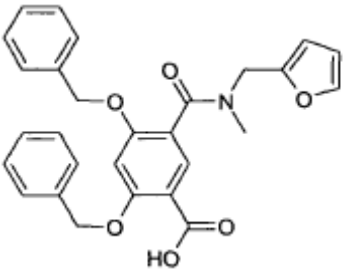
2,4-bis-benciloxi-5-bromo-éster metílico de ácido benzoico (3): 7,86 kg de 5-bromo-2,4-dihidroxi-éster metílico de ácido benzoico y 9,65 kg de carbonato de potasio se suspenden a 0°C en 100 l de acetronitrilo. A continuación se calienta a 80°C y durante un período de 40 min se agregan 7575 ml de bromuro de bencilo mediante un embudo de adición. Se filtra después de agitar durante la noche a 80°C y el filtrado recolectado se concentra en vacío: 12,95 kg (95%) de 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-éster metílico de ácido benzoico (cristales levemente amarillos); MW 427.3.

5-[(N-metil-N-butil-amino)carbonil]-2,4-bis-benciloxi-éster metílico de ácido benzoico (4): Una solución de 55,3 g (129,4 mmol) de 2,4-bis-benciloxi-5-bromo-éster metílico de ácido benzoico, 2,1 g (2,6 mmol) de (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno) paladio(II)-cloruro, 2,9 l de monóxido de carbono, 17,7 g (101,2 mmol) de trietilamina, 13,8 g (155,2 mmol) de N-metilbutilamina en 1 l de THF se trata en un autoclave durante 20 horas a 120°C y 5-10 bar. Seguidamente, la solución obtenida es concentrada y cristalizada a partir de etanol. 59 g (98%) de 5-[(N-metil-N-butil-amino)carbonil]-2,4-bis-benciloxi-éster metílico de ácido benzoico; MW 461.6.

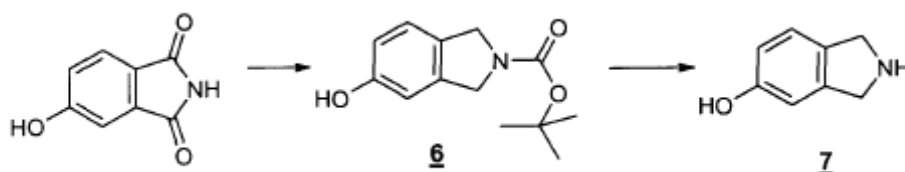
5-[(N-metil-N-butil-amino)carbonil]-2,4-bis-benciloxi-ácido benzoico (5): 59 g (127,8 mmol) de 5-[(N-metil-N-butil-amino)carbonil]-2,4-bis-benciloxi-éster metílico de ácido benzoico se disuelven en 200 ml de THF y se agregan a una solución de 100 g (4,2 mol) de hidróxido de litio en 300 ml de agua y 150 ml de metanol. Se agita 12 horas a 22°C, se diluye con 250 ml de dietil éter y se acidifica con 1 N ácido clorhídrico. La fase orgánica se separa y se lava 3 veces, cada vez con 100 ml de N ácido clorhídrico, se seca mediante sulfato de sodio y se concentra. El producto crudo (80 g) así obtenido se cristaliza desde acetato de etilo: 33 g (57,7%) de 5-[(N-metil-N-butil-amino)carbonil]-2,4-bis-benciloxi-ácido benzoico (cristales blancos); MW 447.5;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁, 90°C): δ[ppm] 7.579-7.318 (m, 11 H), 7.005-6.976 (m, 1 H), 5.279-5.219 (m, 4H), 3.658-3.058 (m, 2H), 2.908-2.729 (m, 3H), 1.424-1.351 (m, 2H), 1.209-1.018 (m, 2H), 0.805-0.646 (m, 3H).

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

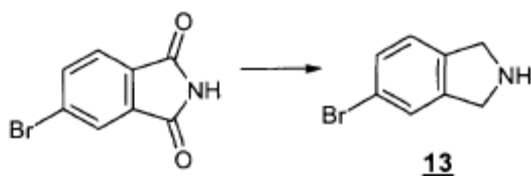
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
	 <p>5-[(N-metil-N-bencil-amino)carbonil]-2,4-bis-benciloxi-ácido benzoico</p>		
	 <p>5-[(N-metil-N-[metilen-2-furil]-amino)carbonil]-2,4-bis-benciloxi-ácido benzoico</p>		
	5-[(N-metil-N-propil-amino)carbonil]-2,4-bis-benciloxi-ácido benzoico		
	5-[(N-metil-N-etil-amino)carbonil]-2,4-bis-benciloxi-ácido benzoico		

Producción de 2,3-dihidro-5-hidroxi-1H-isoindol (**7**):



- 5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico-terc.-butil éster (**6**): A 20,4 g (125 mmol) de hidroxi-isoindol-1,3-diona en 300 ml de THF (seca) se agregan a modo de goteo 750 ml de una solución de 1 M borano-THF, a -5°C durante un período de 60 min. A continuación se agita 2 horas a 22°C y después 16 horas a 80°C. Se enfría hasta alcanzar 0°C, previamente se mezcla lentamente con 100 ml de metanol (¡exotérmico!) y 100 ml de 2M ácido clorhídrico. La mezcla así obtenida se agita 3 horas a 80°C, se enfría a 22°C y se mezcla con 100 ml de agua. La solución acuosa se extrae 3 veces, cada vez con 150 ml de diclorometano. A esa solución acuosa se agregan 27,8 g (125 mmol) de di-terc. butildicarbonato y 12,6 g (125 mmol) de trietilamina y se agita 30 min a 22°C. Seguidamente se extrae 3 veces, cada vez con 100 ml de diclorometano, las fases orgánicas se secan mediante sulfato de sodio, se separan por filtración y el filtrado se concentra en vacío hasta desecarse. La trituración con petroléter da como resultado 6,7 g (22%) de cristales de color beige claro; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁, 90°C): δ[ppm] 7.093 (m, 1 H), 6.709 (m, 2H), 4.486 (m, 4H), 1.457 (s, 9H); MW 235.3.
- 15 2,3-dihidro-5-hidroxi-1H-isoindol hidrocloreto (**7**): 2 g (235,3 mmol) de 5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico-terc. butil éster se disuelven en 20 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después de 1 hora a 22°C se concentra en vacío hasta desecarse. Los cristales blancos obtenidos (1,4 g (96%) MW 171.6) se utilizan en las siguientes reacciones sin una purificación adicional.

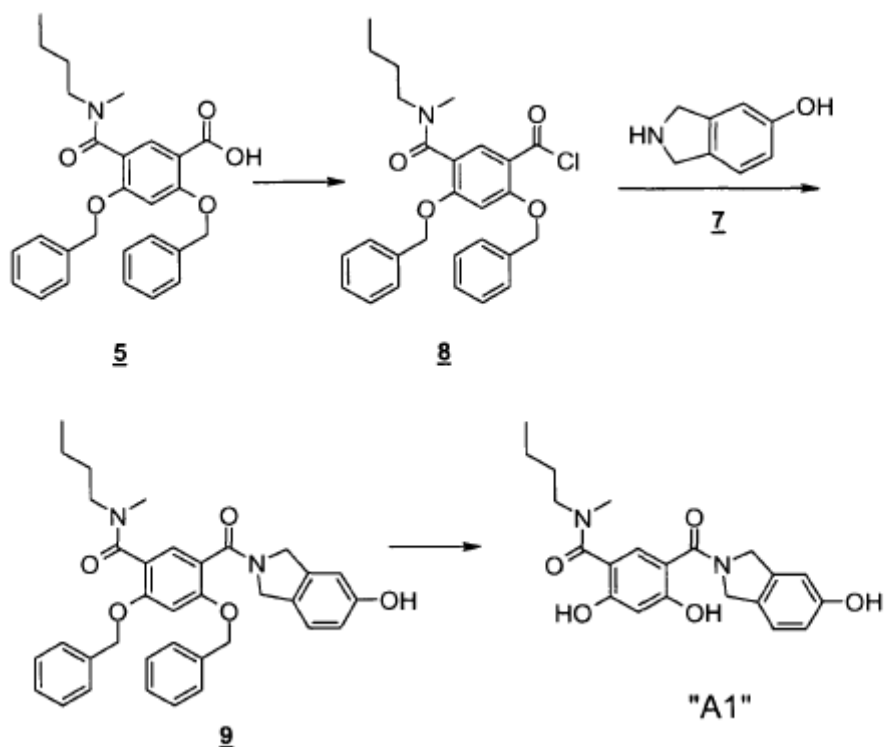
Producción de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (13):



5 A 42,5 g (188 mmol) de bromo-isoindol-1,3- diona en 300 ml de THF (seca) se agregan a modo de goteo 564,2 ml de una solución de 1 M borano-THF, a -5°C durante un período de 60 min. A continuación se agita 2 horas a 22°C y después 16 horas a 80°C. Se enfría hasta alcanzar 0°C, previamente se mezcla lentamente con 200 ml de metanol (¡exotérmico!) y 200 ml de 2M ácido clorhídrico. La mezcla así obtenida se agita 3 horas a 80°C, se enfría a 22°C y se mezcla con 100 ml de agua. La solución acuosa se extrae 3 veces, cada vez con 150 ml de diclorometano, se seca mediante sulfato de sodio, se filtra y se concentra hasta desecarse. 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol; rendimiento 15,4 g de "13" (41,3%); MW 198.06; Rt 1.099 min (método "polar").

10 Ejemplo 1:

Producción de N-butil-2,4-dihidroxi-5-(5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-N-metil-benzamida ("A1")



1.1 2,4-bis-benciloxi-N-butil-5-(5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-N-metil-benzamida (9):

15 A una suspensión de 2,06 g (4,6 mmol) de 2,4-bis-benciloxi-5-[(N-metil-N-butil-amino)carbonil]-ácido benzoico (5) en 20 ml de THF (seco) se agregan 652,9 μ l (9 mmol) de cloruro de tionilo y se agita durante 15 min a 22°C. A continuación se añaden 10 ml de tolueno y se concentra en vacío a 40°C hasta desecarse. El residuo se disuelve en 20 ml de THF y se agrega a una suspensión de 800 mg (4,661 mmol) de 2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ol hidrocioruro en 30 ml de diclorometano, 5 ml de THF y 1,7 ml (10 mmol) de N-etildiisopropilamina. Después de 2 horas a 22°C se concentra y se cromatografía mediante una columna RP18. Después de concentrar en vacío hasta desecar se obtienen 1,4 g (54%) de 2,4-bisbenciloxi- N-butil-5-(5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-N-metil-benzamida

20 como cristales de color beige, MW 564.7; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$): δ [ppm] 7.365-6.924 (m, 11 H), 6.735-6.574 (m, 2H), 5.230-5.180 (m, 4H), 4.704-4.666 (m, 2H), 4.480-4.431 (m, 2H), 3.072 (m, 2H), 2.905-2.757 (m, 3H), 1.394 (m, 2H), 1.209-1.053 (m, 2H), 0.791-0.653 (m, 3H); MW 564.7.

1.2 N-butil-2,4-dihidroxi-5-(5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-N-metil-benzamida ("A1"):

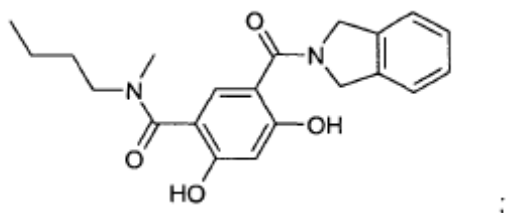
5 A 200 mg (0,354 mmol) de 2,4-bis-benciloxi-N-butil-5-(5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindole-2-carbonil)-N-metilbenzamida en un autoclave se agregan 10 ml de THF, 200 mg de Pd-C-5% (50,5% H₂O) y 15,884 ml (0,708 mmol) de hidrógeno, y se agita 20 horas a 22°C. La filtración, la siguiente concentración y la cromatografía del residuo dan como resultado 75 mg (55,1 %) de N-butil-2,4-dihidroxi-5-(5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-N-metilbenzamida "A1";

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d1): δ [ppm] 7.188-7.047 (m, 2H), 6.781-6.660 (m, 2H), 6.520-6.428 (m, 1 H), 4.750-4.634 (m, 4H), 3.328 (bs, 2H), 2.910 (s, 3H), 1.562-1.480 (m, 2H), 1.299-1.203 (m, 2H), 0.893-0.823 (m, 3H); MW 384.4.

10 **Ejemplo 2 (no acorde a la invención)**

De forma análoga al ejemplo 1 se obtiene el compuesto

N-butil-2,4-dihidroxi-5-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-N-metil-benzamida ("A2")

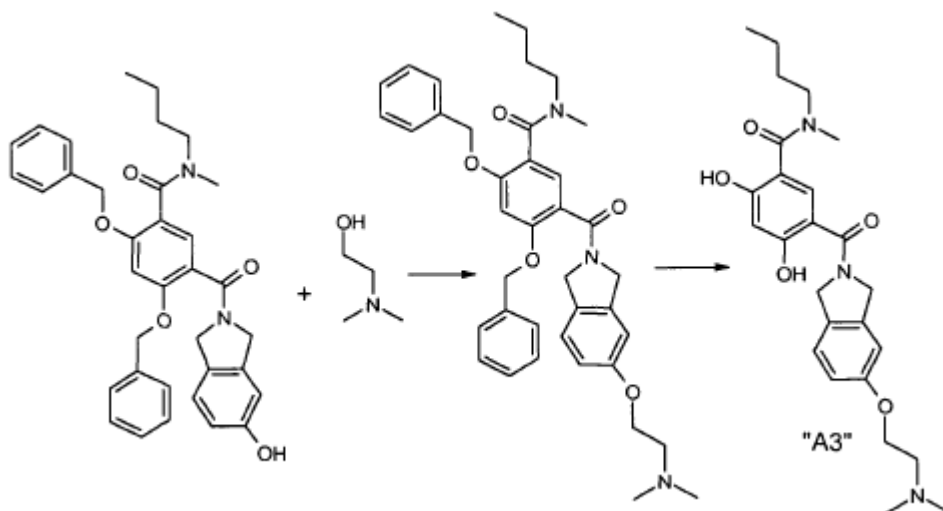


MW 368.4, Rt 2.046 min;

15 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d1): δ [ppm] 7.412-7.217 (m, 5H), 6.589 (s, 1 H), 4.921-4.819 (m, 4H), 3.389 (bs, 2H), 2.966 (s, 3H), 1.609-1.507 (m, 2H), 1.359-1.249 (m, 2H), 0.900-0.861 (m, 3H).

Ejemplo 3

Producción de N-butil-5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida ("A3")



20

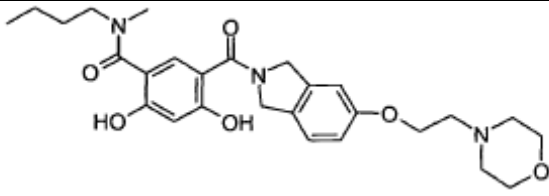
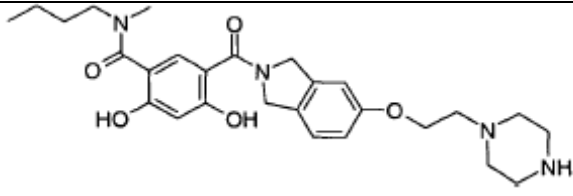
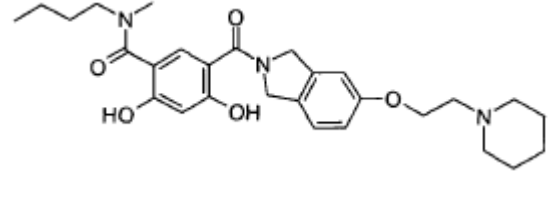
3.1 Producción de 2,4-bis-benciloxi-N-butil-5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4- dihidroxi-N-metil-benzamida: 190 mg (0,336 mmol) de N-butil-2,4-dihidroxi-5-(5-hidroxi-1,3-dihidroisoindole-2- carbonil)-N-metil-benzamida, 68 µl (0,672 mmol) de 2-(dimetilamino)-etanol y 300 mg (0,840 mmol) de trifenilfosfina unida con polímeros (3 mmol/g) se suspenden en 5 ml de THF. A esa suspensión se agregan 223 mg (0,941 mmol) de di-terc. butilazodicarboxilato. Se agita 12 horas a 22°C y se succiona mediante diatomita. El filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía. Después de concentrar en vacío hasta desecar se obtienen 186 mg (86,9%) de 2,4-

25

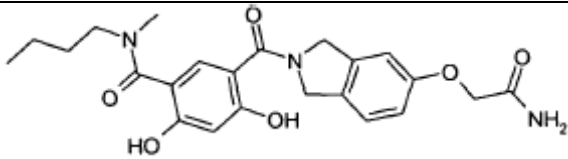
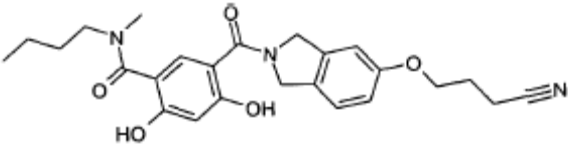
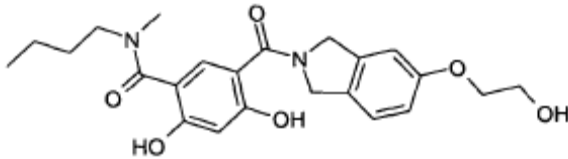
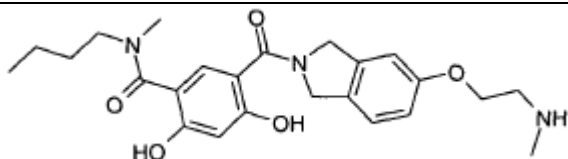
bis-benciloxi-N-butil-5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil- benzamida, MW 635.8; Rt 1.487 min.

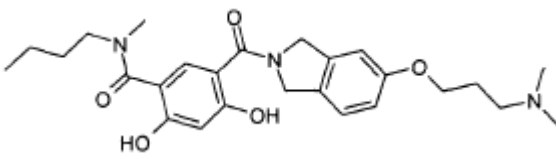
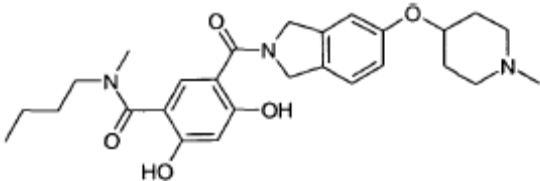
- 5 3.2 Producción de "A3": Este producto se obtiene de forma análoga a N-butil-2,4-dihidroxi-5-(5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-N-metil-benzamida ("A1") a través de la disociación de los grupos de protección bencilo. Rendimiento: 79 mg (22,1%) de N-butil-5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindole-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida ("A3"); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁, 90°): δ [ppm] 7.269 (d, 1H), 7.158 (s, 1 H), 7.002 (s, 1 H), 6.946 (m, 1 H), 6.488 (s, 1 H), 4.775 (m, 4H), 4.335 (t, 2H), 3.532 (t, 2H), 3.338 (t, 2H), 2.915 (s, 3H), 2.902 (s, 6H), 1.534 (m, 2H), 1.275 (m, 2H), 0.865 (t, 3H); MW 455.6.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A4"	N-butil-5-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-N-metil-benzamida		
"A5"	N-butil-5-[5-(3-ciano-propoxi)-1,3-dihidroisoindol-2- carbonil]-N-metil-benzamida		
"A6"	 <p>N-butil-N-metil-5-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil]-benzamida</p>	1,280 (polar)	498,59
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d ₁): δ [ppm] 8.076 (s, 1H), 7.087 (s, 1H), 7.282-6.922 (m, 2H), 6.494 (s, 1H), 4.791-4.667 (m, 4H), 4.333 (m, 2H), 3.955 (m, 2H), 3.721 (m, 2H), 3.573-3.491 (m, 4H), 3.299-3.189 (m, 4H), 2.874 (s, 3H), 1.482 (m, 2H), 1.216 (m, 2H), 0.817 (t, 3H)			
"A7"	 <p>N-butil-N-metil-5-[5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil]-benzamida</p>	1,205 (polar)	497,61
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d ₁): δ [ppm] 8.057 (s, 1H), 7.099 (s, 1H), 7.266-6.925 (m, 2H), 6.499 (s, 1H), 4.828-4.677 (m, 4H), 4.339 (m, 2H), 3.677-3.298 (m, 12H), 2.875 (s, 3H), 1.478 (m, 2H), 1.212 (m, 2H), 0.810 (t, 3H)			
"A8"	 <p>N-butil-N-metil-5-[5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil]-benzamida</p>	1,411 (polar)	496,62
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d ₁): δ [ppm] 8.082 (s, 1H), 7.084 (s, 1H), 7.274-6.922 (m, 2H), 6.492 (s, 1H), 4.797-4.673 (m, 4H), 4.315 (m, 2H), 3.506 (m, 4H), 3.300-3.161 (m, 2H), 3.003 (m, 2H), 2.874 (s, 3H), 1.808 (m, 2H), 1.706-1.374 (m, 6H), 1.218 (m, 2H), 0.816 (t, 3H)			

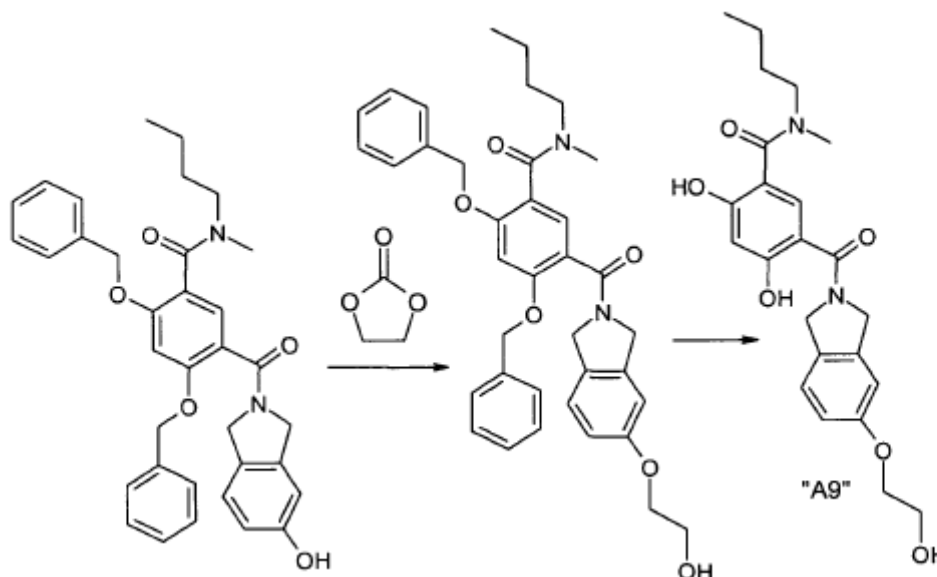
ES 2 532 853 T3

Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A32"	 <p>N-butil-5-(5-carbamoyloxy-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil)-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida</p>	1,488 (polar)	442,48
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ / 90°C): δ [ppm] 7.228 (d, 1H), 7.185 (s, 1H), 6.952 (s, 1 H), 6.917 (s, 1H), 6.496 (s, 1H), 4.774 (m, 4H), 4.426 (s, 2H), 3.350 (t, 2H), 2.928 (s, 3H), 1.541 (m, 2H), 1.280 (m, 2H), 0.867 (t, 3H)			
"A33"	 <p>N-butil-5-[5-(3-ciano-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida</p>	1,483	452,51
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d1): δ [ppm] 7.276-7.153 (m, 2H), 6.931-6.907 (m, 2H), 6.551 (s, 1H), 4.773 (m, 4H), 4.068 (bs, 2H), 3.357 (bs, 2H), 2.934 (s, 3H), 2.653 (bs, 2H), 2.074 (m, 2H), 1.544 (m, 2H), 1.272 (bs, 2H), 0.874 (m, 3H)			
"A34"	 <p>N-butil-2,4-dihidroxi-5-[5-(2-hidroxi-etoxi)-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil]-N-metil-benzamida</p>	1,071	429,48
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d1): δ [ppm] 7.210-7.093 (m, 2H), 6.933-6.860 (m, 2H), 6.491 (s, 1H), 4.708 (m, 4H), 4.450 (s, 1H), 3.949 (bs, 2H), 3.704 (bs, 2H), 2.877 (s, 3H), 1.483 (m, 2H), 1.336 (m, 2H), 1.209 (m, 2H), 0.815 (m, 3H)			
"A35"	 <p>N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-[5-(2-metilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-benzamida</p>	0,792	442,53
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d1): δ [ppm] 7.223 (d, 1H), 7.084 (s, 1H), 7.002-6.913 (m, 2H), 6.505 (s, 1H), 4.724 (m, 4H), 4.198 (t, 2H), 3.534 (t, 2H), 3.339 (t, 2H), 2.875 (s, 3H), 2.631 (s, 3H), 1.482 (m, 2H), 1.218 (m, 2H), 0.817 (t, 3H)			

Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A36"	 <p>N-butil-5-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida</p>	0,927 (polar)	470,58
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ / 80°C): δ [ppm] 7.247 (d, 1H), 7.113 (s, 1H), 6.950 (s, 1H), 6.901-6.881 (m, 1H), 6.512 (s, 1H), 4.745 (d, 4H), 4.082 (t, 2H), 2.906 (s, 3H), 2.794 (s, 6H), 2.181-2.125 (m, 2H), 1.557-1.498 (m, 2H), 1.307-1.234 (m, 2H), 0.867 (t, 3H)			
"A37"	 <p>N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-benzamida</p>	1,358 (polar)	482,59

Ejemplo 4

Producción de N-butil-5-[5-(2-hidroxi-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida ("A9")



5

4.1 2,4-bis-benciloxi-N-butil-5-[5-(2-hidroxi-etoxi)-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metilbenzamida:

A una solución de 102 mg (0,18 mmol) de N-butil-2,4-dihidroxi-5-(5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-N-metil-benzamida en 3 ml de acetonitrilo se agregan 249,8 mg (1,807 mmol) de carbonato de potasio y 31,7 mg (0,36 mmol) de carbonato de etileno. La suspensión se agita 16 horas a 80°C, se enfría a 22°C y se filtra. El residuo se lava con acetonitrilo y los filtrados combinados se concentran en vacío hasta desecarse. 105 mg (98,9%) de 2,4-bis-

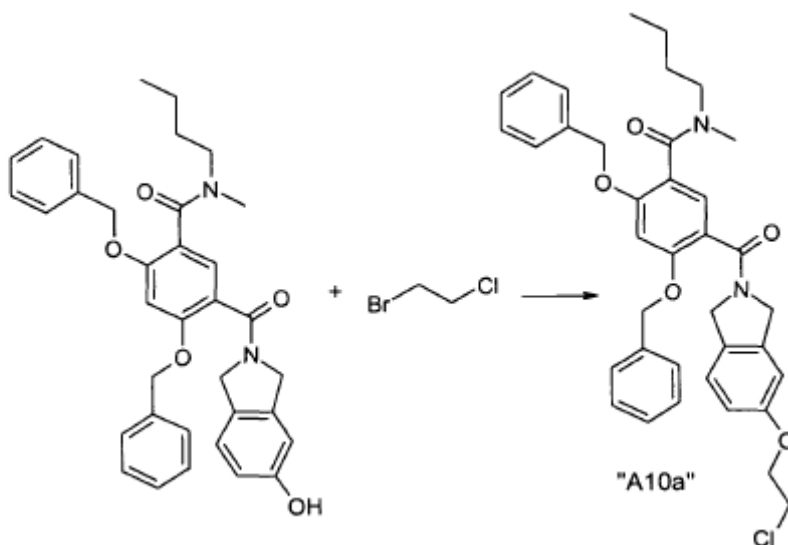
10

benciloxi-N-butil-5-[5-(2-hidroxi-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida, MW 608.7; Rt 1.950 min.

5 4.2 A través de la disociación de los grupos de protección bencilo, de forma análoga al ejemplo 1.2, a partir de 2,4-bis-benciloxi-N-butil-5-[5-(2-hidroxi-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida, se obtiene el compuesto "A9"; MW 455.6.

Ejemplo 5

Producción de 2,4-bis-benciloxi-N-butil-5-[5-(2-cloro-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida ("A10a")



10

A una solución de 400 mg (0,708 mmol) de 2,4-bis-benciloxi-N-butil-2,4-dihidroxi-5-(5-hidroxi-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil)-N-metil-benzamida en 3 ml de acetonitrilo se agregan 235 mg (1,7 mmol) de carbonato de potasio y 580 μ l (7 mmol) de 1-bromo-2-cloroetano. La suspensión se agita 16 horas a 80°C, se enfría a 22°C y se filtra. El residuo se lava con acetonitrilo y los filtrados combinados se concentran en vacío hasta desecarse. 408 mg (92%) de 2,4-bis-benciloxi-N-butil-5-[5-(2-cloro-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida

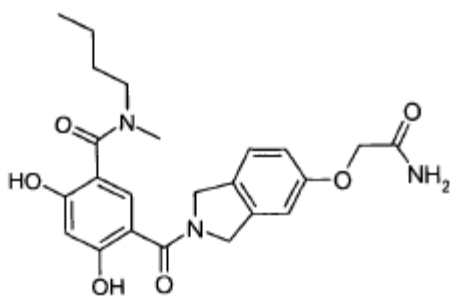
15

("A10a"), MW 627.2; Rt 2.371 min.

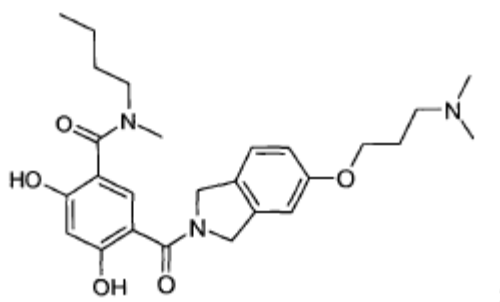
Ejemplo 6

De forma análoga a la producción de "A3" se obtienen los siguientes compuestos

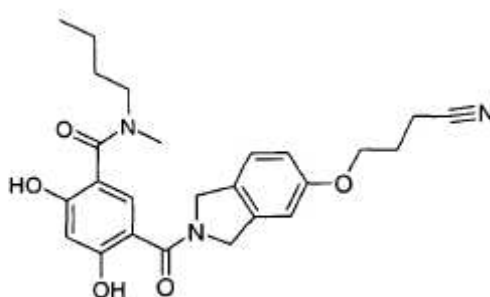
20 N-butil-5-(5-carbamoilmetoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-N-metil-benzamida ("A11"), MW 441.5, Rt 1.488 min (método "polar"),



N-butil-5-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-N-metil-benzamida ("A12"), MW 469.6,

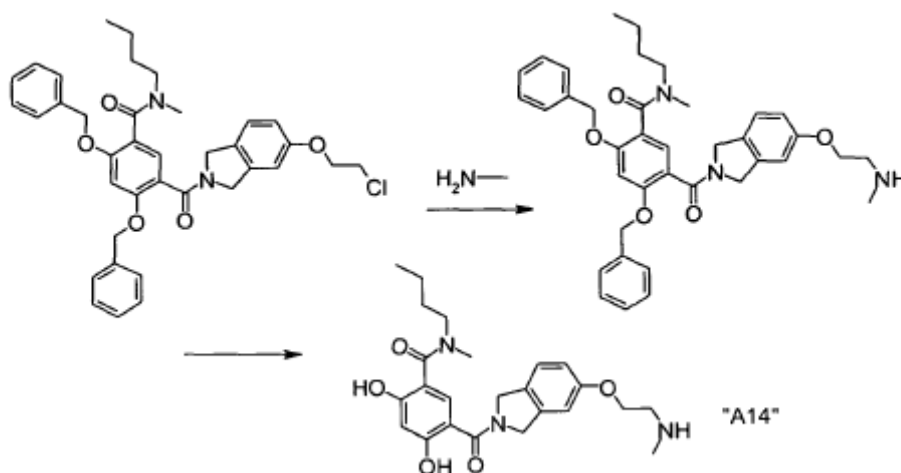


N-butil-5-[5-(3-ciano-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-N-metil-benzamida ("A13"), MW 451.5,



5 Ejemplo 7

Producción de N-butil-5-[5-(2-metilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida ("A14")

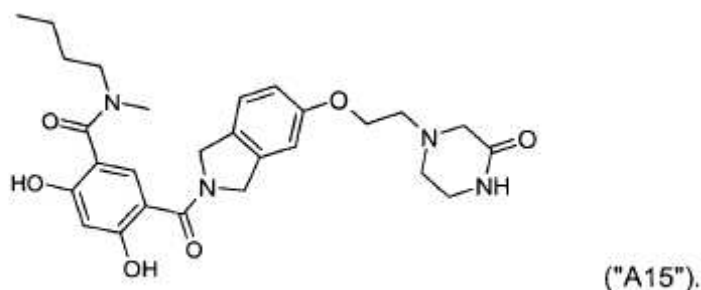


7.1 A una solución de 102 mg (0,18 mmol) de 2,4-bis-benciloxi-N-butil-5-[5-(2-cloro-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida ("A10a") en 3 ml de acetonitrilo se agregan 235 mg (1,7 mmol) de carbonato de potasio y 67,5 mg (1 mmol) de hidrocloreuro de metilamina. La suspensión se agita 16 horas a 80°C, se enfría a 22°C y se filtra. El residuo se lava con acetonitrilo y los filtrados combinados se concentran en vacío hasta desecarse: 105 mg (98,9%) de 2,4-bis-benciloxi-N-butil-5-[5-(2-hidroxi-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida, rendimiento 112 mg (73%); MW 621.8; Rt 1.610 min.

7.2 A través de la disociación de los grupos de protección bencilo, se obtiene a partir de ello N-butil-5-[5-(2-metilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida ("A14"), MW 441.5.

Ejemplo 8

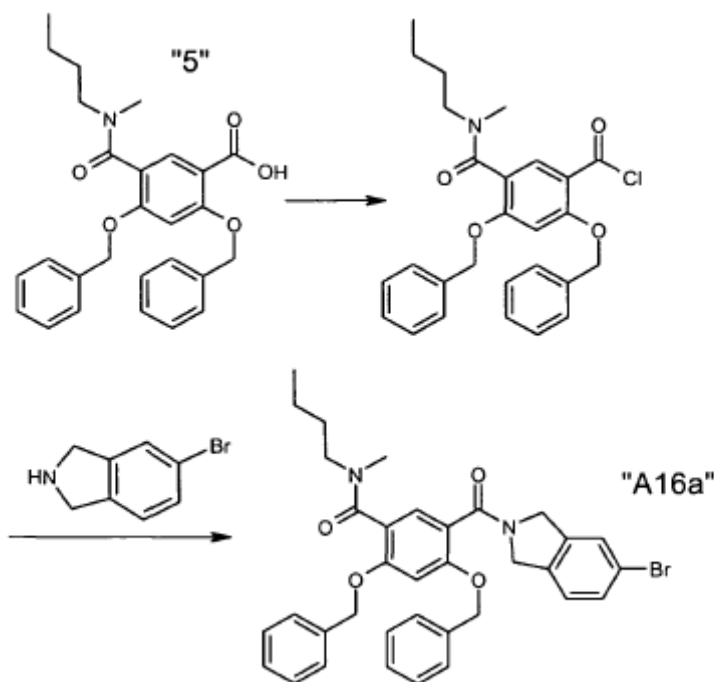
De forma análoga, a través de la reacción de "A10a" con piperazin-2-ona mediante 2,4-bis-benciloxi-N-butil-N-metil-5-{5-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-1,3-ihidro-isoindol-2-carbonil}-benzamida se obtiene el compuesto N-butil-N-metil-5-{5-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-1,3-ihidro-isoindol-2-carbonil}-benzamida ("A15")



5

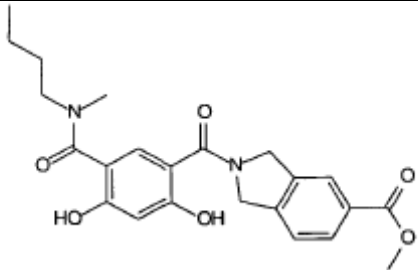
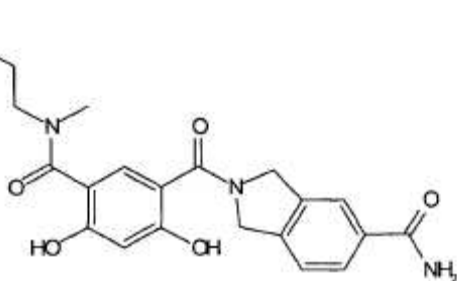
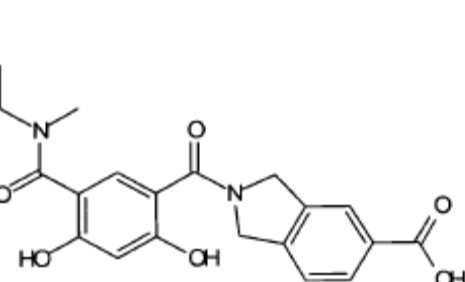
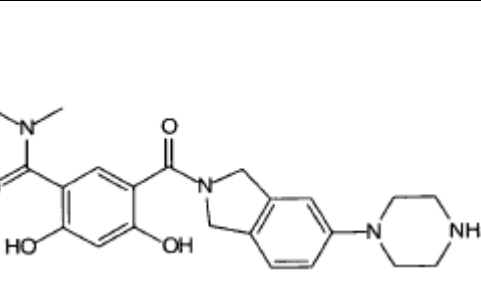
Ejemplo 9

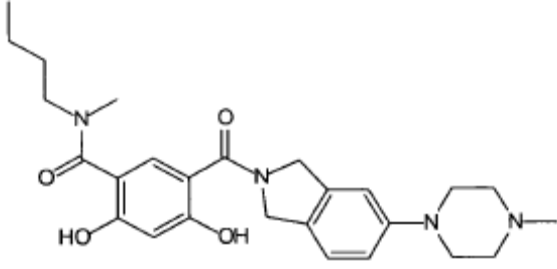
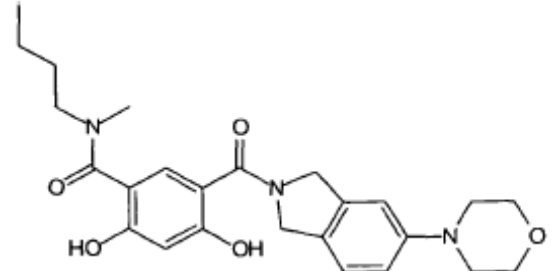
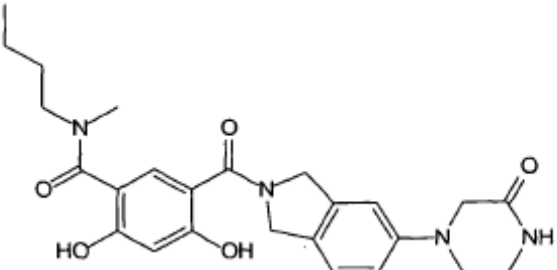
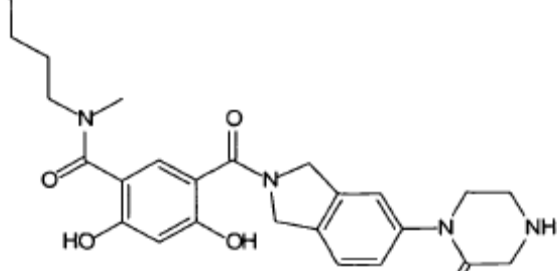
Producción de 2,4-bis-benciloxi-N-butil-2,4-dihidroxi-5-(5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-N-metil-benzamida ("A16a")

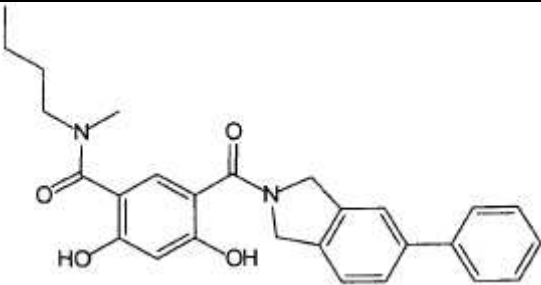
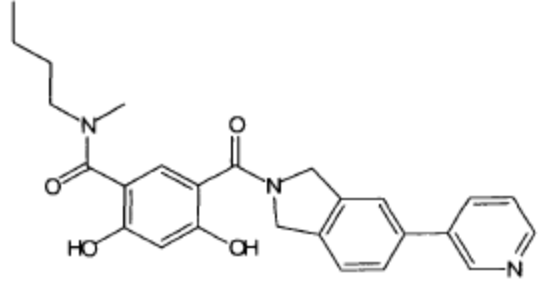
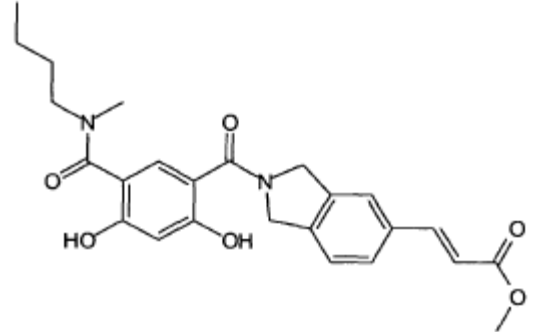
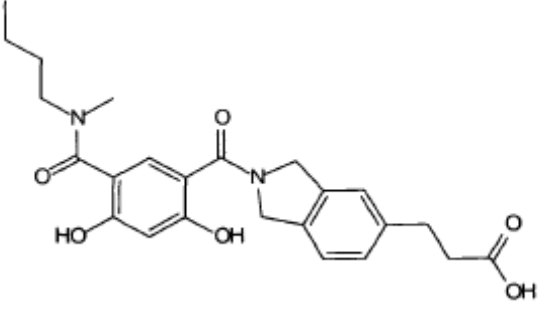


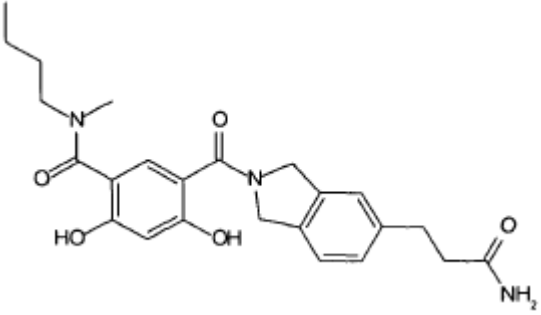
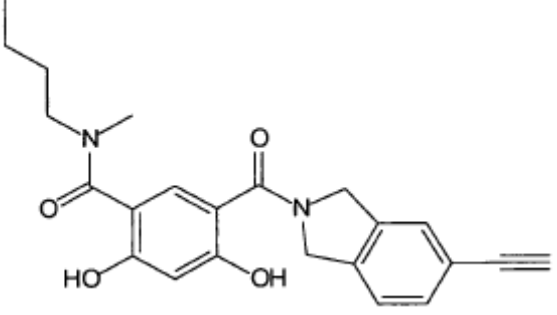
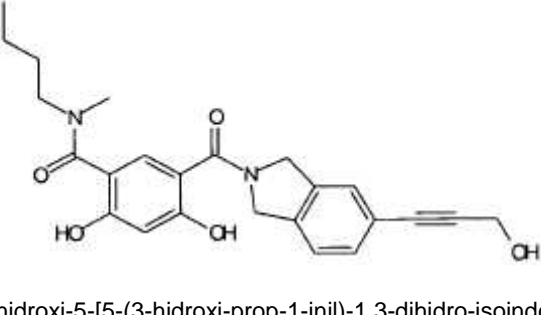
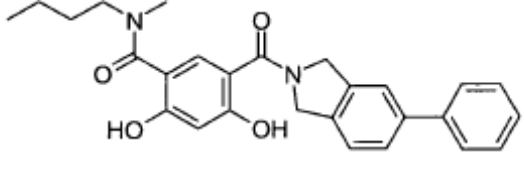
- 10 A una suspensión de 2,06 g (4,6 mmol) de 2,4-bis-benciloxi-5-[(N-metil-N-butil-amino)carbonil]-ácido benzoico (**5**) en 20 ml de THF (seco) se agregan 652,9 μ l (9 mmol) de cloruro de tionilo y se agita durante 15 min a 22°C. A continuación se añaden 10 ml de tolueno y se concentra en vacío a 40°C hasta desecarse. El residuo se disuelve en 20 ml de THF y se agrega a una suspensión de 923 mg (4,661 mmol) de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (**13**) en 30 ml de diclorometano, 5 ml de THF y 1,7 ml (10 mmol) de N-etildiisopropilamina. Después de 2 horas a 22°C se
- 15 concentra y se cromatografía mediante una columna RP18. Después de concentrar en vacío hasta desecar se obtienen 1,2 g (42%) de 2,4-bis-benciloxi-N-butil-5-(5-bromo-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil)-N-metil-benzamida ("A16a"), MW 627.6; Rt 2.478 min.

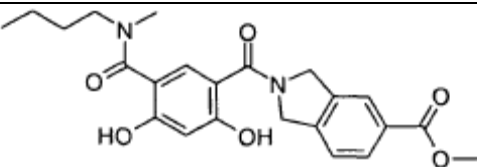
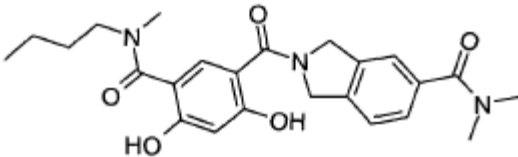
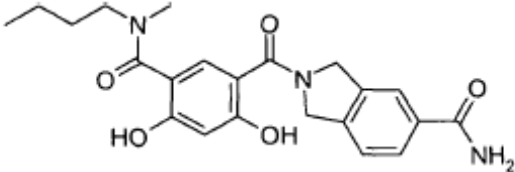
- A partir de 2,4-bis-benciloxi-N-butil-5-(5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-N-metil-benzamida ("A16a"), según métodos conocidos por las publicaciones, a través del intercambio de bromo y de la subsiguiente disociación de los
- 20 grupos de protección, se obtienen los siguientes compuestos:

Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A17"	 <p data-bbox="395 656 1193 712">2-[5-(butil-metil-carbamoyl)-2,4-dihidroxi-benzoyl]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxilato de metilo</p>		
"A18"	 <p data-bbox="395 1070 1193 1126">2-[5-(butil-metil-carbamoyl)-2,4-dihidroxi-benzoyl]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxamida</p>		
"A19"	 <p data-bbox="395 1485 1222 1541">2-[5-(butil-metil-carbamoyl)-2,4-dihidroxi-benzoyl]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ácido carboxílico</p>		
"A20"	 <p data-bbox="395 1888 1214 1944">N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-(5-piperazin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-benzamida</p>		

Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A21"	 <p data-bbox="379 683 1209 739">N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-benzamida</p>		
"A22"	 <p data-bbox="379 1086 1209 1142">N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-(5-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-benzamida</p>		
"A23"	 <p data-bbox="379 1478 1209 1534">N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-[5-(3-oxo-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-benzamida</p>		
"A24"	 <p data-bbox="379 1915 1209 1971">N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-[5-(2-oxo-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-benzamida</p>		

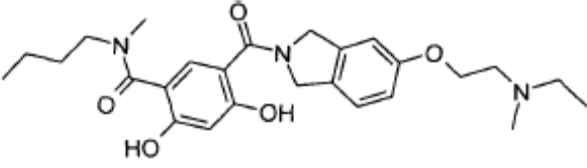
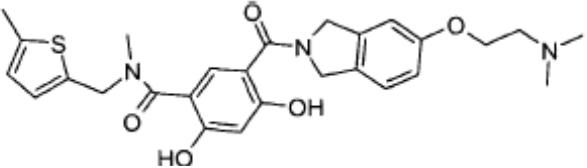
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A25"	 <p data-bbox="363 701 1214 730">N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-(5-fenil-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil)-benzamida</p>		
"A26"	 <p data-bbox="363 1084 1214 1137">N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-(5-piridin-3-il-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil)-benzamida</p>		
"A27"	 <p data-bbox="363 1541 1214 1594">(E)-3-(2-[5-(butil-metil-carbamoil)-2,4-dihidroxi-benzoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-acrilato de metilo</p>		
"A28"	 <p data-bbox="363 1968 1214 2022">3-(2-[5-(butil-metil-carbamoil)-2,4-dihidroxi-benzoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-ácido propiónico</p>		

Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A29"	 <p data-bbox="383 694 1197 761">N-butil-5-[5-(2-carbamoyl-ethyl)-1,3-dihydroisoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida</p>		
"A30"	 <p data-bbox="414 1131 1165 1198">N-butil-5-(5-etinil-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida</p>		
"A31"	 <p data-bbox="367 1523 1212 1590">N-butil-2,4-dihidroxi-5-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-N-metil-benzamida</p>		
"A38"	 <p data-bbox="359 1803 1220 1848">N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-(5-fenil-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil)-benzamida</p>	1,945	445,53
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA) δ[ppm] 7.640-7.558 (m, 4H), 7.463-7.330 (m, 4H), 7.255 (s, 1H), 6.537 (s, 1H), 4.918 (s, 2H), 4.893 (s, 2H), 3.382 (t, 2H), 2.960 (s, 3H), 1.567 (t, 2H), 1.303 (m, 2H), 0.884 (t, 3H).			

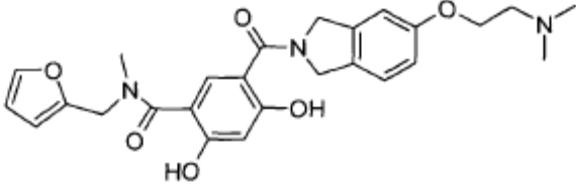
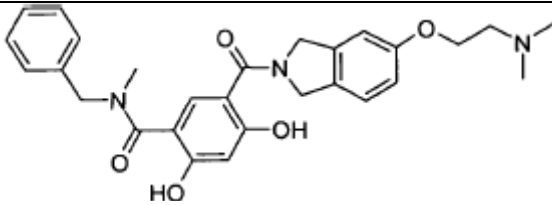
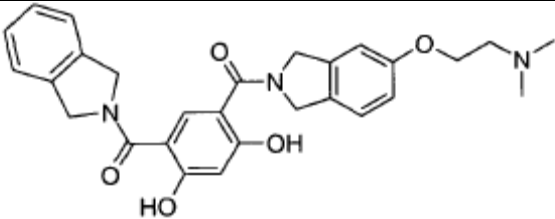
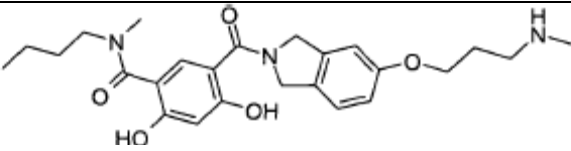
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A39"	 <p>2-[5-(butil-metil-carbamoil)-2,4-dihidroxi-benzoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxilato de metilo</p>	1,466	427,47
"A41"	 <p>2-[5-(butil-metil-carbamoil)-2,4-dihidroxi-benzoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ácido carboxílico- dimetilamida</p>	1,557 (polar)	440,51
"A42"	 <p>2-[5-(butil-metil-carbamoil)-2,4-dihidroxi-benzoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxilato de metilo</p>	0,946	412,46
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA) δ[ppm] 7.886-7.766 (m, 2H), 7.415-7.334 (m, 1H), 7.095 (s, 1H), 6.503 (s, 1H), 4.839 (s, 2H), 4.775 (s, 2H), 3.303 (t, 2H), 2.882 (s, 3H), 1.488 (t, 2H), 1.224 (m, 2H), 0.826 (m, 3H)			

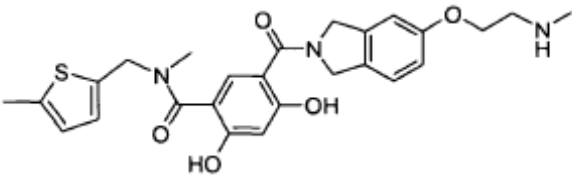
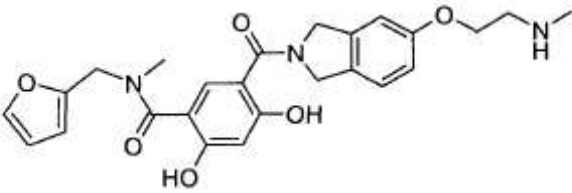
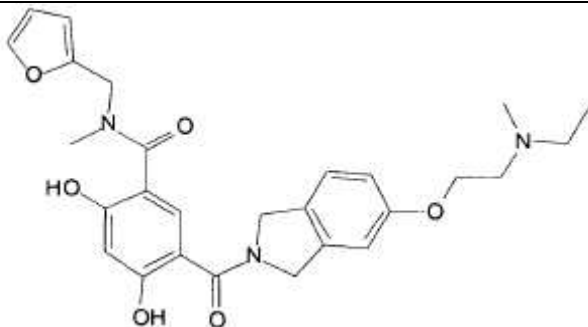
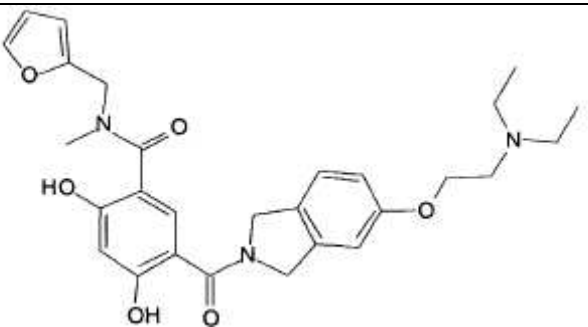
Ejemplo 10

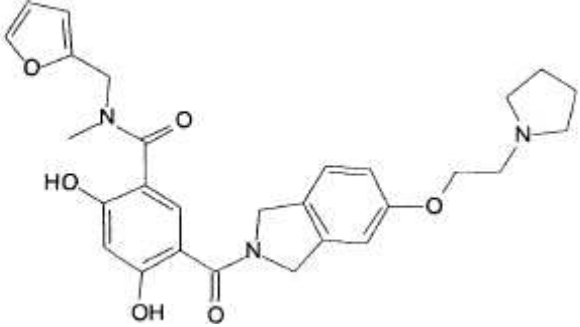
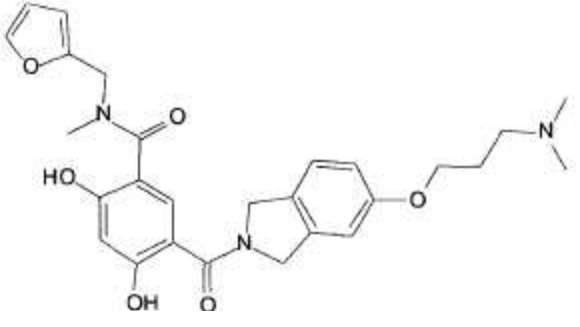
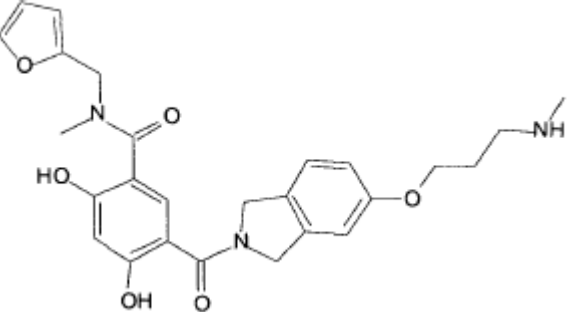
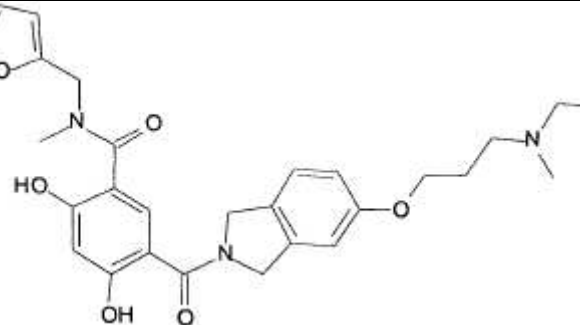
De forma análoga a la producción de "A3" se obtienen los siguientes compuestos

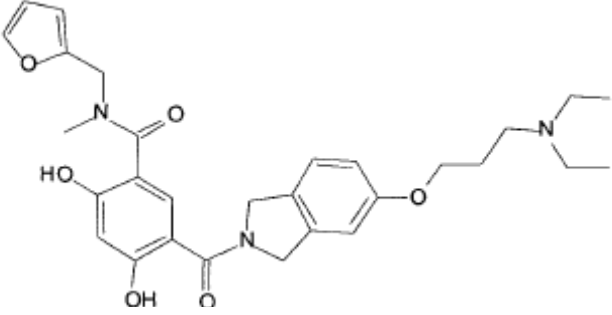
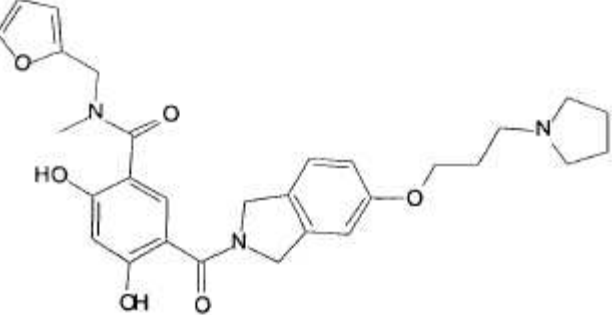
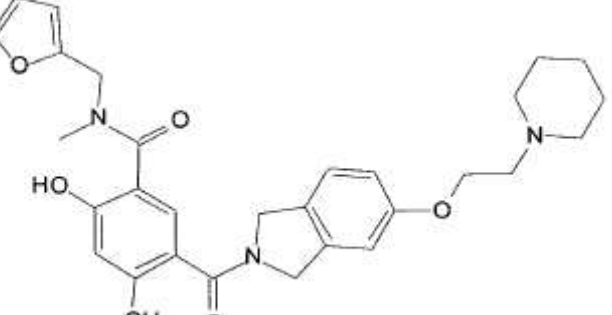
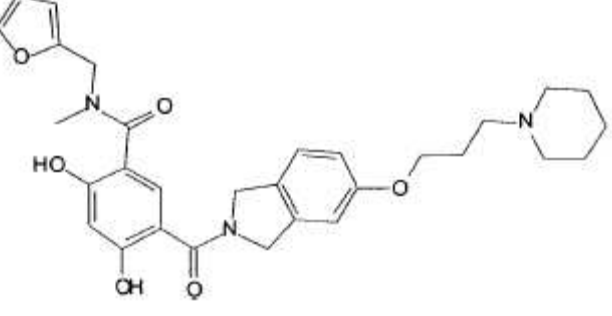
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A40"	 <p>N-butil-5-{5-[2-(etil-metil-amino)-etoxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil}-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida</p>	0,879	470,58
"A43"	 <p>5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-benzamida</p>	1,437 (polar)	510,62

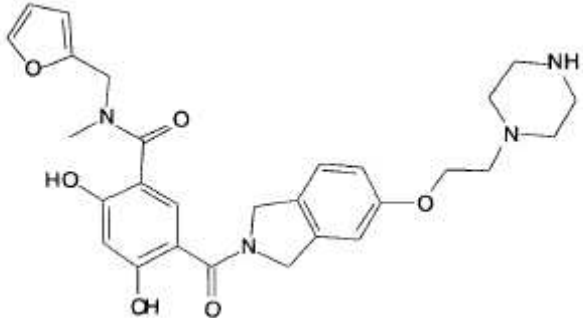
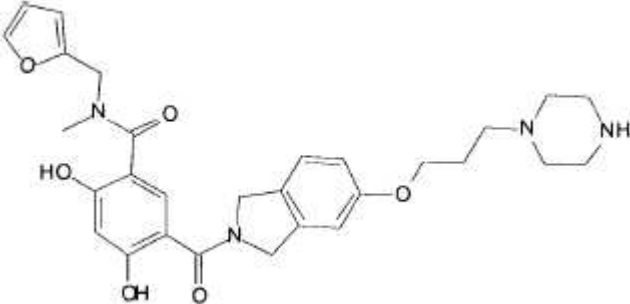
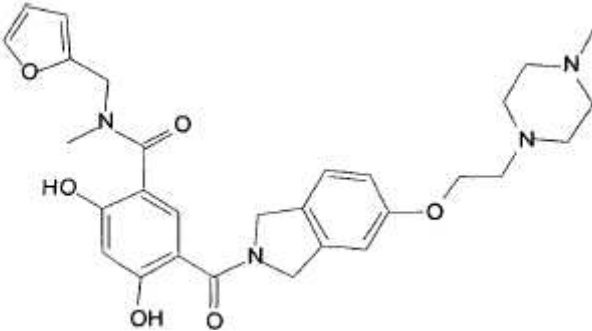
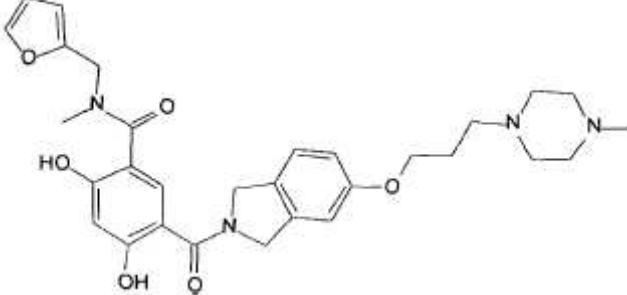
ES 2 532 853 T3

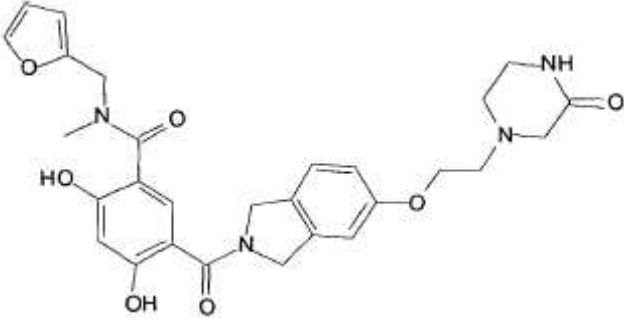
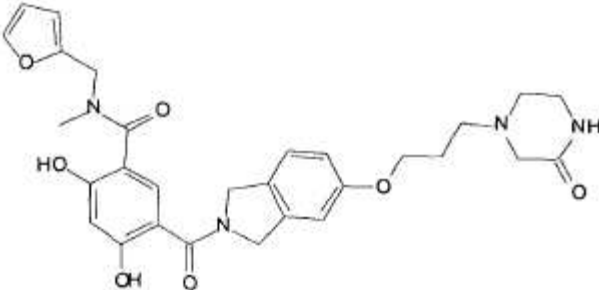
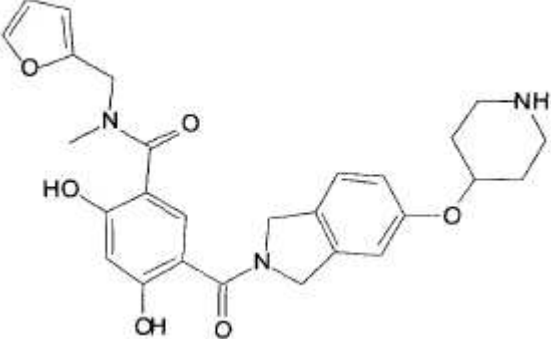
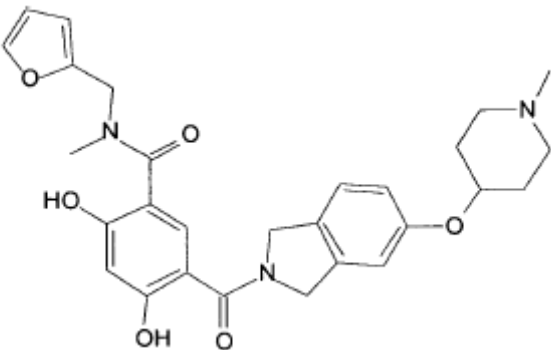
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A44"	 <p>5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil]-N-furan-2-ilmetil-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida</p>	1,271 (polar)	480,53
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA) δ[ppm] 7.495 (s, 1H), 7.260-7.243 (m, 1H), 7.199 (s, 1H), 6.988 (s, 1H), 6.945-6.923 (m, 1H), 6.511 (s, 1H), 6.371-6.361 (m, 1H), 6.300-6.294 (m, 1H), 4.786 (s, 2H), 4.739 (s, 2H), 4.549 (s, 2H), 4.334 (t, 2H), 3.525 (t, 2H), 2.900 (s, 3H), 2.861 (s, 6H)			
"A45"	 <p>N-bencil-5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida</p>	1,387 (polar)	490,57
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA) δ[ppm] 7.359-7.200 (m, 8H), 6.954 (s, 1 H), 6.564 (s, 1 H), 4.786 (s, 2H), 4.739 (s, 2H), 4.549 (s, 2H), 4.334 (t, 2H), 3.525 (t, 2H), 2.900 (s, 3H), 2.861 (s, 6H)			
"A46"	 <p>[5-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona</p>	1,426 (polar)	488,56
"A47"	 <p>N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-[5-(3-metilamino-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-benzamida</p>	1,42 (polar)	456,55
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ 80°) δ[ppm] 7.247 (d, 1H), 7.113 (s, 1H), 6.950 (s, 1H), 6.901-6.881 (m, 1H), 6.512 (s, 1H), 4.745 (d, 4H), 4.082 (t, 2H), 2.906 (s, 3H), 2.674 (s, 3H), 2.181-2.125 (m, 2H), 1.557-1.498 (m, 2H), 1.307-1.234 (m, 2H), 0.867 (t, 3H)			

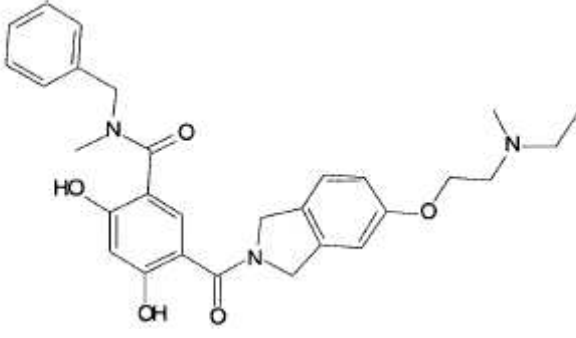
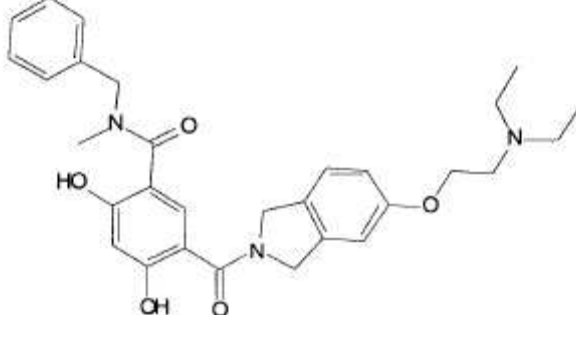
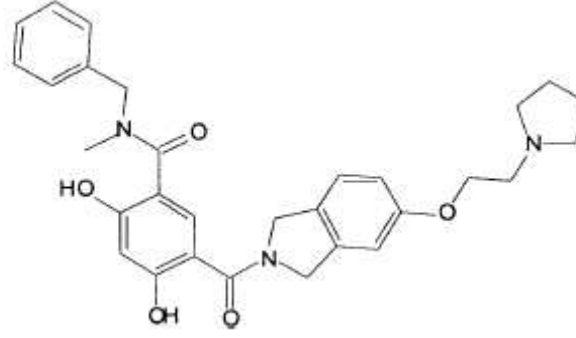
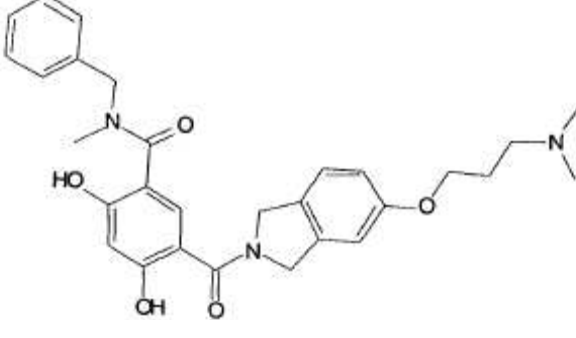
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A48"	 <p>2,4-dihidroxi-N-metil-5-[5-(2-metilamino-etoxi)-1,3-dihidroisindol-2-carbonil]-N-(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-benzamida</p>	1,441 (polar)	496,60
"A49"	 <p>N-furan-2-ilmetil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-[5-(2-metilaminoetoxi)-1,3-dihidroisindol-2-carbonil]-benzamida</p>	1,262 (polar)	466,51
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ /TFA) δ[ppm] 7.495 (s, 1H), 7.260-7.243 (m, 1H), 7.199 (s, 1H), 6.988 (s, 1H), 6.945-6.923 (m, 1H), 6.511 (s, 1H), 6.371-6.361 (m, 1H), 6.300-6.294 (m, 1H), 4.786 (s, 2H), 4.739 (s, 2H), 4.549 (s, 2H), 4.334 (t, 2H), 3.525 (t, 2H), 2.869 (s, 3H), 2.649 (s, 3H)			
"A50"			
"A51"			

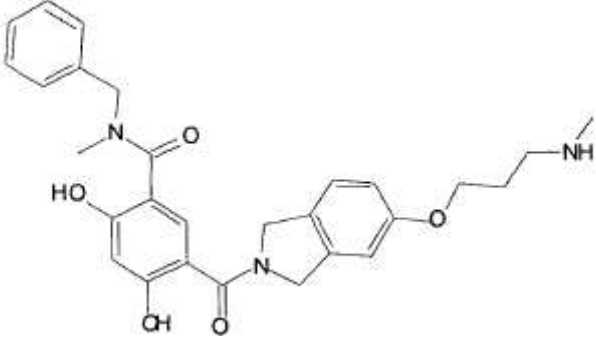
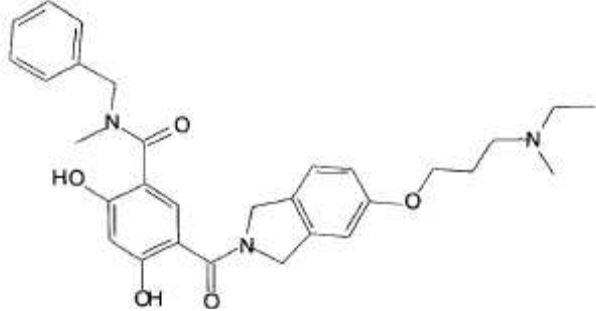
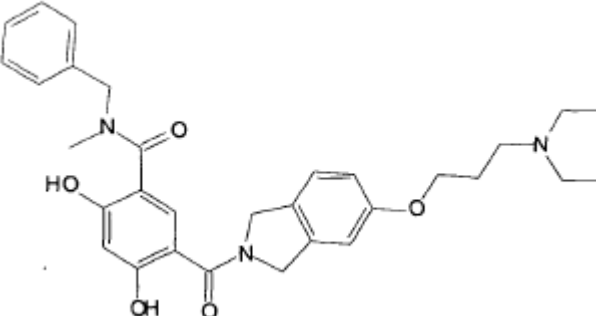
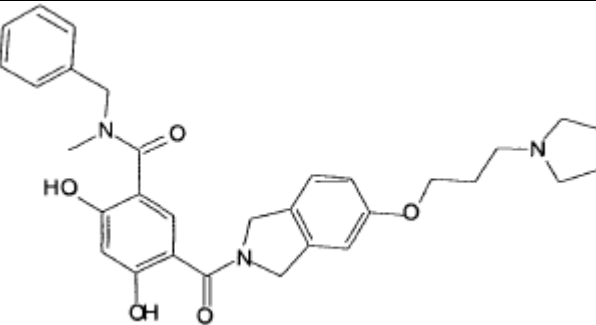
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A52"	 <p>Chemical structure of compound A52: A central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the 3 and 4 positions. At the 1 position, there is a methylamino group (-N(CH₃)₂) attached to a methylene group (-CH₂-), which is further attached to a furfuryl ring. At the 2 position, there is a carbonyl group (-C(=O)-) attached to a nitrogen atom, which is part of a 2,3-dihydro-1H-indole ring system. At the 5 position, there is a carbonyl group (-C(=O)-) attached to a nitrogen atom, which is also part of the 2,3-dihydro-1H-indole ring system. At the 6 position, there is an ether linkage (-O-) to a propyl chain, which is terminated by a pyrrolidine ring.</p>		
"A53"	 <p>Chemical structure of compound A53: Similar to A52, but the propyl chain is terminated by a dimethylamino group (-N(CH₃)₂).</p>		
"A54"	 <p>Chemical structure of compound A54: Similar to A52, but the propyl chain is terminated by a primary amino group (-NH₂).</p>		
"A55"	 <p>Chemical structure of compound A55: Similar to A52, but the propyl chain is terminated by a diethylamino group (-N(CH₃)(CH₂CH₃)).</p>		

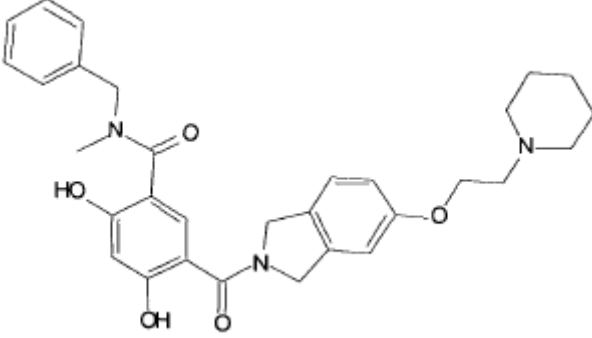
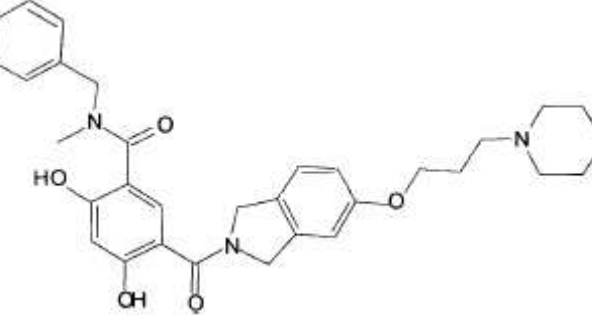
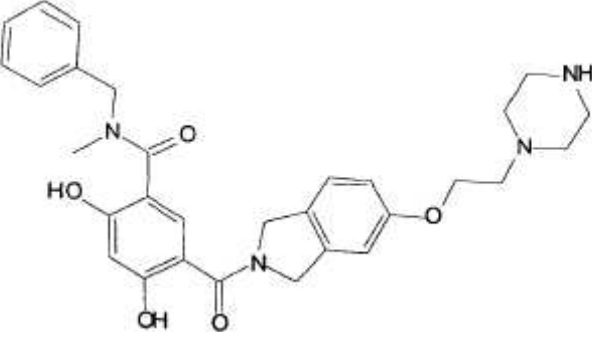
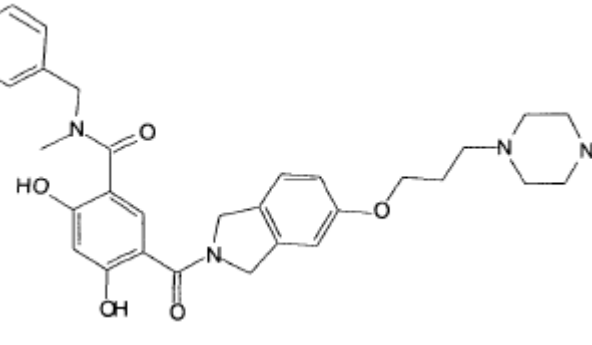
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A56"	 <p>Chemical structure of compound A56: A central benzene ring substituted with a hydroxyl group (HO) at the 3-position, a 2-furylmethylcarbamoyl group (-C(=O)N(CH₃)CH₂furan) at the 4-position, and a 1H-indolizino[1,2-b]pyridin-5-ylmethylcarbamoyl group (-C(=O)N(CH₂CH₂indolizino[1,2-b]pyridin-5-yl)) at the 5-position. The indolizino[1,2-b]pyridin-5-ylmethyl group is further substituted with a 3-(diethylamino)propoxy group (-OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂).</p>		
"A57"	 <p>Chemical structure of compound A57: Similar to A56, but the diethylamino group is replaced by a pyrrolidine ring.</p>		
"A58"	 <p>Chemical structure of compound A58: Similar to A56, but the diethylamino group is replaced by a piperidine ring.</p>		
"A59"	 <p>Chemical structure of compound A59: Similar to A57, but the pyrrolidine ring is replaced by a piperidine ring.</p>		

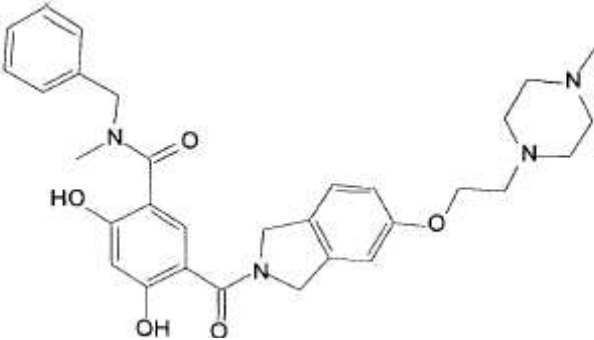
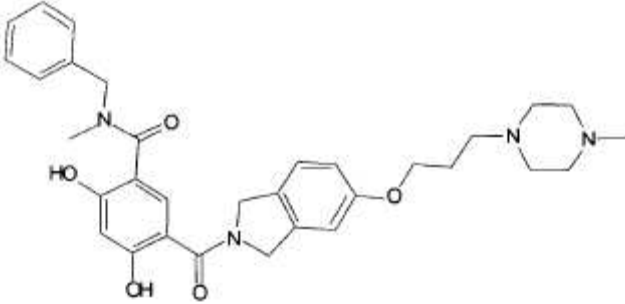
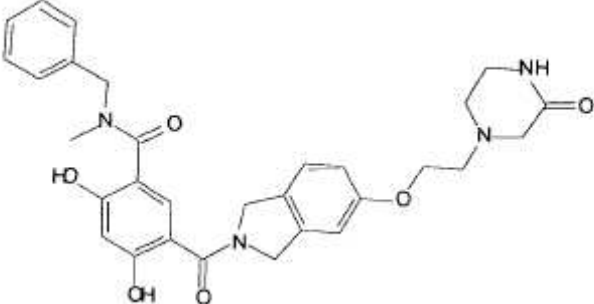
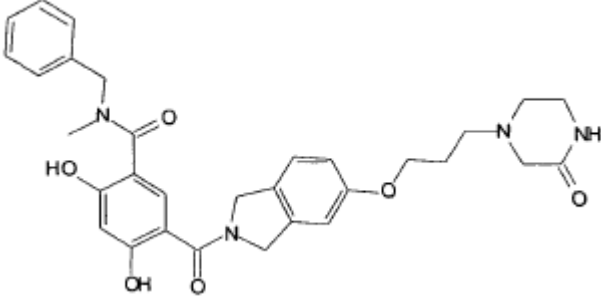
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A60"			
"A61"			
"A62"			
"A63"			

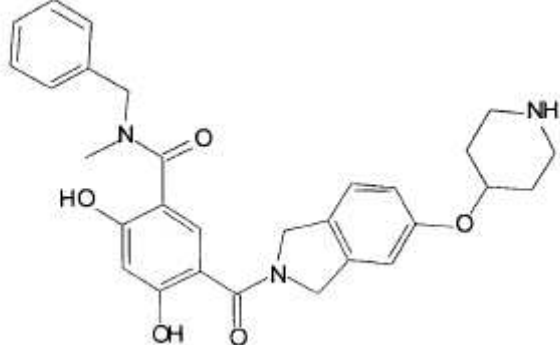
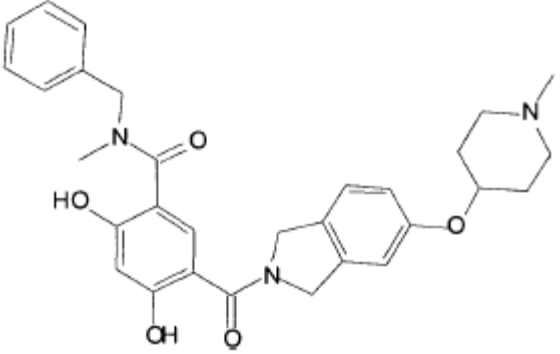
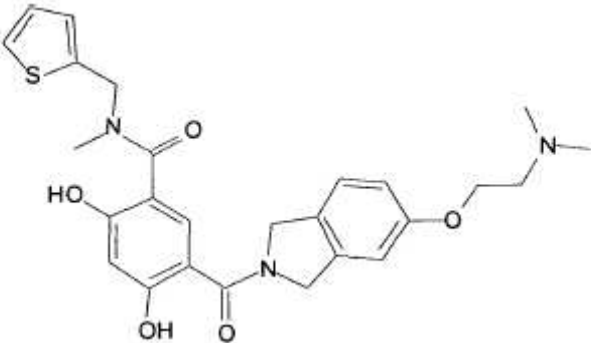
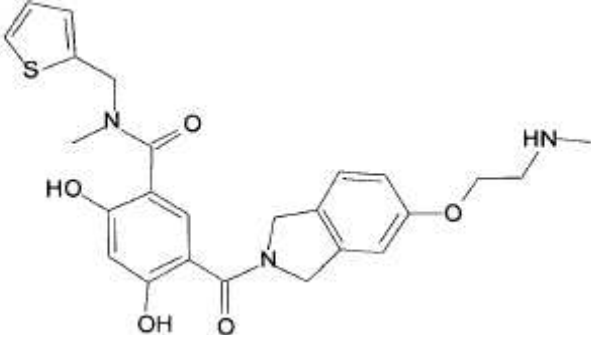
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A64"			
"A65"			
"A66"			
"A67"			

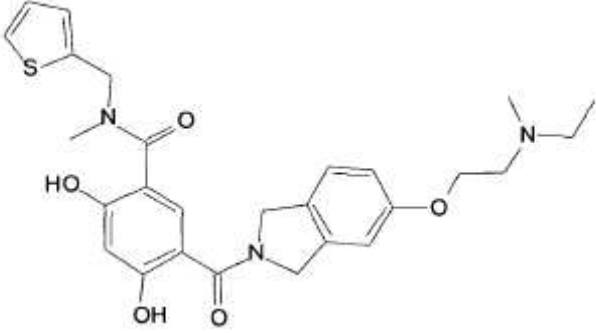
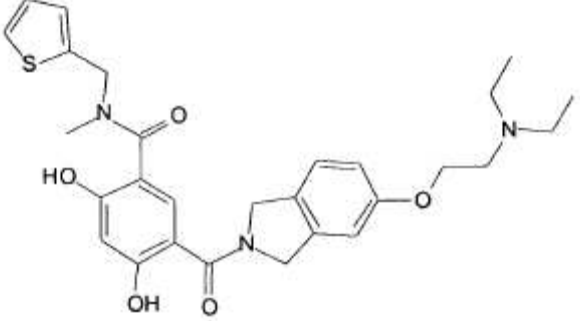
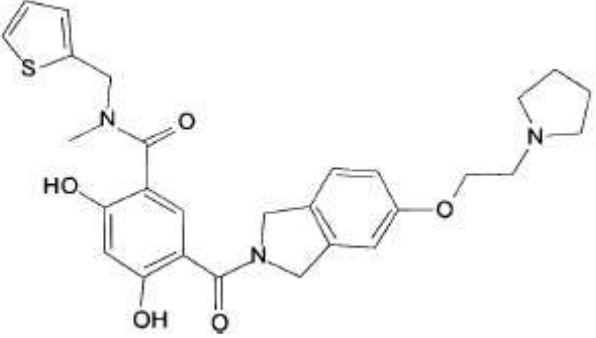
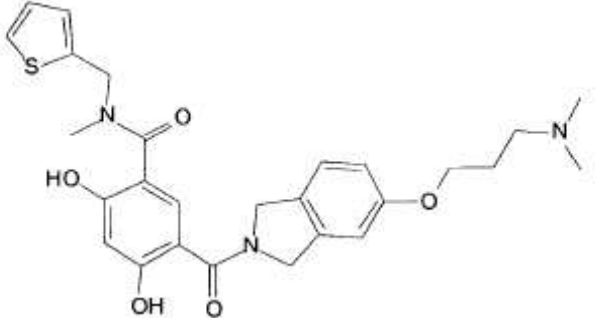
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A68"	 <p>Chemical structure of compound A68: A central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the 3 and 4 positions. It is substituted with a benzylmethylcarbamoyl group (-C(=O)N(CH₃)CH₂Ph) at the 1 position and a 1H-indolizino[1,2-b]pyridin-5-ylmethyl group (-CH₂-N-indolizino[1,2-b]pyridin-5-yl) at the 2 position. The indolizino[1,2-b]pyridine ring system is further substituted with a 3-(diethylamino)propoxy group (-O-CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₂CH₃)₂) at the 7 position.</p>		
"A69"	 <p>Chemical structure of compound A69: A central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the 3 and 4 positions. It is substituted with a benzylmethylcarbamoyl group (-C(=O)N(CH₃)CH₂Ph) at the 1 position and a 1H-indolizino[1,2-b]pyridin-5-ylmethyl group (-CH₂-N-indolizino[1,2-b]pyridin-5-yl) at the 2 position. The indolizino[1,2-b]pyridine ring system is further substituted with a 3-(diethylamino)propoxy group (-O-CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₂CH₃)₂) at the 7 position.</p>		
"A70"	 <p>Chemical structure of compound A70: A central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the 3 and 4 positions. It is substituted with a benzylmethylcarbamoyl group (-C(=O)N(CH₃)CH₂Ph) at the 1 position and a 1H-indolizino[1,2-b]pyridin-5-ylmethyl group (-CH₂-N-indolizino[1,2-b]pyridin-5-yl) at the 2 position. The indolizino[1,2-b]pyridine ring system is further substituted with a 3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy group (-O-CH₂-CH₂-CH₂-N-pyrrolidine) at the 7 position.</p>		
"A71"	 <p>Chemical structure of compound A71: A central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the 3 and 4 positions. It is substituted with a benzylmethylcarbamoyl group (-C(=O)N(CH₃)CH₂Ph) at the 1 position and a 1H-indolizino[1,2-b]pyridin-5-ylmethyl group (-CH₂-N-indolizino[1,2-b]pyridin-5-yl) at the 2 position. The indolizino[1,2-b]pyridine ring system is further substituted with a 4-(dimethylamino)butoxy group (-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂) at the 7 position.</p>		

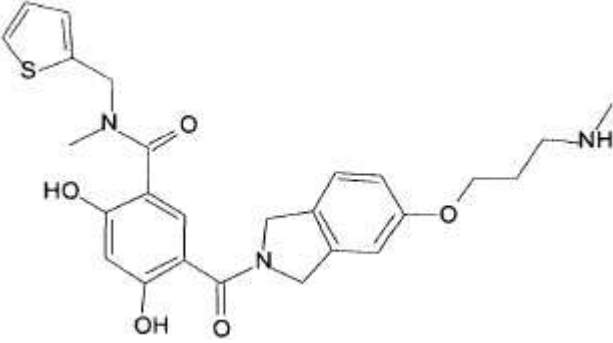
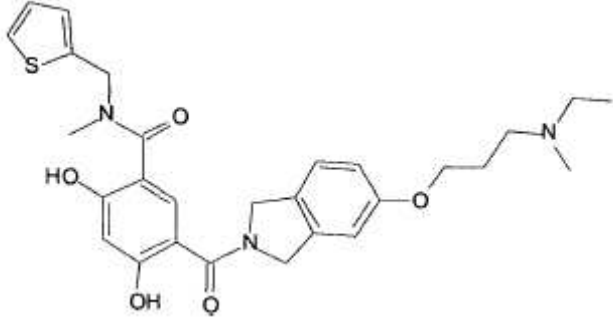
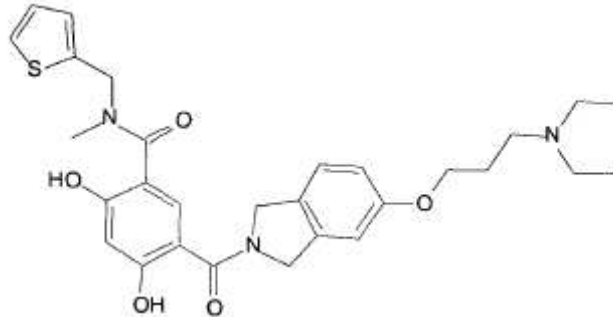
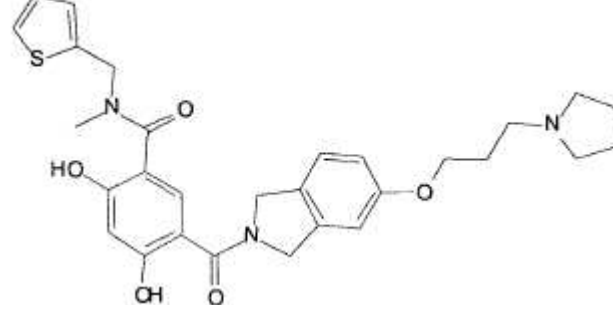
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A72"	 <p>Chemical structure of compound A72: A central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the 3 and 4 positions. It is substituted with a benzylcarbamoyl group (-C(=O)N(CH₃)CH₂Ph) at the 1 position and a 1H-indolizino[1,2-b]pyridin-5-ylmethyl group (-CH₂-N-indolizino[1,2-b]pyridin-5-yl) at the 2 position. The indolizino[1,2-b]pyridine ring system is further substituted with a 3-(N-methylamino)propoxy group (-O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₃) at the 5 position.</p>		
"A73"	 <p>Chemical structure of compound A73: Similar to A72, but the indolizino[1,2-b]pyridine ring system is substituted with a 3-(N,N-dimethylamino)propoxy group (-O-CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂) at the 5 position.</p>		
"A74"	 <p>Chemical structure of compound A74: Similar to A72, but the indolizino[1,2-b]pyridine ring system is substituted with a 3-(N,N-diethylamino)propoxy group (-O-CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₂CH₃)₂) at the 5 position.</p>		
"A75"	 <p>Chemical structure of compound A75: Similar to A72, but the indolizino[1,2-b]pyridine ring system is substituted with a 3-(pyrrolidin-2-yl)propoxy group (-O-CH₂-CH₂-CH₂-N-pyrrolidin-2-yl) at the 5 position.</p>		

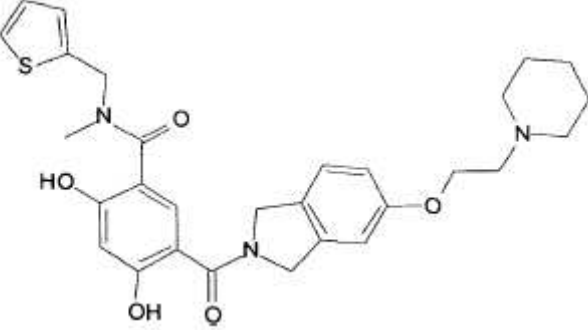
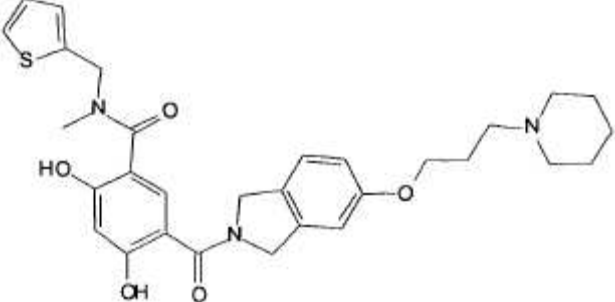
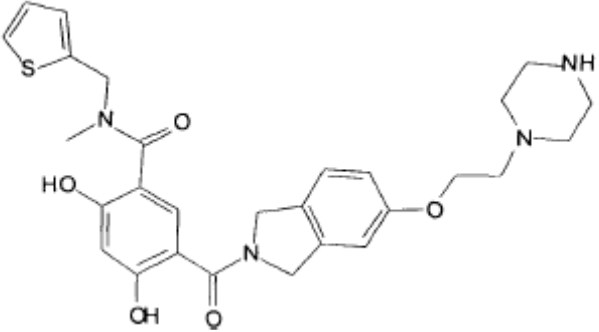
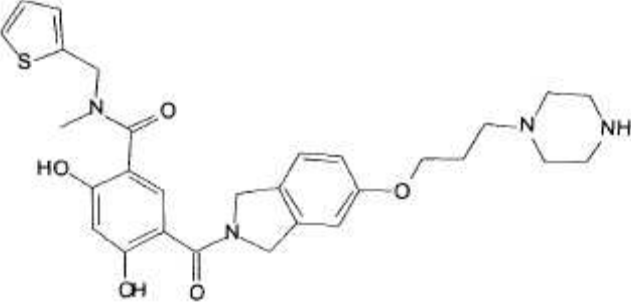
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A76"	 <p>Chemical structure of compound A76: A central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the 3 and 4 positions. At the 1 position, there is a carbonyl group (C=O) bonded to a nitrogen atom (N) which is also bonded to a methyl group (CH3) and a benzyl group (CH2-Ph). At the 2 position, there is another carbonyl group (C=O) bonded to a nitrogen atom (N) which is part of a 5-membered ring fused to a benzene ring. This second nitrogen is also bonded to a 2-(piperidin-1-yl)ethoxy group (-O-CH2-CH2-N-piperidine).</p>		
"A77"	 <p>Chemical structure of compound A77: Similar to A76, but the second nitrogen is bonded to a 3-(piperidin-1-yl)propoxy group (-O-CH2-CH2-CH2-N-piperidine).</p>		
"A78"	 <p>Chemical structure of compound A78: Similar to A76, but the second nitrogen is bonded to a 2-(piperidin-2-yl)ethoxy group (-O-CH2-CH2-N-piperidine).</p>		
"A79"	 <p>Chemical structure of compound A79: Similar to A77, but the second nitrogen is bonded to a 2-(piperidin-2-yl)ethoxy group (-O-CH2-CH2-N-piperidine).</p>		

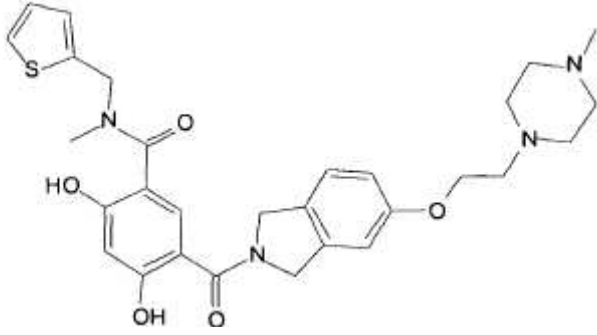
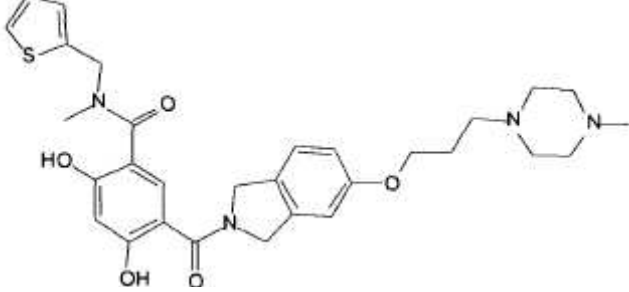
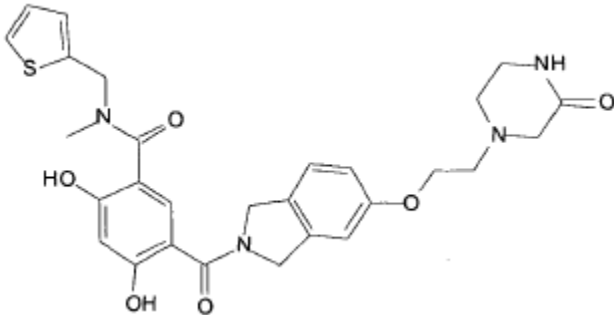
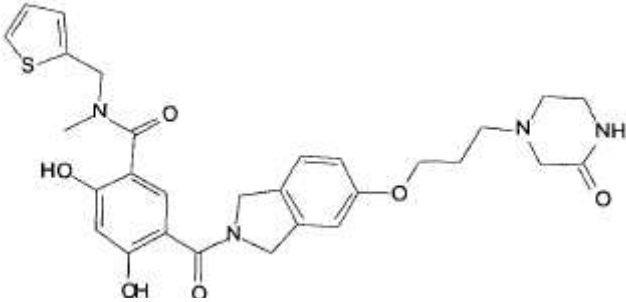
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A80"			
"A81"			
"A82"			
"A83"			

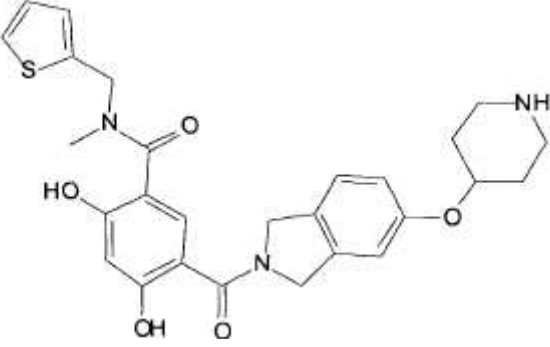
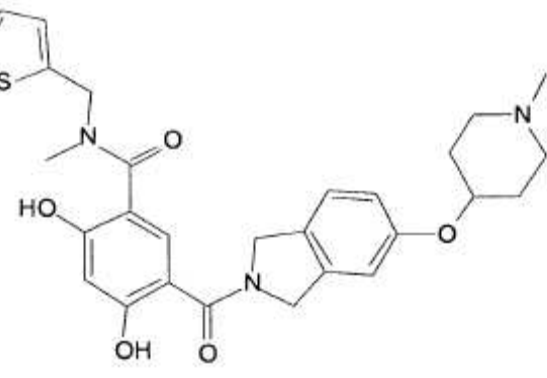
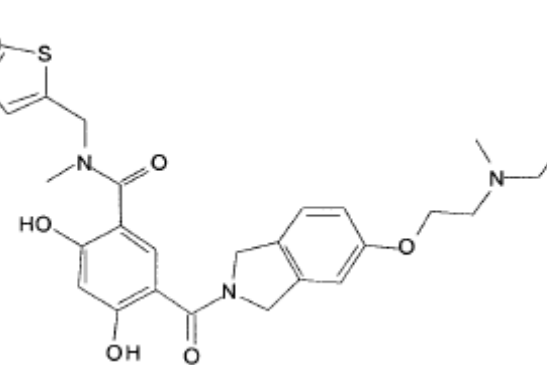
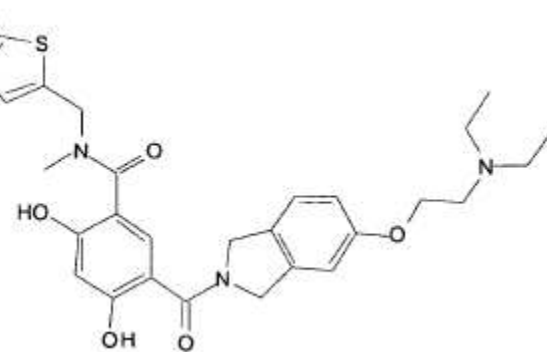
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A84"	 <p>Chemical structure of compound A84: A central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the 3 and 4 positions. At the 1 position, there is a carbonyl group (C=O) bonded to a nitrogen atom (N) which is also bonded to a methyl group (CH₃) and a benzyl group (CH₂-C₆H₅). At the 2 position, there is another carbonyl group (C=O) bonded to a nitrogen atom (N) which is part of a 5-membered ring fused to a benzene ring. This benzene ring has a piperidine ring attached via an oxygen atom (O) at the 4 position.</p>		
"A85"	 <p>Chemical structure of compound A85: Similar to A84, but the piperidine ring is substituted with a methyl group (CH₃) on the nitrogen atom.</p>		
"A86"	 <p>Chemical structure of compound A86: The central benzene ring has two hydroxyl groups (HO) at the 3 and 4 positions. At the 1 position, there is a carbonyl group (C=O) bonded to a nitrogen atom (N) which is also bonded to a methyl group (CH₃) and a 2-thienylmethyl group (CH₂-C₄H₃S). At the 2 position, there is another carbonyl group (C=O) bonded to a nitrogen atom (N) which is part of a 5-membered ring fused to a benzene ring. This benzene ring has a propyl chain attached via an oxygen atom (O) at the 4 position, which is terminated by a dimethylamino group (N(CH₃)₂).</p>		
"A87"	 <p>Chemical structure of compound A87: Similar to A86, but the propyl chain is terminated by a primary amine group (NH₂) instead of a dimethylamino group.</p>		

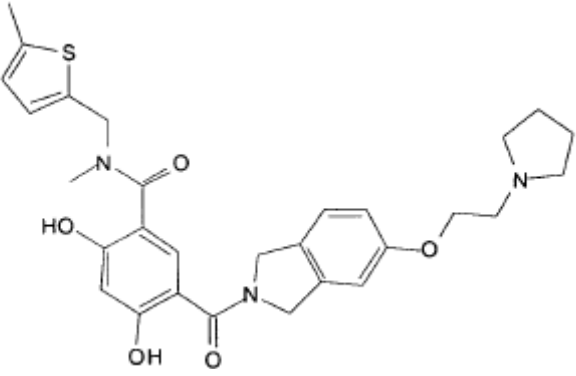
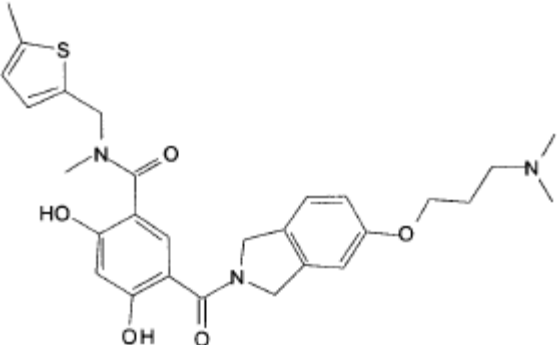
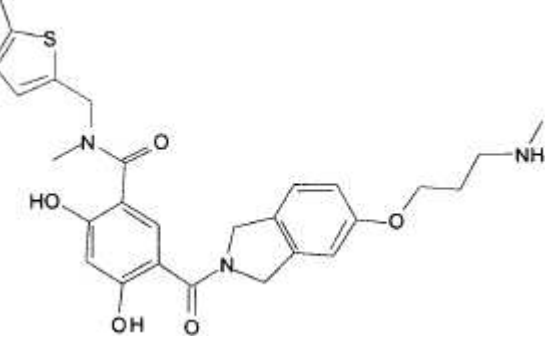
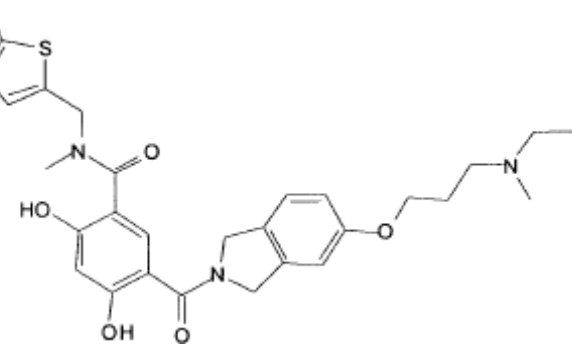
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A88"			
"A89"			
"A90"			
"A91"			

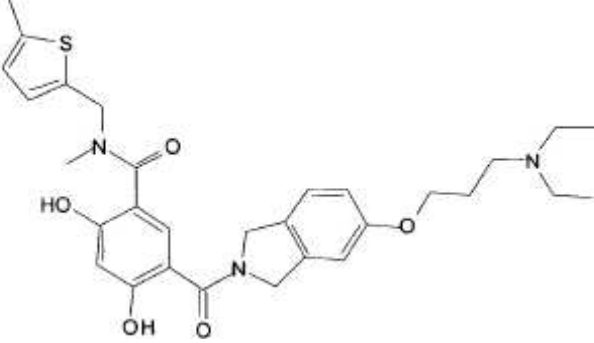
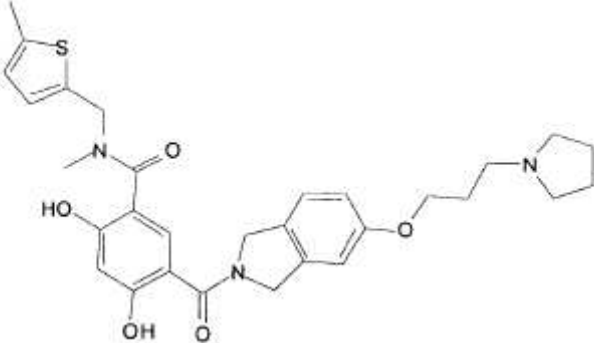
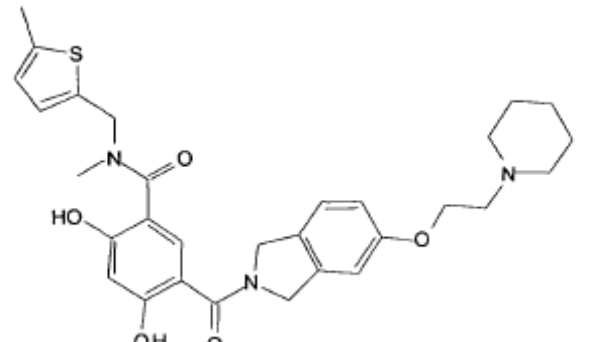
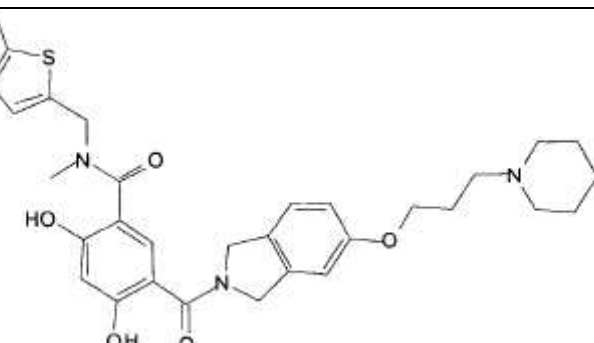
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A92"	 <p>Chemical structure of compound A92: A central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the 3 and 4 positions. At the 1 position, there is a carbonyl group (C=O) bonded to a nitrogen atom (N) which is also bonded to a methyl group (CH₃) and a (2-thienyl)methyl group (CH₂-C₄H₃S). At the 2 position, there is another carbonyl group (C=O) bonded to a nitrogen atom (N) which is part of a 5-membered ring fused to a benzene ring. This benzene ring has a 3-(4-(3-(N-ethylamino)propoxy)phenyl)propyl group attached to it.</p>		
"A93"	 <p>Chemical structure of compound A93: Similar to A92, but the nitrogen atom in the propyl chain is substituted with two ethyl groups (CH₂CH₃), making it a tertiary amine.</p>		
"A94"	 <p>Chemical structure of compound A94: Similar to A93, but the nitrogen atom in the propyl chain is substituted with two ethyl groups (CH₂CH₃), making it a tertiary amine.</p>		
"A95"	 <p>Chemical structure of compound A95: Similar to A92, but the nitrogen atom in the propyl chain is part of a 5-membered ring (pyrrolidine).</p>		

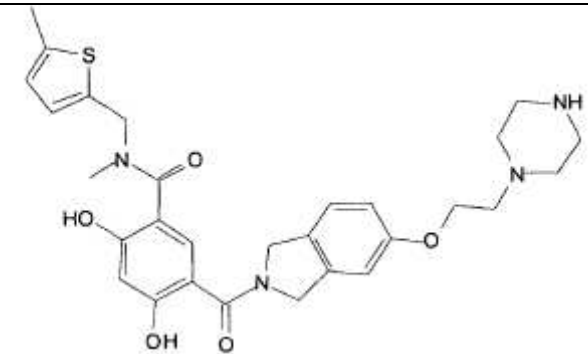
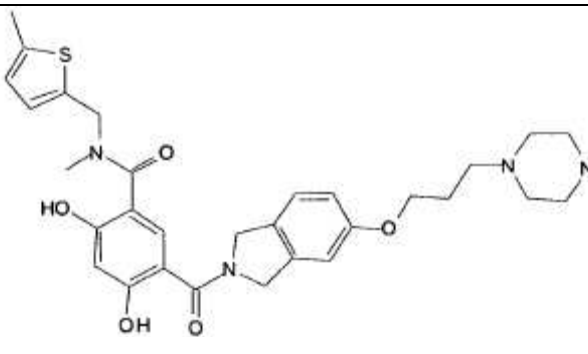
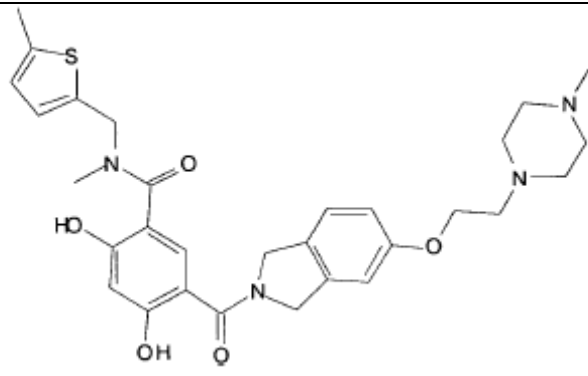
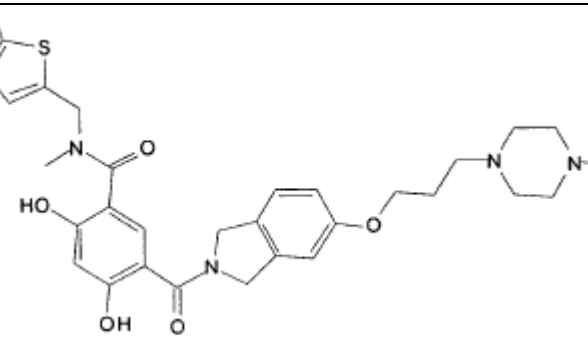
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A96"	 <p>Chemical structure of compound A96: A central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the 3 and 4 positions. At the 1 position, there is a methylamino group (-N(CH₃)-CH₂-thiophene-2-yl). At the 2 position, there is a carbonyl group (-C(=O)-) attached to a 2,3-dihydro-1H-indole-5-yl ring. At the 5 position of the indole ring, there is an ether linkage (-O-) to a propyl chain, which is terminated by a piperidine ring.</p>		
"A97"	 <p>Chemical structure of compound A97: Similar to A96, but the propyl chain is replaced by a butyl chain (four carbons) connecting the ether oxygen to the piperidine ring.</p>		
"A98"	 <p>Chemical structure of compound A98: Similar to A96, but the piperidine ring is replaced by a piperazine ring (a six-membered ring with two nitrogen atoms, one labeled NH).</p>		
"A99"	 <p>Chemical structure of compound A99: Similar to A98, but the propyl chain is replaced by a butyl chain (four carbons) connecting the ether oxygen to the piperazine ring.</p>		

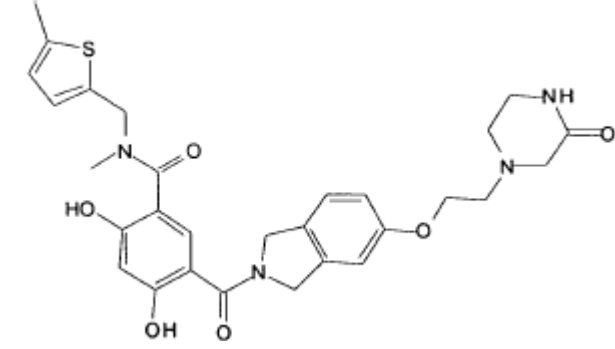
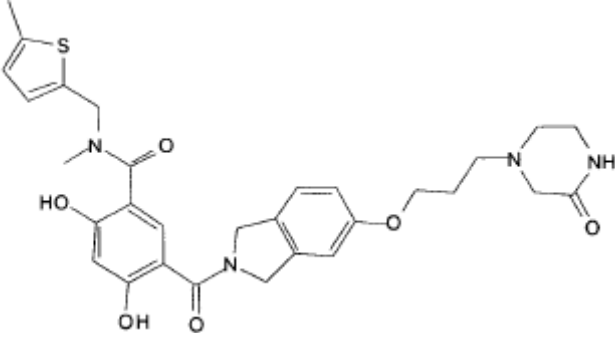
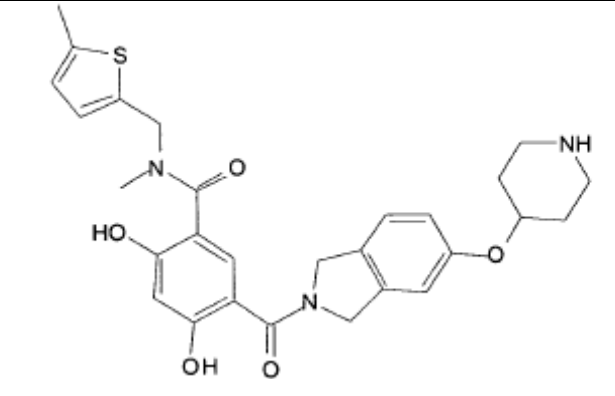
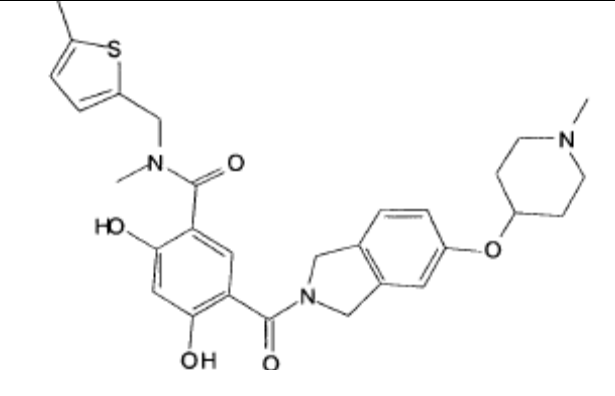
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A100"			
"A101"			
"A102"			
"A103"			

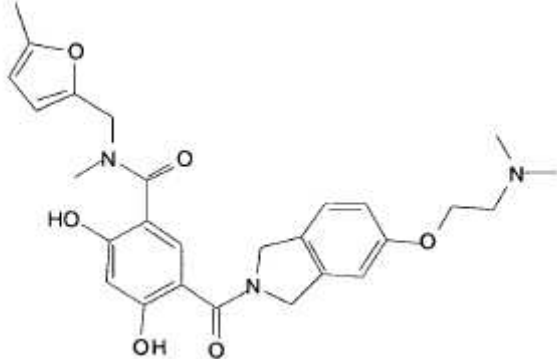
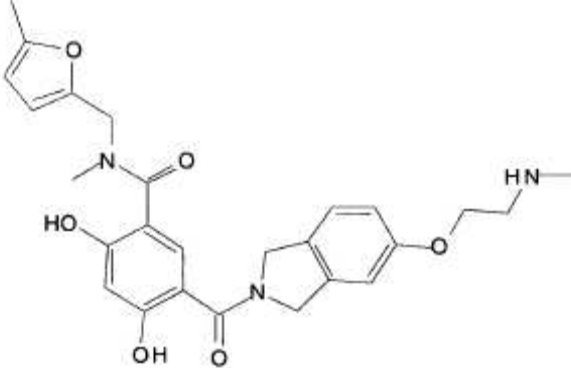
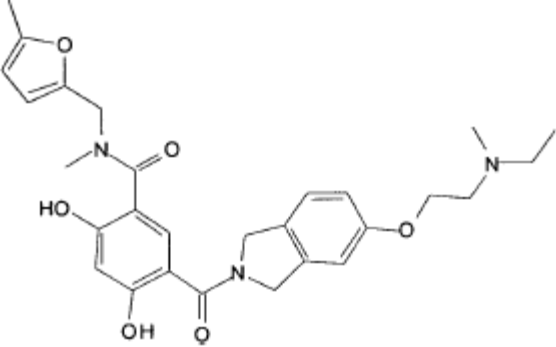
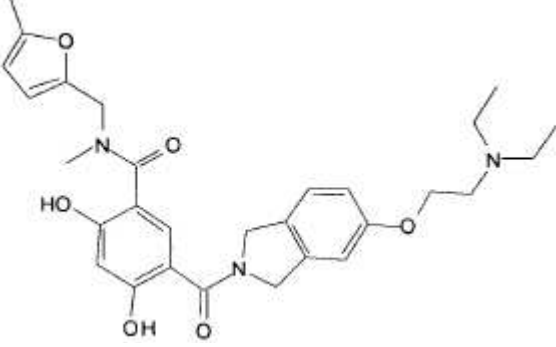
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A104"	 <p>Chemical structure of compound A104: A central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the 3 and 4 positions. At the 1 position, there is a methylamino group (-N(CH₃)-CH₂-thiophene-2-yl). At the 2 position, there is a carbonyl group (-C(=O)-) attached to a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring. At the 5 position of the benzene ring, there is another carbonyl group (-C(=O)-) attached to the nitrogen of the 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring. At the 6 position of the benzene ring, there is an oxygen atom (-O-) attached to a piperidine ring.</p>		
"A105"	 <p>Chemical structure of compound A105: Similar to A104, but the piperidine ring is substituted with a methyl group on the nitrogen atom.</p>		
"A106"	 <p>Chemical structure of compound A106: Similar to A104, but the thiophene ring is substituted with a methyl group at the 3-position, and the piperidine ring is replaced by a diethylamino group (-N(CH₂CH₃)₂).</p>		
"A107"	 <p>Chemical structure of compound A107: Similar to A106, but the diethylamino group is substituted with a methyl group on the nitrogen atom.</p>		

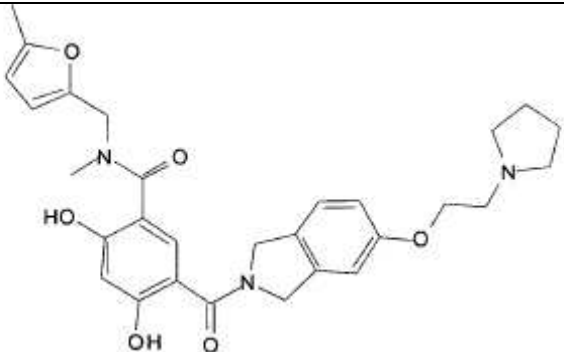
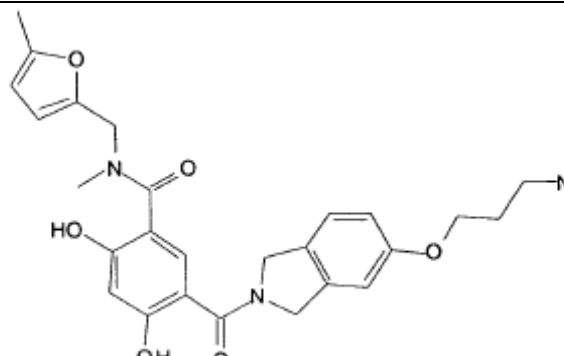
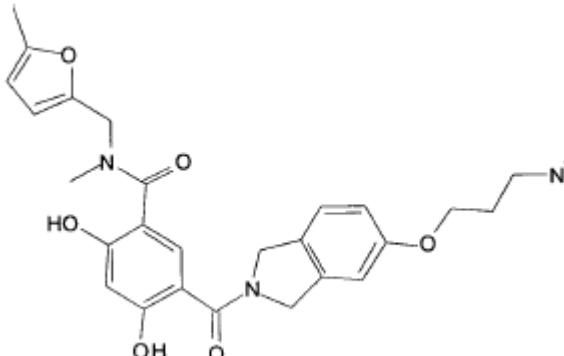
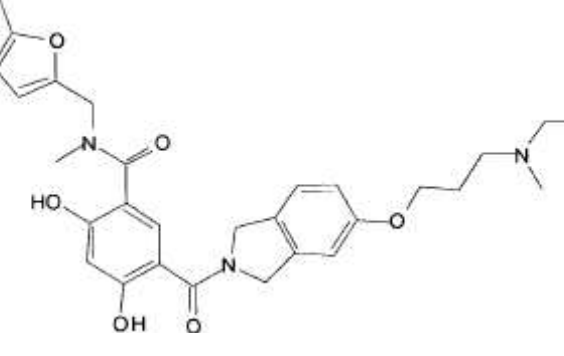
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A108"	 <p>The structure of compound A108 features a central benzene ring with two hydroxyl groups at the 3 and 4 positions. At the 1 position, there is a methylamino group (-N(CH₃)CH₂-) attached to a 2-methylthiophene ring. At the 2 position, there is a carbonyl group (-C(=O)-) attached to a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring. At the 6 position, there is another carbonyl group (-C(=O)-) attached to a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring. This second tetrahydroquinoline ring is further substituted at the 6 position with a propyl chain ending in a pyrrolidine ring.</p>		
"A109"	 <p>The structure of compound A109 is similar to A108, but the propyl chain attached to the second tetrahydroquinoline ring ends in a dimethylamino group (-N(CH₃)₂).</p>		
"A110"	 <p>The structure of compound A110 is similar to A108, but the propyl chain attached to the second tetrahydroquinoline ring ends in a primary amine group (-NH₂).</p>		
"A111"	 <p>The structure of compound A111 is similar to A108, but the propyl chain attached to the second tetrahydroquinoline ring ends in a diethylamino group (-N(CH₃)(CH₂CH₃)).</p>		

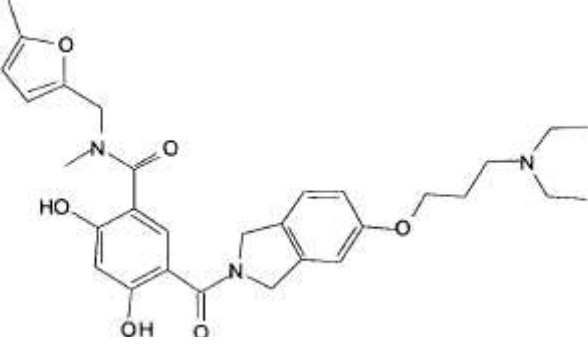
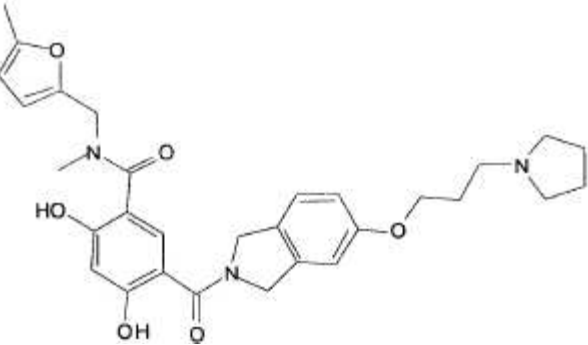
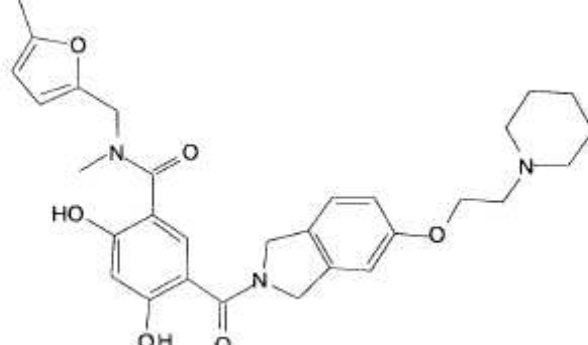
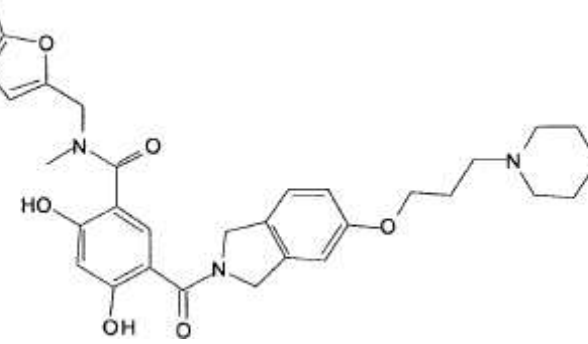
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A112"	 <p>Chemical structure of compound A112: A central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the 3 and 4 positions. At the 1 position, there is a methylamino group (-N(CH₃)CH₂-) attached to a thiophene ring. At the 2 position, there is a carbonyl group (-C(=O)-) attached to a benzimidazole ring system. At the 5 position, there is another carbonyl group (-C(=O)-) attached to a benzimidazole ring system. At the 6 position, there is a propyl chain (-O-CH₂-CH₂-CH₂-) attached to a diethylamino group (-N(CH₂CH₃)₂).</p>		
"A113"	 <p>Chemical structure of compound A113: Similar to A112, but the diethylamino group is replaced by a pyrrolidine ring.</p>		
"A114"	 <p>Chemical structure of compound A114: Similar to A112, but the diethylamino group is replaced by a piperidine ring.</p>		
"A115"	 <p>Chemical structure of compound A115: Similar to A112, but the diethylamino group is replaced by a piperidine ring.</p>		

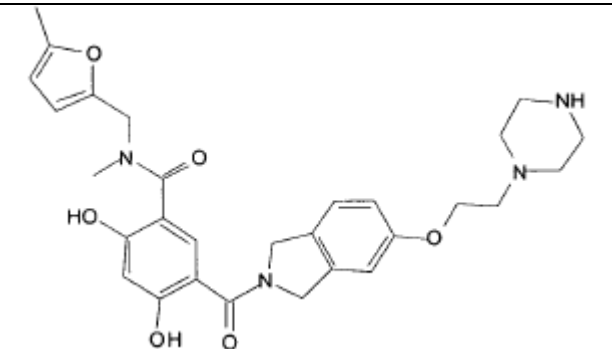
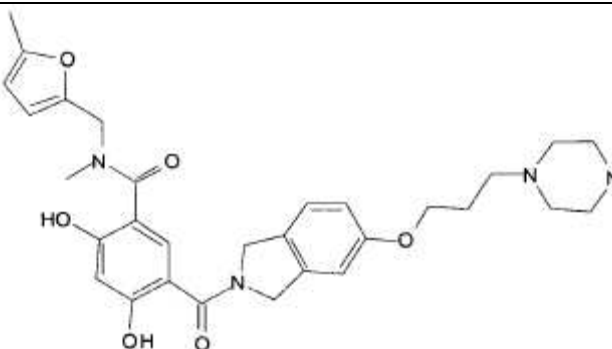
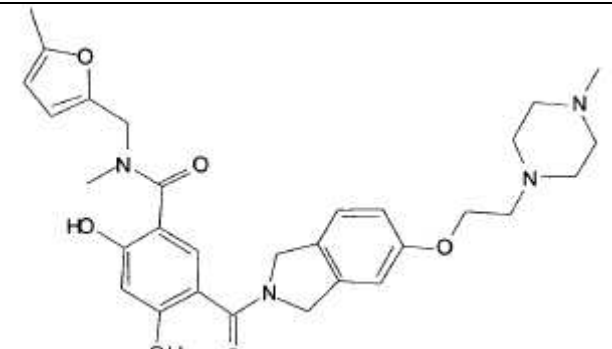
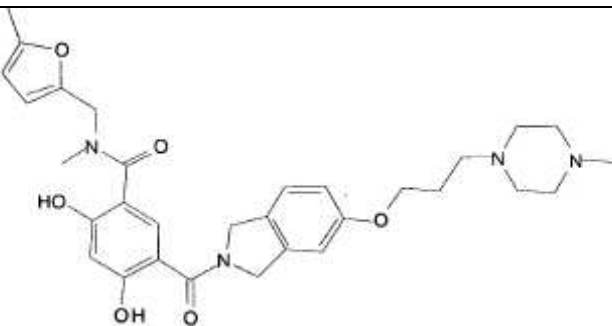
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A116"			
"A117"			
"A118"			
"A119"			

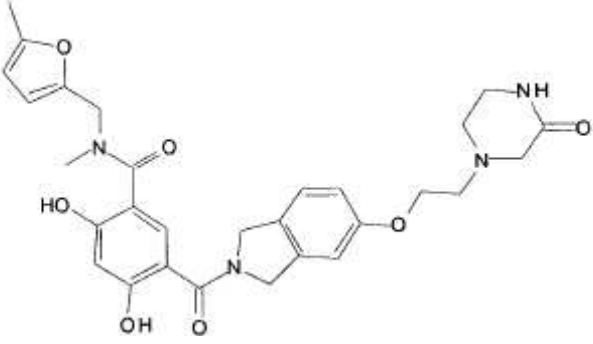
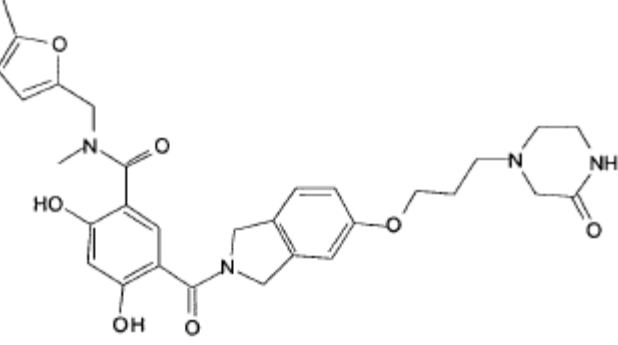
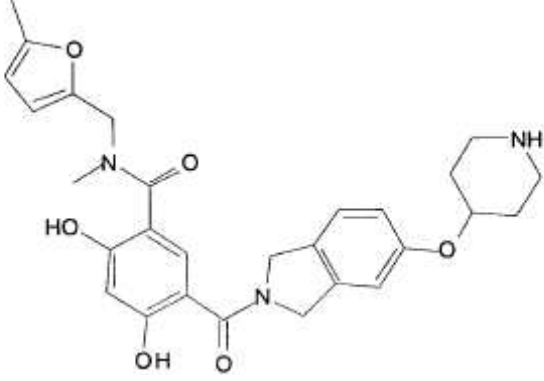
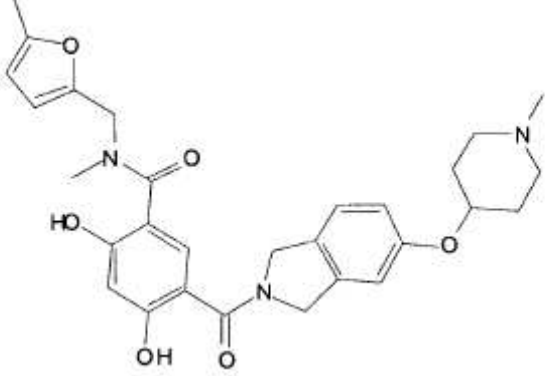
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A120"	 <p>The structure of compound A120 features a central benzimidazole ring system. At the 2-position of the benzimidazole, there is a 2,4-dihydroxyphenyl group. This phenyl ring is substituted with a methylamino group (-N(CH₃)CH₂-) at the 3-position and a 2-methylthiophen-2-ylmethyl group (-CH₂-C₄H₃S-CH₃) at the 4-position. At the 5-position of the benzimidazole, there is a 2-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)ethoxy)phenyl group.</p>		
"A121"	 <p>The structure of compound A121 is similar to A120, but the 2-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)ethoxy)phenyl group at the 5-position of the benzimidazole is replaced by a 3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)propoxy group.</p>		
"A122"	 <p>The structure of compound A122 is similar to A120, but the 2-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)ethoxy)phenyl group at the 5-position of the benzimidazole is replaced by a piperidin-2-yl group.</p>		
"A123"	 <p>The structure of compound A123 is similar to A120, but the 2-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)ethoxy)phenyl group at the 5-position of the benzimidazole is replaced by a 1-methylpiperidin-2-yl group.</p>		

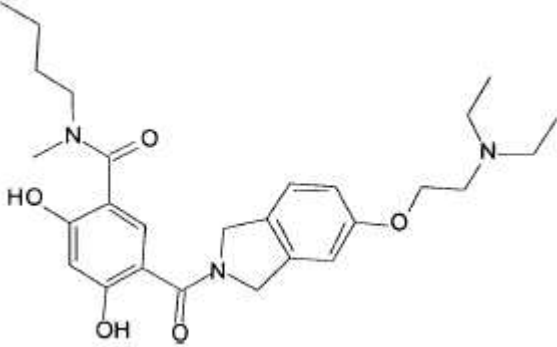
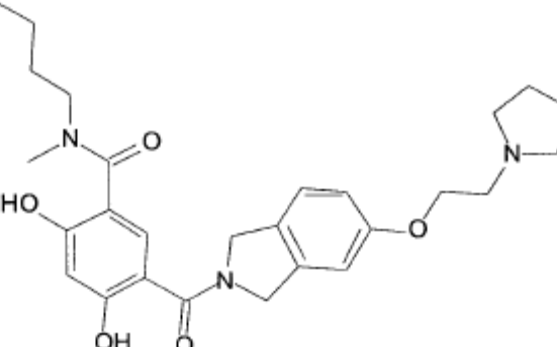
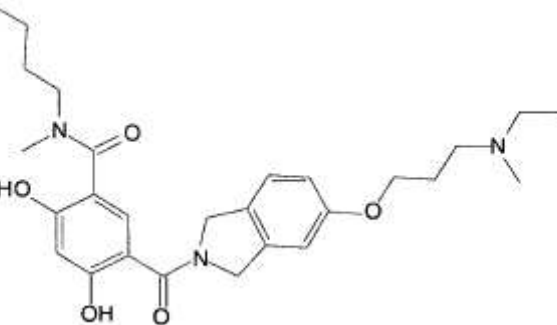
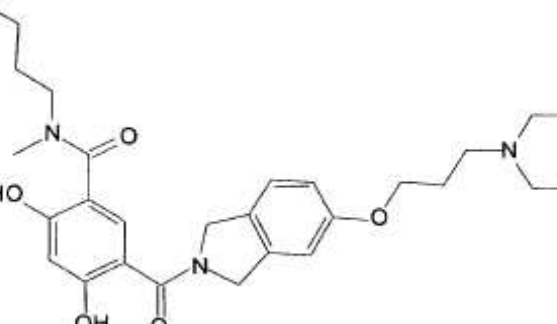
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A124"	 <p>Chemical structure of compound A124: A central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the 3 and 4 positions. At the 1 position, there is a carbonyl group (C=O) bonded to a nitrogen atom (N) which is also bonded to a methyl group (CH₃) and a (2-methylfuran-2-yl)methyl group (-CH₂-C₅H₄O). At the 2 position, there is another carbonyl group (C=O) bonded to a nitrogen atom (N) which is part of a 2,3-dihydro-1H-indole ring system. This nitrogen is also bonded to a 3-(dimethylamino)propoxy group (-O-CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂).</p>		
"A125"	 <p>Chemical structure of compound A125: Similar to A124, but the nitrogen atom in the propyl chain is secondary, bonded to a hydrogen atom (HN) and a methyl group (CH₃).</p>		
"A126"	 <p>Chemical structure of compound A126: Similar to A124, but the nitrogen atom in the propyl chain is tertiary, bonded to two methyl groups (CH₃) and an ethyl group (CH₂CH₃).</p>		
"A127"	 <p>Chemical structure of compound A127: Similar to A126, but the nitrogen atom in the propyl chain is quaternary, bonded to two ethyl groups (CH₂CH₃) and two methyl groups (CH₃).</p>		

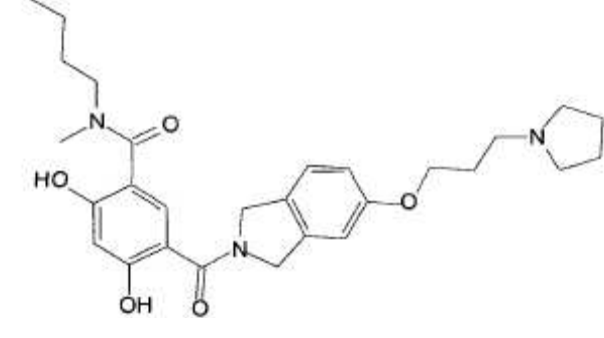
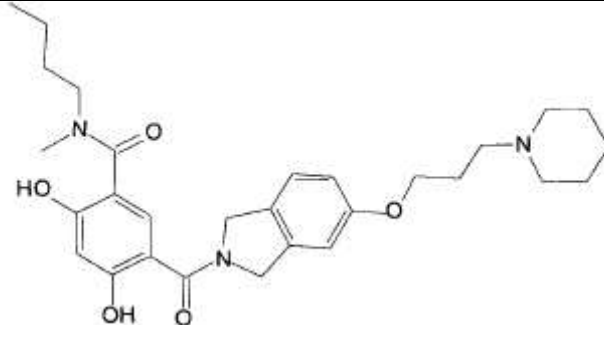
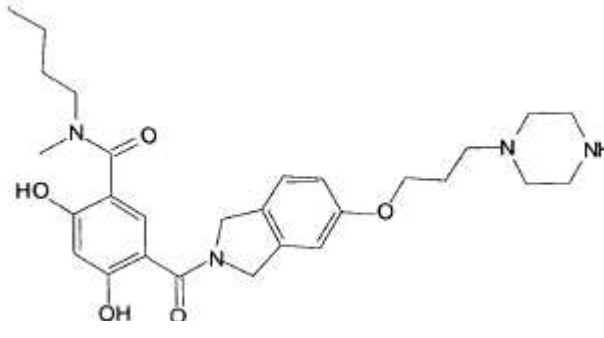
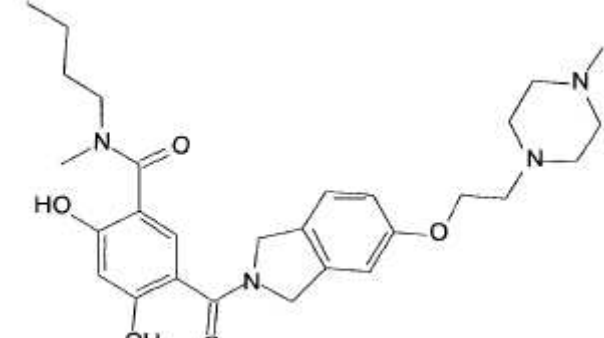
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A128"	 <p>Chemical structure of compound A128: A central benzene ring substituted with two hydroxyl groups (HO) and two carbonyl groups (C=O). One carbonyl is attached to a nitrogen atom which is part of a five-membered ring fused to a benzene ring. The other carbonyl is attached to a nitrogen atom which is also bonded to a methyl group and a 2-methyl-5-furanyl-ethyl group. The benzene ring fused to the first nitrogen is substituted with a 2-(dimethylamino)ethoxy group (-O-CH2-CH2-N(CH3)2).</p>		
"A129"	 <p>Chemical structure of compound A129: Similar to A128, but the benzene ring fused to the first nitrogen is substituted with a 2-(dimethylamino)propyl group (-O-CH2-CH2-CH2-N(CH3)2).</p>		
"A130"	 <p>Chemical structure of compound A130: Similar to A128, but the benzene ring fused to the first nitrogen is substituted with a propylamine group (-O-CH2-CH2-CH2-NH2).</p>		
"A131"	 <p>Chemical structure of compound A131: Similar to A129, but the benzene ring fused to the first nitrogen is substituted with a 2-(diethylamino)propyl group (-O-CH2-CH2-CH2-N(CH3)CH2CH3).</p>		

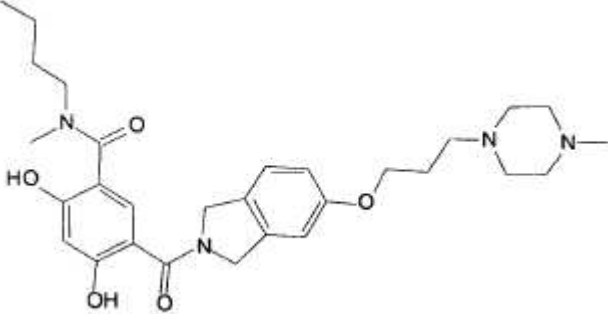
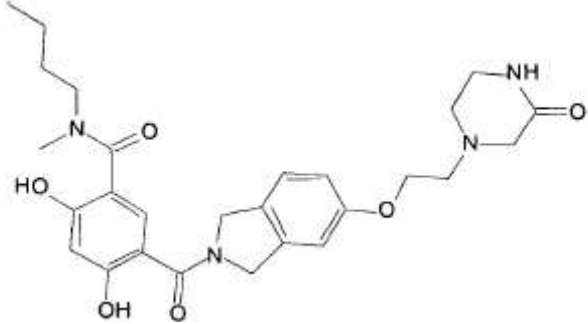
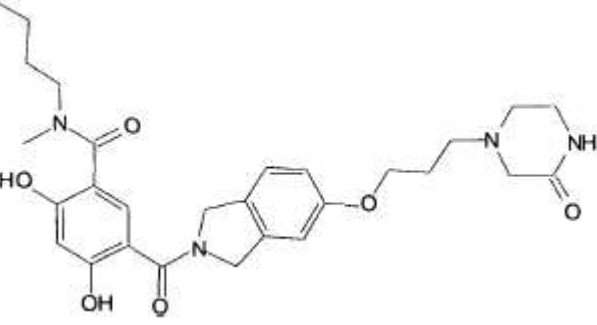
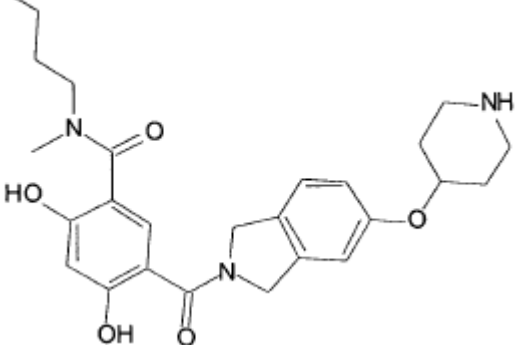
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A132"	 <p>Chemical structure of compound A132: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 3,4-dihydroxyphenyl group. The 5-position of the benzimidazole is linked via an ether bridge to a propyl chain, which is terminated by a diethylamino group. The 3-position of the benzimidazole is linked via a carbonyl group to a 2,4-dihydroxyphenyl group. The 4-position of this phenyl ring is substituted with a methylamino group, which is further linked via a methylene bridge to a furfuryl group.</p>		
"A133"	 <p>Chemical structure of compound A133: Similar to A132, but the diethylamino group is replaced by a pyrrolidine ring.</p>		
"A134"	 <p>Chemical structure of compound A134: Similar to A132, but the diethylamino group is replaced by a piperidine ring.</p>		
"A135"	 <p>Chemical structure of compound A135: Similar to A134, but the propyl chain is extended to a butyl chain.</p>		

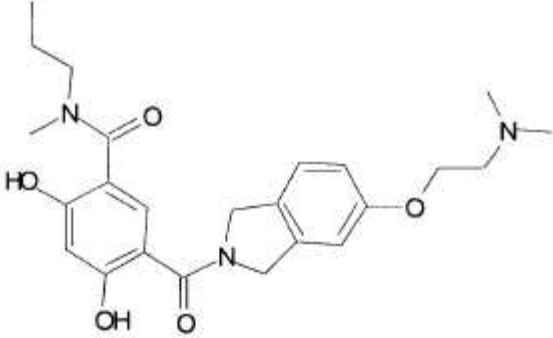
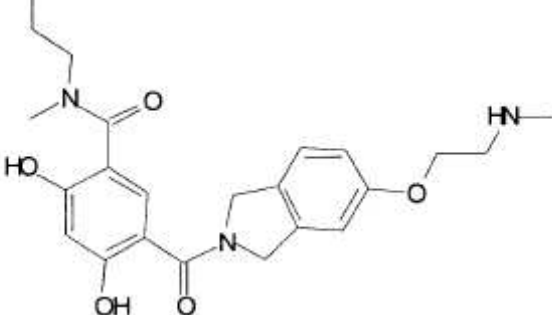
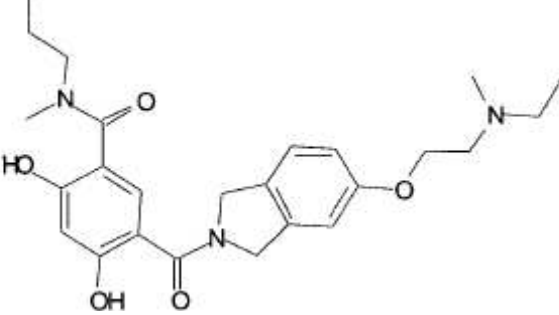
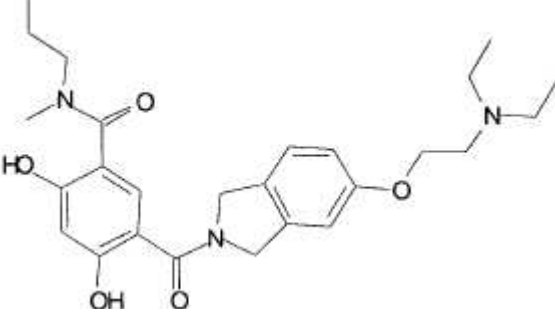
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A136"			
"A137"			
"A138"			
"A139"			

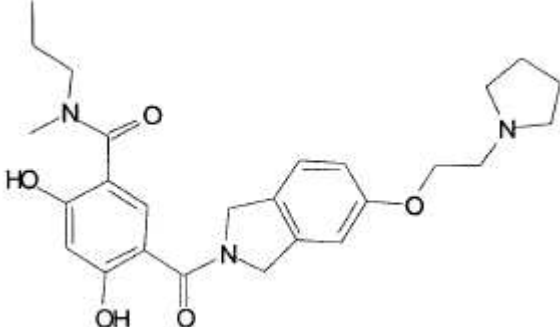
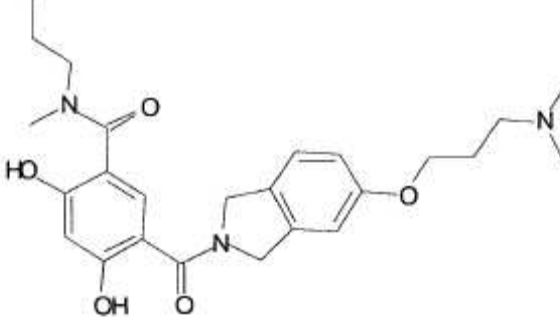
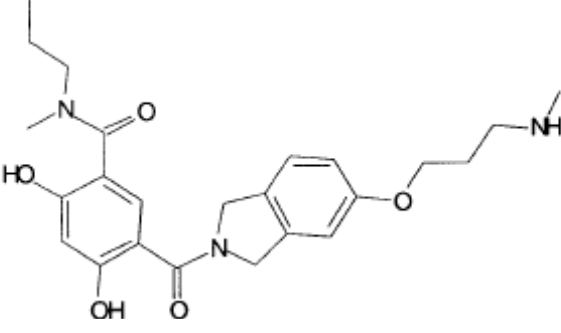
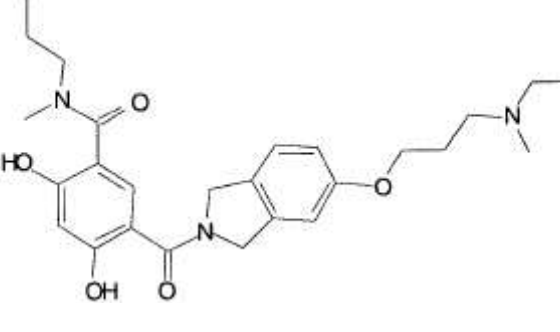
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A140"	 <p>Chemical structure of compound A140: A central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) and two carbonyl groups (C=O). One carbonyl group is attached to a nitrogen atom (N) which is part of a 5-membered ring system fused to a benzene ring. The other carbonyl group is attached to a nitrogen atom (N) which is part of a 5-membered ring system fused to a benzene ring. The nitrogen atom of the second 5-membered ring is connected via an oxygen atom (O) to a 3-carbon chain, which is further connected to a 6-membered ring containing a nitrogen atom (NH) and a carbonyl group (C=O).</p>		
"A141"	 <p>Chemical structure of compound A141: Similar to A140, but the 6-membered ring containing the nitrogen atom (NH) and carbonyl group (C=O) is connected to the 3-carbon chain via a 4-carbon chain instead of a 3-carbon chain.</p>		
"A142"	 <p>Chemical structure of compound A142: Similar to A140, but the 6-membered ring containing the nitrogen atom (NH) and carbonyl group (C=O) is connected to the 3-carbon chain via a 2-carbon chain.</p>		
"A143"	 <p>Chemical structure of compound A143: Similar to A140, but the 6-membered ring containing the nitrogen atom (NH) and carbonyl group (C=O) is connected to the 3-carbon chain via a 2-carbon chain, and the nitrogen atom (N) in the 6-membered ring is substituted with a methyl group (CH₃).</p>		

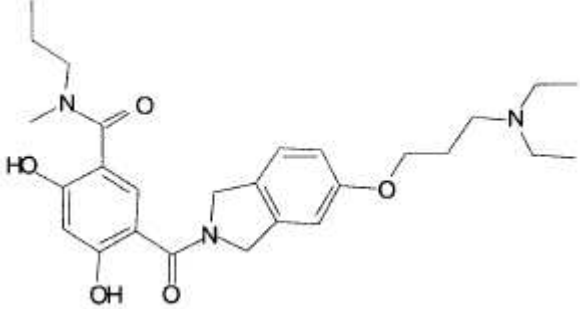
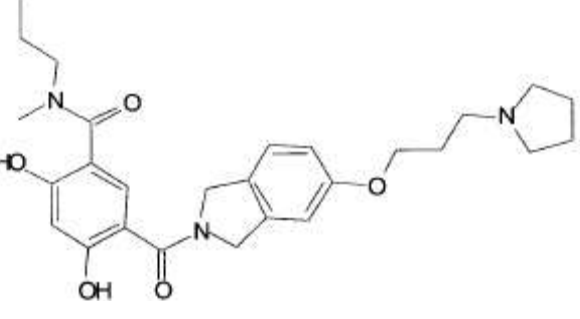
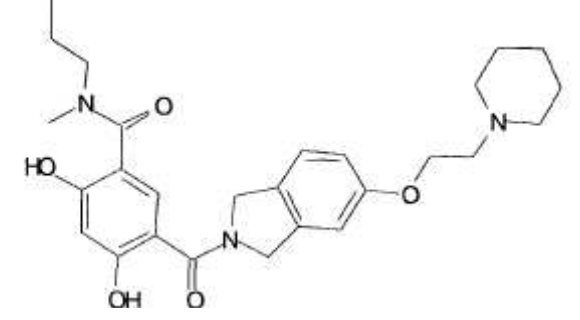
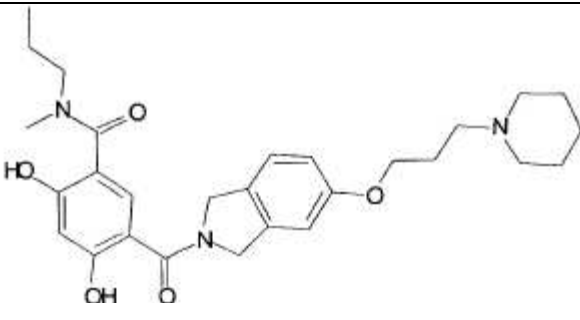
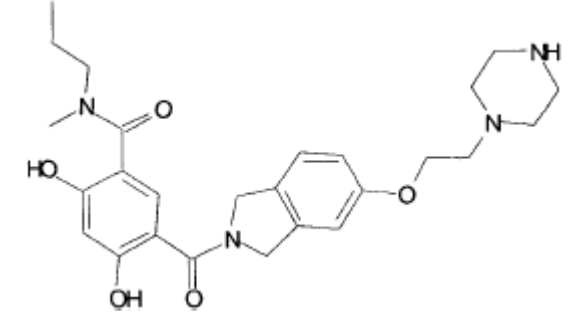
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A144"	 <p>Chemical structure of compound A144: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 3,4-dihydroxyphenyl group. The 3-position of the benzimidazole is linked via a methylene bridge to a benzene ring. This benzene ring is further substituted at the para position with a propyl chain ending in a diethylamino group. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a propyl chain ending in a methylamino group.</p>		
"A145"	 <p>Chemical structure of compound A145: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 3,4-dihydroxyphenyl group. The 3-position of the benzimidazole is linked via a methylene bridge to a benzene ring. This benzene ring is further substituted at the para position with a propyl chain ending in a pyrrolidine ring. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a propyl chain ending in a methylamino group.</p>		
"A146"	 <p>Chemical structure of compound A146: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 3,4-dihydroxyphenyl group. The 3-position of the benzimidazole is linked via a methylene bridge to a benzene ring. This benzene ring is further substituted at the para position with a propyl chain ending in a diethylamino group. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a propyl chain ending in a methylamino group.</p>		
"A147"	 <p>Chemical structure of compound A147: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 3,4-dihydroxyphenyl group. The 3-position of the benzimidazole is linked via a methylene bridge to a benzene ring. This benzene ring is further substituted at the para position with a propyl chain ending in a diethylamino group. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a propyl chain ending in a methylamino group.</p>		

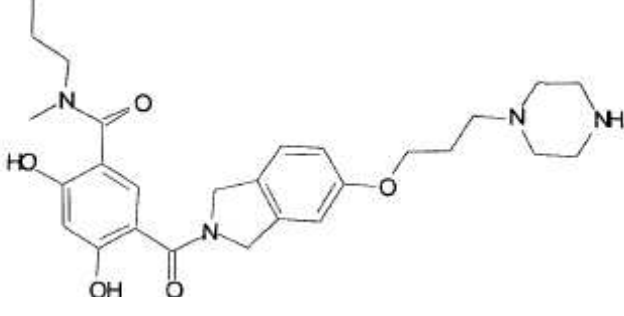
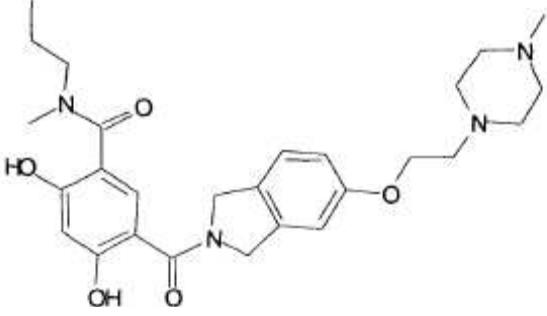
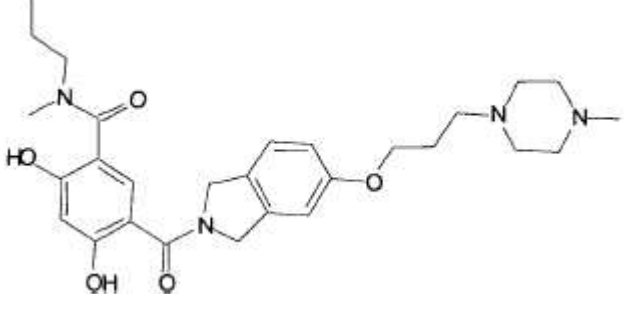
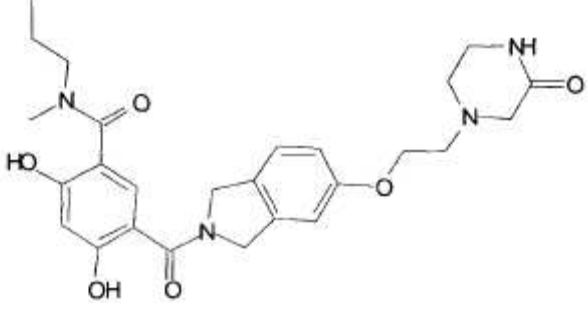
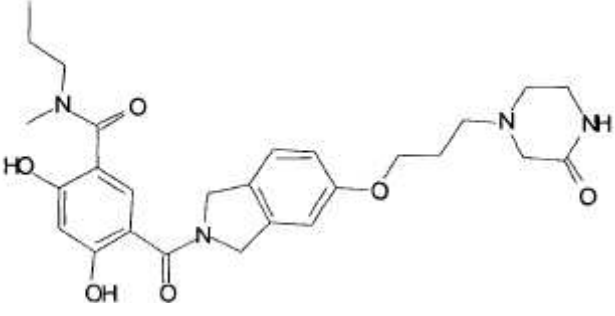
Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A148"	 <p>Chemical structure of compound A148: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 3,4-dihydroxyphenyl group. The 3-position of the phenyl ring is substituted with a (3-ethylbutyl)carbamoyl group. The 5-position of the benzimidazole ring is substituted with a propyl chain that is further substituted with a pyrrolidine ring.</p>		
"A149"	 <p>Chemical structure of compound A149: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 3,4-dihydroxyphenyl group. The 3-position of the phenyl ring is substituted with a (3-ethylbutyl)carbamoyl group. The 5-position of the benzimidazole ring is substituted with a propyl chain that is further substituted with a piperidine ring.</p>		
"A150"	 <p>Chemical structure of compound A150: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 3,4-dihydroxyphenyl group. The 3-position of the phenyl ring is substituted with a (3-ethylbutyl)carbamoyl group. The 5-position of the benzimidazole ring is substituted with a propyl chain that is further substituted with a piperazine ring.</p>		
"A151"	 <p>Chemical structure of compound A151: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 3,4-dihydroxyphenyl group. The 3-position of the phenyl ring is substituted with a (3-ethylbutyl)carbamoyl group. The 5-position of the benzimidazole ring is substituted with a propyl chain that is further substituted with a 1-methylpiperazine ring.</p>		

Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A152"			
"A153"			
"A154"			
"A155"			

Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A156"			
"A157"			
"A158"			
"A159"			

Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A160"			
"A161"			
"A162"			
"A163"			

Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A164"			
"A165"			
"A166"			
"A167"			
"A168"			

Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A169"			
"A170"			
"A171"			
"A172"			
"A173"			

Compuesto	Estructura y/o nombre	Rt [min]	M+H ⁺
"A174"			
"A175"			

Los siguientes ejemplos hacen referencia a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Viales para inyección

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

Ejemplo B: Supositorios

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

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución a partir de 1 g de un componente activo conforme a la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua doblemente destilada. Se regula a un pH de 6,8; se completa 1 litro y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Pomada

- 20 Se mezclan 500 mg de un componente activo conforme a la invención con 99,5 g de vaselina, en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

Una mezcla de 1 kg de componente activo, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 02 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio es comprimida del modo habitual para formar comprimidos, de manera que cada uno de los comprimidos contenga 10 mg de componente activo.

Ejemplo F: Grageas

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

Ejemplo G: Cápsulas

- 5 2 kg de componente activo son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg del componente activo.

Ejemplo H: Ampollas

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

Bibliografía complementaria:

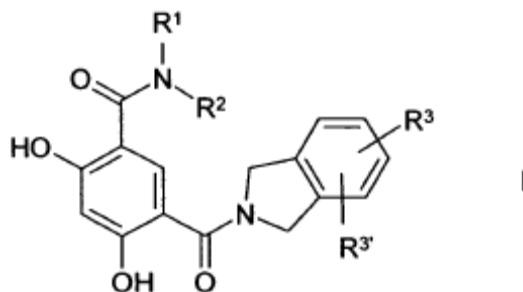
- Argon Y y Simen BB. 1999 "Grp94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties", *Semin. Cell Dev. Biol.*, Vol. 10, pp. 495-505.
- 15 Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src kinase p56lck", *Mol. Biol. Cell*, Vol. 11(5), pp. 1585-1595.
- Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino G. 2000 "Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo", *Brit. J. Pharmacol.*, Vol 131(1), pp. 13-16.
- 20 Carreras CW, Schirmer A, Zhong Z, Santi VS. 2003 "Filter binding assay for the geldanamycin-heat shock protein 90 interaction", *Analytical Biochem.*, Vol 317, pp 40-46.
- Chen C-F, Chen Y, Dai KD, Chen P-L, Riley DJ y Lee W-H. 1996 "A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 16, pp. 4691-4699.
- 25 Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino L y Rosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells", *Chem. Biol.*, Vol. 8, pp. 289-299.
- Chiosis G, Lucas B, Shtil A, Huezos H, Rosen N 2002 "Development of a purine-scaffold novel class of HSP90 binders that inhibit the proliferation of cancer cells and induce the degradation of her2 tyrosine kinase". *Bioorganic Med. Chem.*, Vol 10, pp 3555-3564.
- 30 Conroy SE y Latchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", *Brit. J. Cancer*, Vol. 74, pp. 717-721.
- Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB y Toft DO. 2000 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", *J. Biol. Chem.*, Vol. 5, pp. 3305 -3312.
- 35 Fuller W, Cuthbert AW. 2000 "Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilizes delta F508 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275(48), pp. 37462-37468.
- Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D y Weber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 9, pp. 2615-2626.
- 40 Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C y Roy-Burman P. 2000 "A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma", *Am. J. Pathol.*, Vol. 156, pp. 857-864.
- Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P y Clarke PA. 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", *Cancer Res.*, Vol. 61, pp. 4003-4009.

- Hur E, Kim H-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-O, Park H. 2002 "Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1 α /aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol", *Mol. Pharmacol.*, Vol 62(5), pp. 975-982.
- 5 Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC y Luqmani YA. 1992 "Clinical Jolly C y Morimoto RI. 2000 "Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 92, pp. 1564-1572.
- Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A and Monden M. 1999 "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", *Cancer*, Vol. 85, pp. 1649-1657.
- 10 Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA, y Harrap KR. 1993 "Preclinical antitumor evaluation of bisacetalo-amino-dichloro-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", *Cancer Research*, Vol. 53, pp. 2581 - 2586.
- Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG y Workman P. 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino,17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 91, pp. 1940-1949.
- 15 Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosumi M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 "A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts", *Jap. J. Cancer Res.*, Vol. 92(12), 1342-1351.
- 20 Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S and Bepple T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of src-transformed fibroblasts", *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, Vol. 56, pp. 538-539.
- Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MT y Goubin G. 1991 "Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJE24 Harvey-ras oncogene", *Oncogene*, Vol. 6, pp. 1125-1132.
- 25 Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M y Neckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275, pp. 37181-37186.
- Marcu MG, Schulte TW y Neckers L. 2000b "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 92, pp. 242-248.
- 30 Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB y Sager R. 2000 "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", *Cancer Res.*, Vol. 60, pp. 2232-2238.
- Neckers L, Schulte TW and Momnaugh E. 1999 "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", *Invest. New Drugs*, Vol. 17, pp. 361-373.
- 35 Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A y Rodman L. 1997 "Comparison of geldanamycin (NSC-122750) and 17-allylamino-geldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, Vol. 38, pp. 308.
- Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1998 "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", *EMBO J.*, Vol. 17, pp. 4829-4836.
- 40 Pratt WB. 1997 "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 37, pp. 297-326. Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1997 "Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", *Cell*, Vol. 90, pp. 65-75.
- 45 Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW y Pearl LH. 2000 "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular "clamp" via transient dimerization of the N-terminal domains", *EMBO J.*, Vol. 19, pp. 4383-4392.

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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde

5 R¹ representa A,

R² representa A, (CH₂)_nAr o (CH₂)_nHet,

R¹ y R², junto con el átomo de N al que están unidos, representan isoindolilo,

R³ representa Hal, OH, CN, NO₂, C(O)H, NH₂, COOH, COOA, C=CH, C≡C-CH₂OH, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, NHCONH₂, X-A, X-(CH₂)_nAr o X-(CH₂)_nHet, en donde X representa:

10 un enlace -O-, -CO-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)NA', -S-, -SO-, SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂NA'-, -NH-, -NA'-, -NHSO₂-, -NA'SO₂-, -NHCO-, -NA'CO-, -NHCONH- o -NA'CONH-,

R^{3'} representa H, A, Hal, OA o CN,

A, A', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno, dos o tres grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO₂, CO, NH, NR⁵ y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o R⁴,

o

cicloalquilo con 3-7 átomos de C,

20 A y A', junto con el átomo de N al que están unidos, representan también un heterociclo monocíclico saturado no sustituido o mono-, di-, o tri- sustituido por Hal, A, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA y/o =O (oxígeno de carbonilo), el cual puede contener además de 1 a 3 átomos de N, O y/o de S,

R⁴ representa COOR⁶, CN, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NHCOR⁶, NHCOOR⁶, NR⁶CONR⁶R⁷ u OR⁶,

25 R⁵ representa cicloalquilo con 3-7 átomos de C, cicloalquilalquilenilo con 4-10 átomos de C, Alk o alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde uno, dos o tres grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por O, CO, S, SO, SO₂, NH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

R⁶, R⁷, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o alquilo con 1-5 átomos de C, en donde 1-3 grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por O, CO, S, SO, SO₂, NH, NMe ó NEt y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

30 R⁶ y R⁷, de forma conjunta representan también una cadena de alquilenilo con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, en donde 1-3 átomos de C no contiguos pueden ser reemplazados por O, CO, S, SO, SO₂, NH, NR⁵, NCOR⁵ o NCOOR⁵,

Alk representa alquenilo con 2-6 átomos de C,

Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituido por Hal, A, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}'$, $(\text{CH}_2)_n\text{Het}'$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, NO_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$, NR^5R^6 , CONR^6R^7 , CONR^5R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, NR^6COR^7 , $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$ y/o $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$,

5 Ar' representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, tri-sustituido por Hal, A, CN, fenilo, OA, OH, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, NO_2 , NR^6R^7 , NR^5R^6 , CONR^6R^7 , CONR^5R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, NR^6COR^7 , $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$ y/o $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$,

Het representa un heterociclo mono- o binuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, CN, Ar', Het', OA, OH, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, NO_2 , NR^6R^7 , NR^5R^6 , CONR^6R^7 , CONR^5R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, NR^6COR^7 , $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, =S, =NR⁸, =NR⁸R⁴ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

10 Het' representa un heterociclo mono- o binuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por A, CN, Ar', OA, OH, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, NO_2 , NR^6R^7 , NR^5R^6 , CONR^6R^7 , CONR^5R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, NR^6COR^7 , $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, =S, =NR⁸, =NR⁸R⁴ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

R⁸ representa H o A,

15 Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 0, 1 ó 2,

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

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

20 2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde

R¹ representa alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C,

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

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

25 R³ representa Hal, OH, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONAA', C=CH, C≡C-CH₂OH, X-A, X-(CH₂)_nAr o X-(CH₂)_nHet, en donde X representa: un enlace u -O-,

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

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

30 R³ representa H,

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

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

35 A, A', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o por R⁴,

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

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

40 R⁴ representa COOR⁶, CN, CONR⁶R⁷, OR⁶ o NR⁶R⁷,

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

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

5 R^6 , R^7 , respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o alquilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de C,

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

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

Ar representa fenilo,

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

9. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-8, en donde

Het representa un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

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

10. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-9, en donde

Het representa piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, morfolinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo no sustituido o mono-, di- o tri sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

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

11. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-10, en donde

R^1 representa alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C,

R^2 representa A, $(CH_2)_nAr$ o $(CH_2)_nHet$,

25 R^1 y R^2 , junto con el átomo de N al que están unidos, representan isoindolilo,

R^3 representa Hal, OH, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONAA', C=CH, C≡C-CH₂OH, X-A, X-(CH₂)_nAr o X-(CH₂)_nHet, en donde X representa: un enlace u -O-,

R^3 representa H,

30 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o por R^4 ,

R^4 representa COOR⁶, CN, CONR⁶R⁷, OR⁶ o NR⁶R⁷,

R^6 , R^7 , respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o alquilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de C,

35 Ar representa fenilo,

Het representa un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal representa F, Cl, Br o I,

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

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

12. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-11, en donde

5 R¹ representa alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C,

R² representa A, (CH₂)_nAr o (CH₂)_nHet,

R¹ y R², junto con el átomo de N al que están unidos, representan isoindolilo,

R³ representa Hal, OH, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONAA', C=CH, C=C-CH₂OH, X-A, X-(CH₂)_nAr o X-(CH₂)_nHet, en donde X representa: un enlace u -O-,

10 R³ representa H,

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o por R⁴,

R⁴ representa COOR⁶, CN, CONR⁶R⁷, OR⁶ o NR⁶R⁷,

15 R⁶, R⁷, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o alquilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de C,

Ar representa fenilo,

Het representa piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, morfolinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo no sustituido o mono-, di- o tri sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

20 Hal representa F, Cl, Br o I,

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

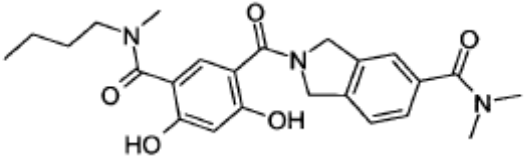
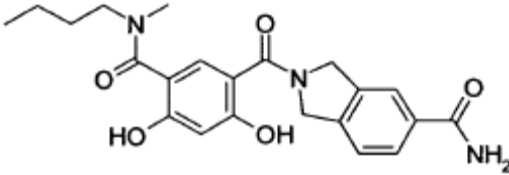
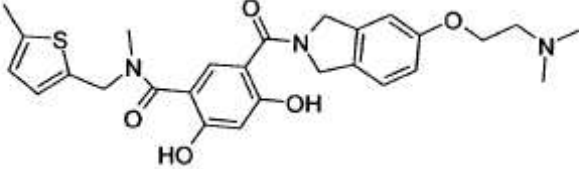
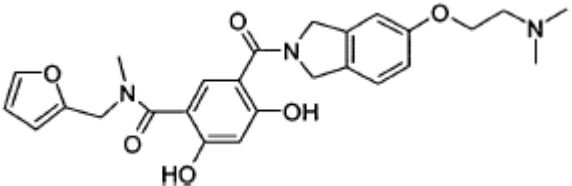
así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

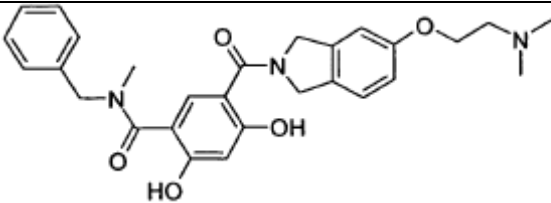
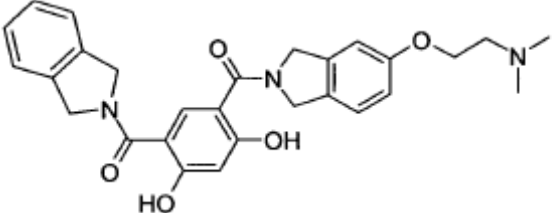
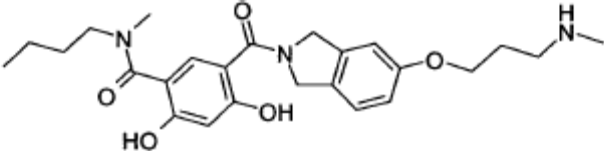
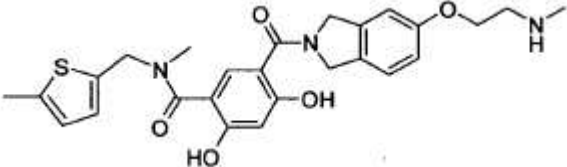
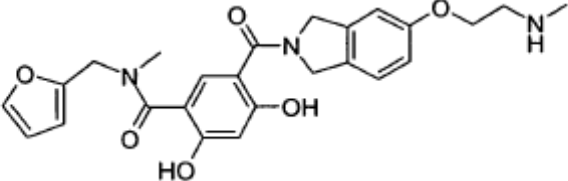
13. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura
"A1"	N-butil-2,4-dihidroxi-5-(5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-N-metil-benzamida
"A3"	N-butil-5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metilbenzamida
"A4"	N-butil-5-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil]-N-metil-benzamida
"A5"	N-butil-5-[5-(3-ciano-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-N-metil-benzamida
"A6"	N-butil-N-metil-5-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-benzamida
"A7"	N-butil-N-metil-5-[5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-benzamida
"A8"	N-butil-N-metil-5-[5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-benzamida

ES 2 532 853 T3

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura
"A9"	N-butil-5-[5-(2-hidroxi-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metilbenzamida
"A11"	N-butil-5-(5-carbamoilmetoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-N-metil-benzamida
"A12"	N-butil-5-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil]-N-metil-benzamida
"A13"	N-butil-5-[5-(3-ciano-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-N-metil-benzamida
"A14"	N-butil-5-[5-(2-metilamino-etoxi)-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metilbenzamida
"A15"	N-butil-N-metil-5-[5-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-benzamida
"A17"	2-[5-(butil-metil-carbamoil)-2,4-dihidroxi-benzoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxilato de metilo
"A18"	2-[5-(butil-metil-carbamoil)-2,4-dihidroxi-benzoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxamida
"A19"	2-[5-(butil-metil-carbamoil)-2,4-dihidroxi-benzoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ácido carboxílico
"A20"	N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-(5-piperazin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-benzamida
"A21"	N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-benzamida
"A22"	N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-(5-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-benzamida
"A23"	N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-[5-(3-oxo-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-benzamida
"A24"	N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-[5-(2-oxo-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-benzamida
"A25"	N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-(5-fenil-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil)-benzamida
"A26"	N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-(5-piridin-3-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-benzamida
"A27"	(E)-3-{2-[5-(butil-metil-carbamoil)-2,4-dihidroxi-benzoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-acrilato de metilo
"A28"	3-{2-[5-(butil-metil-carbamoil)-2,4-dihidroxi-benzoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-ácido propiónico
"A29"	N-butil-5-[5-(2-carbamoil-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metilbenzamida
"A30"	N-butil-5-(5-etinil-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-2,4-dihidroxi-N-metil-benzamida
"A31"	N-butil-2,4-dihidroxi-5-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-N-metilbenzamida
"A32"	N-butil-5-(5-carbamoilmetoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-2,4-dihidroxi-N-metilbenzamida
"A33"	N-butil-5-[5-(3-ciano-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metilbenzamida
"A34"	N-butil-2,4-dihidroxi-5-[5-(2-hidroxi-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-N-metilbenzamida
"A35"	N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-[5-(2-metilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-benzamida

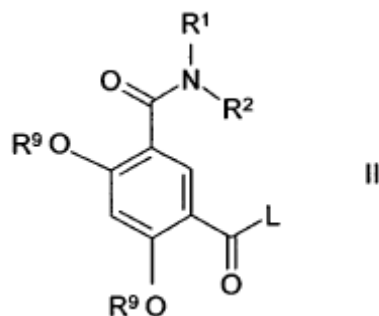
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura
"A36"	N-butil-5-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-Nmetil- benzamida
"A37"	N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2- carbonil]- benzamida
"A38"	N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-(5-fenil-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil)-benzamida
"A39"	2-[5-(butil-metil-carbamoil)-2,4-dihidroxi-benzoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxilato de metilo
"A40"	N-butil-5-{5-[2-(etil-metil-amino)-etoxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil}-2,4-dihidroxi-Nmetil- benzamida
"A41"	 <p data-bbox="443 936 1380 969">2-[5-(butil-metil-carbamoil)-2,4-dihidroxi-benzoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxamida</p>
"A42"	
"A43"	 <p data-bbox="383 1417 1444 1473">5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-N-metil-N-(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-benzamida</p>
"A44"	 <p data-bbox="391 1724 1428 1780">5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-N-furan-2-ilmetil-2,4- dihidroxi-N-metil- benzamida</p>

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura
"A45"	 <p data-bbox="379 622 1441 651">N-bencil-5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidroisoindol-2-carbonil]-2,4-dihidroxi-Nmetil- benzamida</p>
"A46"	 <p data-bbox="379 936 1441 992">[5-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-2,4-dihidroxi-fenil]-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidroisoindol-2-il]-metanona</p>
"A47"	 <p data-bbox="379 1211 1441 1240">N-butil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-[5-(3-metilamino-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-benzamida</p>
"A48"	 <p data-bbox="395 1469 1425 1525">2,4-dihidroxi-N-metil-5-[5-(2-metilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-N-(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-benzamida</p>
"A49"	 <p data-bbox="405 1783 1415 1839">N-furan-2-ilmetil-2,4-dihidroxi-N-metil-5-[5-(2-metilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil]-benzamida</p>

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

- 5 14. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-13, así como sus solvatos, sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

un compuesto de la fórmula II



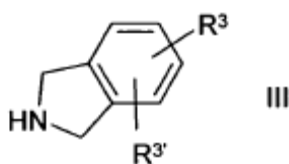
en donde

R¹ y R² representan lo indicado en la reivindicación 1,

5 R⁹ representa bencilo,

y L representa F, Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado de forma reaccionable,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



en donde

10 R³ y R^{3'} representan lo indicado en la reivindicación 1,

y seguidamente los grupos bencilo son disociados,

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

15 15. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según las reivindicaciones 1-13, y/o sus solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes.

16. Utilización de compuestos según las reivindicaciones 1-13, así como de sus solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la HSP90 desempeñan un papel fundamental.

20 17. Utilización según la reivindicación 16 de compuestos según la reivindicaciones 1-13, así como de sus solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades tumorales, enfermedades virales, para la inmunosupresión en caso de trasplantes, enfermedades inducidas por inflamación, fibrosis quística, enfermedades asociadas a la angiogénesis, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, isquemia, enfermedades fibrogenéticas,

para estimular la regeneración nerviosa,

para inhibir el crecimiento del cáncer, de células tumorales y de metástasis tumoral,

para la protección de las células normales contra la toxicidad causada por quimioterapia,

para el tratamiento de enfermedades en las cuales el factor causal principal es el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación.

5 18. Utilización según la reivindicación 17, donde las enfermedades tumorales son fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfagiosarcoma, linfagioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma espino-celular, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del tracto biliar, corioncarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de las cadenas pesadas.

15 19. Utilización según la reivindicación 17, donde el patógeno viral de las enfermedades virales es seleccionado del grupo compuesto por hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis C, influenza, varicela, adenovirus, herpes tipo simple I (HSV-I), herpes tipo simple II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, echovirus, rotavirus, virus sincitial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, echinovirus, arbovirus, hantavirus, virus de Coxsackie, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubeola, poliovirus, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II).

20 20. Utilización según la reivindicación 17, donde las enfermedades inducidas por inflamación son artritis reumatoidea, sepsis, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal.

25 21. Utilización según la reivindicación 17, donde las enfermedades asociadas a la angiogénesis son retinopatía diabética, hemangiomas, angiogénesis endometrial y tumoral.

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

30 23. Utilización según la reivindicación 17, donde las enfermedades en las cuales el factor causal principal es el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación son la tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer.

24. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según las reivindicaciones 1-13 y/o sus solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

25. Conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de

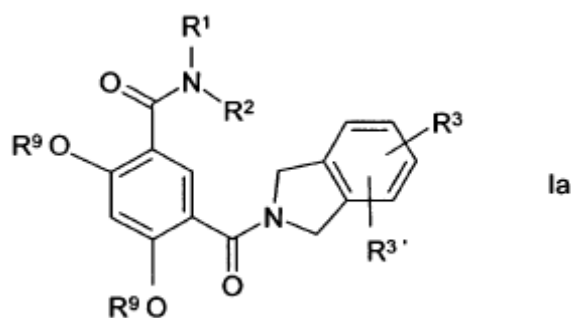
35 (a) una cantidad efectiva de un compuesto según las reivindicaciones 1-13 y/o de sus solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción,

y

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

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

40 26. Compuestos intermedios de la fórmula la,



en donde

R¹ representa A,

R² representa A, (CH₂)_nAr o (CH₂)_nHet,

5 R¹ y R², junto con el átomo de N al que están unidos, representan isoindolilo,

R³ representa Hal, OH, CN, NO₂, C(O)H, NH₂, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA', C≡CH, C≡C-CH₂OH, CONH₂, SO₂NH₂, NHCONH₂, X-A, X-(CH₂)_nAr o X-(CH₂)_nHet, en donde X representa:

un enlace -O-, -CO-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)NA', -S-, -SO-, SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂NA'-, -NH-, -NA'-, -NHSO₂-, -NA'SO₂-, -NHCO-, -NA'CO-, -NHCONH- o -NA'CONH-,

10 R^{3'} representa H, A, Hal, OA o CN,

A, A', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno, dos o tres grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO₂, CO, NH, NR⁵ y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o R⁴, o cicloalquilo con 3-7 átomos de C,

15 A y A', junto con el átomo de N al que están unidos, representan también un heterociclo monocíclico saturado no sustituido o mono-, di-, o tri- sustituido por Hal, A, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA y/o =O (oxígeno de carbonilo), el cual puede contener además de 1 a 3 átomos de N, O y/o de S,

R⁴ representa COOR⁶, CN, CONR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NHCOR⁶, NHCOOR⁶, NR⁶CONR⁶R⁷ u OR⁶,

20 R⁵ representa cicloalquilo con 3-7 átomos de C, cicloalquilalquilenos con 4-10 átomos de C, Alk o alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde uno, dos o tres grupos CH₂ o CH pueden ser reemplazados por O, CO, S, SO, SO₂, NH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

R⁶, R⁷, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o alquilo con 1-5 átomos de C, en donde 1-3 grupos CH₂ o CH pueden ser reemplazados por O, CO, S, SO, SO₂, NH, NMe ó NEt y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

25 R⁶ y R⁷, de forma conjunta representan también una cadena de alquilenos con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, en donde 1-3 átomos de C pueden ser reemplazados por O, CO, S, SO, SO₂, NH, NR⁵, NCOR⁵ o NCOOR⁵,

Alk representa alqueno con 2-6 átomos de C,

30 Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituido por Hal, A, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nAr', (CH₂)_nHet', (CH₂)_nOA, (CH₂)_nOH, S(O)_mA, NO₂, (CH₂)_nNR⁶R⁷, NR⁵R⁶, CONR⁶R⁷, CONR⁵R⁶, SO₂NR⁶R⁷, SO₂NR⁵R⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷ y/o NR⁶SO₂R⁷,

Ar' representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, tri-sustituido por Hal, A, CN, fenilo, OA, OH, S(O)_mA, NO₂, NR⁵R⁶, NR⁵R⁶, CONR⁶R⁷, CONR⁵R⁶, SO₂NR⁶R⁷, SO₂NR⁵R⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷ y/o NR⁶SO₂R⁷,

Het representa un heterociclo mono- o binuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, CN, Ar', Het', OA, OH, S(O)_mA, NO₂, NR⁶R⁷,

NR^5R^6 , CONR^6R^7 , CONR^5R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, NR^6COR^7 , $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, =S, =NR⁸, =NR⁸R⁴ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Het' representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear o binuclear con 1 a 4 átomos de N,

5 O- y/o S, el cual es no sustituido o puede ser mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, CN, Ar', OA, OH, S(O)_mA, NO₂, NR^6R^7 , NR^5R^6 , CONR^6R^7 , CONR^5R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, NR^6COR^7 , $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, =S, =NR⁸, =NR⁸R⁴ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

R⁸ representa H o A,

R⁹ representa bencilo,

Hal representa F, Cl, Br o I,

10 m representa 0, 1 ó 2,

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4.

27. Compuestos intermedios según la reivindicación 26,

en donde

R¹ representa alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C,

15 R² representa A, (CH₂)_nAr o (CH₂)_nHet,

R¹ y R², junto con el átomo de N al que están unidos, representan isoindolilo,

R³ representa Hal, OH, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONAA', C≡CH, C≡C-CH₂OH, X-A, X-(CH₂)_nAr o X-(CH₂)_nHet, en donde X representa:

un enlace u -O-,

20 R³ representa H,

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ o CH no contiguos pueden ser reemplazados por grupos -CH=CH y/o también 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl, Br y/o por R⁴,

R⁴ representa COOR⁶, CN, CONR⁶R⁷ o NR⁶R⁷,

25 R⁶, R⁷, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o alquilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de C,

R⁹ representa bencilo,

Ar representa fenilo,

30 Het representa un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

28. Compuestos intermedios según la reivindicación 26 ó 27,

en donde

35 Het representa piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, morfolinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo no sustituido o mono-, di- o tri sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.